

Alimentation

Et

Syndrome

métabolique (SdM)



Jean-Pierre Hespel

CHU Rennes 25/05/2007

Syndrome métabolique (SdM) et alimentation

- Différentiation masculine de l'obésité
Vague J. AM J Clin Nutr. 1956 ; 4 ; 20-34
- Syndrome de civilisation
Bjorntorp J. Obes Res. 1993 ; 1 ; 206-222
- Distribution des graisses et complications métaboliques de l'obésité
Kissebah AH. J Clin Endocrinol Metab. 1982 ; 54 : 254-260
- Role de l'insulinorésistance
Reaven GM. Diabetes. 1988 ; 37 : 1595-1607
- Obésité hypertriglycéridémiante et syndrome cardio-métabolique
Jean-Pierre DESPRES DFR 2006 ; 13 :195-203

Critères cliniques et définitions

Adult Treatment Panel III – national cholesterol education program (NCEP–ATP III)

■ Au moins 3 anomalies parmi :

- Augmentation du périmètre abdominal
> 102cm (homme) ; > 88cm (femme)
- Tension artérielle $\geq 130 / 85$ mmHg
- Hyperglycémie (≥ 1.1 g/l)
- Triglycerides ≥ 1.5 g/l
- HDL–cholestérol ≤ 0.4 g/l (homme) ; ≤ 0.5 g/l (femme)

Constellation d'anomalies corrélées

- Insulino-résistance – obésité abdominale
- Anomalies lipidiques
- Perturbation du métabolisme glucidique
- Augmentation des marqueurs de l'inflammation (CRP – IL-6)
- État procoagulant :
 - plasminogène activateur inhibiteur 1
 - Fibrinogène
 - Facteur VII
 - Facteur Von Willebrand
- Stéatose hépatique
- Microalbuminurie
- Hyperuricémie
- Augmentation des molécules d'adhésion vasculaires

Quelle(s) cause(s) ?

- Génétique

Bouchard C. Endoc Rev. 1993 ; 14 : 72-93

- Faible poids naissance

Catalano PM. J Nut. 2003 (suppl 2) 16745-16835

- Graisse périviscérale

Randle : phosphofructokinase

Shulman : protéine kinase C activée

→ insulino-résistance

Altération production adipokynes

→ diminution adiponectine

- Anomalies d'expression enzymatique

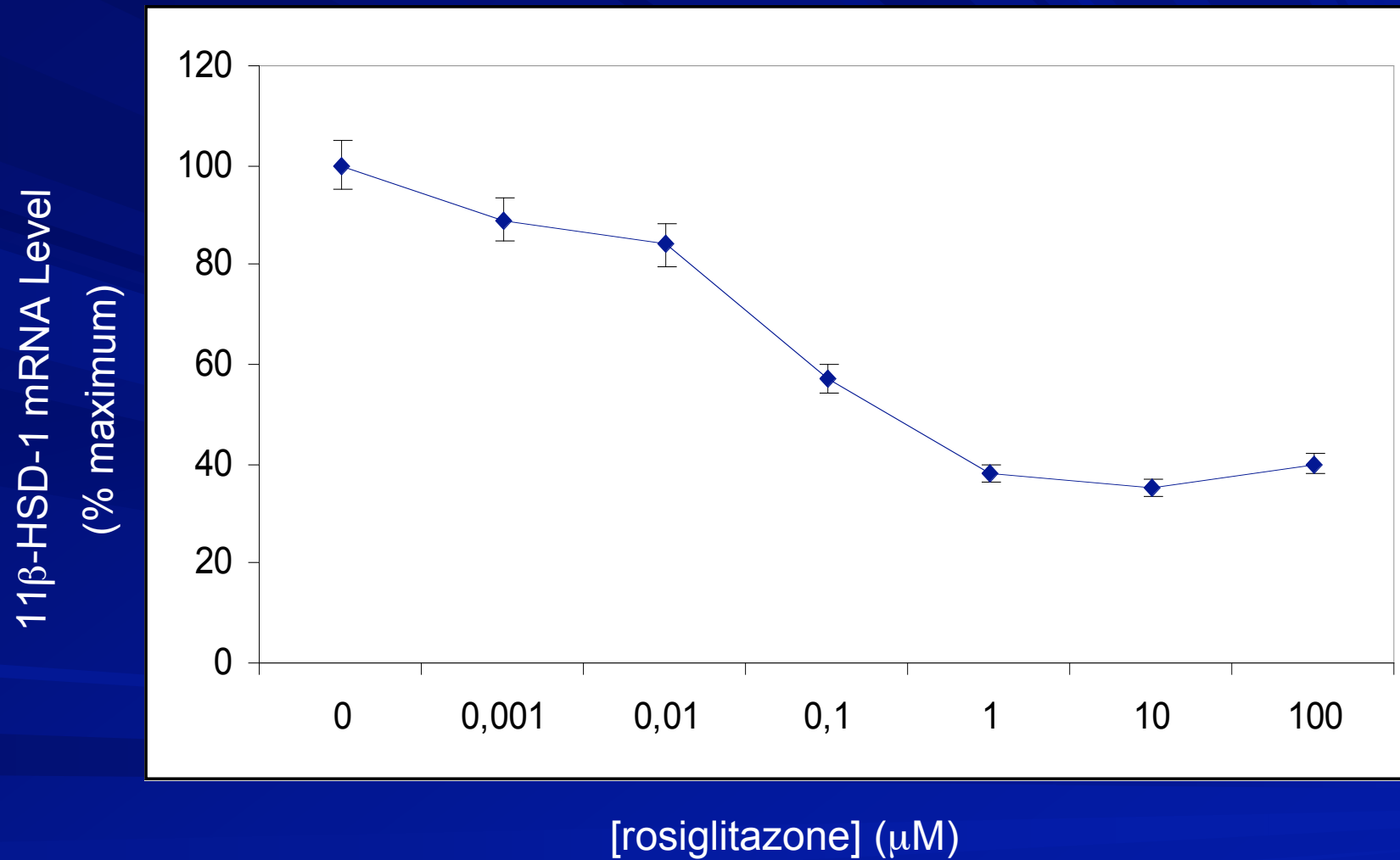
11- β -hydroxystéroïde – deshydrogénase 1

Jean Paul Riou

Données in vivo chez l'homme

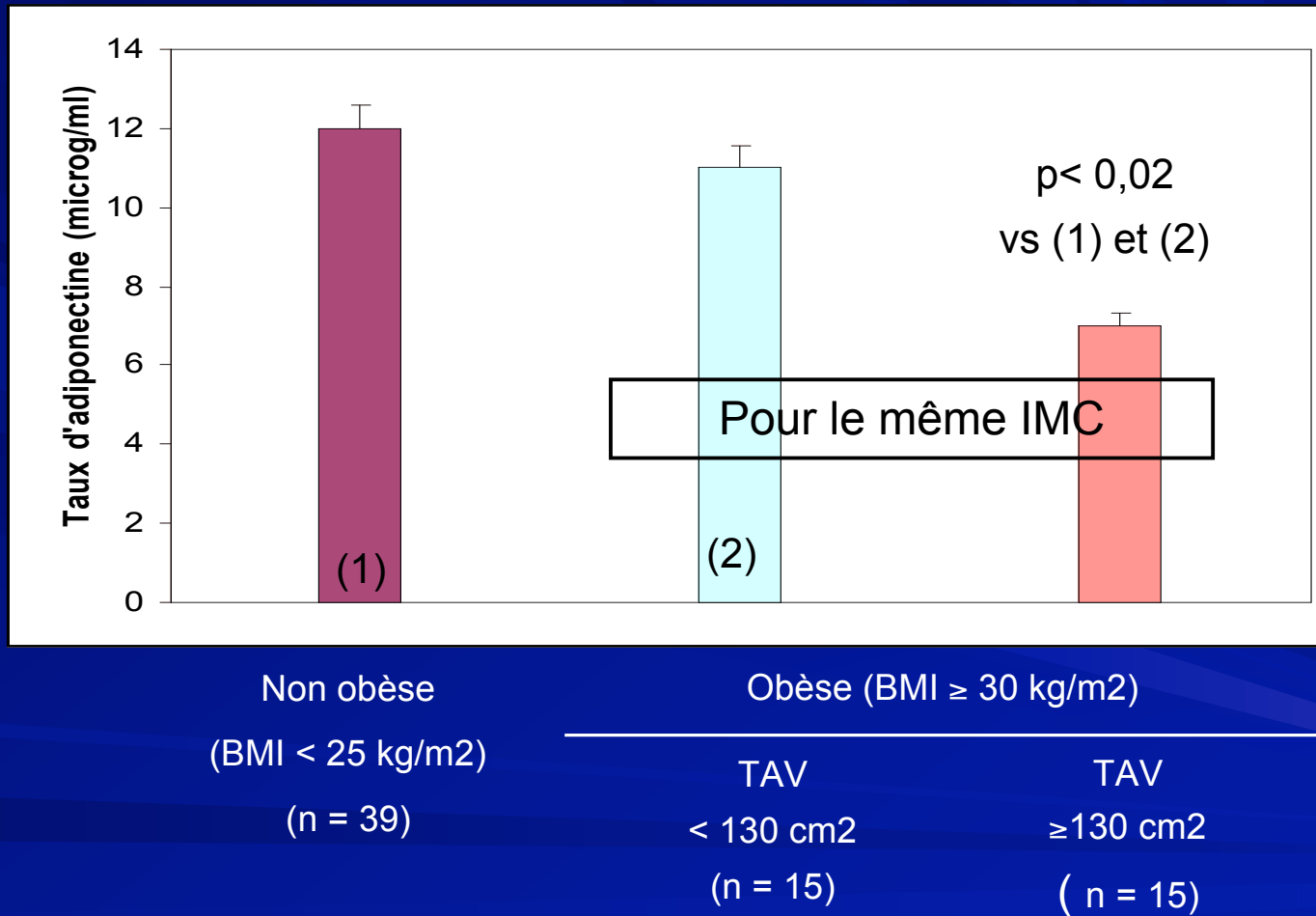
- La 11 β HSD1 est surexprimée dans le tissu adipeux abdominal
- L'activité de la 11 β HSD1 in-vivo est corrélée positivement à la graisse abdominale *(Stewart P.M. 1999)*
- L'inhibition de la 11 β HSD1 augmente la sensibilité hépatique à l'insuline *(Walker B.R. 1995)*
- Pas d'association entre le BMI et le génotype de la 11 β HSD1 – Association faible avec le phénotype androïde de l'obésité *(Draper N. 2002)*

Effets de la rosiglitazone



Berger J. J. Biol. Chem 2001

Excès de tissu adipeux viscéral diminution du taux d'adiponectine



Côté M et al. Adiponectinemia in visceral obesity : Impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid level in men.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1434-9

L'adiponectine : une protéine aux effets bénéfiques

Propriétés anti-athérogènes

- ↘ Expression des molécules d'adhésion
- ↘ Adhésion des monocytes sur les cellules endothéliales
- ↘ Captation LDL oxydés
- ↘ Formation cellules spumeuses
- ↘ Prolifération et migration des cellules musculaires lisses

Propriétés anti-diabétiques

- ↗ Sensibilité à l'insuline
- ↗ Captation de glucose par les cellules musculaires et oxydation des AG libres
- ↘ Production hépatique de glucose
- ↘ Triglycérides intracellulaires

SdM : Recommandations nutritionnelles

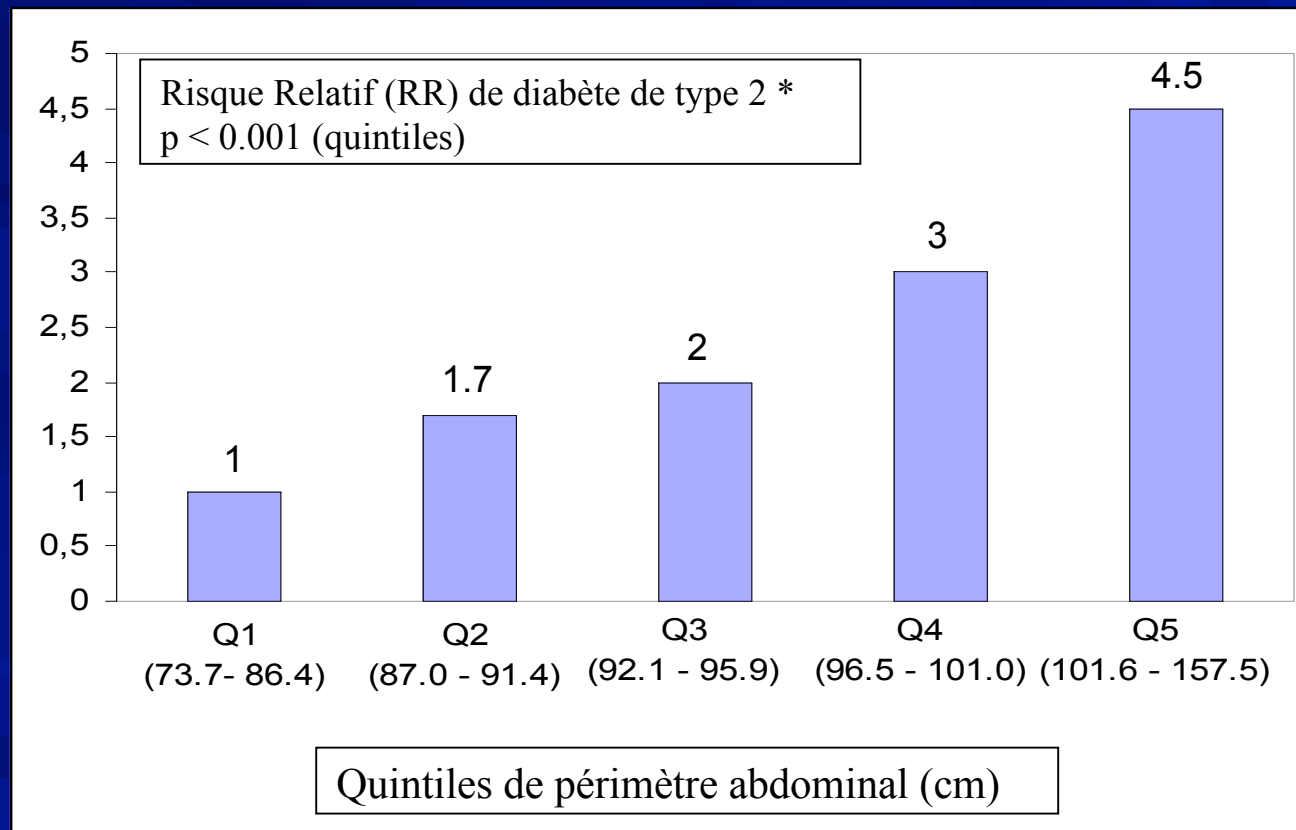
- Réduire les critères cliniques présents :
 - Obésité (périviscérale ++)
 - Hypertension artérielle
 - Hyperglycémie
 - Dyslipoprotéïnémie (triglycérides – HDL-C)
 - Régime méditerranéen
 - Nutraceutiques
- Prévenir l'apparition des perturbations
 - Éducation
 - Intervention "hyperprécoces"

Bray G.A. J Am Diet Assoc. 2004 ; 104 : 86-89

Després J-P. Circulation. 2005 ; 112 : 453-455

Tour de taille et risque de DT 2

- Health Professionals Follow-up study : cohorte prospective de 27 270 hommes âgés de 40 à 75 ans, suivis pendant 13 ans



*RR ajusté pour l'âge, le tabagisme, l'activité physique, l'IMC, la consommation d'alcool, de graisses et de céréales durant le suivi

Wang et al. Am J Clin Nutr
2005; 81 : 555-63

Étude INTERHEART

9 facteurs de risque expliquent 90.4% du risque d'IDM

OR : 129.20 FRA: 90.4%

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| Élévation du rapport Apo B/ ApoA1 | (OR:3.25 FRA: 49.2%) |
| Tabagisme | (OR:2.04 FRA: 35.7%) |
| Facteur psycho-sociaux | (OR:2.67 FRA: 35.2%) |
| Obésité abdominale | (OR:1.62 FRA: 20.1%) |
| Hypertension artérielle | (OR:1.91 FRA: 17.9%) |
| Diabète | (OR:2.37FRA: 9.9%) |

FRA: Fraction de Risque Attribuable

Étude INTERHEART(suite)

- Facteurs protecteurs ($p < 0.0001$ pour tous, sauf pour l'alcool $p = 0.03$)

Consommation journalière de fruits et légumes (OR:0.70 FRA: 13.7%)

Exercice physique régulier (OR:0.86 FRA: 12.2%)

Consommation d'alcool (régulière et modérée) (OR:0.91 FRA: 6.7%)

"Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarctions in 52 countries (The INTERHEART study) : case-control study." Yusuf et al. Lancet 2004; 364:937-52

FRA: Fraction de Risque Attribuable

Obésité - SdM

Obésité abdominale corrélée

- Au risque "intermédiaire" DT₂
- Au risque "terminal" coronarien

Rexrode. JAMA 1998 ; 280 : 1843-1848

Yusuf. Lancet 2004 ; 364 : 937-52

Alimentation "basses calories" SdM non diabétiques

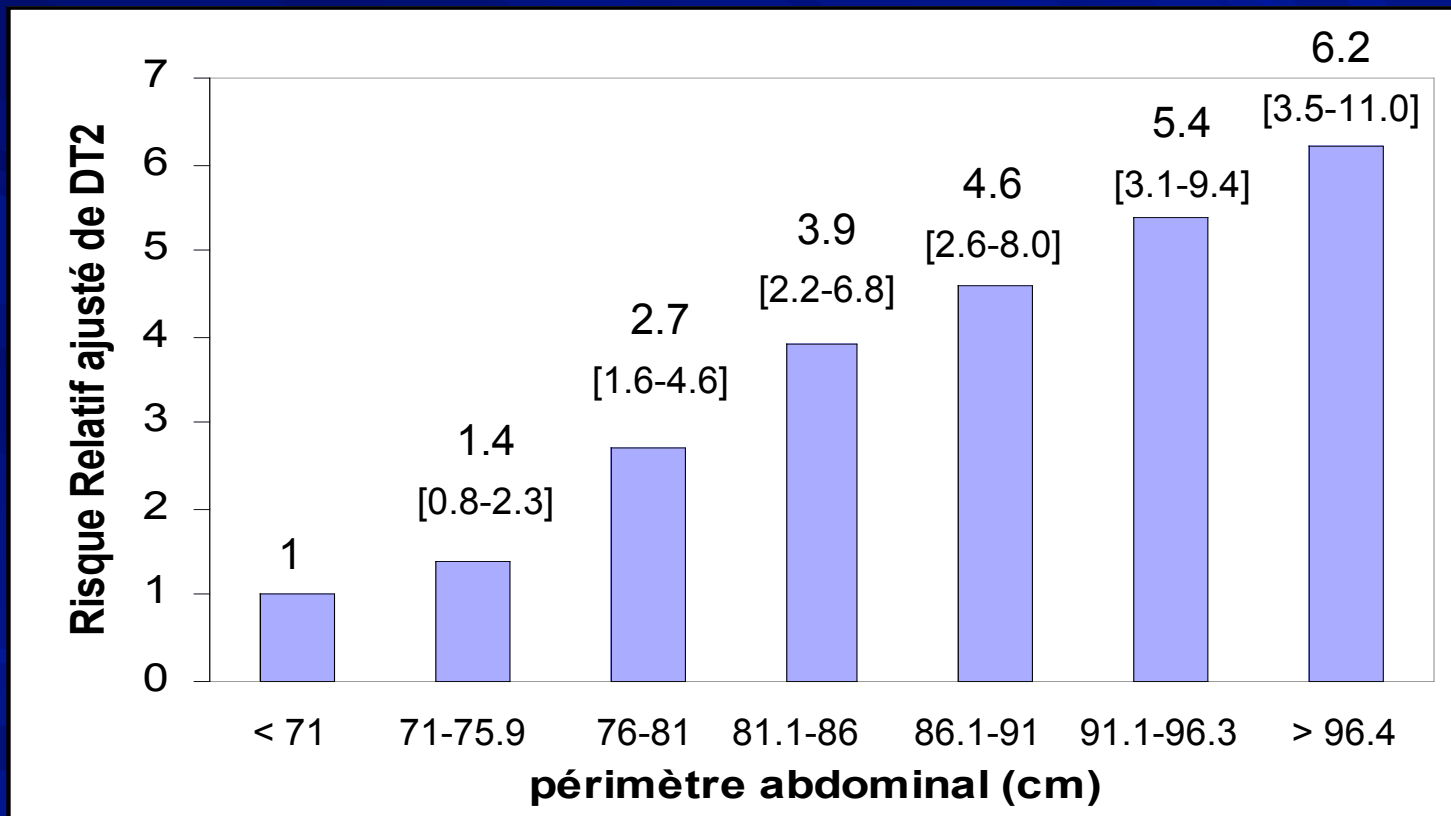
- 41 sujets (30F 11H) 58.7ans suivis 2 ans
- Déficit 500kcal/j / dépense énergétique de 24h
- Lipides 30% AET ; AG SAT. 7% ; cholest. 200mg/j
- Glucides 55% ; fibres 20-30g/j
- Protéines 15% AET

Muzio F. Diabetes Care. 2005 ; 28 : 1485-1486

Nurses' Health Study

L'excès de tissu adipeux viscéral augmente le risque de développer un diabète

Suivi de cohorte : 8 ans - 43 581 femmes non diabétiques et sans pathologie chronique



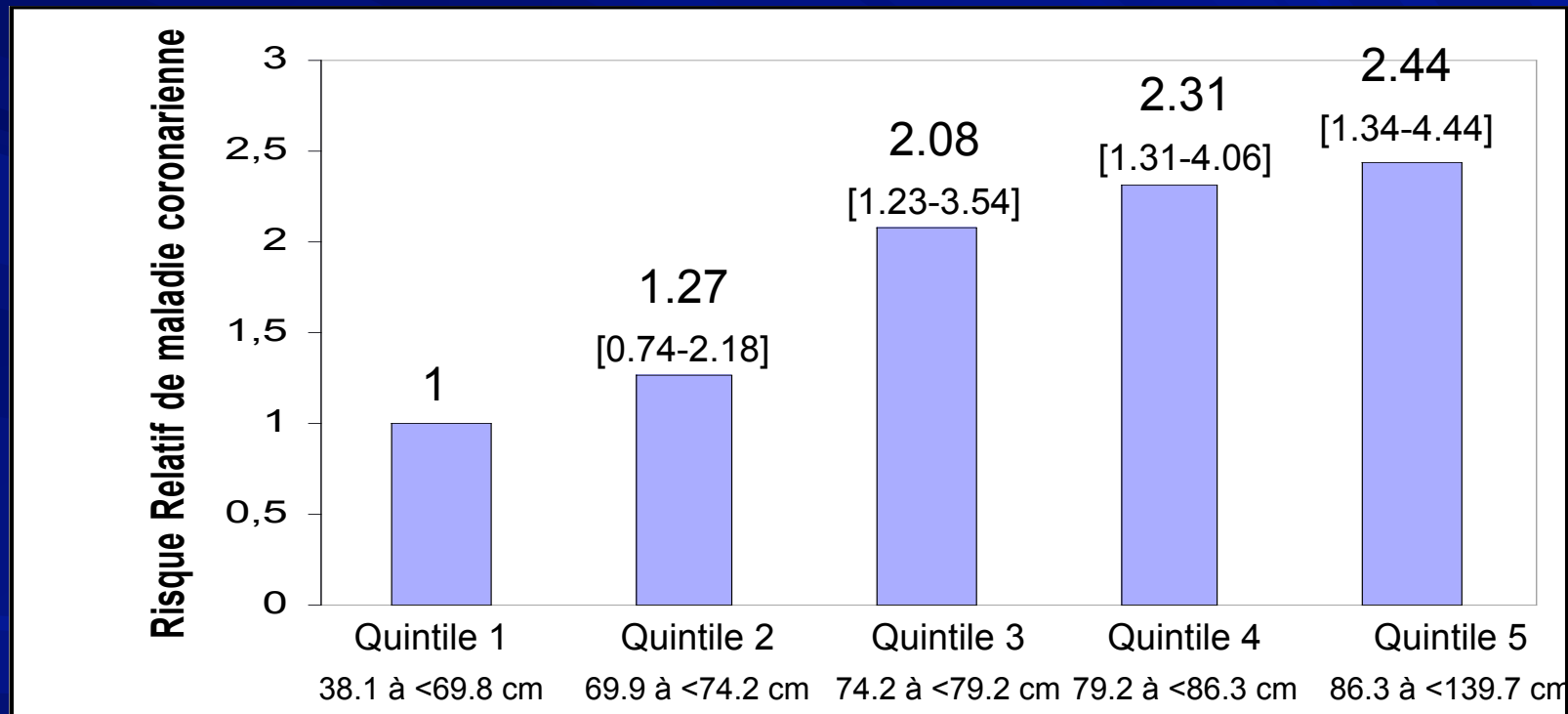
" Body fat distribution and risk of non insulin-dependant diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study" Carey VJ et al Am J Epidemiol 1997; 145: 614-9.

Nurses' Health Study

Chez les femmes aussi, le risque de maladie coronaire augmente avec le périmètre abdominal

Suivi de cohorte : 8 ans -

44 702 femmes sans antécédent de maladie coronarienne, AVC, cancer



P = 0.007 (quintiles)

"Abdominal adiposity and coronary heart disease in women." Rexrode JAMA. 1998; 280: 1843-1848

Obésité - SdM

Obésité abdominale corrélée

- Au risque "intermédiaire" DT₂
- Au risque "terminal" coronarien

Rexrode. JAMA 1998 ; 280 : 1843-1848

Yusuf. Lancet 2004 ; 364 : 937-52

Alimentation "basses calories" SdM non diabétiques

- 41 sujets (30F 11H) 58.7ans suivis 2 ans
- Déficit 500kcal/j / dépense énergétique de 24h
- Lipides 30% AET ; AG SAT. 7% ; cholest. 200mg/j
- Glucides 55% ; fibres 20-30g/j
- Protéines 15% AET

Muzio F. Diabetes Care. 2005 ; 28 : 1485-1486

| | Baseline | 2 ans | p |
|--------------------------|---------------|---------------|--------|
| BMI (kg/m ²) | 37.6 ± 5.63 | 34.0 ± 5.45 | <0.001 |
| Tour taille (cm) | 110.3 ± 12.30 | 102.6 ± 10.70 | <0.001 |
| Triglycérides (mg/dl) | 163.2 ± 69.32 | 132.8 ± 51.98 | <0.001 |
| HDL-Chol (mg/dl) | 46.3 ± 11.10 | 52.8 ± 15.66 | <0.003 |
| Glycémie (mg/dl) | 108.0 ± 17.90 | 101.5 ± 17.76 | 0.004 |
| TA syst (mmHg) | 143.2 ± 19.68 | 133.9 ± 16.13 | 0.003 |
| TA diast (mmHg) | 84.2 ± 9.74 | 75.9 ± 10.90 | <0.001 |

- 2/3 des patients ont perdu ≥ 10% poids mais restent obèses (BMI ≥ 30kg/m²)
- 37% ne présentent plus les critères du SM

Réduire les apports lipidiques?

Réduction des apports lipidiques (SAT) diminue CHD
"seven countries" study

- Favorable sur le poids , sur le LDL-C
- Délétaire sur HDL-C et triglycérides ?

The WHI Study

Intervention Low fat diet

To reduce intake of total fat
to 20%
of energy intake

by increasing
intake of vegetables
and fruits

Group and individual
sessions

Control group Usual diet

Dietary Guidelines
for Americans

No contact with the nutrition
interventionists

The WHI Study

■ Main daily dietary intake at year 6 of the follow-up

| | Intervention (n=19 541) | Control (n=29 294) |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Energy intake (kcal) | 1432 | 1546* |
| Carbs (% energy) | 54 | 46* |
| Fats (% energy) | 29 | 37* |
| Saturated fat (% energy) | 9.5 | 12.4* |
| Fibers (g/d) | 17 | 14* |
| Cholesterol (mg/d) | 194 | 244* |

*Significant

JAMA Howard et al. 2006

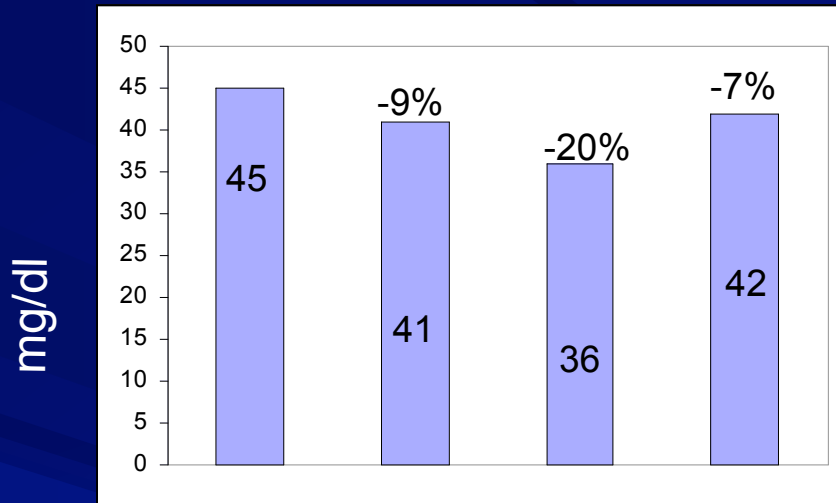
Results of the WHI study

| | Intervention | | Control | |
|-----------------------|--------------|---------------|---------|---------------|
| | Change | (final value) | Change | (final value) |
| Weight (kg) | -0.7* | (75.7) | +0.6 | (76.7) |
| HDL-C (mg/dl) | -0.7 | (59.7) | -0.3 | (58.2) |
| Triglycerides (mg/dl) | +1 | (142.3) | +1 | (144.6) |
| Glucose (mg/dl) | -1.7 | (98.8) | -0.7 | (99.5) |
| HOMA | +1.1 | (2.5) | +1.1 | (2.7) |
| LDL-C (mg/dl) | -9.7* | (123.2) | -6.2 | (127) |

* Significantly different vs control group

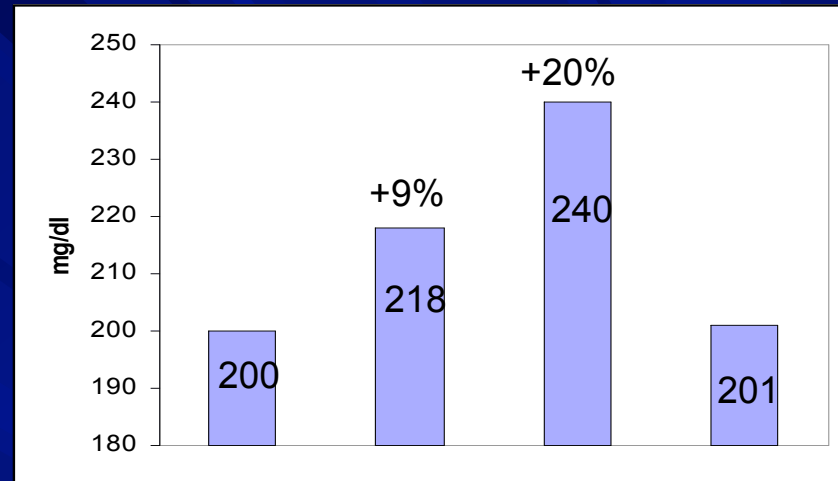
JAMA Howard et al. 2006

HDL-cholestérol



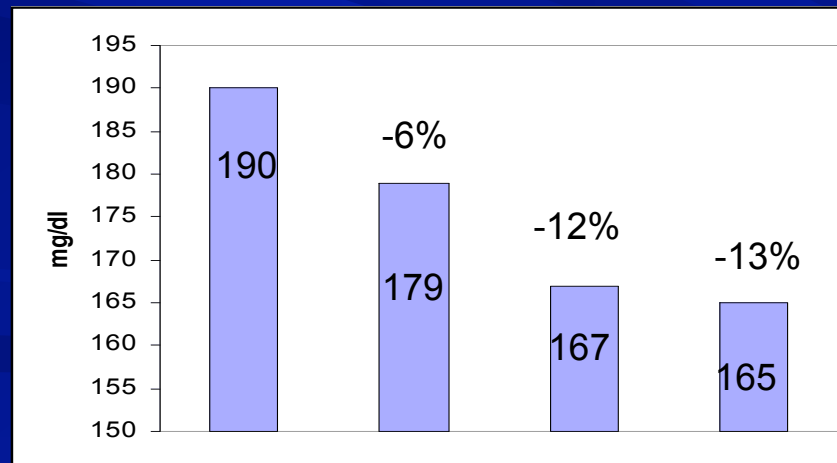
Standard Western 30% fat 20% fat Mediterranean

Triglycérides



Standard Western 30% fat 20% fat Mediterranean

LDL-cholestérol



Standard Western 30% fat 20% fat Mediterranean

Standard Western = 38%

Réduire les acides gras saturé (SFA)

- Diminue le risque CHD chez les femmes diabétiques

-5% SFA ↔ glucides ou MUFA → - 22% et - 37% CHD

Nurses' health study. Tanasescu M. Amer J Clin Nutr. 2004 ;79 : 99-105

- SFA facteurs de "risque glycémique"

Hommes normoglycémiques suivis sur 4 ans

[SFA/PUFA ↗] → IGT, DT₂

Laaksonen DE. Diabetes Medicine. 2002 ; 19 : 456-164

- Améliore "profil lipidique"

Méta-analyse 37 études d'intervention : 11 586 sujets

Chol total -10%; LDL-Chol -12% (p<0.01)

TG -8% (p<0.01)

HDL-Chol -1.5% (n.s)

Am J Clin Nutr. 1999

Réduire les lipides (low fat) ou les glucides (low carb)?

■ Low carb impact positif

- NASH

Gill HK. J Gastroenterol. 2006 ; 12: 345-35?

- Poids -3.3kg à 6 mois

- Triglycérides -22.1mg/dl à 6 mois (31 à 1 an)

■ Low fat impact positif

- Cholestérol total -8.9 mg/dl à 6 mois (-10.1 à 1 an)

- LDL-Chol -5.6 mg/dl à 6 mois (-7.7 à 1 an)

Nordmann AJ. Arch intern med. 2006 ; 166 : 285-293

Prévenir les perturbation glucidiques

■ Diabetes prevention program

- 3 234 obèses IGT
- 4 ans → 40% diabète (groupe placebo)
 - 58% "lifestyle" / placebo
- Lifestyle : poids -7% ; exercice 150 min/sem.

N Engl J Med. 2002; 346 : 393-403

■ Finnish Diabetes prevention study

- 522 sujets IGT / 3 ans
- Lifestyle/placebo : -58% diabètes
- Lifestyle (SFA - ; fibres + ; activité physique +)

N Engl J Med. 2001 ; 344 : 1343-1350

■ Da Qing trial

- 577 sujets / 6 ans
- Placebo : diabetes 67% ; régime 43% ; exercice 41%

Diabetes Care. 1997 ; 20 : 537-544

SdM Reco Nutritionnelles et Troubles glucidiques

1- Réduction du surpoids

10% améliore la sensibilité à l'insuline

les taux de lipides

la pression artérielle

Int J Obes Relat Metab Disord. 1992 ; 16 : 397-415

2- Apports protéiques

10% à 20% des apports totaux énergétiques

Mann JT. Nutr Metab Cardiovasc Disord. 2000 ; 24 : 1545-1552

3- Apports lipidiques

Réduire AG saturés et polyinsat. Trans à moins de 8-10%

Lipides totaux < 35% énergie → mono-insaturés largement fournis

n-6 < 10% énergie

n-3 consommation bihebdomadaire de poissons gras

Vessby B. Diabetologia. 2001 ; 44 : 312-319

Summers LK. Diabetologia 2002 ; 45 : 369-377

Heine RJ. AM J Clin Nutr. 1989 ; 49 : 448-456

4- Apports glucidiques

45% - 60% apports énergétiques même contrôle glycémique

Fibres 40 g/j (20g / 1000kcal / j)

Giacco R. Diabetes Care 2000 ; 23 :1461-1466

Préférer les glucides à index glycémique bas

Brand – Miller J. Diabetes Care. 2003 ; 26 : 2261-2267

SdM et consommation de fibres

- Utiles dans la prise en charge du surpoids
- Améliorent Hb_{A1C} des diabétiques
- Modèrent la TA des hypertendus
 - PA_s : - 4.20 mmHg
 - Pa_d : - 5.95 mmHg
- Limitent l'impact délétère des glucides sur
 - L'hypertriglycéridémie
 - L'hypo-HDL-émie
- Abaissent légèrement le LDL-Chol (-7% : psyllium)

*In Boris Hansel 9 mars 2007
Vitagora Dijon*

SdM agir sur la TA

DASH dietary approaches to stop hypertension

Teheran –IRAN

116 sujets ambulatoires avec SM (34H ; 82F)

6 mois ; 3 protocoles alimentaires

- Régime standard : 1997 Kcal
- Régime réduction prandiale : 1573 Kcal
- Régime HTA : 1549 Kcal

Prévalence du SM en fin d'étude

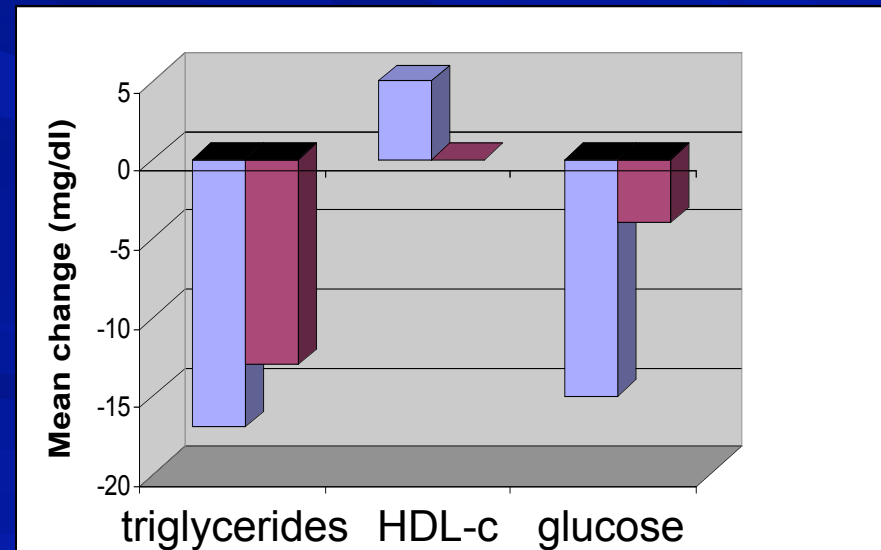
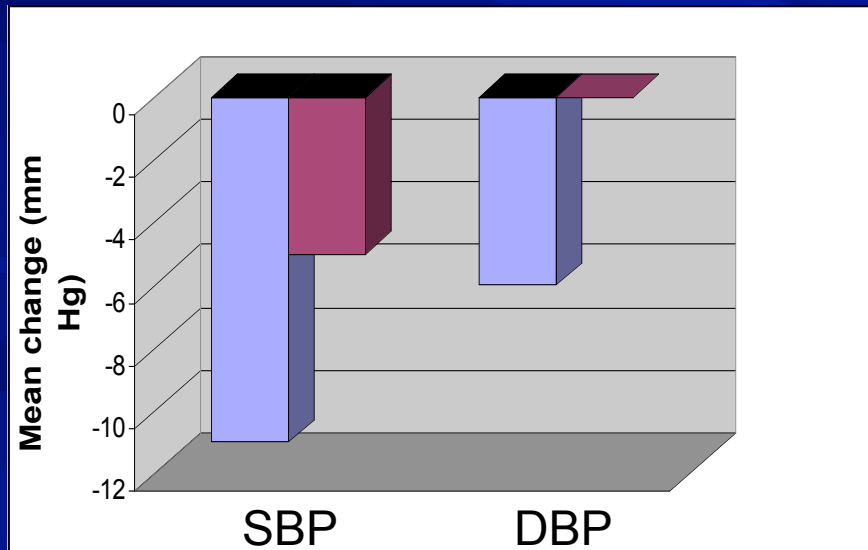
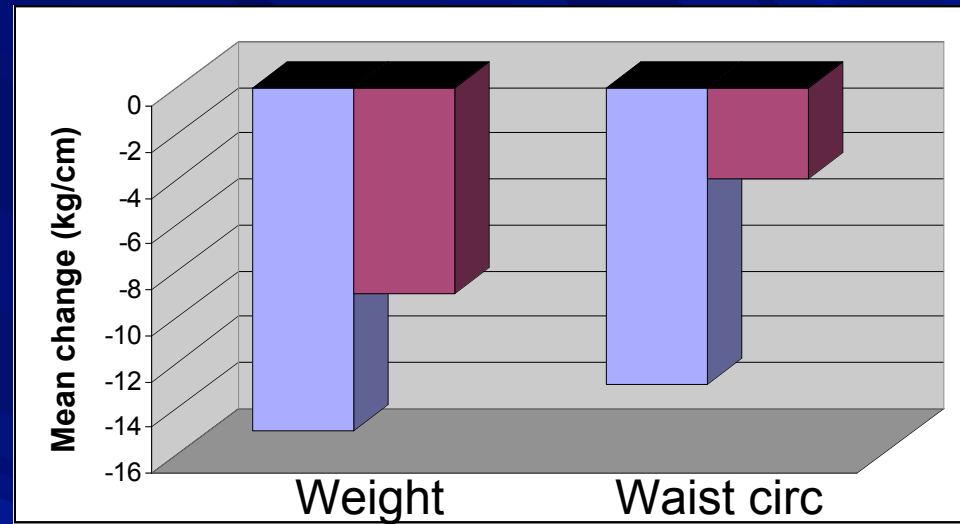
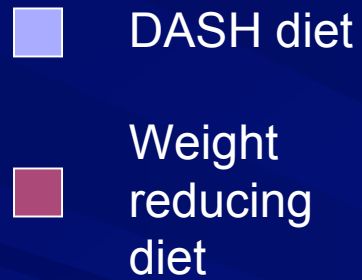
- Standard : 100%
- Réduction prandiale : 81%
- DASH : 65%

Azadbakht Leila. Diabetes Care. 2005 ; 28 : 2823-2831

Nutrient consumption during intervention period

| | Control diet | Weight reducing diet | DASH diet |
|---------------------------|--------------|----------------------|--------------|
| Total energy (kcal/d) | 1997 | 1573 | 1549 |
| Carbohydrate (%) | 55 | 57 | 58 |
| Fiber (g) | 10 | 21 | 29 |
| Potassium (mg) | 1,400 | 3,492 | 4,456 |
| Calcium (mg) | 700 | 799 | 1202 |
| Magnesium (mg) | 180 | 349 | 460 |
| Fruit (serv/d) | 2.3 | 4 | 5.1 |
| Vegetables (serv/d) | 3.0 | 4.1 | 4.4 |
| Low fat dairy (serv/d) | 0.4 | 1.5 | 2.2 |
| Nuts, seeds (serv/d) | 0.1 | 0.4 | 0.8 |
| Beef and ham (serv/d) | 1.1 | 1.4 | 0.8 |
| Poultry and fish (serv/d) | 0.7 | 0.9 | 1 |
| Fat and oils (serv/d) | 6.9 | 4.5 | 3.0 |
| Sweets (serv/d) | 5.5 | 3.5 | 2.5 |

Results (relative to the control diet)



Produits laitiers : en consommer ou pas ? "controversial"

■ **Massachussets** : women 's health study

10 066 femmes \geq 45ans (0 Db, 0 THS) ; cross-sectional design

Food frequency questionnaire : 131 items semi-quantitaifs

Prévalence + faible SdM si apport Ca^{++} \uparrow (aliments + suppléments)

Pas de relation avec apport en vit D

■ Total dairy products (quintiles) / OR metabolic syndrome

| 1 (+ faible) | 2 | 3 | 4 | 5 | P trend |
|--------------|------|------|------|------|----------|
| 1 | 0,83 | 0,73 | 0,72 | 0,63 | < 0,0001 |

Produits laitiers : en consommer ou pas ?

UK : British Women's Heart and Health Study
4 286 femmes de 60 à 79 ans

| 3 913 consommatrices de lait | | 111 Non consommatrices | |
|------------------------------|-------|------------------------|------|
| HOMA | 1,72 | 1,49 | 0,04 |
| Diabete % | 5,6 | 0,9 | 0,06 |
| HDL-C (mmol/l) | 1,65 | 1,74 | 0,07 |
| TG (mmol/l) | 1,67 | 1,50 | 0,03 |
| BMI (kg/m ²) | 27,6 | 26,4 | 0,03 |
| TA _s mmHg | 148,2 | 147,5 | NS |
| Ta _d mmHg | 79,8 | 79,5 | NS |

Produits laitiers : en consommer ou pas ?

France

- Étude MONICA (1 branche de l'étude)

- 33% faibles consommateurs SM +
- 22% forts consommateurs SM +

Ferrieres J. Cah Nutr Diet. 2006; 41 : 33-38

- Étude Suvimax : origine des AG saturés

- 25% produits laitiers
- 15% graisses animales
- 10% desserts sucrés
- 5% graisses végétales ; 5% viennoiseries

- Laitages allégés...nombreux facteurs confondants

SdM et régime méditerranéen : étude longitudinale

- 180 sujets (99H, 81F) avec SdM : 90 × 2
 - Intervention : régime méditerranéen
 - Contrôle : prudent-diet G 50-60%, P 15-20%, L<30%
- A 2 ans
 - Intervention
 - p<0,001 { monoinsat., fibres, ω_3/ω_6 : ⊕
 - Fruits, légumes, nuts 274 g/j
 - Céréales complètes 103 g/j Huile d'olive 8 g/j
- SM intervention 40/90 }
Contrôle 78/90 } p< 0,001

Esposito K. JAMA. 2004 : 1440-1446

Fruits et légumes, SdM : étude transversale

486 enseignantes (Téhéran) 40-60 ans

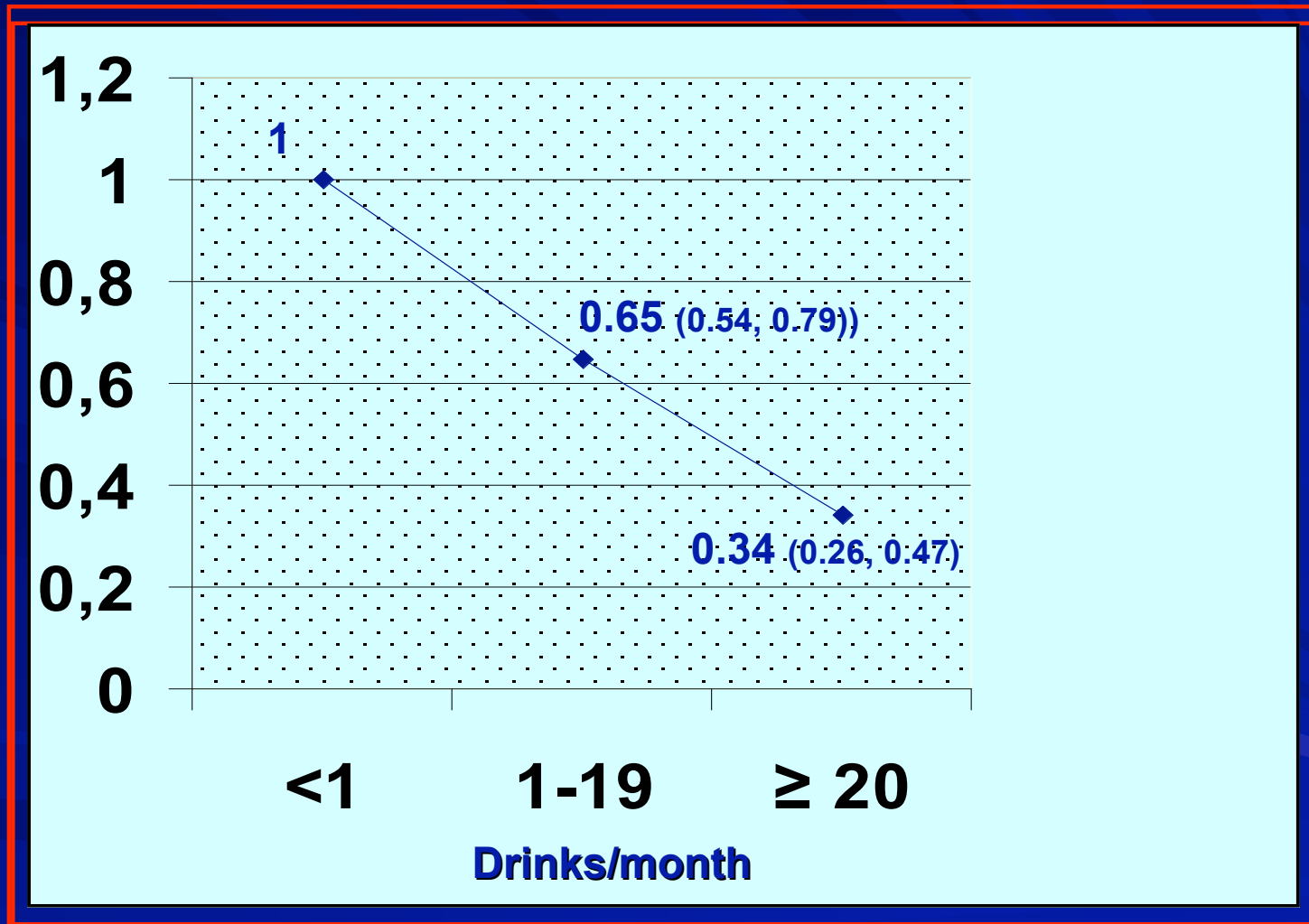
- Cross-sectionnal study
- SM : + si 3 items parmi NCEP-ATP III

Odd ratio ajustements multivariés

| Fruits | quintiles | | | p |
|---------|-----------|---------|---------|--------|
| g/j | 1 | 3 | 5 | < 0,01 |
| | 98 ± 7 | 217 ± 8 | 362 ± 6 | |
| OR/SM | 1 | 0,92 | 0,58 | < 0,01 |
| légumes | quintiles | | | p |
| g/j | 1 | 3 | 5 | < 0,01 |
| | 142 ± 7 | 259 ± 7 | 307 ± 9 | |
| OR/SM | 1 | 0,91 | 0,62 | < 0,01 |

Alcohol and the Metabolic Syndrome

Adjusted OR for the prevalence of the Metabolic Syndrome



Yoon et al. Am J Clin Nutr 2004

Freiberg et al. Diabetes Care 2004

Alcohol and the Metabolic Syndrome

Moderate drinkers *seem* to be protected

However

- Alcohol may increase triglycerides
- Alcohol may increase blood pressure
- Is the induced increase in HDL clinically significant ?
- Alcohol promotes hepatic disease (steatosis...)



Alcohol cannot be recommended in patients with Metabolic Syndrome

Interventions nutraceutiques

Magnésium : cross-sectionnal 9887 femmes \geq 45 ans

Women's Health Study

| | quintiles | | | P trend |
|--------------------|-----------|-----|-----|---------|
| | 1 | 3 | 5 | |
| Mg mg/j | 253 | 325 | 423 | |
| TT > 88 cm (%) | 48 | 41 | 36 | 0,0001 |
| HDL < 50 mg/dl (%) | 55 | 48 | 47 | 0,0001 |
| TG \geq 150 (%) | 29 | 26 | 27 | 0,14 |
| Hyper TG (%) | 5,0 | 3,7 | 3,3 | 0,005 |
| HTA (%) | 33 | 31 | 27 | |

Song. Diabetes Care. 2005 ; 28 : 1438-1444

Interventions nutraceutiques

■ Plantes

Cissus quadrangularis

Garancia cambodgia

Poids, tour de taille...

pamplemousse

■ Oligofructoses

- Améliorent la sensibilité à l'insuline via un récepteur du GLP1 (souris)

Can J. Diabetes. 2006 ; 55 : 1484-1490

- Favorisent la satiété (rat)

Can J. Obes Res. 2005 ; 13 : 1000-100

■ Lipopolysaccharides (LPS)

souris + régime riche en lipides → LPS bactéries

- Impacte phénomènes inflammatoires, sensibilité à l'insuline, prise de poids et diabète
- Lowering [LPS] a potent strategy to control SdM ?

Can J. Diabetes Avril 2007

Interventions communautaires

■ LIPGENE (*Food – CT – 2003 –505944*)

- Interaction aliments / génomes /SdM
- 25 centres de recherche européens
- 5 ans, étude d'intervention, 8 villes européennes
- Modification des huiles végétales et produits laitiers

■ EPODE

- Ensemble prévenons l'obésité des enfants
- Soutenu par IAA (Nestlé)
- Producteurs – distributeurs – élus locaux
- Restauration collective – parents – éducateurs

Épigénétique

➤ Modulation de l'expression des gènes

(mère → enfant)

- Nutrition module expression de gènes +/- réversible
- Des altérations épigénétiques lors du développement foetal ou néonatal (alimentation maternelle) + excès aliments et sédentarisé = terrain favorable DT2, OB, SdM

Junien C. Medecine/Sciences 2005 ; 21: 396-404

« Les pères ont mangé des raisins verts et les dents des fils en ont été agacées » (adage hébraïque)

➤ Aspects transgénérationnels

Grand-pères suédois "bien nourris" en prépubertaire /(glucides) transmettent RR×4 DT2 à leur petits enfants

Kaati G. Europ J Hum Genet. 2002 ; 10 : 682-688

And do not forget...



...Exercising is the other main key to fight the Metabolic Syndrome

Avec nos remerciements à

Boris HANSEL
Michel FARNIER
Denis PICOT
Laboratoires SANOFI-AVENTIS

Et à l'équipe du service clinique du CHU de Rennes

Sabrina LAYEC
Orane TISSOT
Anne HESPEL
Bernard JOHNSON
Anne – Sophie HOVASSE