

Le syndrome métabolique

Le professeur Van Obberghen devrait mettre ses diapos sur le site biochimol.unice.fr, il a refusé de me les donner parce qu'il n'a pas le copyright pour certaines de ses diapos, mais il devrait régler ça très prochainement. Du reste, enjoy l'obésité :^)

A. Historique :

A l'origine, les troubles rencontrés dans le syndrome métabolique avaient été observés chez plusieurs patients et l'ensemble de ces signes avaient été regroupé sous le nom de Syndrome X (par un scientifique nommé Reaven) : on avait déjà décrit une résistance à l'insuline, et toute une série de problèmes biologiques tels qu'une HTA, une hypertriglycéridémie (HTG), une intolérance au glucose, le tout associé à un risque accru de troubles cardiovasculaires.

On a donc pendant longtemps défini le syndrome métabolique sur :

- 2 critères cliniques : un surpoids de type androïde essentiellement une HTA
- Des critères biologiques : hyperglycémie à jeun, hyperTGémie, taux de HDL diminué.

B. Définition actuelle :

L'international diabetes federation (IDF) a proposé une définition plus pragmatique du syndrome métabolique : elle associe comme critère minimal une obésité abdominale (circonférence de la taille >80cm pour la femme, >94cm pour l'homme => échelle adaptable selon les populations), à au moins deux facteurs de risque :

- Des TG élevés : >150mg/100ml
- Des HDL abaissés : >50mg/100mL
- Une HTA
- Une Glycémie à jeun augmentée de façon anormale

Cette définition est en 2012 la plus utilisée pour définir le syndrome métabolique. C'est une stratégie simple, car tout le monde peut mesurer son tour de taille (et certain(e)s devraient, par ailleurs, le faire plus souvent :D), et elle permet une sensibilisation des professions médicales généralistes à ces problèmes de surpoids. Pour autant, elle ne permet pas d'apprécier véritablement le risque cardiovasculaire.

C. Etiologies et épidémiologie

On connaît mal les causes de ce syndrome. Des facteurs génétiques et familiaux ont éventuellement une part de responsabilités dans l'apparition de ces différents signes, mais la cause principale reste le mode de vie inadéquat : alimentation inappropriée, associée à une sédentarité et à un manque d'activité physique. L'abus d'alcool est également un facteur important (on comprend ainsi beaucoup mieux la prise de poids P1->D1!).

Ce qui est important à savoir, c'est que le syndrome métabolique prédispose au diabète de type 2, et est un facteur de risque important pour les maladies cardiovasculaires

Quelques chiffres :

25% de la population américaine souffre d'un syndrome métabolique.

Prévalence en fonction de l'âge : prévalence plus importante pour les personnes âgées (à 70ans, 50% des sujets présentent le syndrome)

On observe des différences selon l'ethnie et le sexe. En effet, dans l'ethnie, les facteurs génétiques et surtout les facteurs sociaux peuvent influencer (ex : les mexicains ont une tendance à être plutôt minces, mais un immigré mexicain aux USA qui adopte le mode de vie social présente beaucoup plus souvent un syndrome métabolique). Dans l'ensemble, les populations défavorisées sont plus touchées par le problème.

Evolution :

Malheureusement, on voit chez nous une augmentation de l'obésité et de l'apparition de syndromes métaboliques chez les adolescents (de l'ordre de 5-6%). Sa principale complication, le diabète de type 2, est normalement très rare chez les enfants et les ados, mais apparaît aujourd'hui de plus en plus fréquemment.

D. L'obésité

Outre l'aspect esthétique, l'obésité en soi n'est pas désagréable, mais ce sont les risques de diabète et les troubles cardiovasculaires qui sont problématiques. Elle constitue un facteur de risque pour le cancer de l'utérus chez la femme et du colon chez l'homme.

Quelles sont les conséquences d'une obésité au niveau biochimique ?

On a une augmentation des acides gras (AG) circulants, ce qui a 3 conséquences

- Les TG augmentent
- Il y a une chute des HDL, et une élévation des LDL
- Les AG augmentent la résistance à l'insuline en interférant négativement avec elle

L'obésité entraîne également des problèmes d'HTA et des problèmes cardiovasculaires, ainsi qu'une hyperglycémie. Par conséquent, ce n'est pas qu'un problème de bogossitude.

On décrit 2 types d'obésité : ***gynoïde*** pour la femme (au niveau des fesses et des hanches), et ***androïde*** pour l'homme (au niveau du bide). C'est cette dernière qui est la plus dangereuse, même si on ne sait toujours pas pourquoi. Cette obésité androïde présente un excès de tissu adipeux, d'une part ***sous-cutané***, et d'autre part ***viscéral***. Cette graisse viscérale est néfaste pour l'organisme, lorsqu'elle est en excès, pour des raisons toujours idiopathiques. Sur un scan abdominal, on peut voir cette augmentation de la



graisse viscérale.

Il faut noter que la femme ménopausée est exposée à la possibilité de présenter une obésité de type androïde.

Calcul de l'IMC : permet d'apprécier la corpulence et éventuellement le niveau d'obésité

poids/taillé² (en m)

IMC>30 synonyme d'obésité. IMC>40 obésité morbide : c'est celle là qui est opérée chirurgicalement.

Cet indice permet d'apprécier le degré d'obésité d'un sujet. Toutefois, il ne permet pas d'observer le risque cardiovasculaire. On préfère donc étudier la graisse viscérale, car c'est beaucoup plus précis, en mesurant le tour de taille. Au delà de 110cm, on considère que le risque cardiovasculaire est important. On peut étudier également la graisse en TDM.

On voit une diapo de deux personnes aux morphotypes très différents, un grand athlétique et un bonhomme plus petit et un peu rond. Ces deux sujets peuvent avoir le même IMC mais pour autant ils seront pas dans la même forme (et y'en a un qui chopera plus que l'autre... « Si j'pouis dire »)

Le prof présente un graphique mettant en relation le tour de taille et quantité de graisse viscérale abdominale : on y observe une forte corrélation, plus le tour de taille est élevé et plus il y a de graisse viscérale (l'inverse fut étonnant...)

Autre graphique : mise en relation de la sensibilité insuline avec le tour de taille. On observe une courbe inversement proportionnelle : **plus le tour de taille est important et plus la sensibilité à l'insuline est faible.**

Pour finir sur l'obésité, il faut se rappeler qu'elle résulte d'un **déséquilibre de la balance apports caloriques/dépenses énergétiques**. Pour illustrer ça, on peut prendre l'exemple des camps de concentration : dénutrition & travaux forcés, et selon le prof « on voyait pas beaucoup d'obèses à Auschwitz »

E. Aspects biochimiques :

On mesure la résistance à l'insuline de façon très technique et précise, en maintenant un taux de glucose constant, et en faisant varier les concentrations d'insuline, pour observer à quelle concentration la glycémie diminue (on y reviendra).

La conséquence principale de la résistance à l'insuline est que la glycémie va augmenter. Cette résistance à l'insuline est causée par l'obésité, et elle l'aggrave en même temps, le tout formant un cercle vicieux. On verra également que la résistance à l'insuline est une cause importante de l'HTA.

- **Qu'est ce qui entraîne cette résistance ?**

Une prédisposition génétique est à envisager, mais ce sont surtout là encore des facteurs environnementaux : sédentarité etc..

- Rappels de biochimie :

Deux hormones essentielles pour réguler le taux de glucose : glucagon & insuline

L'insuline, on se souvient, est une hormone hypoglycémisante qui agit sur le foie, le tissu adipeux, et le muscle.

Le glucagon fait globalement l'effet inverse en agissant essentiellement sur le foie.

Autre rappel, toutes les actions de l'insuline passent par un récepteur à type de tyrosine kinase, liée à une cascade de régulation intracellulaire : voie des kinases, voie des PI3K, régulation génétique.

(on reverra la BMCP en Aout ;)

Il faut retenir essentiellement ces 2 cassettes de signalisation : celle des MAP Kinases (rôle important dans la différenciation/prolifération cellulaire), et celle des PI3K, impliquée dans les actions métaboliques de l'insuline.

La régulation se fait par rétrocontrôles.

- Action de l'insuline à l'état normal :

Elle favorise l'entrée du glucose dans les cellules, notamment musculaire. De plus, elle stoppe la production de glucose par le foie, et diminue la sécrétion de VLDL et la lipolyse. L'insuline donne enfin une vasodilatation des vaisseaux.

- Dans le syndrome métabolique, résistance à l'insuline :

Le glucose n'est plus capté par les cellules, donc la glycémie ne diminue pas. De plus, le foie fait de la néoglucogénèse (NGG) et de la glycogénolyse : le taux sanguin de glucose augmente.

Les VLDL augmentent également, et les HDL diminuent. Au niveau des vaisseaux, on observe une vasodilatation diminuée, voire une constriction, par résistance à l'insuline, et donc une HTA. Cette résistance à l'insuline explique tous les symptômes du syndrome métabolique.

Au tissu adipeux, la résistance à l'insuline entraîne une lipolyse, et donc une augmentation des AG circulants. Il faut savoir que le tissu adipeux contient des macrophages, et sécrète des **adipokines : la leptine** (hormone de la satiété), des **TNFalpha, l'adiponectine**. On retiendra que l'adiponectine augmente la sensibilité à l'insuline. Lors d'une hypertrophie du tissu adipeux, dans le cadre d'une obésité, la leptine est augmentée, et elle favorise la lipolyse et contribue à l'insensibilité à l'insuline. Plus de TNFalpha sont produits par les macrophages, ainsi que IL6 (molécules proinflammatoires). En conséquence, le **taux d'AG circulant devient plus important**.

Action de l'adiponectine : sécrétée par le TA, elle augmente la **Beta-oxydation des AG**, et réduit la glycémie en agissant sur le foie : elle a globalement une action positive pour l'insuline. Le problème dans l'obésité, c'est que celle-ci diminue, ce qui est délétère pour l'organisme, notamment avec l'augmentation de la leptine et des molécules proinflammatoires.

On a donc vu que les AG circulants voyaient leur concentration augmenter. Sur un terrain de résistance à l'insuline, ils vont alors servir de substrats pour la NGG dans le foie, et vont réduire l'entrée de glucose dans le muscle (par un mécanisme complexe mal compris). Enfin, ils diminuent la sécrétion d'insuline. Au final, on a donc une résistance à l'insuline augmentée, et moins d'insuline produite...

F. Le risque cardiovasculaire associé :

Le prof donne quelques données d'épidémiologie pour bien montrer que la prévalence des troubles CV chez les sujets présentant le syndrome métabolique est très importante. En effet, la mortalité par maladie CV voit son risque multiplié par un facteur de 3,5 à 4 en cas de syndrome diagnostiqué.

Quelles sont les mécanismes mis en jeu ?

- Au niveau vasculaire

Quand il y a un excès de LDL, comme on l'a vu, ils vont pénétrer dans l'intima des vaisseaux, et y seront oxydés. Ils seront ensuite captés par les macrophages, qui deviendront alors des macrophages spumeux. Ce stockage de LDL oxydés formera des plaques d'athérome, pouvant évoluer à de l'athérosclérose, avec toutes les complications associées. Ce sont ces LDL oxydés qui sont néfastes car ce sont eux qui recrutent les macrophages.

Il y aura avec l'accumulation de LDL oxydés une sécrétion par le tissu de facteurs prothrombotiques.

Les HDL dégraissent les cellules spumeuses, et inhibent leur oxydation, tout en inhibant le recrutement des macrophages. On comprend donc que la chute des HDL associée aux concentrations de LDL/VLDL augmentées donne ces complications.

- Au niveau cellulaire

On le rappelle, il y a deux voies d'action de l'insuline : celle de la PI3K kinase donne lieu à l'activation de la NO synthase, qui aura pour fonction la dilatation des vaisseaux. La résistance à l'insuline entraînera essentiellement une amputation de ce bras PI3K, et par conséquent, la NO synthase sera moins produite/active => les vaisseaux seront alors plus constrits.

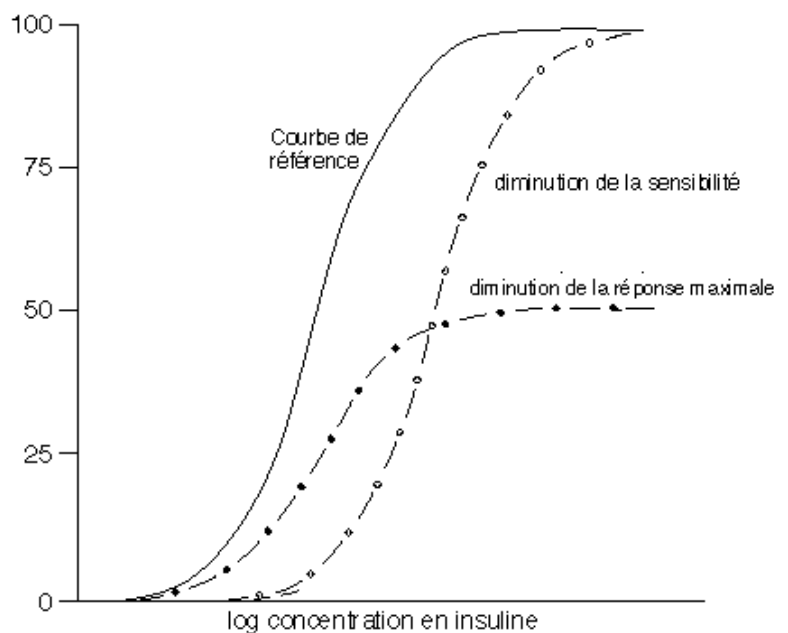
En même temps, le bras MAPK n'est pas affectée, et on a des molécules qui vont être produites entraînant alors une prolifération cellulaire et une l'hypertension artérielle.

(VanO. est hyper vague sur cette partie, je pense pas que cela soit très important, les mécanismes ne sont de totues façons pas encore bien compris)

On peut mesurer la résistance à l'insuline en injectant du glucose et en le gardant à concentration constante, et on observe la résistance à l'insuline.

=>Méthode clamp.

Dans la résistance à l'insuline, la courbe est déplacée vers la droite, il faut plus d'insuline pour arriver au même effet : diminuer la concentration de glucose. Cependant, en mettant suffisamment d'insuline, on peut contrer l'hyperglycémie. Pour le syndrome métabolique compliqué d'un diabète de type 2, on ne peut plus contrer l'hyperglycémie.



G. Le diabète

On en définit deux types :

- *type 1* : juvénile, commence chez les enfants. Causé par destruction des cellules beta pancréatiques.
- *type 2* : résistance à l'insuline (complication fréquente du syndrome métabolique). Diabète anciennement appelé de l'adulte

/!\ La plupart des gros ne deviennent pas diabétiques (15 à 20%) mais la plupart des diabétiques ont ou ont été diabétiques.

Comment en arrive t-on au diabète de type 2 ?

Rôle probable là encore des facteurs génétiques, mais c'est surtout là encore notre mode de vie. L'essor de cette pathologie s'est fait en l'espace d'un demi-siècle, tandis que notre patrimoine génétique s'est façonné sur plusieurs millénaires. On peut donc affirmer que c'est davantage notre mode de vie que nos gènes qui a influé.

Au début de la résistance à l'insuline, le pancréas peut compenser en augmentant sa concentration, et on arrive ainsi à maintenir une normoglycémie. Mais le pancréas finit par s'épuiser et devenir insuffisant : on reste hyperglycémique et on a alors un diabète de type 2.

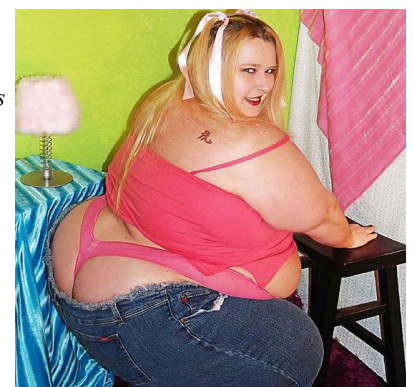
Il y a un véritable stress des cellules Beta-pancréatiques, par lipotoxicité et glucotoxicité, et c'est ce stress important qui fait décliner la cellule Bpancréatique, qui produit alors moins d'insuline. La diminution d'insuline entraînera par ailleurs une augmentation de la concentration du glucose et des lipides sanguins, et donc une toxicité accrue. On a formation d'un cercle vicieux menant progressivement au diabète de type 2.

H. Bases de traitement du syndrome métabolique

Le traitement médical sera revu dans d'autres cours et d'autres années, mais en premier lieu il est important de réduire l'obésité, par des changements de mode de vie, du sport, et une alimentation saine. On prévient également les complications cardiovasculaires associées, médicalement et par une bonne hygiène de vie. Pour le diabète de type 2, il existe des hypoglycémiantes, dont l'efficacité est relativement bonne.

Exemple : une perte de 10% du poids chez l'obèse (environ 10-15kg) : cette perte se fera dans tous les cas majoritairement sur la graisse viscérale, simplement en changeant de mode de vie et en faisant du sport. Cette simple perte de 10kg aura pour effet une réduction énorme du risque cardiovasculaire.

Le prof termine son cours en montrant une photo de personnes obèses s'acheminant vers la salle de sport, à l'aide d'un escalator... Sportitudivité quand tu nous tiens. Pour ma part je vous laisse une photo de la dernière conquête de Martin, totalement dans le sujet de ma ronéo. Bonne chance pour les partiels (et merci Sidonie pour l'enregistrement, tu m'as sauvé la vie, et la caution;)



Alex & Martin6