

# D'où vient l'idée de “syndrome métabolique” ?

---

**Dr Annick Fontbonne**

Centre IRD de Montpellier, France

Unité de Recherches UR024, “Epidémiologie et Prévention”

# Le précurseur

---

**Vague J.** La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité.

*Presse Méd* 1947, 55 : 339-340

**Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric acid calculous disease.

*Am J Clin Nutr* 1956, 4 : 20-34

# Quelques (bonnes) années plus tard...

Résultats de trois études prospectives sur les prédicteurs indépendants de cardiopathies ischémiques (CI) chez des hommes d'âge moyen

	<b>Busselton*</b>	<b>Helsinki</b>	<b>Paris</b>
	Mortalité à 12 ans	Incidence à 10 ans	Mortalité à 11 ans
Âge	/	<0,001	NS
Pression artérielle	<0,001	<0,05	<0,001
Tabagisme	/	<0,05	<0,001
Cholestérolémie	<0,01	<0,01	<0,01
Corpulence	NS	NS	/
Diabète ou glycémie	NS	NS	NS
Insulinémie	<0,05	<0,05	<0,05

\*Non ajusté. Helsinki et Paris : modèles multivariés

*Welborn & Wearne, Diabetes Care 1979*  
*Pyörälä et al., Acta Med Scand 1985*  
*Eschwège et al., Horm Metabol Res 1985*

# Insulinémie, facteur de risque vasculaire ?

Insulinémie moyenne (IC 95%) selon le degré de tolérance au glucose  
Etude Prospective Parisienne

	Insulinémie à jeun (mU/l)	Insulinémie 2h (mU/l)
Tolérance normale	9 (3 - 34)	29 (6 - 137)
Intolérance au glucose	13 (3 - 49)	69 (18 - 269)
Diabète dépisté	15 (3 - 77)	61 (15 - 242)
Diabète connu	14 (4 - 51)	39 (9 - 160)

*Fontbonne et al., Diabetologia 1991*

# Insulinémie, facteur de risque vasculaire ?

Insulinémie et FRV “classiques” et moins classiques chez 64 sujets non diabétiques appariés sur l’âge, le sexe et la corpulence

	Hyper- insulinémiques n=32	Normo- insulinémiques n=32	p
PA systolique (mmHg)	126 ± 2	119 ± 2	<0,05
PA diastolique (mmHg)	85 ± 1	78 ± 2	<0,01
Cholestérolémie (mM)	5,09 ± 0,24	4,83 ± 0,18	NS
Triglycéridémie (mM)	1,73 ± 0,20	1,24 ± 0,10	<0,05
HDL-cholestérol (mM)	1,21 ± 0,06	1,43 ± 0,06	<0,05

*Zavaroni et al., NEJM 1989*

# Syndrome X

---

Résistance à l'action de l'insuline

Intolérance au glucose

Hyperinsulinémie

Augmentation des VLDL-triglycérides

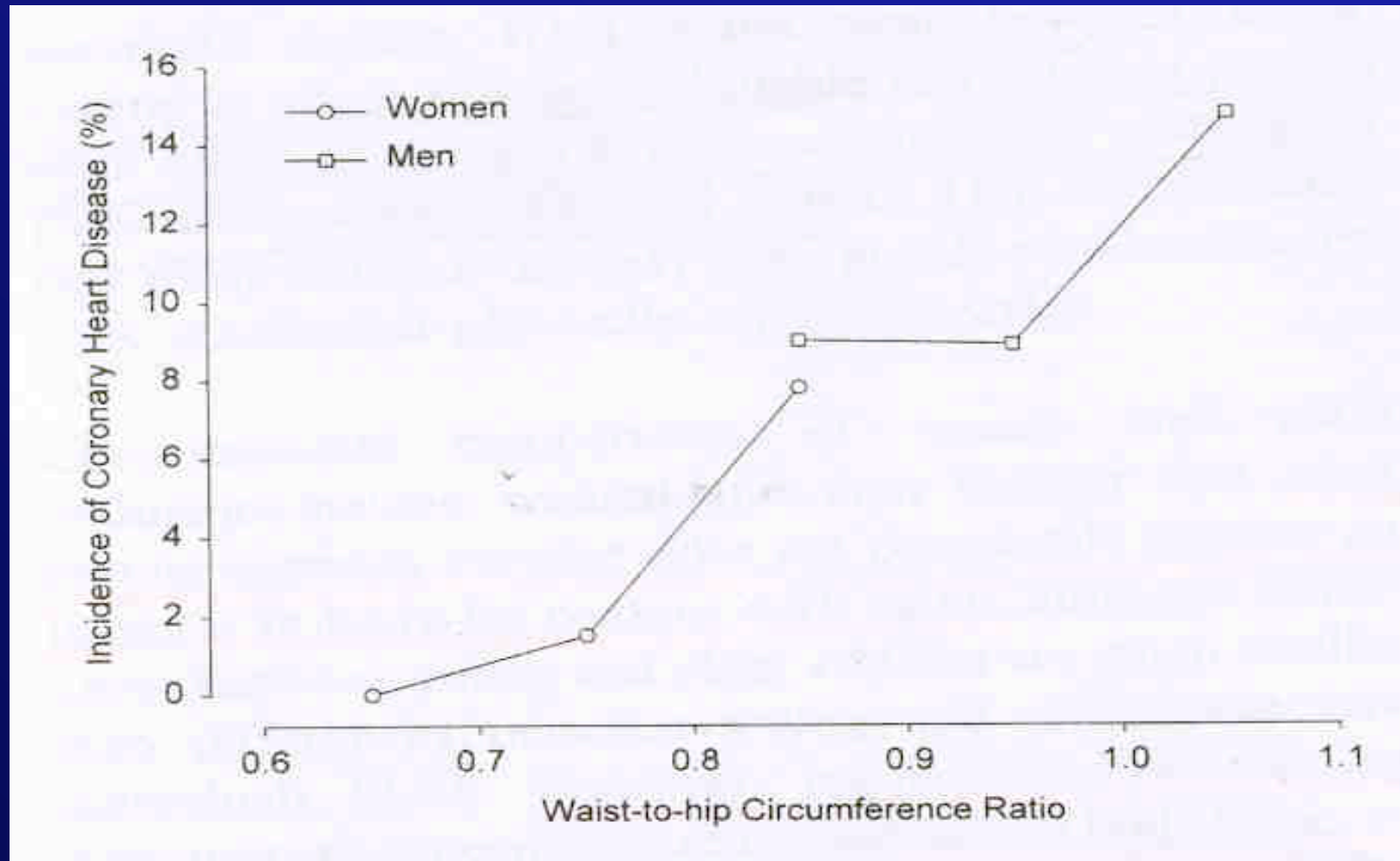
Diminution du HDL-cholestérol

Hypertension

*Reaven, Diabetes 1988*

# Répartition des graisses et risque vasculaire

Incidence CI selon le sexe et le rapport taille sur hanches  
Combinaison des études de Göteborg “hommes” et “femmes”



Larsson et al., *Am J Epidemiol* 1992

# Répartition des graisses et risque vasculaire

Etude chez 33 femmes non ménopausées en bonne santé  
Masse grasse estimée par pesée hydrostatique et répartition par scanner

	% de variance expliquée	
	par la masse grasse totale	par la masse grasse viscérale
Insulinémie cumulée	24,6	49,9**
Triglycéridémie	32,2	60,0**
Cholestérolémie	4,7	3,8
HDL/cholestérol total	7,9	14,8
TA systolique	14,2	27,4*
TA diastolique	17,7	30,0*

\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$

*Peiris et al., Ann Intern Med 1989*



# Syndrome X+

---

Résistance à l'action de l'insuline

Intolérance au glucose

Hyperinsulinémie

Augmentation des VLDL-triglycérides

Diminution du HDL-cholestérol

Hypertension

**Répartition androïde des graisses**

*Zimmet, Diabetic Med 1989*

# Insulinémie, facteur de risque de diabète

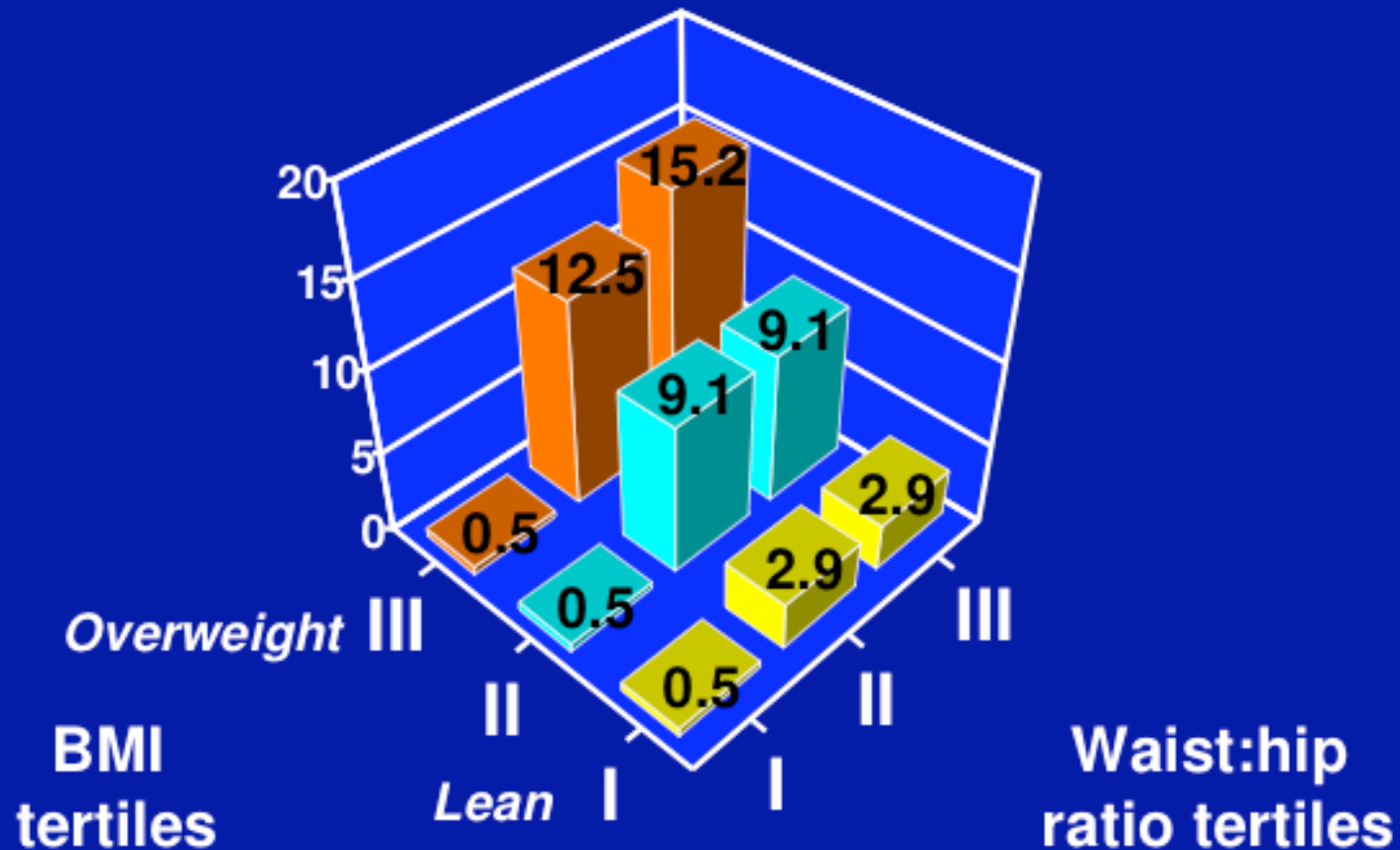
Prédicteurs indépendants de survenue de diabète dans les 3 ans  
Etude Prospective Parisienne

Catégorie au départ	Prédicteurs	p
Normoglycémiques	IMC	<0,02
	ATCD familiaux de diabète	<0,04
Hyperglycémiques modérés à jeun	(Insulinémie 2h (-))	<0,07)
Intolérants au glucose	IMC	<0,001
	Insulinémie à jeun	<0,008
	Insulinémie 2h	<0,01

*Charles et al., Diabetes 1991*

# Répartition des graisses et risque de diabète

13.5-year incidence of type 2 diabetes in middle-aged Swedish men



Ohlson et al. Diabetes 1985; 286:1401-4

# Donc au début des années 1990...

---

Les études épidémiologiques des années 1980 ont identifié deux “nouveaux” facteurs de risque cardiovasculaire :

**l’hyperinsulinémie**

**la répartition androïde des graisses**

Les études cliniques ont montré qu’il pouvait s’agir de deux marqueurs, l’un biologique, l’autre clinique, d’un même syndrome regroupant des anomalies potentiellement athérogènes et diabétogènes :

**le syndrome X, ou X+,**

**ou syndrome de l’insulinorésistance**

**ou **syndrome métabolique****

# A quoi a servi l'idée du “syndrome métabolique” ?

---

# A repenser la physiopathologie du DT2

---

**Kelly West. Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. Elsevier 1978, 579 p.**

**“Diabetes mellitus is a disease in which there is an excess of glucose in the plasma. (...) Diabetes is thus the result of inadequate circulating insulin. This lack may be absolute or relative.”**

**Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997, 20:1183-97**

**“In (type 2 diabetes), the cause is a combination of resistance to insulin action and an inadequate compensatory insulin secretory response.”**

**Scott M. Grundy. Does the metabolic syndrome exist? Diabetes Care 2006, 29:1689-92**

**“There is an overlap between metabolic syndrome and the condition called pre-diabetes.”**

# Et donc à se lancer dans sa prévention

Incidence cumulée chez des sujets d'âge moyen intolérants au glucose

	Da Qing	DPS	DPP
<i>n =</i>	530	522	3234
<i>Suivi</i>	6 ans	4 ans	3 ans
Témoins	67,7 %	23 %	28,9 %
Régime seul	43,8 %	---	---
Activ. phys. seule	41,1 %	---	---
Régime + activ. phys.	46,0 %	11 %	14,4 %
<i>p &lt;</i>	0,05	0,001	0,001
Réduction risque de diabète	42 %	58 %	58 %

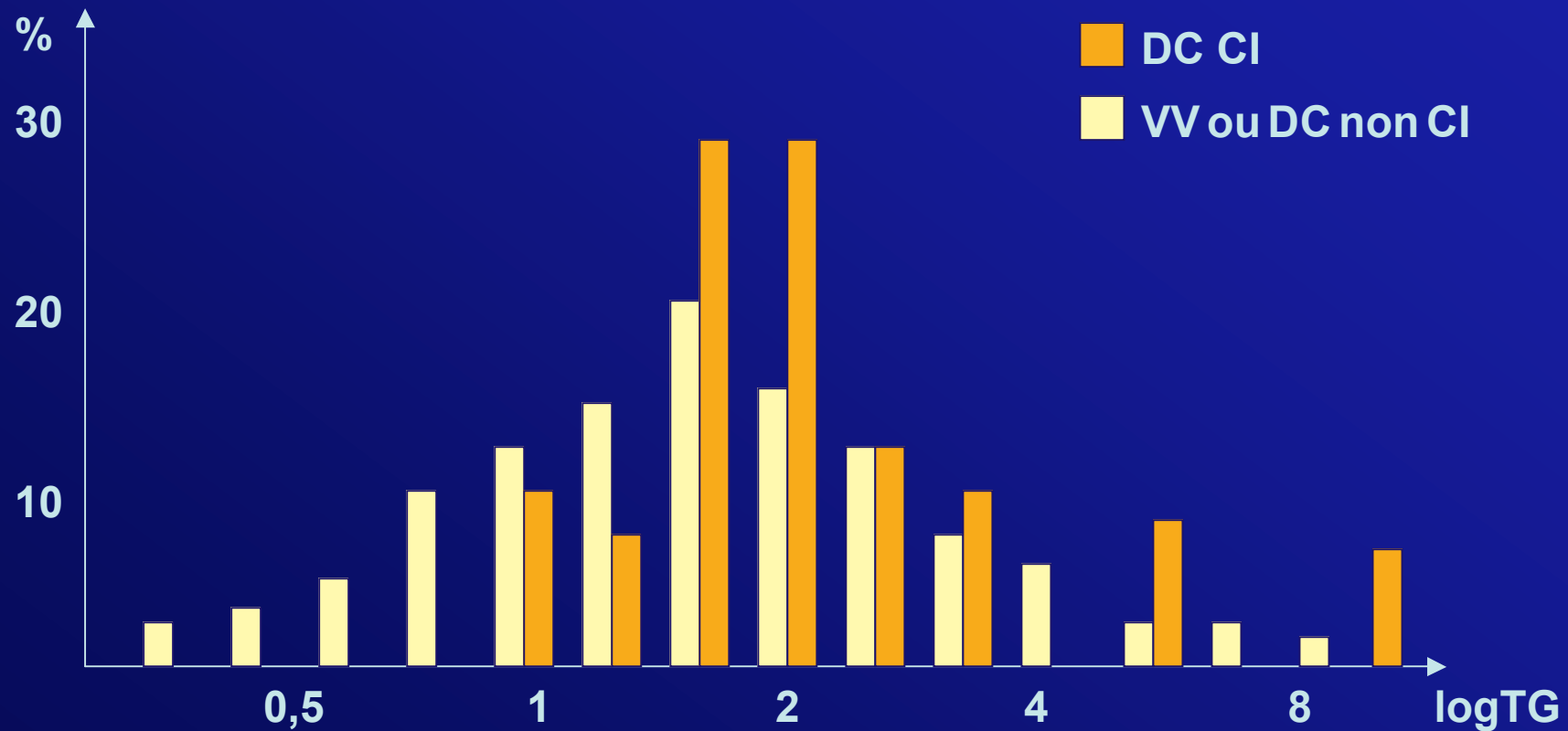
*Pan et al., Diabetes Care 1997:537*

*Tuomilehto et al., NEJM 2001:1343*

*DPP Research Group, NEJM 2002:393*

# A repenser les complications CV du DT2

Distribution de la triglycéridémie, diabétiques et intolérants au glucose  
Etude Prospective Parisienne



Fontbonne et al., Diabetologia 1989



# Ce qui devrait changer l'approche de leur prévention

---

## Editorial, Lancet 1989

“It would be wrong to take a totally glycaemic view of NIDDM and ignore the fact that this is a multimetabolic disorder whose main end point is death from coronary heart disease.”

Haffner et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990, 263:2893-98

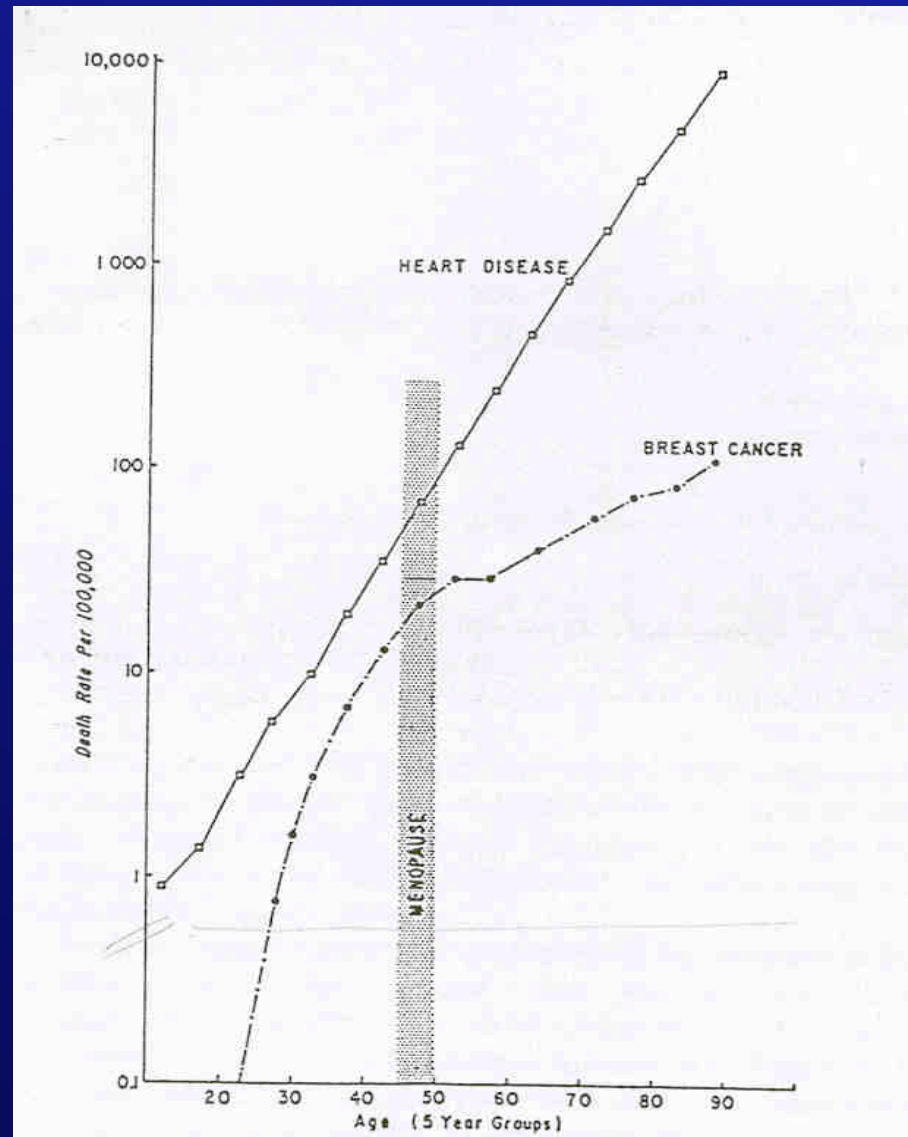
Lehto et al. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000, 43:148-55

Scott M. Grundy. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006, 29:1689-92

“Recognizing the metabolic syndrome will help to focus attention on the need for lifestyle therapies to reduce all metabolic risk factors concurrently. Lifestyle therapies are a neglected part of present-day management of risk.”

# A repenser le risque CV des femmes ménopausées

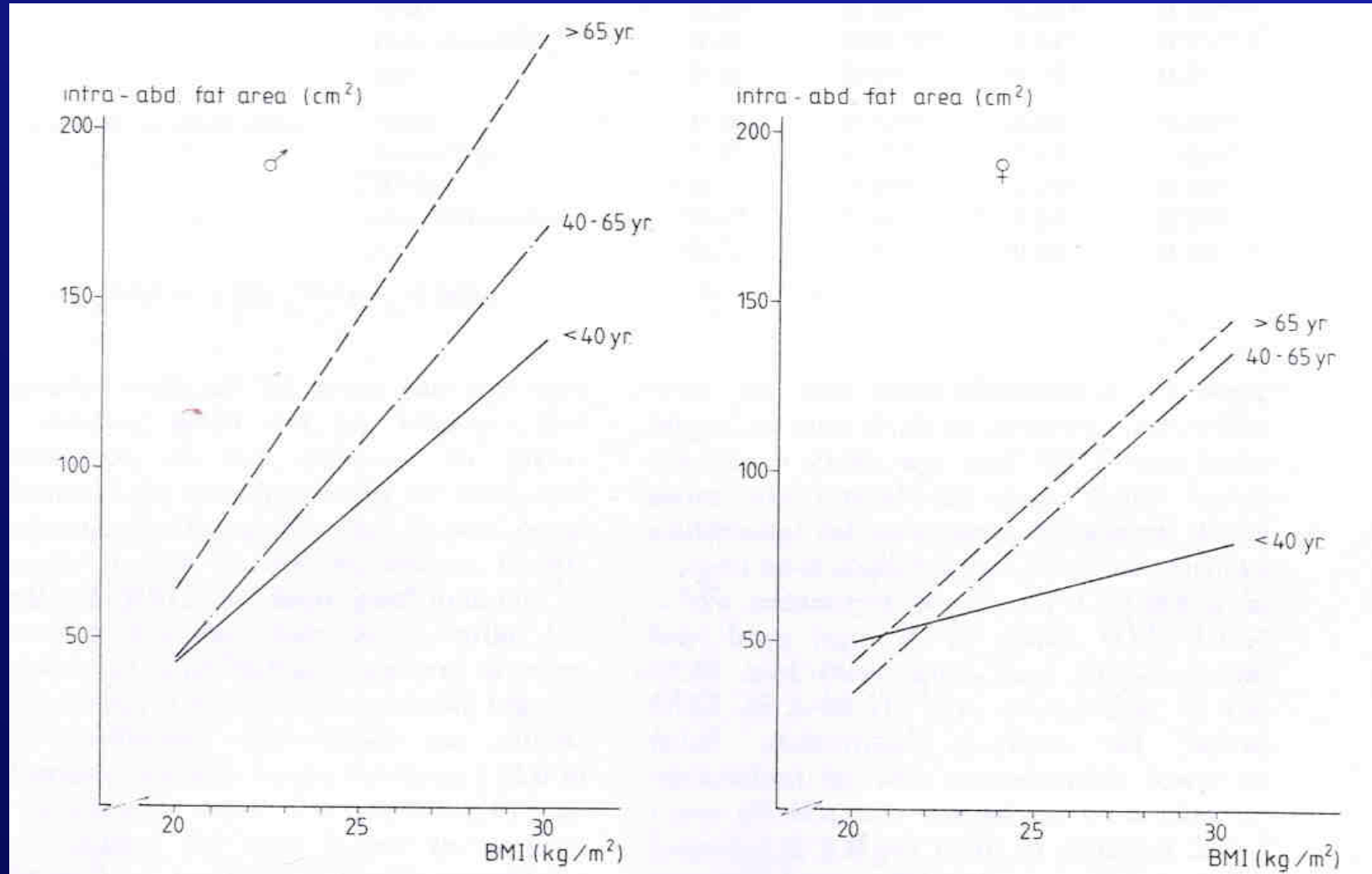
## Cohorte de Rancho Bernardo



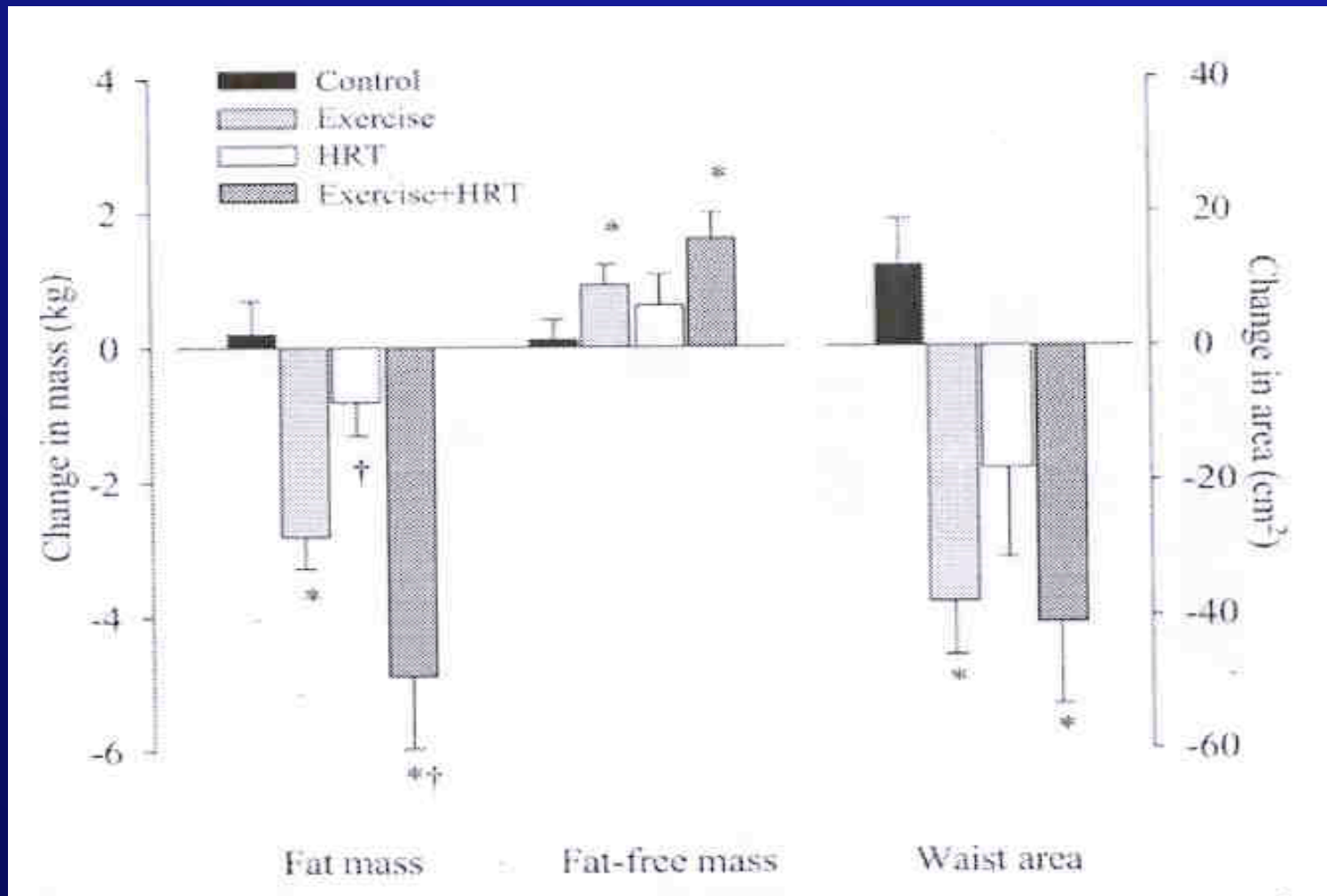
Barrett-Connor, Circulation 1997

# A repenser le risque CV des femmes ménopausées

Masse grasse abdominale en fonction de l'IMC (étude européenne)



# Et donc à leur conseiller le sport plutôt que le THS



# A considérer d'un autre œil le tissu adipeux

---

**Yudkin et al. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999, 19:972-78**

**Xu et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest 2003, 112:1821-30**

**Chandran et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003, 26:2442-50**

**Kershaw & Flier. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89:2548-56**

Etc.



**Et peut-être à mieux s'occuper  
des "gros" qui "n'ont rien"**  
(pas de diabète, pas d'HTA, cholestérol normal)

**tout en ayant "un peu de tout"**  
(glycémie et tension "limite", triglycérides élevés)