



**HAL**  
open science

# Étude des taux de glicentine dans une population de patients obèses avant et après chirurgie bariatrique

Juliette Raffort

► **To cite this version:**

Juliette Raffort. Étude des taux de glicentine dans une population de patients obèses avant et après chirurgie bariatrique . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01400049

**HAL Id: dumas-01400049**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01400049v1>**

Submitted on 21 Nov 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UFR Médecine**  
**Université Nice Sophia-Antipolis**

Thèse Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

*Présentée et soutenue publiquement le 19 Septembre 2016 par*

**Juliette RAFFORT, née le 17 Mars 1989**

**Etude des taux de glicémine dans une population de patients obèses avant et après  
chirurgie bariatrique**

**Jury de thèse :**

Président : Mme le Professeur Giulia CHINETTI

Assesseurs : M. le Professeur Patrick BAQUE

M. le Professeur Patrick FENICHEL

Mme le Docteur Pascale BAYER

Directeur de thèse : Mme le Docteur Patricia PANAIÀ-FERRARI





UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Vice-Doyen</b>	M. BOILEAU Pascal
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Annelise
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel	LE FICHOUX Yves
M. BATT Michel	Mme LEBRETON Elisabeth
M. BLAIVE Bruno	M. LOUBIERE Robert
M. BOQUET Patrice	M. MARIANI Roger
M. BOURGEON André	M. MASSEYEFF René
M. BOUTTÉ Patrick	M. MATTEI Mathieu
M. BRUNETON Jean-Noël	M. MOUIEL Jean
Mme BUSSIERE Françoise	Mme MYQUEL Martine
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. OLLIER Amédée
M. CHATEL Marcel	M. ORTONNE Jean-Paul
M. COUSSEMENT Alain	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DARCOURT Guy	M. SCHNEIDER Maurice
M. DELLAMONICA Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. DELMONT Jean	M. TOUBOL Jacques
M. DEMARD François	M. TRAN Dinh Khiem
M. DOLISI Claude	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FRANCO Alain	M. ZIEGLER Gérard
M. FREYCHET Pierre	
M. GÉRARD Jean-Pierre	
M. GILLET Jean-Yves	
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTER Michel	
M. INGLESAKIS Jean-André	
M. LAMBERT Jean-Claude	
M. LAZDUNSKI Michel	
M. LEFEBVRE Jean-Claude	
M. LE BAS Pierre	
M.	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

## PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

## PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M.	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

## **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique



## SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS</b> .....	1
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>1.1- Hormones gastro-intestinales</b> .....	2
1.1-a. Principales hormones gastro-intestinales	
1.1-b. Hormones dérivées du proglucagon	
<b>1.2- Glicentine</b> .....	8
1.2-a. Structure	
1.2-b. Rôles	
1.2-c. Variations physiopathologiques chez l'homme	
<b>1.3- Intérêt des hormones gastro-intestinales dans le cadre de l'obésité</b> .....	11
1.3-a. Définition de l'obésité	
1.3-b. Epidémiologie de l'obésité	
1.3-c. Etiologies de l'obésité	
1.3-d. Traitement de l'obésité	
1.4-e. Hormones gastro-intestinales et chirurgie bariatrique	
<b>1.4- Objectifs</b> .....	16
<b>2. MATERIEL ET METHODES</b> .....	17
<b>2.1- Population</b> .....	17
<b>2.2- Analyses biochimiques</b> .....	17
<b>2.3- Analyse statistique</b> .....	19
<b>3. RESULTATS</b> .....	20
<b>3.1- Les patients ayant une obésité sévère ou morbide présentent des taux de glicentine diminués</b> .....	20
3.1-a. Résumé du premier article	
3.1-b. Premier article: "Serum glicentin level is decreased in patients with severe and morbid obesity"	
<b>3.2- La chirurgie bariatrique restaure partiellement les taux de glicentine</b> .....	35
3.2-a. Résumé du deuxième article	
3.2-b. Deuxième article : "Fasting circulating glicentin increases after bariatric surgery"	
<b>4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	62
<b>5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	65
<b>6. RESUME ET MOTS CLES</b> .....	73

## **ABBREVIATIONS**

CCK:	Cholecystokinin
GIP:	Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP-1:	Glucagon Like Peptide 1
GLP-2:	Glucagon Like Peptide 2
GRPP:	Glicentin Related Peptide
HDL:	High Density Lipoprotein
HOMA-IR:	Homeostasis model assessment for insulin resistance
IMC:	Indice de Masse Corporelle
IP-1:	Intervening Peptide-1
LDL:	Low Density Lipoprotein
MPF:	Major Proglucagon Fragment
PP:	Pancreatic Peptide
PYY:	Peptide YY

# **1. INTRODUCTION**

## **1.1- Hormones gastro-intestinales**

### **1.1-a. Principales hormones gastro-intestinales**

Depuis leur découverte dès le début du XXe siècle, les hormones gastro-intestinales ont révolutionné les connaissances de la physiologie de l'appareil digestif et des mécanismes de régulation du métabolisme. De nombreuses hormones ont été identifiées comme étant produites par le tractus digestif, qu'il s'agisse de l'estomac, de l'intestin grêle, du colon ou encore du pancréas (Holst 1997, Murphy and Bloom 2006, Baggio and Drucker 2007, Holst 2013, Irwin and Flatt 2013, Sala et al. 2014). Ces hormones jouent un rôle clé dans de nombreux processus physiologiques. En effet, certaines comme la ghréline, la Pancreatic Peptide (PP), l'amyline, la cholecystokinine (CCK), le peptide YY (PYY), le Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) et l'oxyntomoduline sont impliquées dans le contrôle de l'appétit. D'autres interviennent dans la régulation du métabolisme glucidique, telles que l'insuline, le glucagon, le miniglucagon, la ghréline, l'amyline, le GLP-1, le Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) et l'oxyntomoduline. Enfin, certaines hormones participent à la régulation de la motilité, de la trophicité ou des sécrétions digestives, comme la gastrine, la somatostatine, l'amyline, la CCK, le PYY, le GIP, le GLP-1, le Glucagon Like Peptide 2 (GLP-2) et l'oxyntomoduline. Les principales hormones gastro-intestinales identifiées à ce jour, ainsi que leurs rôles et leurs origines sont résumés dans le tableau 1.

Production		Hormones	Rôles principaux	Références
Organes	Cellules			
Estomac	<b>Cellules A, X (Estomac, intestin)</b>	Ghréline	- Régulation de l'appétit: effet orexigène - Régulation du métabolisme glucidique: stimule la sécrétion de glucagon, inhibe la sécrétion d'insuline, diminue la sensibilité à l'insuline	Sala et al. 2014, Tan et al.2013, Murphy et al. 2006
	Cellules G	Gastrine	-Stimulation de la sécrétion d'acide gastrique	Schubert 2014
Pancréas	Cellules delta (Estomac, pancréas, intestin)	Somatostatine	-Inhibition de la sécrétion d'acide gastrique	Schubert 2014
	Cellules PP	Pancreatic Peptide (PP)	- Régulation de l'appétit: effet anorexigène	Tan et al. 2013
	Cellules alpha	Glucagon	- Régulation du métabolisme glucidique: hormone hyperglycémisante	Bataille 2007
	Cellules alpha	Miniglucagon	- Effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline	Bataille et al. 2014
	Cellules bêta	Amyline	-Régulation de l'appétit: effet anorexigène -Régulation du métabolisme glucidique: diminue la sécrétion post-prandiale de glucagon -Diminue la vidange gastrique	Hage et al. 2012
Cellules bêta	Insuline	- Régulation du métabolisme glucidique: hormone hypoglycémisante	Hage et al. 2012	
Intestin grêle, colon, rectum	Cellules I (duodénum, jéjunum)	Cholecystokinine (CCK)	- Régulation de l'appétit - Régulation du métabolisme glucidique: stimule la sécrétion d'insuline, et de glucagon, stimule la prolifération des cellules bêta - Régulation des sécrétions pancréatiques et d'acide gastrique et des contractions vésiculaires	Sala et al. 2014, Murphy et al. 2006
	Cellules L (iléon, colon, rectum)	Peptide YY (PYY)	- Régulation de la motilité gastro-intestinale - Régulation des sécrétions gastriques et pancréatiques exocrines - Régulation de l'appétit: effet anorexigène - Améliore la sensibilité à l'insuline	Holst 2013, Sala et al. 2014
	Cellules K (duodénum, jéjunum)	Gastric Inhibitory Polypeptide - Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)	-Effet incrétine: stimule la sécrétion d'insuline -Régulation de la sécrétion d'acide gastrique	Sala et al. 2014, Bataille et al. 2014
	Cellules I.	Glucagon Like Peptide 1 (GLP1)	- Effet incrétine: stimule la sécrétion d'insuline - Inhibe la sécrétion de glucagon - Améliore la sensibilité à l'insuline - Régulation de l'appétit: diminue la prise alimentaire - Action sur la motilité gastrique: ralentit la vidange gastrique	Sala et al.2014, Bataille et al. 2014, Baggio et al. 2007, Sinclair et al. 2005, Murphy et al. 2006
	Cellules L	Glucagon Like Peptide 2 (GLP2)	- Régulation de la prolifération et de l'apoptose des cellules de la muqueuse intestinale	Sala et al. 2014, Sinclair et al. 2005, Murphy et al. 2006
	Cellules L	Oxyntomoduline	- Diminue la sécrétion d'acide gastrique - Régulation de l'appétit: effet anorexigène - Régulation du métabolisme glucidique: stimule la sécrétion d'insuline, inhibe l'apoptose des cellules bêta	Holst 2013, Sala et al. 2014, Murphy et al. 2006

**Tableau 1 : Origine et rôle des principales hormones gastro-intestinales**

De façon intéressante, certaines hormones gastro-intestinales ayant des propriétés biologiques bien distinctes dérivent d'un précurseur commun. Les hormones dérivées du proglucagon en sont un exemple caractéristique.

### **1.1-b. Hormones dérivées du proglucagon**

- Biogénèse des hormones dérivées du proglucagon

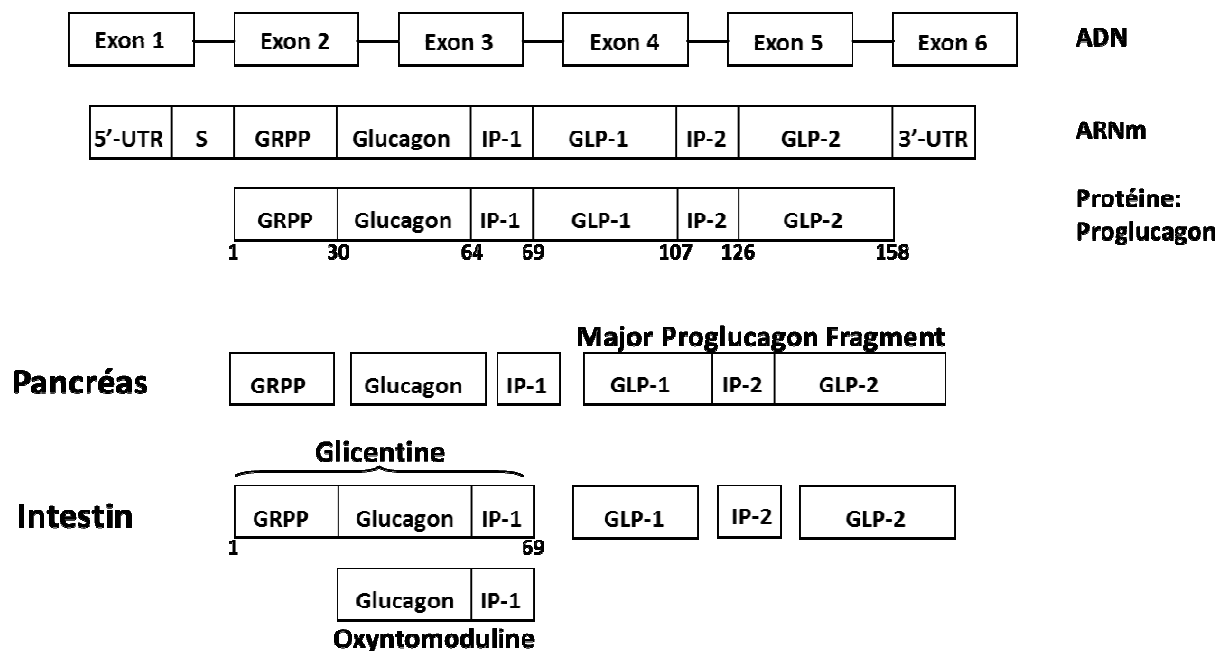
Le gène du proglucagon est exprimé principalement au niveau des cellules alpha du pancréas endocrine et dans les cellules L intestinales (Holst 1997, Baggio and Drucker 2007). Ce gène est situé sur le chromosome 2 et est composé de 6 exons et de 5 introns (figure 1). La transcription aboutit à un ARN messenger (ARNm), qui après traduction permet la synthèse du proglucagon, peptide précurseur composé de 158 acides aminés (Sinclair and Drucker 2005). La structure du proglucagon est strictement identique dans le pancréas et l'intestin. Cependant, les facteurs stimulant l'expression du gène du proglucagon ainsi que la maturation du précurseur diffèrent entre ces deux organes.

Dans les cellules alpha pancréatiques, l'expression du gène du proglucagon est augmentée par le jeûne et l'hypoglycémie (Baggio and Drucker 2007). La maturation du proglucagon, sous l'action d'une enzyme nommée la proconvertase-2, aboutit à 4 molécules différentes : le Glicentin Related Peptide (GRPP), le glucagon, l'Intervening Peptide-1 (IP-1), et le Major Proglucagon Fragment (MPF) (Holst 1997, Baggio and Drucker 2007, Sandoval and D'Alessio 2015). A ce jour, les actions physiologiques pour le GRPP, l'IP1 et le MPF ne sont pas encore clairement identifiées (Baggio and Drucker 2007).

Dans les cellules L intestinales, l'expression du gène du proglucagon est stimulée par l'ingestion de nutriments, et inhibée par le jeûne (Hoyt et al. 1996). La maturation post-traductionnelle du proglucagon, principalement médiée par les pro-convertases 1 et 3, aboutit à la formation de la glicentine à laquelle nous nous intéresserons particulièrement, de

l'oxyntomoduline, du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), de l'Intervening Peptide-2 (IP-2) et du Glucagon Like Peptide-2 (GLP-2) (Holst 1997, Baggio and Drucker 2007, Sandoval and D'Alessio 2015).

Alors que le gène du proglucagon est principalement exprimé dans le pancréas et l'intestin, il est à noter que celui-ci est également présent dans certains neurones spécialisés du système nerveux central (Baggio and Drucker 2007, Bataille and Dalle 2014), et la maturation du précurseur aboutit à la production des mêmes peptides que dans l'intestin. Les facteurs impliqués et le rôle de cette production locale ne sont pas encore élucidés. Néanmoins, certains peptides dérivés du proglucagon tels que le GLP-1 et l'oxyntomoduline ont une action au niveau cérébral en stimulant notamment les voies anorexigènes (Murphy and Bloom 2006).



*Figure 1 : Biogénèse du proglucagon et maturation post-traductionnelle dans le pancréas et l'intestin*

- Rôles des hormones dérivées du proglucagon

Certaines hormones dérivées du proglucagon jouent un rôle majeur dans la régulation du métabolisme glucidique.

Le glucagon sécrété par le pancréas, est une hormone dont l'action hyperglycémiant est bien établie et est capitale dans le maintien de l'homéostasie glycémique, en contrebalançant les effets hypoglycémiant de l'insuline. Il joue ainsi un rôle essentiel dans le maintien d'une normoglycémie au cours du jeûne (Bataille 2007).

Alors que la maturation du proglucagon dans le pancréas aboutit à la production du glucagon, hormone hyperglycémiant, les autres peptides produits dans l'intestin ont une action indirectement hypoglycémiant, contre-balançant les effets du glucagon.

Le GLP-1, produit par l'intestin, stimule la sécrétion postprandiale d'insuline, processus dénommé « effet incrétine » (Murphy and Bloom 2006, Bataille 2007), et améliore la sensibilité à l'insuline (Sala et al. 2014). De plus, il inhibe la sécrétion de glucagon par le pancréas (Sala et al. 2014) et exerce indirectement un rôle hypoglycémiant.

Enfin, l'oxytomoduline, également produite dans l'intestin, a un effet stimulant sur la sécrétion d'insuline, ainsi qu'un effet protecteur contre l'apoptose de cellules bêta pancréatique (Holst 2013, Sala et al. 2014).

Outre leur implication dans l'homéostasie glycémique, les hormones dérivées du proglucagon jouent un rôle régulateur sur la motilité gastrique pour le GLP-1 (Sala et al. 2014), sur la trophicité intestinale pour le GLP-2 (Sala et al. 2014), ainsi que sur la sécrétion d'acide gastrique pour l'oxytomoduline (Holst 2013).

- Demi-vie et mécanisme d'action des hormones dérivées du proglucagon

Pour les principales hormones dérivées du proglucagon décrites ci-dessus, le récepteur par lequel leurs actions sont médiées ainsi que leur demi-vie sont connus (Tableau 2). La demi-

vie de ces hormones est assez courte et leurs récepteurs présentent des homologies. Certaines hormones comme l'oxyntomoduline n'ont pas de récepteur propre. Cette dernière exerce son action en se fixant au récepteur du glucagon et du GLP-1.

<b>Hormones dérivées du proglucagon</b>	<b>Demi-vie</b>	<b>Récepteur membranaire</b>	<b>Principales localisation du récepteur</b>	<b>Références</b>
Glucagon	3 à 6 min	R au glucagon 7 domaines transmembranaires, couplé à l'adénylate cyclase	Foie, rein, pancréas, tissu adipeux, cœur, rate, surrénales, cerveau	Authier et al. 2008
GLP-1	1.5 à 5 min	R au GLP-1 7 domaines transmembranaires, couplé à l'adénylate cyclase	Pancréas, poumons, tractus digestif, rein, cerveau	Thorens 1992, Hui et al. 2002, Padidela et al. 2009
GLP-2	7 min	R au GLP-2 7 domaines transmembranaires, couplé à l'adénylate cyclase	Intestin, cerveau, poumon	Lovshin et al. 2000, Burrin et al. 2001
Oxyntomoduline	12 min	R au GLP-1 et R au glucagon	Foie, rein, pancréas, tissu adipeux, cœur, rate, surrénales, cerveau, poumon, rein, tractus digestif	Pocai 2012

***Tableau 2 : Demi-vie et mécanismes d'action des principales hormones dérivées du proglucagon***

Alors que les actions physiologiques ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués sont bien établis pour certaines hormones dérivées du proglucagon, les variations physiopathologiques de la glicentine ainsi que son rôle sont très peu connus.



## **1.2- Glicentine**

### **1.2-a. Structure**

Comme énoncé précédemment, la glicentine est issue de la maturation du proglucagon produit par les cellules L intestinales. Ce peptide constitué de 69 acides aminés contient la séquence entière du glucagon, ainsi que la séquence entière de l'oxyntomoduline, représentant un challenge technique afin d'obtenir un dosage spécifique (figure 1).

### **1.2-b. Rôles**

A ce jour, quelques études expérimentales sur différents modèles animaux (rat, lapin, chien) ont été réalisées afin de comprendre le rôle de la glicentine.

Ce peptide est sécrété en réponse à l'ingestion de nutriments tels que les acides aminés, le glucose ou les lipides (Ohneda 1987, Ohneda et al. 1988), suggérant son implication potentielle dans l'homéostasie postprandiale. Des études complémentaires ont effectivement montré son action sur le tractus digestif. Au niveau gastrique, la glicentine a un effet inhibiteur sur la sécrétion d'acide gastrique (Kirkegaard et al. 1982). Au niveau intestinal, différentes études chez le rat ont montré son rôle régulateur sur la trophicité (Myojo et al. 1997, Sasaki et al. 2001, Hashimoto et al. 2003). De plus, des études expérimentales chez le rat et le lapin, ainsi que des études in vitro sur du tissu jéjunal humain, ont révélé son implication dans la régulation de la motilité et des contractions intestinales (Rodier et al. 1999, Pellissier et al. 2004, Tomita et al. 2005). Enfin, la glicentine inhibe l'internalisation des bactéries par les entérocytes et pourrait avoir un effet protecteur sur l'invasion de la muqueuse par les bactéries intestinales (Chiba et al. 2007).

Comme les autres hormones dérivées du proglucagon, la glicentine semble jouer un rôle dans la régulation de l'homéostasie glycémique. Certains investigateurs ont montré que

l'administration de glicentine humaine entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas chez le chien (Ohneda 1988, Ohneda et al. 1995) ainsi qu'une diminution de la concentration plasmatique de glucagon (Ohneda et al. 1986, Ohneda 1988). Ainsi, la glicentine pourrait contribuer indirectement au maintien de l'équilibre glycémique via un effet sur le glucagon et l'insuline.

Les mécanismes moléculaires par lesquels la glicentine exerce son action sont encore peu connus. Plusieurs études ont montré que son action serait médiée par un récepteur transmembranaire couplé aux protéines G impliquant la voie de signalisation de l'adénylate cyclase et la production d'AMP cyclique (Thieden et al. 1981, Rodier et al. 1999). Il est ainsi suggéré que la glicentine, à l'instar de l'oxyntomoduline, agirait en se fixant aux récepteurs du glucagon ou du GLP-1.

Les études expérimentales chez l'animal ayant montré le rôle de la glicentine dans le métabolisme glucidique et la physiologie intestinale, il est intéressant de déterminer ses variations et son rôle chez l'homme.

### **1.2-c. Variations physiopathologiques chez l'homme**

A ce jour, très peu d'études ont été réalisées chez l'homme. Comme chez l'animal, la sécrétion de glicentine est stimulée par la prise alimentaire. En effet, l'ingestion orale de glucose chez des adultes sains entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de glicentine (concentration moyenne de 18.6 +/- 2.4 pmol/L à jeûn avec un pic à 130 pmol/L à 60 minutes après ingestion de glucose) (Orskov et al. 1991, Naito et al. 1999). De plus, les concentrations postprandiales de glicentine sont significativement plus élevées que les concentrations à jeûn chez l'enfant (Tadokoro et al. 2003, Shimizu et al. 2006).

Les études sur modèles animaux ayant montré le rôle indirect de la glicentine dans la régulation glycémique, une étude a été réalisée chez des adolescents obèses présentant une

intolérance au glucose. Les auteurs ont montré que ces individus présentaient des taux de glicentine à jeûn diminués par rapport aux adolescents obèses ne présentant pas d'intolérance au glucose (Manell et al. 2016). Bien que des études complémentaires soient nécessaires, ces résultats suggèrent que la glicentine pourrait servir de biomarqueur de l'intolérance au glucose. Les auteurs ont en effet montré qu'une valeur seuil de glicentine à jeûn à 22.05 pmol/L, permettrait de prédire une intolérance au glucose avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 56%.

En plus de son implication dans la régulation glycémique, la glicentine joue un rôle dans la physiologie intestinale et certaines études se sont intéressées particulièrement à ses variations dans des populations pédiatriques. Certaines hormones gastro-intestinales ayant un profil dérégulé chez les prématurés, les auteurs ont cherché à déterminer si la glicentine variait aussi. Des différences selon l'âge de l'enfant ont été mises en évidence ainsi qu'entre les enfants prématurés et nés à terme, suggérant son implication potentielle dans la maturation intestinale (Tadokoro et al. 2003, Shimizu et al. 2006). Enfin, une seule étude chez l'adulte s'est intéressée aux variations de la glicentine après chirurgie digestive et a montré une modification de son profil sanguin après gastrectomie (Naito et al. 1999).

Contrairement à certaines hormones gastro-intestinales, il existe à l'heure actuelle très peu d'études sur la glicentine, qu'elles soient cliniques ou expérimentales. Le peu de données disponibles sur la glicentine pourrait s'expliquer par la difficulté technique de son dosage. En effet, la glicentine contient les séquences entières du glucagon et de l'oxyntomoduline (Figure 1). Son dosage nécessite ainsi d'utiliser plusieurs anticorps spécifiques pour éviter les réactions croisées avec les autres hormones dérivées du proglucagon. Jusqu'à très récemment, les rares études chez l'homme ont été publiées par une équipe japonaise ayant réussi à mettre au point leur propre technique Elisa, aucune trousse de dosage n'ayant été commercialisée (Naito, et al. 1999, Tadokoro et al. 2003, Shimizu et al. 2006). Les fournisseurs de réactifs de

laboratoire ont repris les travaux de cette équipe et des trousse de dosage sont désormais disponibles dans le commerce.

Alors que la glicentine semble jouer un rôle important tant sur le plan métabolique que sur la physiologie intestinale, aucune étude ne s'est intéressée à ce jour à ses variations dans une population d'adultes obèses avant et après chirurgie bariatrique.

### **1.3- Intérêt des hormones gastro-intestinales dans le cadre de l'obésité**

Comme énoncé précédemment, les hormones gastro-intestinales jouent un rôle majeur dans la régulation de la balance énergétique en intervenant sur des processus clés comme le contrôle de l'appétit, le métabolisme glucidique ou encore la physiologie du système digestif lui-même (tableau 1). De par leurs actions, celles-ci sont impliquées dans de nombreuses pathologies métaboliques et notamment dans l'obésité (Buhmann, le Roux et al. 2014).

#### **1.3-a. Définition de l'obésité**

L'obésité est définie par un excès de masse grasse entraînant des retentissements sur la santé (<http://www.has-sante.fr/>). Le diagnostic est clinique et repose sur la mesure de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) correspondant au rapport du poids du sujet en kilogrammes sur la taille en mètre au carré :  $IMC (kg/m^2) = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (m^2)$ . Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la maladie se définit par un IMC supérieur à 30  $kg/m^2$  et se classe en différents stades de sévérité (tableau 2) : obésité modérée (IMC entre 30 et 35  $kg/m^2$ ), sévère (IMC entre 35 et 40  $kg/m^2$ ), et morbide (IMC supérieur à 40  $kg/m^2$ ).

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Interprétation
< 16,5	Dénutrition
16,5 à 18,5	Maigreur
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide

**Tableau 2 : Interprétation de l'IMC selon la classification de l'OMS**

### **1.3-b. Epidémiologie de l'obésité**

L'obésité est devenue un problème majeur de Santé Publique à l'échelle mondiale. Sa prévalence a augmenté de façon drastique au cours des 30 dernières années dans les pays développés (<http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity> 2011) (Diouf et al. 2010) ainsi que dans les pays émergents (Popkin and Gordon-Larsen 2004, Caballero 2007). La prévalence augmente aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Ainsi, selon les données de l'OMS, en 2012, environ 44 millions (6,7 %) des enfants de moins de 5 ans dans le monde présentaient un excès pondéral ou une obésité.

L'obésité entraîne des complications chroniques responsables d'une morbi-mortalité importante et d'une altération de la qualité de vie, faisant toute sa gravité (Kopelman 2000). Les patients obèses présentent effectivement un risque accru de développer des complications cardiovasculaires (Ponce-Garcia et al. 2015, Shah et al. 2015), respiratoires (Melo et al. 2014), ostéo-articulaires ainsi que de développer certains cancers (Le Marchand et al. 1992, Moyad 2001, Stoll 2002). De plus, l'obésité est fréquemment associée à d'autres pathologies

entrant dans le cadre d'un syndrome métabolique telles que l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies et l'intolérance au glucose pouvant entraîner un risque augmenté de développer un diabète de type 2 et des complications cardiovasculaires (Mozumdar and Liguori 2011, Reuter and Mrowka 2015).

### **1.3-c. Etiologies de l'obésité**

Concernant l'origine de la maladie, l'obésité est une pathologie multifactorielle. Bien qu'une prédisposition familiale ait été mise en évidence et que de rares cas d'obésité soient liés à une anomalie génétique (Griggs et al. 2015), les facteurs environnementaux et comportementaux jouent un rôle prépondérant. L'obésité résulte d'un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et dépensées. L'évolution des modes de vie associant une alimentation riche en lipides et en glucides ainsi que la sédentarité sont en grande partie responsables de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le monde.

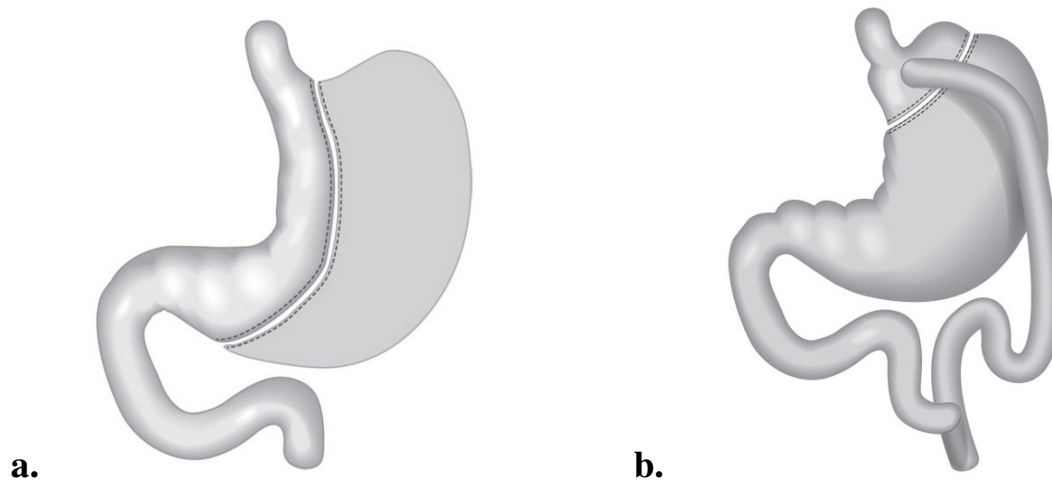
### **1.3-d. Traitement de l'obésité**

La prise en charge thérapeutique des patients obèses repose essentiellement sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques associant une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière (recommandation HAS 2011, OMS). En raison de l'efficacité limitée de ces mesures en cas d'obésité sévère, la chirurgie bariatrique est progressivement devenue une alternative thérapeutique qui peut être proposée chez les patients présentant une obésité morbide ou une obésité sévère associée à une comorbidité susceptible d'être améliorée par la chirurgie (Jensen et al. 2014, recommandation HAS 2009).

Dans ce contexte, différentes techniques chirurgicales ont été mises au point (Piche et al. 2015). Certaines méthodes sont dites restrictives car elles consistent à restreindre l'absorption des aliments en diminuant la capacité de l'estomac. D'autres consistent à shunter les

sécrétions biliaires et pancréatiques afin de diminuer l'absorption des graisses : on parle alors de technique malabsorptive. Enfin, certaines méthodes sont mixtes, associant restriction et malabsorption. Parmi ces techniques, la gastrectomie longitudinale et le bypass sont parmi les plus utilisées (figure 2).

La gastrectomie longitudinale (GL) ou Sleeve Gastrectomy est une technique restrictive consistant à réséquer 75 à 80% de l'estomac de façon longitudinale (Piche, et al. 2015). Le Roux-en-Y Gastric bypass (RYGB) est une technique mixte consistant à créer une poche gastrique proximale de petite taille qui est directement reliée à l'intestin grêle par l'intermédiaire d'une anastomose gastro-jéjunale sur une anse en « Y » (Piche et al. 2015). Les aliments arrivent ainsi directement dans l'intestin en court-circuitant la partie distale de l'estomac, le duodénum et le jéjunum proximal.



**Figure 2: Techniques de chirurgie bariatrique**

*a. Gastrectomie longitudinale(GL)*

*b. Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)*

Ces techniques ont prouvé leur efficacité sur la perte de poids (Pories et al. 1995, Sjostrom et al. 2004, Lee et al. 2007, Buchwald et al. 2009). De plus, elles ont également montré un bénéfice sur les comorbidités associées à l'obésité, en permettant dans certains cas une

amélioration, voire une disparition du diabète de type 2 (Pories et al. 1995, Sjostrom et al. 2004, Adams et al. 2007, Vidal et al. 2008, Buchwald et al. 2009), une amélioration de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie (Sjostrom et al. 2004, Cottam et al. 2006), des syndromes d'apnées-hypopnées et des douleurs articulaires.

### **1.3-e. Hormones gastro-intestinales et chirurgie bariatrique**

La perte de poids majeure et rapide ainsi que les améliorations métaboliques observées après chirurgie bariatrique résultent de plusieurs mécanismes impliquant la réduction du volume gastrique ainsi que des modifications au niveau de la physiologie intestinale (Chevallier 2010). Le profil de certaines hormones gastro-intestinales comme la ghréline, la cholecystokinine (CKK), le Gastric Inhibitory Peptide (GIP), le peptide YY (PYY) ainsi que certaines hormones dérivées du proglucagon, est effectivement modifié après chirurgie bariatrique (Dirksen et al. 2012, Hage et al. 2012, Holst 2013, Ionut et al. 2013, Papamargaritis et al. 2013, Sala et al. 2014). Alors que le rôle de certaines hormones dérivées du proglucagon telles que le GLP-1, le GLP-2 ou l'oxyntomoduline est bien décrit et a été largement étudié chez les patients obèses bénéficiant d'une chirurgie bariatrique, aucune étude n'a été réalisée sur les variations de la glicentine chez ces patients. De par son action potentielle sur la régulation glycémique et la physiologie intestinale, la glicentine pourrait être impliquée dans la perte de poids et l'amélioration métabolique observée après chirurgie.



## **1.4. Objectif**

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude était double :

- Déterminer les taux de glicentine chez des patients obèses adultes et explorer leur potentielle corrélation à certains paramètres métaboliques.
- Explorer l'évolution des taux de glicentine après chirurgie bariatrique.

## **2. MATERIEL ET METHODES**

### **2.1- Population**

Cette étude prospective a inclus des patients obèses éligibles à la chirurgie bariatrique ainsi que des volontaires sains au Centre Hospitalo-Universitaire de Nice de Janvier 2014 à Avril 2016.

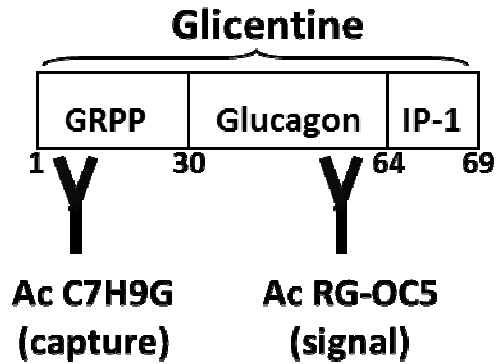
Les patients éligibles à la chirurgie étaient ceux dont l'IMC était supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ou supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> avec présence de comorbidités associées (diabète de type 2, hypertension artérielle ou syndrome d'apnée/hypopnée obstructive). Les critères d'inclusion étaient : âge entre 18 et 65 ans et poids stable (+/- 5kg sur une période de 3 mois). Les critères d'exclusion regroupaient : poids instable, présence d'un diabète de type 1 ou d'un diabète insulino-réquerant. En parallèle, des sujets volontaires en bonne santé dont l'IMC était inférieur à 35 kg/m<sup>2</sup> ont été recrutés. Les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués. Tous les participants ont été informés du déroulement de l'étude et ont donné un consentement libre, éclairé et écrit.

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à l'inclusion pour tous les participants. L'indication opératoire pour les patients obèses éligibles à la chirurgie a été approuvée en réunion de concertation multidisciplinaire. Ces patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical par GL ou RYGB et ont été suivis à 3, 6 et 12 mois après l'intervention.

### **2.2- Analyses biochimiques**

Toutes les données biologiques ont été obtenues à partir d'un prélèvement veineux périphérique à jeûn et ont été réalisées au Laboratoire de Biochimie du CHU de Nice. Les

échantillons sanguins pour la détermination de l'insuline, du peptide-C, du bilan lipidique, de la leptine et de la glicentine ont été recueillis sur tube sec avec activateur de la coagulation et gélose séparatrice. Pour la glycémie, le sang a été prélevé sur un tube contenant de l'héparinate de lithium. Les échantillons destinés à la détermination de l'HbA1c ont été recueillis sur des tubes contenant de l'EDTA-K3. Après centrifugation, les sera ont été stockés à -80°C. La glycémie, le cholestérol total, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été mesurés par spectrophotométrie (Cobas 8000, module 700, Roche®). L'insuline et le peptide-C ont été mesurés par chimiluminescence sur technique sandwich (Centaur XP, Siemens®). L'HbA1c a été déterminée par chromatographie liquide haute performance (Variant II, Biorad®). La leptine a été mesurée par technique Elisa en sandwich (Teco®). La concentration sérique de glicentine a été mesurée par technique Elisa (Mercodia®). Il s'agit d'une technique Elisa en sandwich utilisant 2 anticorps spécifiques (figure 3). Durant la première étape d'incubation pendant une heure à température ambiante, la glicentine présente dans le sérum du patient réagit avec un anticorps fixé sur la plaque (C7H9G) dirigé contre une partie de la séquence de la GRPP. Plusieurs lavages permettent d'éliminer les composants non spécifiques. Un deuxième anticorps anti-glicentine (RG-OC5) couplé à la peroxydase est ensuite incubé pendant 1 heure et reconnaît la glicentine fixée sur la plaque au niveau d'une partie de la séquence commune avec le glucagon. Après lavages, le substrat est ajouté, révélant une coloration bleutée. La réaction est ensuite stoppée en ajoutant une solution acide. La densité optique est alors lue à 450 nm par spectrophotométrie dans les 30 minutes. La gamme prévue par le test permet une quantification de la glicentine entre 3 et 300 pmol/L. Tous les échantillons ont été analysés en double. La répétabilité et la reproductibilité ont été évaluées et étaient conformes aux recommandations du fournisseur.



*Figure 3: Anticorps spécifiques utilisés dans la technique Elisa du kit de dosage Merco<sup>®</sup>dia*

### 2.3- Analyse statistique

Les variables nominales sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage. Les variables continues sont exprimées par la médiane avec les intervalles interquartiles. Les différences entre les groupes ont été comparées par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les corrélations ont été déterminées par le test non paramétrique de corrélation de Spearman. Pour le suivi des patients, un test d'analyse de variance pour mesures répétées (ANOVA) suivi d'un post-test de Bonferonni ont été réalisés afin d'identifier des différences entre les groupes. Les différences observées ont été considérées comme statistiquement significatives pour un  $P < 0.05$ . L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel GraphPad Prism<sup>®</sup> version 7.00.

### **3. RESULTATS**

#### **3.1 Les patients ayant une obésité sévère ou morbide présentent des taux de glicentine diminués**

##### **3.1-a. Résumé du premier article**

**Introduction :** Les perturbations métaboliques associées à l'obésité sont responsables d'un taux accru de morbi-mortalité chez ces patients. Ces désordres sont, du moins en partie, liées à des modifications hormonales. Les hormones dérivées du proglucagon représentent une famille de peptides produits principalement par le pancréas et l'intestin. Alors que le rôle et les variations de certains peptides dérivés du proglucagon sont bien connus, la littérature concernant la glicentine est très pauvre. Le but de cette étude était d'explorer les variations de la glicentine au cours de l'obésité chez l'adulte, et ses liens éventuels avec les autres paramètres métaboliques.

**Matériel et méthodes :** Cette étude prospective a inclus 52 individus avec un IMC normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ), 18 présentant un surpoids ou une obésité modérée ( $25 < IMC < 35 \text{ kg/m}^2$ ) et 39 patients présentant une obésité sévère ou morbide ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ), au Centre Hospitalier Universitaire de Nice de Janvier 2014 à Avril 2016. Les données cliniques ont été recueillies. Un prélèvement veineux à jeûn a été réalisé pour mesurer la glicentine, l'insuline, le peptide-C, le cholestérol total, les triglycérides, le LDL et le HDL-cholestérol. L'index Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) a été calculé.

**Résultats :** Les patients présentant une obésité sévère ou morbide avaient des taux de glicentine significativement abaissés (valeur médiane :  $11.6 \text{ pmol/l}$ ) par rapport aux individus

avec un IMC normal (24.3 pmol/l) ou un IMC entre 25 et 35 kg/m<sup>2</sup> (26.9 pmol/l). Ils présentaient également des valeurs significativement plus élevées en glycémie, insuline, peptide-C, HOMA-IR, triglycérides, LDL-cholestérol, avec des taux de HDL-cholestérol diminués. Dans l'ensemble de la population, les taux de glicentine à jeûn n'étaient pas corrélés à l'IMC, aux paramètres glycémiques (glycémie, insuline, peptide-C, HOMA-IR), ou au bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides, LDL, HDL-cholestérol).

**Conclusion :** A notre connaissance, il s'agit de la première étude portant sur la glicentine dans une population de patients obèses adultes. Les taux de glicentine chez les sujets présentant une obésité sévère ou morbide sont diminués, suggérant le potentiel intérêt de cette molécule dans le cadre de l'obésité et des troubles métaboliques associés.

**3.1-b. Premier article: “Serum glicentin level is decreased in patients with severe and morbid obesity”**

**Brief report soumis dans “Metabolism Clinical and Experimental” (IF: 3.8, Rang C)**

Juliette Raffort <sup>1, 3</sup>, Patricia Panaïa-Ferrari <sup>1, 2</sup>, Fabien Lareyre <sup>3, 4</sup>, Mathilde Blois <sup>2</sup>, Pascale Bayer <sup>1, 2</sup>, Pascal Staccini <sup>2</sup>, Patrick Fénelon <sup>2, 5</sup>, Giulia Chinetti <sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> *Clinical Chemistry Laboratory, University Hospital of Nice, France*

<sup>2</sup> *Université Côte d’Azur, CHU, France*

<sup>3</sup> *Université Côte d’Azur, CHU, CNRS, Inserm, IRCAN, France*

<sup>4</sup> *Department of Vascular Surgery, University Hospital of Nice, France*

<sup>5</sup> *Department of Endocrinology, University Hospital of Nice, France*

**Correspondence to:**

Prof. Giulia Chinetti,

Clinical Chemistry Laboratory, University Hospital of Nice, France

30 Avenue de la Voie Romaine CS 51069

06002 Nice Cedex 1

Telephone number: +33- 0492038163

Fax number: +33- 0492038595

E-mail : giulia.chinetti@unice.fr

**Abstract:**

**Introduction:** Metabolic disorders can lead to severe complications and are responsible of increased morbidity and mortality in patients with obesity. These changes are thought to be, at least partly, due to various hormonal modifications. Among them, proglucagon-derived hormones represent a family of peptides mainly produced in the pancreas and the intestine. While the physiological role and variations of several proglucagon-derived peptides have been well described, little is known about glicentin variation in human. The aim of the present study was to investigate glicentin variations during adult obesity and to study its potential link with metabolic parameters.

**Material and methods:** 52 individuals with normal body mass index ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ), 18 individuals with overweight or grade obesity 1 ( $25 < \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$ ) and 39 patients with severe or morbid obesity ( $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ ) were prospectively included at the University Hospital of Nice between January 2014 and April 2016. Clinical data were recorded and a fasting blood sample was collected to measure glicentin, glycemia, insulinemia, C-peptide, total cholesterol, triglyceride, LDL and HDL-cholesterol. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated.

**Results:** Patients with severe and morbid obesity had significantly higher glycemia, insulin, C-peptide, HOMA-IR, triglyceride, LDL-cholesterol levels, concomitantly with lower HDL-cholesterol compared to individuals with normal BMI or with BMI between 25 and 35  $\text{kg/m}^2$ . The obese patients displayed significantly lower fasting glicentin levels (median value: 11.6 pmol/l) compared to normal BMI (24.3 pmol/l) and to  $25 < \text{BMI} < 35$  subjects (26.9 pmol/l). In the total population, fasting glicentin levels did not correlate with BMI, glyceamic parameters (glycemia, insulinemia, C-peptide, HOMA-IR) or lipid parameters (total cholesterol, triglyceride, LDL and HDL-cholesterol).



**Conclusion:** To the best of our knowledge, this is the first study reporting glicentin levels in healthy lean and obese adult subjects. We found that fasting glicentin level is decreased in patients with severe or morbid obesity suggesting the potential interest of this peptide in obesity and metabolic related disorders.

**Abbreviations:**

BMI: Body Mass Index

GLP-1: Glucagon Like Peptide-1

GLP-2: Glucagon Like Peptide-2

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance

LDL: Low Density Lipoprotein

**Key words:** glicentin, obesity, metabolic changes

## **Introduction**

Obesity represents a leading cause of morbidity and mortality and has become a worldwide public health concern [1]. The disease most often associates metabolic disorders which contribute to the development of severe complications such as cardiovascular diseases [2, 3].

The metabolic alterations observed during obesity are thought to be, at least partly, due to dysfunction of hormones involved in metabolism, appetite regulation or energy expenditure. Among them, proglucagon-derived hormones have been identified to play major roles in glucose homeostasis, food intake and intestinal physiology [4-6]. The proglucagon is produced by the alpha pancreatic cells as well as by the L intestinal cells and its maturation differs between the two organs. In the pancreas, proglucagon cleavage leads to the synthesis of glucagon. In the intestine, the main proglucagon-derived peptides include glucagon like peptide 1 (GLP-1), GLP-2, oxyntomodulin and glicentin [5]. While the physiological role and implication of GLP-1, GLP-2 or oxyntomodulin in metabolic diseases have been well characterized [4-6], little is known about glicentin variations in human. Indeed, even if experimental studies revealed its role in intestinal physiology and glucose homeostasis [5, 7, 8], only a few studies have been published in human and this could be partly attributed to the unavailability of commercialized detection methods until recently. The aim of our study was to explore glicentin levels in the context of obesity and to investigate its link with metabolic parameters.

## **Material and methods**

### *Population*

The population was recruited at the University Hospital of Nice between January 2014 and

April 2016. Obese patients eligible for bariatric surgery were prospectively included. Eligibility for bariatric surgery was defined as morbid obesity (BMI>40 kg/m<sup>2</sup>) or severe obesity (BMI>35 kg/m<sup>2</sup>) with associated comorbidities (type 2 diabetes, arterial hypertension or sleep apnea). Inclusion criteria were patients aged between 18 and 65 years old with a stable weight (+/- 5kg over a 3 month-period). Exclusion criteria were defined as the presence of weight fluctuation, type 1 diabetes, or insulin treatment. In parallel, healthy subjects with a BMI<35 kg/m<sup>2</sup> were recruited, and the same exclusion criteria were applied. All participants were informed and gave a written consent. Medical history and clinical data were recorded at the day of inclusion.

#### *Biochemical analysis*

Fasting blood samples were collected in vacutainer tubes with serum separator and clot activator. Sera were stored at -80°C. All the analyses were performed in the Clinical Chemistry Laboratory at the University Hospital of Nice. Glycemia, total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride levels were determined by spectrophotometry (Cobas 8000, module 700, Roche®). Insulin and C peptide were measured with a sandwich immunoassay using direct chemiluminescent technology (Centaur XP, Siemens®). For all assays, quality controls fell within predefined limits. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the formula: fasting glycemia (mmol/l) x insulinemia (mU/l)/22.5. Glicentin levels were measured using Elisa test (Mercodia®). The glicentin assay uses one antibody directed against the glucagon sequence and the other recognizing the glicentin related polypeptide sequence. The assay was performed according to the manufacturer's protocol. All the measurements obtained had a value within the range of the calibration curve (0 to 304 pmol/l) and were above the detection limit (3 pmol/l). All samples were analyzed in duplicates and precision parameters (within-assay and inter-assay) were evaluated and were consistent with the recommendations of the manufacturer.

### *Statistical analysis*

Categorical data were expressed as the number of patients and percentage, whereas continuous variables were expressed as the median values with interquartile ranges. Group differences were compared by the non-parametric Kruskal-Wallis test. Correlations were determined by non-parametric univariate linear regression (Spearman's rank test). A P value <0.05 was considered as significant. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism® software (version 7.00, La Jolla California USA).

### **Results**

52 individuals with a normal BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>), 18 overweight or grade 1 obesity (25<BMI<35 kg/m<sup>2</sup>) and 39 with severe or morbid obesity (BMI>35 kg/m<sup>2</sup>) have been included in the study (table 1). Median age was similar among the 3 groups (respectively 34, 42 and 45 years). The proportion of men was statistically higher in the group of individuals with a BMI between 25 and 35 kg/m<sup>2</sup>. Statistically significant differences among the groups were observed concerning metabolic parameters, with higher fasting glycemia (m 5.3 mmol/l vs 4.6 mmol/l and 4.9 mmol/l), insulin (21 mU/l vs 7 mU/l and 11 mU/l), C peptide (855 pmol/l vs 370 pmol/l and 527.5 pmol/l) and HOMA-IR index (6.3 vs 1.4 and 2.5) in the group with severe or morbid obesity compared to the individuals with normal BMI and the group with 25<BMI<35, respectively. Patients with BMI>35 kg/m<sup>2</sup> displayed higher triglyceride concentrations (1.3 g/l vs 0.7 g/l and 1 g/l), higher LDL-cholesterol levels (1.3 g/l vs 1.1 g/l and 1.3 g/l) concomitantly with decreased HDL-cholesterol (0.5 g/l vs 0.7 g/l and 0.5 g/l), compared to the normal BMI and to 25<BMI<35 subjects, respectively. Severe obese individuals had significantly lower fasting glicentin levels (11.6 pmol/l) compared to the

group with normal BMI (24.3 pmol/l) and the group with BMI between 25 and 35 kg/m<sup>2</sup> (26.9 pmol/l). They also had decreased ratio of glicentin/ glycemia (2.1 vs 5.3 and 5.6), glicentin/ insulinemia (0.5 vs 3.8 and 2.1) and glicentin/ C-peptide \* 100 (1.5 vs 6 and 4).

To investigate the potential clinical significance of decreased glicentin levels observed in patients with severe and morbid obesity, correlations between glicentin concentrations and metabolic parameters were determined (Figure 1). No correlation was found between fasting glicentin levels and BMI, glycemie (glycemia, C-peptide, insulinemia, HOMA-IR) and lipid (total cholesterol, triglyceride, LDL and HDL-cholesterol) parameters.

## **Discussion**

In the present study, we investigated the glicentin circulating levels during adult obesity and found decreased glicentin concentrations in patients with obesity eligible to bariatric surgery (BMI>40 or >35 kg/m<sup>2</sup> with comorbidities) compared to healthy adults with normal BMI (BMI< 25 kg/m<sup>2</sup>) or overweight (25<BMI<35). So far, variations of glicentin levels in humans have been poorly investigated. One study in adolescents with obesity did not identify any significant difference in glicentin levels between lean adolescents and adolescents with obesity and normal glucose tolerance [9]. It is important to note that their cohort included adolescents with obesity with a BMI-SDS higher than 2, which was equivalent to the adult BMI 30. Hence, our results cannot be strictly compared and may be explained by the fact that our population included adults with higher BMI which may have accentuated glicentin difference compared to the normal BMI population. Interestingly, the authors reported lower glicentin levels in adolescents with obesity and impaired glucose tolerance compared to those with obesity and normal glucose tolerance. Furthermore, these results suggested that fasting glicentin levels could be predictor of impaired glucose tolerance. Hence, the difference of

glicentin levels observed in our cohort between lean subjects and adults with severe or morbid obesity may be attributed to associated metabolic disorders rather than the BMI or the weight itself.

Several studies suggest the implication of glicentin in glucose homeostasis. Studies in animal models revealed that glicentin secretion is stimulated by intraluminal administration of glucose, amino acids or fat ingestion [10-12]. These observations were confirmed in human, where higher post-prandial glicentin levels were observed compared to fasted situation [13, 14] and increased glicentin levels were measured after glucose ingestion [15, 16]. Besides, glicentin could play an indirect role in glycemic regulation as suggested by increased insulin secretion [7, 8] and decreased glucagon secretion [8, 17] after glicentin administration in several animal models.

The understanding of glicentin variation in human and its link with glycemic parameters is still in its infancy. In our study, we did not identify a correlation between glicentin levels and fasting glycemic parameters including glycemia, insulin and C-peptide. Our results are consistent with a published study reporting no correlation between glycemia and glicentin concentrations as well as no significant difference between normal and diabetic patients [16]. Nevertheless, as demonstrated by experimental studies, glucose can impact on glicentin secretion and reversely glicentin could indirectly regulate glucose homeostasis. Whether lowered glicentin levels is a marker or a player of metabolic disorders observed during adult obesity remains to be determined.

Hence, glicentin implication in glucose metabolism appears more complex and requires further experimental and clinical investigations to better understand its role and regulation. It would be of interest to extend this work to larger cohorts and to explore the glicentin response to glucose ingestion in adults with obesity. Even if further studies are required to establish the

clinical significance of decreased glicentin levels, our results suggest a potential interest of glicentin in obesity or metabolic-related disorders.

**Acknowledgements:** Members of the Department of Endocrinology and Bariatric Surgery and of the Clinical Chemistry Laboratory are kindly acknowledged for their help in collecting samples and data. M. Kacimi (Mercodia®) is acknowledged for providing glicentin Elisa kits.

**Funding:** This study was supported by the Université Côte d'Azur and the University Hospital of Nice.

**Disclosure statement:** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions:** All authors contributed to design, conduct, collect, analyze and interpret the data. J. Raffort wrote the manuscript. All authors contributed to the intellectual content of this article and approved the final version.

## References:

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>; 2016 [accessed 25.08.16]
- [2] Said S, Mukherjee D, Whayne TF. Interrelationships with Metabolic Syndrome, Obesity and Cardiovascular. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016.
- [3] Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(10):812-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.031.
- [4] Bataille D, Dalle S. The forgotten members of the glucagon family. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):1-10. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.010.
- [5] Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:357-65. doi: 10.1152/physiol.00030.2005.
- [6] Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):9-21. doi: 10.1111/dom.12119.
- [7] Ohneda A, Ohneda K, Nagasaki T, Sasaki K. Insulinotropic action of human glicentin in dogs. *Metabolism*. 1995;44(1):47-51.
- [8] Ohneda A, Ohneda M. Effect of glicentin-related peptides upon the secretion of insulin and glucagon in the canine pancreas. *Tohoku J Exp Med*. 1988;155(2):197-204.
- [9] Manell H, Staaf J, Manukyan L, Kristinsson H, Cen J, Stenlid R, et al. Altered Plasma Levels of Glucagon, GLP-1 and Glicentin During OGTT in Adolescents With Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1181-9. doi: 10.1210/jc.2015-3885.
- [10] Ohneda A, Kobayashi T, Nihei J, Takahashi H. Effect of intraluminal administration of amino acids upon plasma glicentin. *Diabetes Res Clin Pract*. 1988;5(4):265-70.
- [11] Ohneda A. Response of plasma glicentin to intraduodenal administration of glucose in piglets. *Diabetes Res Clin Pract*. 1987;3(2):97-102.



- [12] Ohneda A, Takahashi H, Maruyama Y. Response of plasma glicentin to fat ingestion in piglets. *Diabetes Res Clin Pract.* 1987;3(2):103-9.
- [13] Tadokoro R, Shimizu T, Hosaka A, Kaneko N, Satoh Y, Yamashiro Y. Postnatal and postprandial changes in plasma concentrations of glicentin in term and preterm infants. *Acta Paediatr.* 2003;92(10):1175-9.
- [14] Shimizu T, Tadokoro R, Kaneko N, Suzuki M, Tanaka K, Shinohara K, et al. Effects of extremely early enteral feeding on plasma glicentin levels in very-low-birthweight infants. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(10):636-9. doi: 10.1111/j.1440-1754.2006.
- [15] Orskov C, Jeppesen J, Madsbad S, Holst JJ. Proglucagon products in plasma of noninsulin-dependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine. *J Clin Invest.* 1991;87(2):415-23. doi: 10.1172/JCI115012.
- [16] Naito H, Ohneda A, Kojima R, Sato T, Sasaki K, Funayama Y, et al. Plasma glicentin in diabetic and gastrectomized patients. *Regul Pept.* 1999;79(1):55-61.
- [17] Ohneda A, Kobayashi T, Nihei J. Effect of glicentin-related peptides on glucagon secretion in anaesthetized dogs. *Diabetologia.* 1986;29(6):397-401.

**Table:**

	BMI< 25 kg/m <sup>2</sup> Normal BMI (n=52)	25 < BMI< 35 kg/m <sup>2</sup> Overweight and grade 1 obesity (n=18)	BMI> 35 kg/m <sup>2</sup> Obesity eligible to bariatric surgery (n=39)	P value
Age (years)	34 (27- 51)	42 (34- 49)	45 (33- 55)	0.146
Male sex	23 (44.2 %)	12 (63.2 %)	12 (30.8 %)	0.048
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 (20.5- 23.7)	28.4 (27.1- 30. 8)	42.4 (39.7- 45.7)	<0.001
HTA	0 (0%)	1 (5.3%)	9 (23.1 %)	<0.001
Type 2 diabetes	0 (0%)	0 (0%)	8 (20.5%)	<0.001
Active smoking	11 (21.2 %)	1 (5.3%)	6 (15.4%)	0.302
Past smoking	7 (13.5 %)	4 (21.1%)	12 (30.8%)	0.136
Glycemia (mmol/l)	4.6 (4.4 -4.9)	4.9 (4.7- 5.2)	5.3 (4.7- 5.8)	<0.001
Insulinemia (mU/l)	7 (5- 10.8)	11 (7- 15.8)	21 (17- 33)	<0.001
C-peptide (pmol/l)	370 (299.3- 542.8)	527.5 (460.5- 814.5)	855 (677- 1090)	<0.001
HOMA-IR	1.4 (1- 2.1)	2.5 (1.6- 3.5)	6.3 (3.8- 7.9)	<0.001
Total cholesterol (g/l)	1.9 (1.7- 2.1)	2.0 (1.8- 2.2)	2.0 (1.8- 2.3)	0.107
Triglyceride (g/l)	0.7 (0.6- 1)	1.0 (0.8- 1.6)	1.3 (0.9- 1.8)	<0.001
HDL-cholesterol (g/l)	0.7 (0.6- 0.8)	0.5 (0.4- 0.6)	0.5 (0.4- 0.6)	<0.001
LDL-cholesterol (g/l)	1.1 (0.8- 1.2)	1.3 (1- 1.5)	1.3 (1- 1.5)	0.015
Glicentin (pmol/l)	24.3 (17.5- 37.6)	26.9 (21.1- 34.4)	11.6 (7.6- 16.6)	<0.001
Ratio glicentin/ glycemia	5.3 (3.8- 8.2)	5.6 (3.9- 7.2)	2.1 (1.5- 3.9)	<0.001
Ratio glicentin / insulinemia	3.8 (2- 6.4)	2.1 (1.4- 3.7)	0.5 (0.3- 0.7)	<0.001
Ratio (glicentin/ C peptide) *100	6.0 (3.3- 10)	4 (3.2- 6.4)	1.5 (0.9- 1.9)	<0.001

Table 1: Clinical and biological characteristics of the population

Data are expressed as median values (interquartile ranges) or number (%). % are calculated within the group.

Figure :

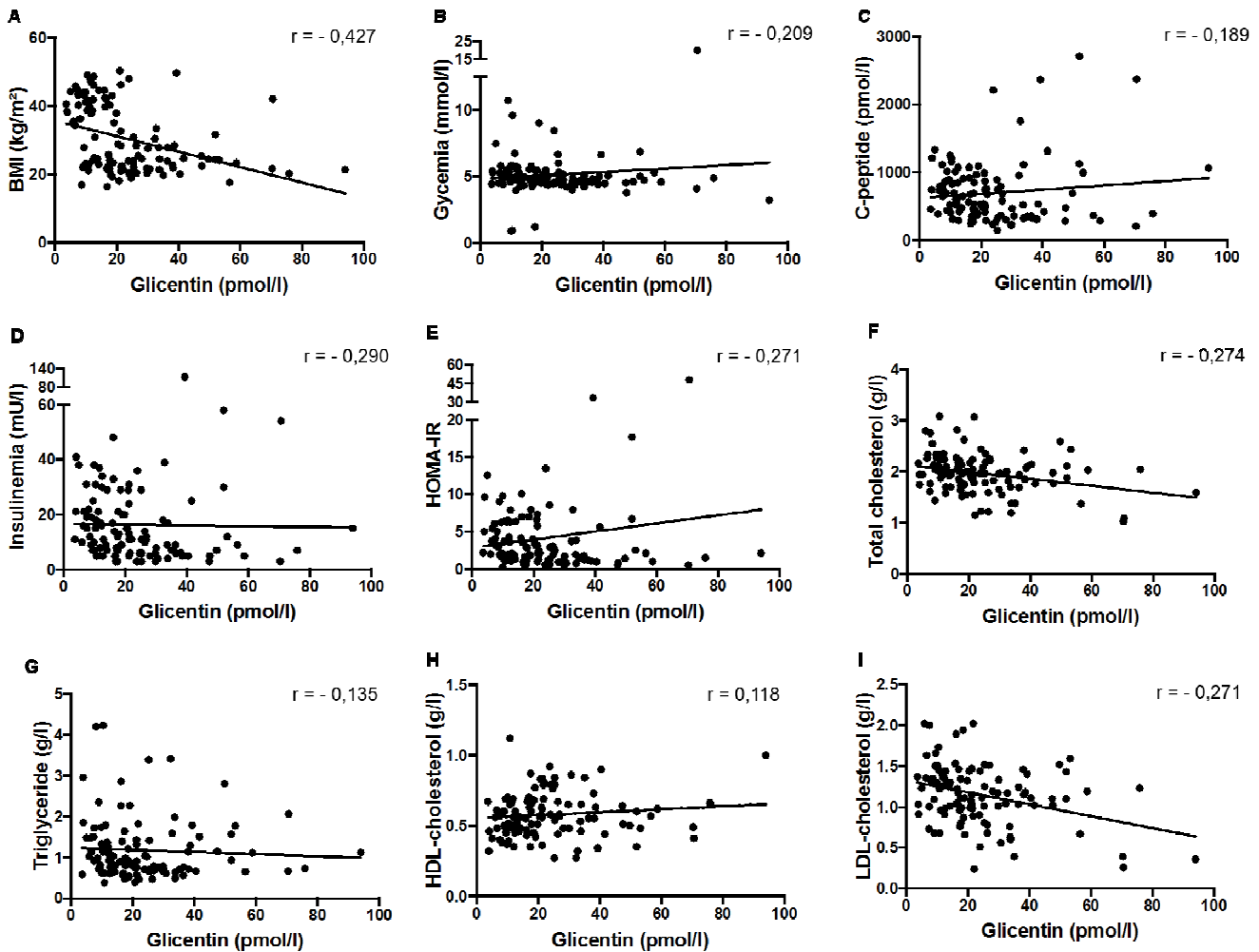


Figure 1: Correlation between glicentin concentration and metabolic parameters. (A) Body mass index (BMI), (B) Glycemia, (C) C-peptide, (D) Insulinemia, (E) HOMA-IR, (F) Total cholesterol, (G) Triglyceride, (H) HDL-cholesterol, (I) LDL-cholesterol. Each dot represents one individual (n=109), the straight-line represents the best fit-line obtained by linear regression analysis.

## **3.2 La chirurgie bariatrique restaure partiellement les taux de glicentine**

### **3.2-a. Résumé du deuxième article**

**Introduction :** La chirurgie bariatrique, incluant le Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) et la gastrectomie longitudinale (GL), est devenue une alternative thérapeutique pouvant être proposée aux patients présentant une obésité sévère ou morbide. Les améliorations métaboliques observées en post-opératoire seraient, du moins en partie, liées à des modifications hormonales. Alors que les variations de certains peptides dérivés du proglucagon après chirurgie bariatrique sont bien décrites, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée sur la glicentine. Le but de cette étude était d'étudier les variations de la glicentine après chirurgie bariatrique.

**Matériel et méthodes :** 30 patients éligibles à la chirurgie bariatrique ont été inclus de façon prospective au Centre Hospitalier Universitaire de Nice. 18 (60%) patients ont bénéficié d'un RYGB, 12 (40%) d'une GL. Les données cliniques ainsi que les données biologiques à jeûn ont été recueillies avant l'intervention, puis à 3, 6 et 12 mois après chirurgie pour tous les patients.

**Résultats :** L'âge médian des patients était de 51 ans (35-56) et 33.3% des patients étaient des hommes. Une augmentation progressive des taux de glicentine à jeûn était observée en post-opératoire à partir de 6 mois pour être plus marquée à 12 mois (14 pmol/L +/- 3.6 en pré-opératoire vs 19.7 +/- 2.7 à 12 mois pour le groupe RYGB,  $p=0.04$  et 12.5 +/- 1.4 vs 16.4 +/- 1.8 pour le groupe GL). En rapportant les valeurs post-opératoires aux taux pré-opératoires pour chaque patient, le taux d'augmentation moyen de la glicentine à 12 mois était d'un facteur 2 +/- 0.2 dans le groupe RYGB et d'un facteur 1.6 +/- 0.3 dans le groupe GL. Les

variations de la glicentine en post-opératoire n'étaient pas corrélées aux variations des paramètres anthropométriques, glycémiques ou lipidiques.

**Conclusion :** Les taux sanguins à jeûn de glicentine augmentent progressivement après chirurgie bariatrique, suggérant l'intérêt potentiel de ce peptide en tant qu'acteur et/ou marqueur des modifications physiopathologiques survenant après chirurgie bariatrique.

**3.2-b. Deuxième article: « Fasting circulating glicentin increases after bariatric surgery »**

**Article original soumis dans “Obesity Surgery” (IF: 3.7, Rang A)**

Juliette Raffort <sup>1, 3</sup>, Patricia Panaïa-Ferrari <sup>1, 2</sup>, Fabien Lareyre <sup>3, 4</sup>, Pascale Bayer <sup>1, 2</sup>, Pascal Staccini <sup>2</sup>, Patrick Fénelon <sup>2, 5</sup>, Giulia Chinetti <sup>1, 3</sup>

*<sup>1</sup> Clinical Chemistry Laboratory, University Hospital of Nice, France*

*<sup>2</sup> Université Côte d’Azur, CHU, France*

*<sup>3</sup> Université Côte d’Azur, CHU, CNRS, Inserm, IRCAN, France*

*<sup>4</sup> Department of Vascular Surgery, University Hospital of Nice, France*

*<sup>5</sup> Department of Endocrinology, University Hospital of Nice, France*

**Correspondence to:**

Prof. Giulia Chinetti,

Clinical Chemistry Laboratory, University Hospital of Nice, France

30 Avenue de la Voie Romaine CS 51069

06002 Nice Cedex 1

Telephone number: +33- 0492038163

Fax number: +33- 0492038595

E-mail : [giulia.chinetti@unice.fr](mailto:giulia.chinetti@unice.fr)

## **Abstract**

**Introduction:** Bariatric surgery including the Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) and the laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is a well-established therapeutic option for patients with morbid or severe obesity. Metabolic modifications observed after bariatric surgery are thought to be, at least partly, linked to hormonal changes. While variation of several pro-glucagon-derived peptides during bariatric surgery is well documented, little is known about glicentin. The aim of this study was to investigate circulating glicentin variations after bariatric surgery.

**Material and methods:** Thirty patients eligible for bariatric surgery (18 RYGB and 12 LSG procedures) were prospectively included in the University Hospital of Nice. Clinical data and fasting biological parameters were recorded pre-operatively, at 3, 6 and 12 months after bariatric surgery.

**Results:** The median age of patients was 51 years (35-56) with 33.3% men. Fasting glicentin concentration increased progressively after bariatric surgery from 6 months and was more marked at 12 months (14 +/- 3.6 pmol/L at baseline vs 19.7 +/- 2.7 pmol/L at 12 months for RYGB, and 12.5 +/- 1.4 pmol/L vs 16.4 +/- 1.8 pmol/L for LSG, respectively). Compared to pre-operative values, the fold increase of glicentin at 12 months was 2 +/- 0.2 in the RYGB group and 1.6 +/- 0.2 in the LSG group. Glicentin variation after surgery did not correlate with anthropometric, glycemic or lipid parameter modifications.

**Conclusion:** Fasting glicentin level increases after bariatric surgery suggesting the potential interest of this peptide as player and/or marker of physiological changes after bariatric surgery.

**Abbreviations:**

BMI: Body Mass Index

GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1

GLP-2: Glucagon-Like Peptide-2

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance

LDL: Low Density Lipoprotein

LSG: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

RYGB: Roux-en-Y Gastric Bypass

**Key words:** glicentin, obesity, bariatric surgery, Roux-en-Y Gastric Bypass, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy



## **Introduction**

Obesity is a leading cause of morbidity and mortality and its increasing worldwide prevalence represents a major public health concern [1]. Bariatric surgery has proven its efficiency to induce weight loss and improve obesity related comorbidities and has become an attractive therapeutic option [2, 3]. Several guidelines describing eligibility for bariatric surgery have been elaborated and this treatment is currently proposed to patients with morbid obesity (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) or with severe obesity (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) associated with comorbidities [4].

The Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) is one of the most commonly used procedures [5]. This technique consists in reducing the size of the stomach to a small pouch and connecting it to the small intestine, shunting the duodenum and a portion of the jejunum. This induces restrictive and malabsorptive effects leading to weight loss [6]. Restrictive surgery such as the Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) which consists in a longitudinal resection of the stomach can also be performed [6]. Both procedures have proven their efficiency for long-lasting weight loss and improvement of metabolic parameters such as transient amelioration of diabetes, glucose tolerance or lipid profiles [2, 3, 6]. Among the mechanisms involved in metabolic improvement, the modification of gut hormone secretion including proglucagon-derived hormones appears to play a key role [7-10].

The proglucagon gene is mainly expressed in the pancreatic alpha-cells as well as in the intestinal L-cells [11, 12] and leads to the synthesis of the proglucagon peptide. In the pancreas, this precursor is cleaved in several peptides including the glucagon [11]. In the entero-endocrine L-cells, post-translational processing of proglucagon liberates other peptides such as Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2) [11], oxyntomodulin or glicentin. While the role of GLP-1, GLP-2, oxyntomodulin or glucagon is well known and their variation well documented in obese patients who underwent bariatric surgery [7-10, 13, 14], little is known about glicentin. This could be attributed, at least partly,

to the lack of commercialized detection methods until recently. Studies on animal models have reported the effect of glicentin on gastric acid secretion [15], intestinal motility and trophicity [16-18] as well as an inhibitory effect on insulin secretion [19]. Experimental studies suggest a role of glicentin in intestinal physiology and metabolism regulation [15-19]. Nevertheless, circulating glicentin levels during adult obesity are poorly known and its variation after bariatric surgery has never been described so far. The aim of our study was to investigate glicentin variation in obese patients who underwent bariatric surgery.

## **Material and methods**

### *Population*

Obese patients eligible for bariatric surgery were prospectively included at the University Hospital of Nice between January 2014 and April 2016. Eligibility for bariatric surgery was defined as morbid obesity (BMI>40 kg/m<sup>2</sup>) or severe obesity (BMI>35 kg/m<sup>2</sup>) with associated comorbidities (type 2 diabetes, arterial hypertension or sleep apnea). The decision for surgical treatment was approved by a multidisciplinary staff. Inclusion criteria were patients aged between 18 and 65 years old with a stable weight (+/- 5kg over a 3 month-period). Exclusion criteria were defined as the presence of type 1 diabetes or insulin treatment for type 2 diabetic subjects. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the local ethics committee of the University Hospital of Nice and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Obese patients eligible for bariatric surgery had a clinical evaluation and biological measurements at baseline, the day before the surgery. Technical procedures performed for bariatric surgery were LSG or RYGB according to the decision made by the multidisciplinary

staff. After the surgery, patients had a follow-up visit at 3, 6, and 12 months. BMI was calculated according to the formula: weight (kg)/ height<sup>2</sup> (m). Fat mass was evaluated by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) or by impedancemetry. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the formula: glycemia (mmol/L) x insulinemia (mU/L)/ 22.5.

### *Biochemical analysis*

All biological parameters were measured after a peripheral vein puncture on fasting patients. Blood samples for determination of insulin, C-peptide, glycemia, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, leptin and glicentin were collected in vacutainer tubes with serum separator and clot activator. For glycemia measure, blood was collected in tubes coated with lithium heparin. For HbA1c measure blood was collected in K3EDTA-containing tubes. Samples were centrifuged at room temperature for 15 minutes at 3 000 rpm and sera were stored at -80°. All the analyses were performed in the Laboratory of Clinical Biochemistry at the University Hospital of Nice.

Glycemia, total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride levels were determined by spectrophotometry (Cobas 8000, module 700, Roche®). Insulin and C-peptide were measured with a sandwich immunoassay using direct chemiluminescent technology (Centaur Xp, Siemens®). HbA1c was measured by high-performance liquid chromatography method (Variant II, Biorad®). Leptin was determined by a sandwich Elisa method (Teco®). For all assays, quality controls fell within predefined limits.

Glicentin was measured by Elisa technique (Mercodia®). The glicentin assay uses an antibody against the glucagon sequence and the other recognizing the glicentin related polypeptide sequence. The assay was performed according to the manufacturer's protocol. All values were above the detection limit (3 pmol/L). All samples were analyzed in duplicates and

the precision coefficients (within-assay and inter-assay) were determined and were consistent with the recommendations of the manufacturer.

### *Statistical analysis*

Categorical data were expressed as the number of patients and percentage, whereas continuous variables were expressed as the median values with interquartile ranges. For the follow-up of patients, data were expressed as means +/- standard error means. Data were analyzed using a repeated-measures ANOVA followed by a Bonferroni post-test. Correlations were determined by non-parametric univariate linear regression (Spearman's rank test). A P value <0.05 was considered as significant. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism® software (version 7.00, La Jolla California USA).

## **Results.**

### *Baseline characteristics of the population*

Thirty-nine patients eligible for bariatric surgery (BMI>40 kg/m<sup>2</sup> or BMI>35 kg/m<sup>2</sup> with obesity-related comorbidities) were included in the study at baseline (Figure 1). Nine patients were lost during the follow-up period. In total, 30 patients were followed at all time points (pre-operative baseline and at 3, 6 and 12 months after the intervention) and were finally included for the data analyses. Among them, 18 (60%) underwent a RYGB procedure and 12 (40%) had a LSG.

The median age of patients was 51 years (35-56) and 33.3% of them were men (Table 1). The median BMI was 42.7 kg/ m<sup>2</sup> (39.7-44.5). The median of abdominal circumference and fat mass proportion were 130 cm (125.5-137.3) and 51.5 % (44.5-55.3), respectively. Eight patients (26.7 %) had arterial hypertension, 5 (16.7 %) had type 2 diabetes, 10 (33.3 %) dyslipidemia, 4 (13.3%) hyperuricemia and 12 (40 %) suffered from sleep apnea. Clinical and

biological characteristics were comparable between patients who underwent RYGB and those who underwent LSG.

#### *Variation of glicentin after bariatric surgery*

Mean pre-operative fasting glicentin concentrations were similar between patients who underwent RYGB procedure compared to those who had LSG (14 +/- 3.6 pmol/L vs 12.5 +/- 1.4, respectively) (Figure 2a). At 3 months, blood glicentin concentration did not significantly vary compared to baseline. Glicentin concentration tended to increase at 6 months for both groups. This effect was more pronounced at 12 months and reached statistical significance in the RYGB group (p=0.04). To better assess glicentin fold increase after bariatric surgery, post-operative values were reported to pre-operative values for each patient (Figure 2b). In both groups, glicentin increased post-operatively from 6 months and the effect was accentuated and statistically significant at 12 months for both groups, with a fold increase of 2 +/- 0.2 in the RYGB group and 1.6 +/- 0.2 in the LSG group. At all post-operative time points, glicentin concentrations and fold increase tended to be higher in the RYGB group even if the difference between the 2 techniques did not reach statistical significance.

Experimental studies have reported an involvement of glicentin in glucose homeostasis through an action on insulin secretion [19]. To investigate the potential link between glicentin and glucose homeostasis in the context of bariatric surgery, the ratio between glicentin concentrations and glycemia, insulinemia and C-peptide levels (Figure 3) were calculated. Ratio of glicentin/ glycemia tended to increase over time in patients who had RYGB and LSG (Figure 3a). This increase was statistically significant at 6 and 12 months for the RYGB group. Ratio of glicentin/ insulinemia progressively increased over time in both groups and was statistically significant from 3 months in the RYGB group (1.5 +/- 0.4 vs 0.5 +/- 0.1 at baseline, p=0.01) and from 6 months in the LSG group (1.9 +/- 0.3 vs 0.6 +/- 0.1 at baseline, p=0.02) (Figure 3b). Ratio of glicentin/ C-peptide varied in the same way as glicentin/

insulinemia ratio, with a progressive increase over time which was statistically significant from 6 months in both group (3.7 +/- 0.6 vs 1.2 +/- 0.1 at baseline,  $p < 0.0001$  in the RYGB group and 3.3 +/- 0.6 vs 1.7 +/- 0.3 at baseline,  $p = 0.04$  in the LSG group) (Figure 3c). Ratio of glicentin/ insulinemia and glicentin/ C-peptide tended to be higher in the RYGB group than in the LSG group at all post-operative time points, but the difference between the 2 groups did not reach statistical significance.

#### *Link between glicentin variation and other metabolic parameters*

To investigate whether variations of glicentin levels observed after bariatric surgery are associated with modifications of other metabolic parameters, potential correlation were searched. A significant and progressive improvement of anthropometric parameters including a decrease of BMI, fat mass and abdominal circumference was observed from 3 months for both surgical procedures (Figure S1). At 12 months, weight loss was comparable between the two techniques (28.8 % +/- 2.6 for RYGB vs 32.1 % +/- 1.9 for LSG). For both procedures, an improvement of glycemic parameters was observed from 3 months and was maintained over the 12 month-follow-up period (Figure S2). This included lower fasting glycemia, lower HbA1c levels and a decrease of insulin resistance revealed by a reduction of insulinemia, C-peptide levels and HOMA-IR index. At last, both techniques showed a beneficial effect on lipid parameters with a decrease of triglyceride levels, accompanied by an increase of HDL-cholesterol concentration (Figure S3). A significant decrease of total cholesterol and LDL-cholesterol was observed in the RYGB group but not in the LSG group.

Since metabolic modifications as well as glicentin variation were more marked at 12 months after bariatric surgery, we explored their potential correlations at this time point (Table 2). Glicentin variation did not correlate with glycemic and lipid variation, as revealed by Spearman coefficient correlations close to zero. For anthropometric parameters, Spearman coefficient correlations were slightly higher (0.22; 0.22 and 0.37 for BMI, fat mass and

abdominal circumference variation, respectively) but dot plots showed no correlation between glicentin and anthropometric parameter variations.

## **Discussion**

In the present study, we investigated the impact of bariatric surgery on blood circulating glicentin levels. During the one-year post-operative follow-up period, fasting glicentin levels progressively increased in patients who underwent RYGB or LSG. The effect of bariatric surgery on glicentin variation tended to be more pronounced in patients who underwent RYGB, even if the difference between the two techniques did not reach statistical significance. Interestingly, another work in our laboratory revealed that patients with severe or morbid obesity have lower glicentin levels compared to lean subjects (submitted data). Hence, bariatric surgery may, at least partially, restore fasting circulating glicentin concentration. To the best of our knowledge, this is the first study reporting the variations of glicentin levels after bariatric surgery. A published study analyzed the glicentin levels in the context of digestive surgery [20]. The investigators observed a higher response of glicentin levels after glucose load in patients who underwent gastrectomy as compared to control group, whereas no significant changes occurred in a patient with massive short bowel syndrome. These results suggest that surgical procedures may affect differently glicentin secretion. This hypothesis is corroborated by the fact that variation of glicentin tended to be more marked after RYGB compared to LSG.

To better understanding the physiology of glicentin production, some authors investigated the intestinal distribution pattern of pro-glucagon derived hormones by using several animal models (mouse, rat and pig). They showed that tissue concentration of oxyntomodulin/glicentin was higher in distal ileum, caecum, and proximal colon compared to duodenum and proximal jejunum in the 3 species [21]. Hence, we can hypothesize that bariatric surgery with

LSG and RYGB techniques saves the main intestinal regions involved in glicentin production and that modifications induced by surgery may act as stimulating factors for its secretion.

Experimental models have demonstrated the role of glicentin in intestinal trophicity and motility [16-18, 22, 23]. As bariatric surgery modifies intestinal physiology and impacts on various processes including motility, nutrient digestion and absorption [24], it is possible that post-surgery intestinal remodeling could act as a stimulating factor for glicentin secretion.

In addition to major intestinal changes, bariatric surgery is associated with various metabolic and hormonal modifications [2, 3, 6, 25]. Both RYGB and LSG induced a drastic weight loss during the follow-up period, concomitantly with an improvement of glycemic parameters and insulin resistance, a decrease of triglyceride and an increase of HDL-cholesterol. A reduction of total and LDL-cholesterol was observed in the RYGB group but not in the LSG group, which is in agreement with previous studies [26, 27]. As glycemic parameters including glycemia, insulinemia and C-peptide decreased post-operatively and glicentin progressively increased, it is not surprising that ratios of glicentin reported to glycemic parameters increased over time. Even if we did not observe a correlation at 12 months between glicentin variation and anthropometric, glycemic or lipid variation, it remains possible that metabolic modifications induced by surgery may impact on glicentin secretion. Studies in animal models revealed the involvement of glicentin in glucose homeostasis through a stimulatory action on insulin secretion and an inhibitory effect on glucagon secretion [19, 28, 29]. We can hypothesize that in return, insulin may have a negative feed-back on glicentin secretion and decreased insulin levels after bariatric surgery could have a positive action on glicentin secretion.

Interestingly, the modification of the secretion of other proglucagon-derived hormones such as GLP-1 has been identified to play key role in improvement of glucose homeostasis after bariatric surgery [14]. Hence, glicentin increase after bariatric surgery could potentially play a



role in the modifications of glucose homeostasis observed after bariatric surgery. Further clinical and experimental studies would be of interest to determine factors involved in glicentin increase after bariatric surgery and to better understand its clinical significance. It would be worth to extend this work on larger cohorts to improve statistical power to better assess the impact of each surgical technique (RYGB or LSG) on glicentin level. In addition, to better evaluate the link between glicentin and glucose homeostasis, it would be interesting to study modifications of glicentin levels after glucose ingestion during the follow-up period post-surgery.

## **Conclusion**

In this study, we investigated glicentin variation in obese patients who underwent bariatric surgery. A progressive and significant increase of fasting glicentin levels was observed during the one-year follow-up period in patients who underwent RYGB or LSG. The effect of surgery on glicentin tended to be more pronounced in the RYGB group compared to LSG, but the difference between the two techniques was not statistically significant. After the surgery, an improvement of anthropometric, glycemic and lipid profiles was observed but their variation did not correlate with glicentin variation. Glicentin has been described to be involved in intestinal physiology as well as glucose homeostasis. Both intestinal remodeling and metabolic changes could be potential factors impacting on glicentin secretion post-surgery. Even if further studies are required to establish its clinical significance, glicentin could represent an interesting player and/or marker of metabolic and physiological changes that occur after bariatric surgery.

**Acknowledgements:** Teams of the Department of Endocrinology, Bariatric and Visceral Surgery and of the Clinical Chemistry Laboratory (University Hospital of Nice) are acknowledged for their help in collecting samples and data. M. Kacimi (Mercodia®) is acknowledged for providing glicentin Elisa kits.

**Funding:** This study was supported by the Université Côte d'Azur and the University Hospital of Nice.

**Disclosure statement:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Author contributions:** All authors contributed to design, conduct, collect, analyze and interpret the data. J. Raffort wrote the manuscript. All authors contributed to the intellectual content of this article and approved the final version.

## References:

1. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/)
2. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683-93.
3. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-56 e5.
4. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
5. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg.* 2009;19(12):1605-11.
6. Piche ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):153-66.
7. Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(6):983-8.
8. Papamargaritis D, Miras AD, le Roux CW. Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 2:95-103.
9. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(6):1093-103.
10. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* 2012;55(7):1890-901.

11. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
12. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:257-71.
13. Hage MP, Safadi B, Salti I, Nasrallah M. Role of Gut-Related Peptides and Other Hormones in the Amelioration of Type 2 Diabetes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:504756.
14. Sala PC, Torrinhas RS, Giannella-Neto D, Waitzberg DL. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):87.
15. Kirkegaard P, Moody AJ, Holst JJ, Loud FB, Olsen PS, Christiansen J. Glicentin inhibits gastric acid secretion in the rat. *Nature*. 1982;297(5862):156-7.
16. Myojo S, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Bamba T. Trophic effects of glicentin on rat small-intestinal mucosa in vivo and in vitro. *J Gastroenterol*. 1997;32(3):300-5.
17. Pellissier S, Sasaki K, Le-Nguyen D, Bataille D, Jarrousse C. Oxyntomodulin and glicentin are potent inhibitors of the fed motility pattern in small intestine. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(4):455-63.
18. Tomita R, Igarashi S, Tanjoh K, Fujisaki S. Role of recombinant human glicentin in the normal human jejunum: an in vitro study. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(65):1459-62.
19. Ohneda A, Ohneda K, Nagasaki T, Sasaki K. Insulinotropic action of human glicentin in dogs. *Metabolism*. 1995;44(1):47-51.
20. Naito H, Ohneda A, Kojima R, Sato T, Sasaki K, Funayama Y, et al. Plasma glicentin in diabetic and gastrectomized patients. *Regul Pept*. 1999;79(1):55-61.
21. Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Torang S, Holst JJ. The intestinal distribution pattern of appetite- and glucose regulatory peptides in mice, rats and pigs. *BMC Res Notes*. 2016;9:60.

22. Rodier G, Magous R, Mochizuki T, Le Nguyen D, Martinez J, Bali JP, et al. Glicentin and oxyntomodulin modulate both the phosphoinositide and cyclic adenosine monophosphate signaling pathways in gastric myocytes. *Endocrinology*. 1999;140(1):22-8.
23. Ayachi SE, Borie F, Magous R, Sasaki K, le Nguyen D, Bali JP, et al. Contraction induced by glicentin on smooth muscle cells from the human colon is abolished by exendin (9-39). *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(2):302-9.
24. Quercia I, Dutia R, Kotler DP, Belsley S, Laferrere B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2014;40(2):87-94.
25. Rhee NA, Wahlgren CD, Pedersen J, Mortensen B, Langholz E, Wandall EP, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the distribution and hormone expression of small-intestinal enteroendocrine cells in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(10):2254-8.
26. Zhang F, Strain GW, Lei W, Dakin GF, Gagner M, Pomp A. Changes in lipid profiles in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). *Obes Surg*. 2011;21(3):305-9.
27. Oliveira Cda S, Beserra BT, Cunha RS, Brito AG, de Miranda RC, Zeni LA, et al. Impact of Roux-en-Y gastric bypass on lipid and inflammatory profiles. *Rev Col Bras Cir*. 2015;42(5):305-10.
28. Ohneda A, Ohneda M. Effect of glicentin-related peptides upon the secretion of insulin and glucagon in the canine pancreas. *Tohoku J Exp Med*. 1988;155(2):197-204.
29. Ohneda A, Kobayashi T, Nihei J. Effect of glicentin-related peptides on glucagon secretion in anaesthetized dogs. *Diabetologia*. 1986;29(6):397-401.

**Tables:**

	Total patients who underwent bariatric surgery (n=30)	Patients who underwent RYGB (n=18)	Patients who underwent LSG (n=12)
Age (years)	51 (35- 56)	51 (43- 56)	40 (31- 57)
Male sex	10 (33.3 %)	7 (38.9 %)	3 (25%)
Arterial hypertension	8 (26.7 %)	7 (38.9 %)	1 (8.3%)
Type 2 diabetes	5 (16.7 %)	3 (16.7 %)	2 (16.7 %)
Dyslipidemia	10 (33.3 %)	7 (38.9 %)	3 (25 %)
Hyperuricemia	4 (13.3 %)	2 (11.1 %)	2 (16.7 %)
Sleep apnea	12 (40 %)	8 (44.4 %)	4 (33.3 %)
Yo-yo effect	14 (46.7 %)	10 (55.6 %)	4 (33.3 %)
Active smoking	5 (16.7 %)	3 (16.7 %)	2 (16.7 %)
Past smoking	7 (23.3 %)	5 (27.8 %)	2 (16.7 %)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	42.7 (39.7- 44.5)	42.2 (39.7- 44.5)	43.5 (39.2- 45.7)
Weight (kg)	111.7 (104.4- 123.1)	111.7 (105.5- 123.1)	111.6 (94.9- 129.5)
Fat mass (%)	51.5 (44.5- 55.3)	52 (45- 54.5)	47 (42.3- 59.5)
Systolic blood pressure (mmHg)	121 (120- 130)	121 (120- 132.5)	122 (112.5- 128)
Diastolic blood pressure (mmHg)	74 (70- 80.3)	80 (68- 82.5)	71 (70- 78.5)
Abdominal perimeter (cm)	130 (125.5- 137.3)	131 (122.3- 138.5)	129.5 (126.3- 136)
Fasting glycemia (mmol/L)	5.2 (4.7- 5.8)	5.3 (4.8- 6.9)	5.2 (4.6- 5.6)
Insulinemia (mU/L)	21.5 (16.8- 33.8)	29 (17.5- 38)	20.5 (16.3- 28)
C-peptide (pmol/L)	876.5 (692.8- 1083.3)	942 (759.3- 1219.8))	794 (577.3- 970)
HbA1c	5.6 (5.3- 6.1)	5.6 (5.3- 6.5)	5.6 (5.3- 6.1)
HOMA- IR	6.3 (3.9- 7.5)	6.4 (4- 9.9)	5.1 (3.7- 6.5)

Total cholesterol (g/L)	2.0 (1.9- 2.3)	2.1 (1.8- 2.7)	2.0 (1.9- 2.2)
Triglyceride (g/L)	1.4 (0.9- 1.9)	1.5 (1.1- 1.9)	1.1 (0.8- 2.2)
HDL-cholesterol (g/L)	0.5 (0.4- 0.6)	0.5 (0.4- 0.6)	0.5 (0.4- 0.5)
LDL-cholesterol (g/L)	1.3 (1.0- 1.6)	1.3 (0.9- 1.8)	1.3 (1.1- 1.3)
Leptin (ng/mL)	60.9 (40.7- 81)	59.5 (35- 81)	61.5 (41.6- 88.2)

Table 1: Baseline characteristics of obese patients who underwent bariatric surgery. Values are expressed as median (interquartile range) or n (%). % are expressed relative to each group.

<b>Variations of metabolic parameters</b>	<b>Spearman coefficient correlation (r)</b>	<b>P value</b>
BMI	0.22	0.24
Fat mass	0.22	0.25
Abdominal circumference	0.37	0.04
Fasting glycemias	- 0.16	0.40
HbA1c	- 0.04	0.84
Insulinemia	- 0.10	0.60
C-peptide	0.06	0.75
HOMA-IR	- 0.13	0.50
Triglyceride	- 0.09	0.62
HDL-cholesterol	0.10	0.59

Table 2: Correlations between fasting glicentin variations after bariatric surgery and variations of the other metabolic parameters. Variations of glicentin and metabolic parameters were expressed as the ratio between 12 month-post-operative values reported to pre-operative values.



**Figures:**

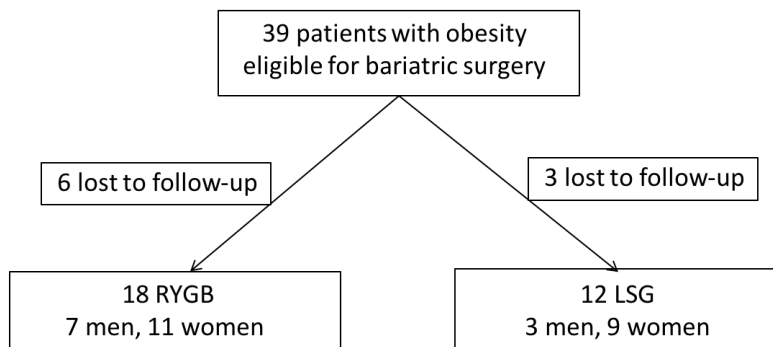
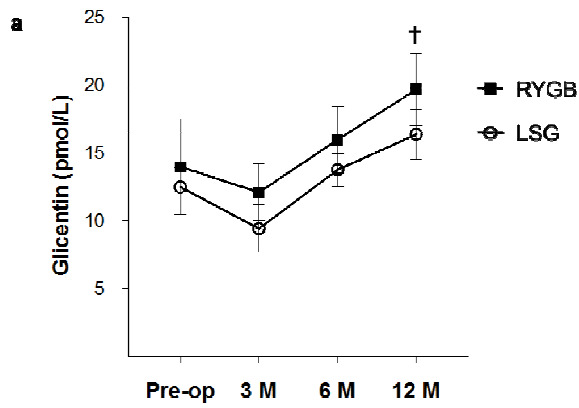
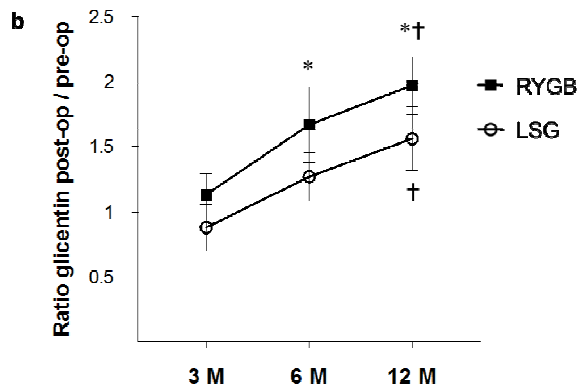


Figure 1: Flow chart of the studied population



	Pre-op	3 M	6 M	12 M
<b>RYGB</b> (n=18)	14 +/- 3.6	12.1 +/- 2.1	16 +/- 2.5	19.7 +/- 2.7
<b>LSG</b> (n=12)	12.5 +/- 1.4	9.4 +/- 1.7	13.8 +/- 1.2	16.4 +/- 1.8



	3 M	6 M	12 M
<b>RYGB</b> (n=18)	1.1 +/- 0.2	1.7 +/- 0.3	2 +/- 0.2
<b>LSG</b> (n=12)	0.9 +/- 0.2	1.3 +/- 0.2	1.6 +/- 0.2

Figure 2: (a) Fasting glicentin levels before and at 3, 6 and 12 months after bariatric surgery, expressed as mean (pmol/L)  $\pm$  SEM, (b) Ratio of glicentin post-operative value (post-op)/ glicentin pre-operative value (pre-op). For statistical analysis, the ratio at baseline has been set to 1.

\*  $p < 0.05$  vs pre-operative value

†  $p < 0.05$  vs 3 months value

Pre-op: pre-operative

Post-op: post-operative

3 M: 3 months after surgery

6 M: 6 months after surgery

12 M: 12 months after surgery

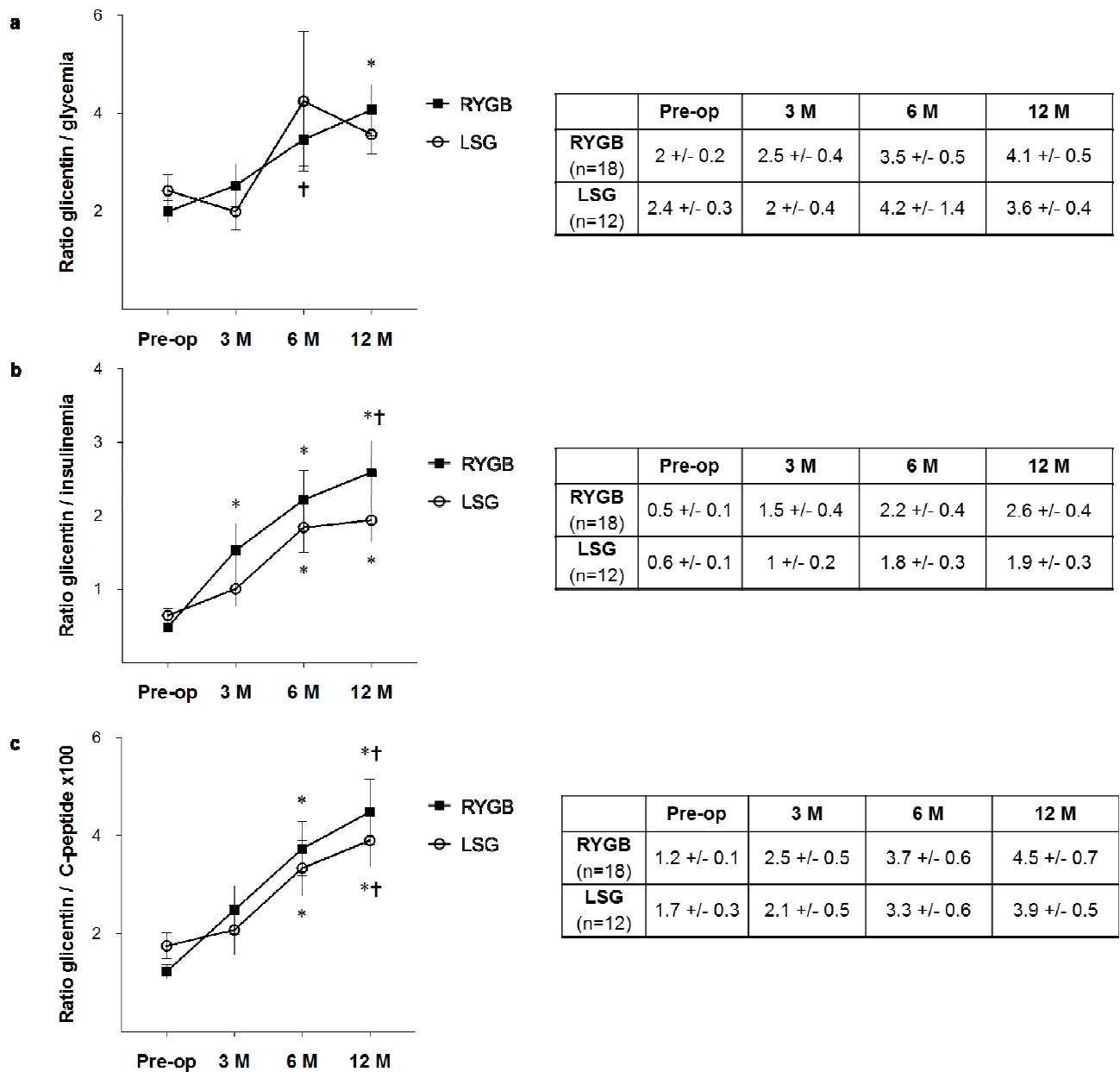


Figure 3: Glycinin concentrations reported to glycemic parameters before and at 3, 6 and 12 months after bariatric surgery, expressed as means  $\pm$  SEM. (a) Ratio of glycinin concentration (pmol/L) reported to glycemia (mmol/L), (b) Ratio of glycinin concentration (pmol/L) reported to insulinemia (mU/L), (c) Ratio of glycinin concentration (pmol/L) reported to C-peptide (pmol/L) x 100.

\*  $p < 0.05$  vs pre-operative value

†  $p < 0.05$  vs 3 months value

**Supplemental data:**

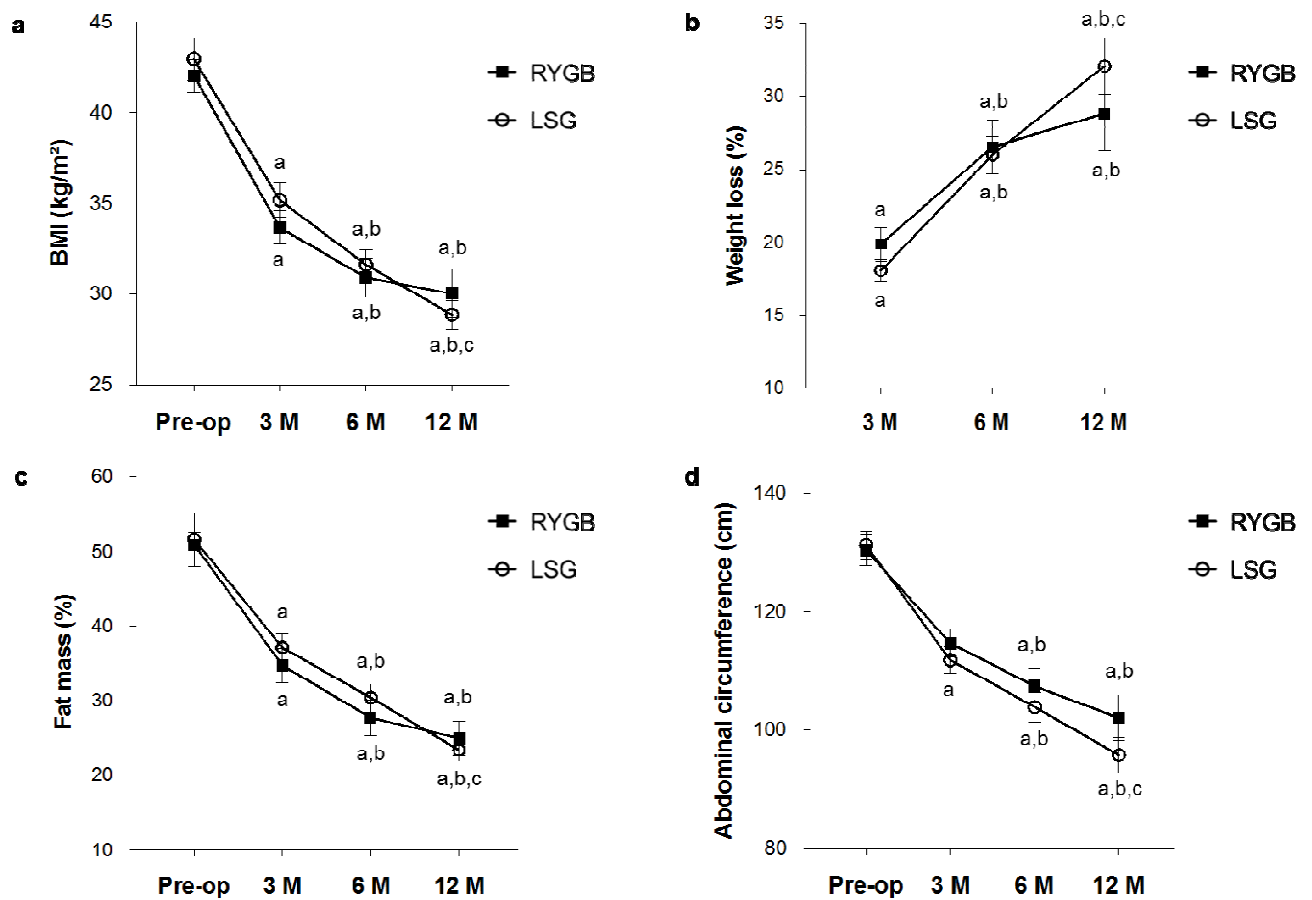


Figure S1: Anthropometric measures before and at 3, 6 and 12 months after bariatric surgery, expressed as means  $\pm$  SEM. (a) Body mass index (kg/m<sup>2</sup>), (b) Weight loss (%), (c) Fat mass (%), (d) Abdominal circumference (cm).

a:  $p < 0.05$  vs pre-operative value

b:  $p < 0.05$  vs 3 months value

c:  $p < 0.05$  vs 6 months value

Pre-op: pre-operative

3 M: 3 months after surgery

6 M: 6 months after surgery

12 M: 12 months after surgery

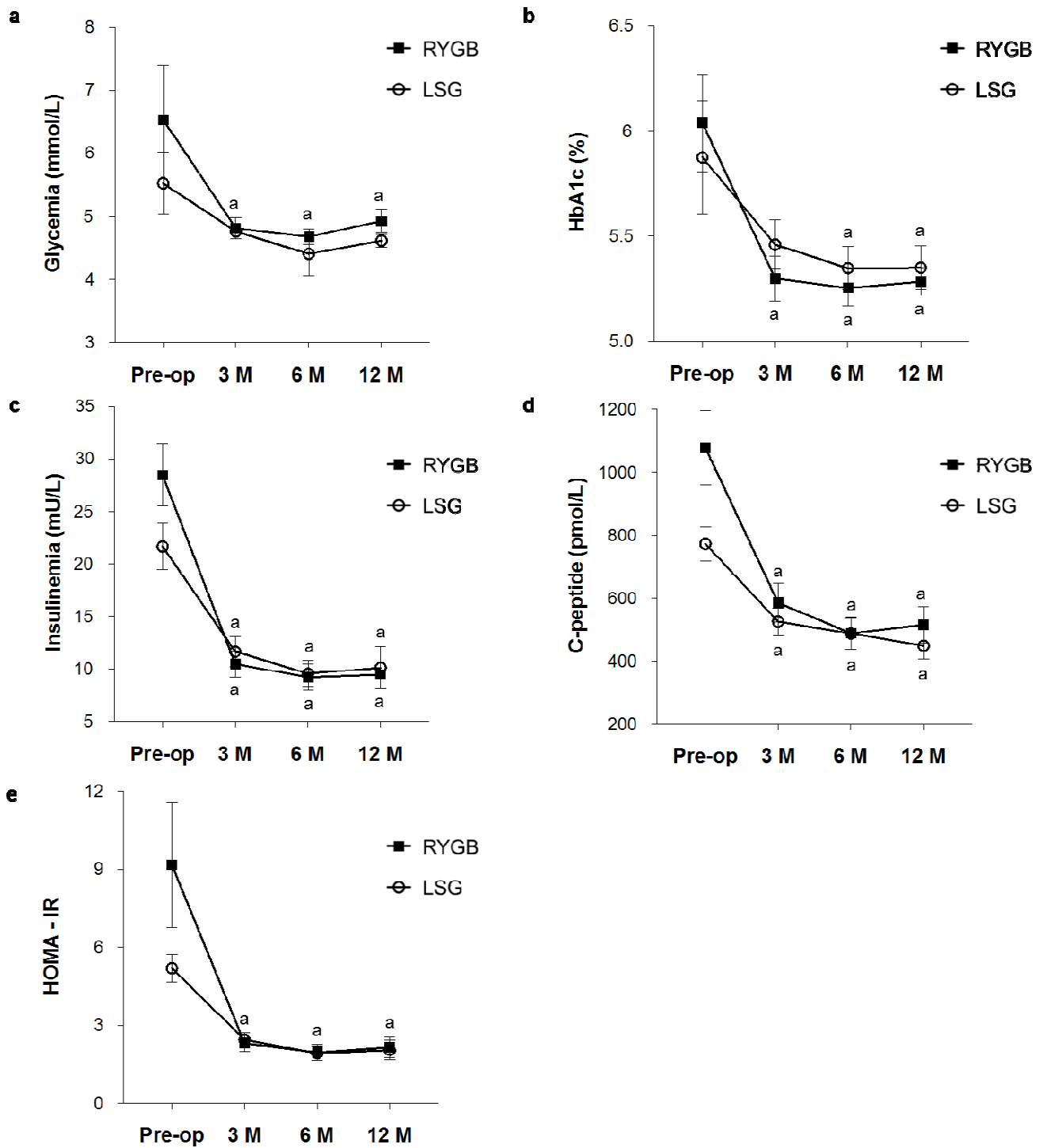


Figure S2: Glycemic parameters before and at 3, 6 and 12 months after bariatric surgery, expressed as means  $\pm$  SEM. (a) Glycemia (mmol/L), (b) HbA1c (%), (c) Insulinemia (mU/l), (d) C-peptide (pmol/L), (E) HOMA-IR.

a:  $p < 0.05$  vs pre-operative value

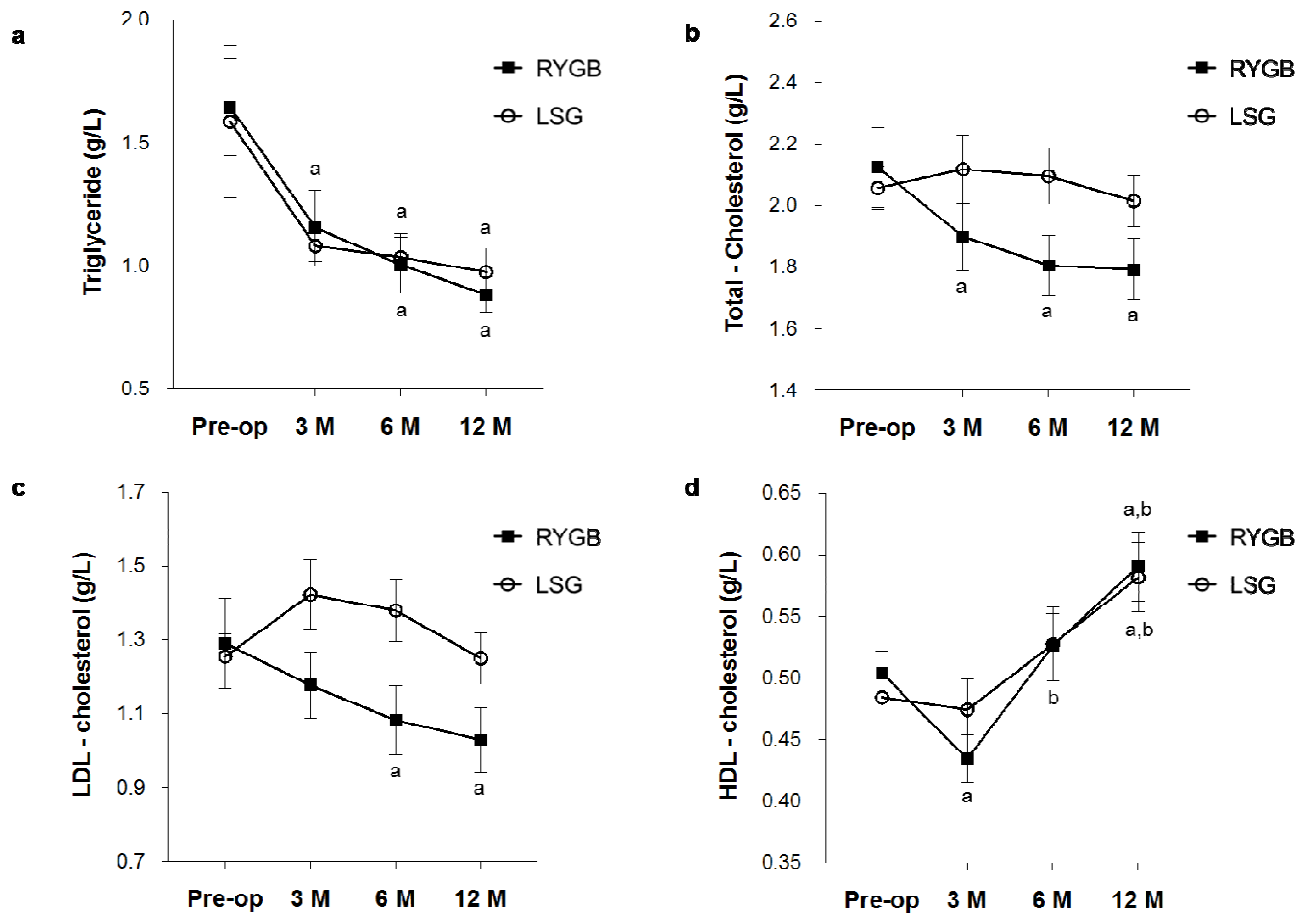


Figure S3: Lipid parameters before and at 3, 6 and 12 months after bariatric surgery, expressed as means  $\pm$  SEM. (a) Triglyceride (g/L), (b) Total cholesterol (g/L), (c) LDL-cholesterol (g/L), (d) HDL-cholesterol (g/L).

a:  $p < 0.05$  vs pre-operative value

b:  $p < 0.05$  vs 3 months value

Pre-op: pre-operative

3 M: 3 months after surgery

6 M: 6 months after surgery

12 M: 12 months after surgery

## **4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Le but de notre étude était d'étudier les taux de glicentine dans une population de patients obèses adultes et d'explorer ses variations après chirurgie bariatrique. Nos résultats ont montré que les patients souffrant d'une obésité sévère ou morbide présentent des taux abaissés de glicentine comparativement aux sujets ayant un IMC normal. A notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée dans une cohorte de patients adultes obèses. Une autre étude chez des adolescents obèses présentant une intolérance au glucose a montré une diminution de la glicentine par rapport aux obèses sans intolérance au glucose. L'ensemble de ces résultats suggère que la diminution de la glicentine observée au cours de l'obésité serait due aux perturbations métaboliques associées, plutôt qu'à l'augmentation de l'IMC ou du poids en lui-même. L'analyse des taux de glicentine dans l'ensemble de notre population de témoins et de patients obèses n'a pas mis en évidence de corrélation directe entre les concentrations sériques de glicentine et le bilan glycémique ou lipidique. Il est ainsi probable que la diminution de la glicentine au cours de l'obésité sévère résulte d'un ensemble de perturbations métaboliques, plus qu'à une altération isolée d'un seul paramètre. Bien que des études complémentaires soient nécessaires pour en établir la signification clinique, l'observation de taux de glicentine significativement diminués suggère l'intérêt potentiel de ce peptide en tant que marqueur et/ou acteur dans le cadre de l'obésité.

Le suivi post-opératoire des patients opérés par chirurgie bariatrique a permis de mettre en évidence une augmentation progressive des taux de glicentine à partir de 6 mois après l'intervention. Cette augmentation a été constatée quelle que soit la technique chirurgicale utilisée (RYGB ou GL), avec une tendance à avoir un effet plus prononcé avec le RYGB. Ainsi, à 12 mois les taux de glicentine étaient en moyenne multipliés par un facteur 2 dans le groupe RYGB et par un facteur 1.6 dans le groupe GL. A 12 mois post-chirurgie, les taux de

glicentine se rapprochaient des valeurs observées chez les volontaires sains ayant un IMC normal. Ainsi, la chirurgie bariatrique restaure partiellement les taux de glicentine. Deux hypothèses principales sont avancées pour expliquer cette variation. Tout d'abord, la glicentine étant impliquée dans la physiologie intestinale, il est fort probable que le remodelage intestinal post-chirurgie influence sa synthèse et sa sécrétion. La tendance à avoir une réponse plus prononcée selon la technique chirurgicale utilisée corrobore cette hypothèse. De plus, la prise alimentaire étant un facteur stimulant la sécrétion de glicentine, il est possible que la modification des apports alimentaires après chirurgie soit impliquée dans l'augmentation des taux de glicentine en post-opératoire.

La chirurgie bariatrique entraîne également une amélioration de différents paramètres métaboliques dont le bilan glycémique. La glicentine ayant un rôle positif sur la sécrétion d'insuline, il est possible qu'elle soit impliquée dans l'amélioration de l'équilibre glycémique observée en post-opératoire. Réciproquement, on peut émettre l'hypothèse qu'en retour, l'insuline pourrait exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de glicentine, et que la diminution des taux d'insuline en post-opératoire pourrait lever l'inhibition sur la sécrétion de glicentine. Afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de l'augmentation de la glicentine en post-opératoire, il serait intéressant de réaliser des expériences *in vitro* sur des cellules intestinales. Ceci permettrait notamment d'explorer le rôle de l'insuline sur la sécrétion de glicentine et de déterminer si celle-ci pourrait exercer un rétrocontrôle négatif. En outre, cela serait utile pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires et identifier les récepteurs par lesquels la glicentine exerce son action.

Il serait également intéressant de poursuivre cette étude clinique sur de plus larges cohortes afin d'augmenter la puissance statistique. Ceci permettrait de mieux distinguer les éventuelles différences selon la technique chirurgicale utilisée. De plus, cette étude a porté sur les taux de glicentine à jeûn. Il serait intéressant de la compléter par un dosage après un repas test ou



ingestion de glucose, afin d'évaluer la réponse en postprandial. Enfin, des études complémentaires peuvent être envisagées afin d'explorer le potentiel intérêt de la glicentine en tant que marqueur prédictif de la réponse à la chirurgie et de l'amélioration des complications métaboliques.

## **5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Adams, T. D., R. E. Gress, S. C. Smith, R. C. Halverson, S. C. Simper, W. D. Rosamond, M.

J. Lamonte, A. M. Stroup and S. C. Hunt (2007). "Long-term mortality after gastric bypass surgery." *N Engl J Med* **357**(8): 753-761.

Authier, F., B. Desbuquois (2008). "Glucagon receptors." *Cell Mol Life Sci* **65**(12):1880-99.

Baggio, L. L. and D. J. Drucker (2007). "Biology of incretins: GLP-1 and GIP." *Gastroenterology* **132**(6): 2131-2157.

Bataille, D. (2007). "Pro-protein convertases in intermediary metabolism: islet hormones, brain/gut hormones and integrated physiology." *J Mol Med (Berl)* **85**(7): 673-684.

Bataille, D. and S. Dalle (2014). "The forgotten members of the glucagon family." *Diabetes Res Clin Pract* **106**(1): 1-10.

Buchwald, H., R. Estok, K. Fahrbach, D. Banel, M. D. Jensen, W. J. Pories, J. P. Bantle and I. Sledge (2009). "Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis." *Am J Med* **122**(3): 248-256 e245.

Buhmann, H., C. W. le Roux and M. Bueter (2014). "The gut-brain axis in obesity." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **28**(4): 559-571.

Burrin, DG., Y. Petersen, B. Stoll, P. Sangild (2001). "Glucagon-like peptide 2: a nutrient-responsive gut growth factor." *J Nutr* **131**(3):709-12.

Caballero, B. (2007). "The global epidemic of obesity: an overview." *Epidemiol Rev* **29**: 1-5.

Chevallier, J. M. (2010). "[From bariatric to metabolic surgery: 15 years experience in a French university hospital]." *Bull Acad Natl Med* **194**(1): 25-36; discussion 36-28.

Chiba, M., Y. Sanada, S. Kawano, M. Murofushi, I. Okada, Y. Yoshizawa, A. Gomi, M.

Yatsuzuka, A. Toki and Y. Hirai (2007). "Glicentin inhibits internalization of enteric

- bacteria by cultured INT-407 enterocytes." *Pediatr Surg Int* **23**(6): 551-554.
- Cottam, D., F. G. Qureshi, S. G. Mattar, S. Sharma, S. Holover, G. Bonanomi, R. Ramanathan and P. Schauer (2006). "Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity." *Surg Endosc* **20**(6): 859-863.
- Diouf, I., M. A. Charles, P. Ducimetiere, A. Basdevant, E. Eschwege and B. Heude (2010). "Evolution of obesity prevalence in France: an age-period-cohort analysis." *Epidemiology* **21**(3): 360-365.
- Dirksen, C., N. B. Jorgensen, K. N. Bojsen-Moller, S. H. Jacobsen, D. L. Hansen, D. Worm, J. J. Holst and S. Madsbad (2012). "Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass." *Diabetologia* **55**(7): 1890-1901.
- Griggs, J. L., P. Sinnayah and M. L. Mathai (2015). "Prader-Willi syndrome: From genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments." *Neurosci Biobehav Rev* **59**: 155-172.
- Hage, M. P., B. Safadi, I. Salti and M. Nasrallah (2012). "Role of Gut-Related Peptides and Other Hormones in the Amelioration of Type 2 Diabetes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery." *ISRN Endocrinol* **2012**: 504756.
- Hashimoto, N., H. Ohyanagi and S. Kazuyuki (2003). "Effect of glicentin on gut mucosal growth in rats with jejunal and ileal Thiry-Vella fistulas." *J Pediatr Surg* **38**(4): 579-584.
- Holst, J. J. (1997). "Enteroglucagon." *Annu Rev Physiol* **59**: 257-271.
- Holst, J. J. (2013). "Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery." *Curr Opin Pharmacol* **13**(6): 983-988.
- Hoyt, E. C., P. K. Lund, D. E. Winesett, C. R. Fuller, M. A. Ghatei, S. R. Bloom and M. H. Ulshen (1996). "Effects of fasting, refeeding, and intraluminal triglyceride on proglucagon expression in jejunum and ileum." *Diabetes* **45**(4): 434-439.

- Hui, H., L. Farilla, P. Merkel, R. Perfetti (2002). "The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects." *Eur J Endocrinol* **146**(6):863-9.
- Ionut, V., M. Burch, A. Youdim and R. N. Bergman (2013). "Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss." *Obesity (Silver Spring)* **21**(6): 1093-1103.
- Irwin, N. and P. R. Flatt (2013). "Enteroendocrine hormone mimetics for the treatment of obesity and diabetes." *Curr Opin Pharmacol* **13**(6): 989-995.
- Jensen, M. D., D. H. Ryan, C. M. Apovian, J. D. Ard, A. G. Comuzzie, K. A. Donato, F. B. Hu, V. S. Hubbard, J. M. Jakicic, R. F. Kushner, C. M. Loria, B. E. Millen, C. A. Nonas, F. X. Pi-Sunyer, J. Stevens, V. J. Stevens, T. A. Wadden, B. M. Wolfe, S. Z. Yanovski, G. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice and S. Obesity (2014). "2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society." *J Am Coll Cardiol* **63**(25 Pt B): 2985-3023.
- Kirkegaard, P., A. J. Moody, J. J. Holst, F. B. Loud, P. S. Olsen and J. Christiansen (1982). "Glicentin inhibits gastric acid secretion in the rat." *Nature* **297**(5862): 156-157.
- Kopelman, P. G. (2000). "Obesity as a medical problem." *Nature* **404**(6778): 635-643.
- Le Marchand, L., L. R. Wilkens and M. P. Mi (1992). "Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men." *Cancer Causes Control* **3**(4): 349-354.
- Lee, C. M., P. T. Cirangle and G. H. Jossart (2007). "Vertical gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: report of two-year results." *Surg Endosc* **21**(10): 1810-1816.
- Lovshin, J., D.J. Drucker (2000). "New frontiers in the biology of GLP-2." *Regul Pept.* **30**;90(1-3):27-32.

- Manell, H., J. Staaf, L. Manukyan, H. Kristinsson, J. Cen, R. Stenlid, I. Ciba, A. Forslund and P. Bergsten (2016). "Altered Plasma Levels of Glucagon, GLP-1 and Glicentin During OGTT in Adolescents With Obesity and Type 2 Diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* **101**(3): 1181-1189.
- Melo, L. C., M. A. Silva and A. C. Calles (2014). "Obesity and lung function: a systematic review." *Einstein (Sao Paulo)* **12**(1): 120-125.
- Moyad, M. A. (2001). "Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer." *Semin Urol Oncol* **19**(4): 270-279.
- Mozumdar, A. and G. Liguori (2011). "Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006." *Diabetes Care* **34**(1): 216-219.
- Murphy, K. G. and S. R. Bloom (2006). "Gut hormones and the regulation of energy homeostasis." *Nature* **444**(7121): 854-859.
- Myojo, S., T. Tsujikawa, M. Sasaki, Y. Fujiyama and T. Bamba (1997). "Trophic effects of glicentin on rat small-intestinal mucosa in vivo and in vitro." *J Gastroenterol* **32**(3): 300-305.
- Naito, H., A. Ohneda, R. Kojima, T. Sato, K. Sasaki, Y. Funayama, K. Fukushima, C. Shibata, S. Matsuno and I. Sasaki (1999). "Plasma glicentin in diabetic and gastrectomized patients." *Regul Pept* **79**(1): 55-61.
- Ohneda, A. (1987). "Response of plasma glicentin to intraduodenal administration of glucose in piglets." *Diabetes Res Clin Pract* **3**(2): 97-102.
- Ohneda, A., T. Kobayashi and J. Nihei (1986). "Effect of glicentin-related peptides on glucagon secretion in anaesthetized dogs." *Diabetologia* **29**(6): 397-401.
- Ohneda, A., T. Kobayashi, J. Nihei and H. Takahashi (1988). "Effect of intraluminal administration of amino acids upon plasma glicentin." *Diabetes Res Clin Pract* **5**(4):

265-270.

- Ohneda, A., K. Ohneda, T. Nagasaki and K. Sasaki (1995). "Insulinotropic action of human glicentin in dogs." *Metabolism* **44**(1): 47-51.
- Ohneda, A. and M. Ohneda (1988). "Effect of glicentin-related peptides upon the secretion of insulin and glucagon in the canine pancreas." *Tohoku J Exp Med* **155**(2): 197-204.
- Orskov, C., J. Jeppesen, S. Madsbad and J. J. Holst (1991). "Proglucagon products in plasma of noninsulin-dependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine." *J Clin Invest* **87**(2): 415-423.
- Padidela, R., M. Patterson, N. Sharief, M. Ghatei, K. Hussain (2009). "Elevated basal and post-feed glucagon-like peptide 1 (GLP-1) concentrations in the neonatal period." *Eur J Endocrinol* **160**(1):53-8.
- Papamargaritis, D., A. D. Miras and C. W. le Roux (2013). "Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins." *Nutr Hosp* **28 Suppl 2**: 95-103.
- Pellissier, S., K. Sasaki, D. Le-Nguyen, D. Bataille and C. Jarrousse (2004). "Oxyntomodulin and glicentin are potent inhibitors of the fed motility pattern in small intestine." *Neurogastroenterol Motil* **16**(4): 455-463.
- Piche, M. E., A. Auclair, J. Harvey, S. Marceau and P. Poirier (2015). "How to choose and use bariatric surgery in 2015." *Can J Cardiol* **31**(2): 153-166.
- Pocai, A (2012). "Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother." *J Endocrinol* **215**(3):335-46.
- Ponce-Garcia, I., M. Simarro-Rueda, J. A. Carbayo-Herencia, J. A. Divison-Garrote, L. M. Artigao-Rodenas, F. Botella-Romero, A. Palazon-Bru, D. R. Martinez-St John, V. F. Gil-Guillen and A. Group of Vascular Diseases from (2015). "Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population." *PLoS One* **10**(5): e0127369.

- Popkin, B. M. and P. Gordon-Larsen (2004). "The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants." *Int J Obes Relat Metab Disord* **28 Suppl 3**: S2-9.
- Pories, W. J., M. S. Swanson, K. G. MacDonald, S. B. Long, P. G. Morris, B. M. Brown, H. A. Barakat, R. A. deRamon, G. Israel, J. M. Dolezal and et al. (1995). "Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus." *Ann Surg* **222**(3): 339-350; discussion 350-332.
- Reuter, S. and R. Mrowka (2015). "The metabolic syndrome: the future is now." *Acta Physiol (Oxf)* **214**(3): 291-294.
- Rodier, G., R. Magous, T. Mochizuki, D. Le Nguyen, J. Martinez, J. P. Bali, D. Bataille and C. Jarrousse (1999). "Glicentin and oxyntomodulin modulate both the phosphoinositide and cyclic adenosine monophosphate signaling pathways in gastric myocytes." *Endocrinology* **140**(1): 22-28.
- Sala, P. C., R. S. Torrinhas, D. Giannella-Neto and D. L. Waitzberg (2014). "Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery." *Diabetol Metab Syndr* **6**(1): 87.
- Sandoval, D. A. and D. A. D'Alessio (2015). "Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease." *Physiol Rev* **95**(2): 513-548.
- Sasaki, M., A. J. Fitzgerald, N. Mandir, K. Sasaki, N. A. Wright and R. A. Goodlad (2001). "Glicentin, an active enteroglucagon, has a significant trophic role on the small intestine but not on the colon in the rat." *Aliment Pharmacol Ther* **15**(10): 1681-1686.
- Schubert, M.L (2014). "Gastric secretion." *Curr Opin Gastroenterol* **30**(6):578-82.
- Shah, A. S., L. M. Dolan, P. R. Khoury, Z. Gao, T. R. Kimball and E. M. Urbina (2015). "Severe Obesity in Adolescents and Young Adults Is Associated With Subclinical Cardiac and Vascular Changes." *J Clin Endocrinol Metab* **100**(7): 2751-2757.
- Shimizu, T., R. Tadokoro, N. Kaneko, M. Suzuki, K. Tanaka, K. Shinohara, S. Shiga and Y.

- Yamashiro (2006). "Effects of extremely early enteral feeding on plasma glicentin levels in very-low-birthweight infants." *J Paediatr Child Health* **42**(10): 636-639.
- Sinclair, E. M. and D. J. Drucker (2005). "Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential." *Physiology (Bethesda)* **20**: 357-365.
- Sjostrom, L., A. K. Lindroos, M. Peltonen, J. Torgerson, C. Bouchard, B. Carlsson, S. Dahlgren, B. Larsson, K. Narbro, C. D. Sjostrom, M. Sullivan, H. Wedel and G. Swedish Obese Subjects Study Scientific (2004). "Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery." *N Engl J Med* **351**(26): 2683-2693.
- Stoll, B. A. (2002). "Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk." *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**(6): 747-753.
- Tadokoro, R., T. Shimizu, A. Hosaka, N. Kaneko, Y. Satoh and Y. Yamashiro (2003). "Postnatal and postprandial changes in plasma concentrations of glicentin in term and preterm infants." *Acta Paediatr* **92**(10): 1175-1179.
- Tan, T., S. Bloom (2013). "Gut hormones as therapeutic agents in treatment of diabetes and obesity." *Curr Opin Pharmacol* **13**(6):996-1001.
- Thieden, H. I., J. J. Holst, J. Dich, A. Moody and F. Sundby (1981). "Effect of highly purified porcine gut glucagon-like immunoreactivity (glicentin) on glucose release from isolated rat hepatocytes." *Biochim Biophys Acta* **675**(2): 163-170.
- Thorens, B. (1992). "Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the incretin hormone glucagon-like peptide 1." *Proc Natl Acad Sci U SA* **89**(18):8641-5.
- Tomita, R., S. Igarashi, K. Tanjoh and S. Fujisaki (2005). "Role of recombinant human glicentin in the normal human jejunum: an in vitro study." *Hepatogastroenterology* **52**(65): 1459-1462.
- Vidal, J., A. Ibarzabal, F. Romero, S. Delgado, D. Momblan, L. Flores and A. Lacy (2008).



"Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects." *Obes Surg* **18**(9): 1077-1082.

## **6. RESUME ET MOTS CLES**

**Introduction :** La chirurgie bariatrique est devenue une alternative thérapeutique proposée aux patients présentant une obésité sévère ou morbide. Le Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) et la gastrectomie longitudinale (GL) ont prouvé leur efficacité sur la perte de poids et entraînent le plus souvent une amélioration du métabolisme en post-opératoire. Alors que le rôle de certaines hormones dérivées du proglucagon dans cette amélioration est bien décrit, aucune étude n'a été réalisée à ce jour sur la glicentine. L'objectif de notre étude était d'étudier les taux de glicentine dans une cohorte de patients obèses avant et après chirurgie bariatrique.

**Matériel et méthodes :** Cette étude prospective a inclus 52 individus avec un IMC normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ), 18 présentant un surpoids ou une obésité modérée ( $25 < IMC < 35 \text{ kg/m}^2$ ) et 39 patients présentant une obésité sévère ou morbide ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ). 30 patients obèses ont bénéficié d'une chirurgie (18 RYGB et 12 GL) et ont été suivis à 3, 6 et 12 mois en post-opératoire.

**Résultats :** Les patients présentant une obésité sévère ou morbide avaient des taux de glicentine à jeûn significativement abaissés (valeur médiane :  $11.6 \text{ pmol/l}$ ) par rapport aux individus avec un IMC normal ( $24.3 \text{ pmol/l}$ ) ou un IMC entre 25 et  $35 \text{ kg/m}^2$  ( $26.9 \text{ pmol/l}$ ). Une augmentation progressive des taux de glicentine était observée en post-opératoire. Comparativement aux valeurs pré-opératoires, la glicentine augmentait significativement à 12 mois d'un facteur  $2 \pm 0.2$  dans le groupe RYGB et d'un facteur  $1.6 \pm 0.3$  dans le groupe GL.

**Conclusion :** Les taux sanguins de glicentine chez les patients ayant une obésité sévère ou morbide sont diminués et la chirurgie bariatrique restaure partiellement les concentrations sériques de glicentine. Nos résultats suggèrent l'intérêt potentiel de la glicentine en tant

qu'acteur et/ou marqueur de l'obésité et des modifications métaboliques survenant après chirurgie bariatrique.

**Mots-clés** : glicentine, obésité, chirurgie bariatrique, Roux-en-Y Gastric Bypass, Gastrectomie longitudinale

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

