



Syndrome métabolique : syndrome fourre-tout des patients obèses ou entité spécifique ? Quel traitement : hygiène de vie ou polypill ?

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 366-73

R. C. Martin-Du Pan
J. Ruiz

Dr Rémy C. Martin-Du Pan
26, boulevard Helvétique
1207 Genève
martindupan@bluewin.ch

Dr Juan Ruiz
Service d'endocrinologie, diabétologie
et métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
Juan.Ruiz@chuv.ch

Metabolic syndrome : jumble syndrome of obese people or specific entity ? Which treatment : diet or polypill ?

The reality of metabolic syndrome (MS) as a specific entity is debatable. However, the simple measure of waist circumference (> 94 cm in men and > 80 cm in women) is useful: 1) to check for insulin resistance by measuring serum levels of fasted glucose and insulin, cholesterol, triglycerides; 2) to look for diseases associated with MS such as hypertension, non alcoholic steatohepatitis, sleep apnea, polycystic ovary disease, hypogonadism and to measure serum levels of ferritin, ALAT, ASAT, urate acid, CRP hs, testosterone and 3) to make obese people aware of their risk of becoming diabetic and to motivate them to change their life style. The utility of exercise and of various diets is discussed as well as the efficiency of drugs acting on different components of MS such as rimonabant, orlistat, metformin, glitazones, telmisartan and testosterone. The importance of political measures to fight the obesity epidemic is underlined.

La réalité du syndrome métabolique (SM) en tant qu'entité spécifique est discutée. Cependant, la simple mesure de la circonférence abdominale (> 94 cm chez l'homme, > 80 cm chez la femme) est utile : 1) pour rechercher des signes de résistance à l'insuline par les dosages de HDL-cholestérol, triglycérides, glucose et insuline à jeun ; 2) rechercher d'autres pathologies associées au SM : hypertension, hépatite stéatosique, apnée du sommeil, ovaires polykystiques, hypogonadisme et doser la ferritine, les ALAT, ASAT, l'acide urique, la CRP sensible, la testostérone et 3) sensibiliser le patient au risque de diabète et l'inciter à changer son mode de vie. L'utilité des régimes et de l'activité physique est discutée, ainsi que l'efficacité sur le SM de médicaments dont le rimonabant, l'orlistat, la metformine, les glitazones, le fénofibrate, le telmisartan et la testostérone. L'importance de mesures de santé publique pour enrayer l'épidémie d'obésité est soulignée.

INTRODUCTION

L'augmentation de la fréquence de l'obésité est associée à une épidémie sans précédent de diabète de type 2, qui touche même les enfants et les pays du tiers-monde. Cette pandémie de «diabésité» risque d'infléchir le gain d'espérance de vie obtenu à la fin du siècle dernier grâce à la diminution notam-

ment de la mortalité cardiovasculaire (CV). D'où l'importance de détecter précocement les patients à risque de développer un diabète et des complications CV.

Le concept de syndrome métabolique (SM) réunit différents désordres métaboliques et hémodynamiques qui confèrent un risque particulier de développer d'abord un diabète sucré et probablement des maladies CV. Ce syndrome est caractérisé par une obésité abdominale, une élévation de la tension artérielle, une anomalie de la tolérance au glucose et une dyslipidémie (baisse du HDL-cholestérol et élévation des triglycérides). Toutefois, la réalité de ce syndrome et son utilité comme prédicteur du risque CV soulèvent un certain nombre de questions:^{1,2} 1) quels critères diagnostiques utiliser ? En effet, la circonférence abdominale, les valeurs tensionnelles et de glycémie varient selon les définitions (WHO, ATP III, IDP) ; 2) le syndrome métabolique ne concerne-t-il pas tous les obèses ? 3) la combinaison de ces divers désordres métaboliques confère-t-elle un risque CV plus élevé que la simple addition de chaque facteur de risque ? 4) qu'en est-il de la comparaison avec d'autres échelles de risque CV comme le score de Framingham, le score UPKDS, etc ? et 5) quels sont les éléments physiopathologiques communs à ces différents désordres métaboliques ? En pratique, quelle est l'utilité de ce diagnostic ? Quel traitement faut-il privilégier : inciter les patients à une meilleure hygiène de vie ? Leur prescrire des médicaments spécifiques pour la prévention du SM ? Lesquels ? Après une première partie critique, nous tenterons d'élargir le concept de SM à la lumière des nouvelles données concernant les hormones du tissu adipeux (adipokines) puis nous analyserons les possibilités d'aide médicamenteuse apportées par l'orlistat, la metformine, la sibutramine, les glitazones, certains antihypertenseurs, qui



diminuent la résistance à l'insuline et par les antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes.

SYNDROME MÉTABOLIQUE : UNE ENTITÉ SPÉCIFIQUE ?

Différentes classifications du syndrome métabolique : les valeurs seuils sont revues à la baisse

Le **tableau 1**, qui récapitule certaines définitions du SM, montre que l'on a diminué la TAH de 140/90 à 135/85 mmHg, les valeurs de glycémie à jeun de > 7 à $> 5,6$ mmol/l et la circonférence abdominale passe de 102 à 94 cm pour les hommes et de 88 à 80 chez les femmes.³ La notion de valeur seuil pose un problème en soi puisque le risque métabolique et CV augmente parallèlement à ces valeurs. Ces changements vont bien sûr augmenter la prévalence du SM dans le but louable de faire une prévention plus précoce. Dans l'étude scandinave Botnia⁴ en cas de sensibilité normale à l'insuline, évaluée par l'indice HOMA (Homeostasis model assessment), la prévalence du SM selon les critères de l'OMS était de 10% chez les femmes et de 15% chez les hommes. En cas d'intolérance au glucose, elle était de 42% (femmes) et de 64% (hommes) et en cas de diabète de 78% et 84%. Par ailleurs, la prévalence augmente avec l'âge. D'autres auteurs estiment que le SM n'a plus de sens en cas de diabète de type 2, qui est associé à un risque CV plus élevé que le SM.

Tableau 1. Différentes classifications du syndrome métabolique (a/h = cf abdomen/cf hanches)

	OMS	ATP III	IDF
Obésité abdominale	H a/h $> 0,90$ F $> 0,85$	> 102 cm > 88 cm	> 94 cm > 80 cm
TA (mmHg)	$> 140/90$	$> 130/85$	$> 130/85$
Glucose	> 7 mmol, IGT, IFG	$> 5,6$ mmol/l	$> 5,6$ mmol/l
Triglycérides	$> 1,7$ mmol/l	$> 1,7$ mmol/l	$> 1,7$ mmol/l
HDL-cholestérol	H $< 0,9$ mmol/l F < 1 mmol/l	$< 1,03$ mmol/l $< 1,29$ mmol/l	$< 1,03$ mmol/l $< 1,29$ mmol/l
Microalbuminurie	> 20 pg/ml	–	–

cf : circonférence ; IGT : intolérance au glucose ; IFG : anomalie de la glycémie à jeun.

ATP : Adult treatment panel ; IDF : International diabetes federation.

Quel critère utiliser : IMC ou circonférence abdominale ? L'obésité n'est-elle pas toujours associée au syndrome métabolique ?

L'obésité (mesurée par l'indice de masse corporelle ou IMC (poids/taille au carré) est un facteur de risque pour les différentes composantes du SM. En effet, le risque de diabète augmente de façon linéaire avec l'IMC, il est multiplié par trois en cas de surpoids (IMC 25-30) chez les plus de 55 ans et par 18 chez les hommes de moins de 55 ans avec un IMC > 40 .⁵ Toutefois, tous les obèses ne sont pas insulino-résistants et l'obésité n'expliquerait qu'un tiers de la captation du glucose induite par l'insuline.⁶ En effet, l'obésité abdominale est plus fréquemment associée à l'intolé-

rance au glucose.

Le risque de *développer une hypertension* augmente également avec l'IMC. Ce risque est de 1,6 pour un IMC de 25 à 30, de 2,5 à 3,2 pour un IMC de 30 à 35 et de 3,9 à 5,5 pour un IMC > 35 .⁵ D'autre part, les hypertendus en tant que groupe ont une tendance à l'intolérance au glucose, si on les compare aux normotendus. Selon les études, 30 à 60% des hypertendus présenteraient une intolérance au glucose.⁷

La relation entre l'obésité et l'élévation des taux de *cholestérol* est modérée. En revanche, il y a une bonne relation entre l'IMC et les taux de triglycérides et les taux de HDL-cholestérol. Chaque augmentation de l'IMC d'une unité est associée à une diminution du HDL-cholestérol de 0,03 mmol/l pour les hommes et 0,018 mmol/l pour les femmes.

En conclusion, l'obésité est souvent associée au SM mais tous les obèses n'ont pas obligatoirement une résistance à l'insuline, une hypertension ou une hyperlipémie. Le concept de SM permettrait donc de déceler une catégorie d'obèses particulièrement à risques de développer un diabète ou des complications CV.⁴

L'obésité abdominale (ou centrale ou viscérale), évaluée simplement par la circonférence (cf) abdominale, est plus spécifiquement associée à l'insulino-résistance que l'obésité glutéale.⁸ Une augmentation de la cf abdominale (> 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme (ou un rapport cf abdominale/hanche de $> 0,9$ chez l'homme et $> 0,85$ chez la femme) est associée à une augmentation de trois à sept fois du risque de diabète et de deux à trois fois du risque de maladies CV.^{4,9-11} Mais toutes les études ne sont pas concordantes pour les risques CV. De plus, les critères de SM sont différents selon les diverses populations (asiatiques, caucasiennes, etc.).³

La combinaison des éléments du SM confère-t-elle un risque CV accru par rapport à l'addition des facteurs individuels ?

En d'autres termes, le tout vaut-il plus que la somme des parties ? Une douzaine d'articles résumés par Kahn et coll.² ont montré que le SM était associé à un risque CV augmenté, ce qui ne nous étonne pas puisque le SM est constitué de facteurs de risque CV connus. Toutefois, il n'a pu être démontré que le risque conféré était plus important que l'addition des facteurs individuels.¹² Certains d'entre eux semblent toutefois prédominants tels que la baisse du HDL-cholestérol, l'HTA et l'hyperglycémie^{13,14} ou la microalbuminurie qui est plutôt un marqueur d'atteinte vasculaire consécutive au SM.

Quelle est la valeur prédictive du SM par rapport au score de Framingham ?

Il existe de nombreux scores pour l'évaluation globale du risque CV. Contrairement au SM, le score de Framingham tient compte de l'âge, du cholestérol total et du tabac mais pas de l'IMC ni du glucose ni des triglycérides, ni des facteurs familiaux. Une étude prospective sur sept ans a montré que le score de Framingham était supérieur au SM pour prévoir le risque de développer un diabète ou une maladie CV.^{11,14,15} Quant au score de l'étude PROCAM, il tient compte des antécédents familiaux du LDL-cholestérol et HDL ainsi que de la présence ou non d'un diabète.



Il serait intéressant de pouvoir établir une hiérarchie parmi les différents facteurs de risque. Toutefois, ces échelles de risque CV à dix ans ont été critiquées du fait que ce risque n'a pas la même signification chez un homme de 30 ans ou de 70 ans.

QUELLES SONT LES CAUSES POSSIBLES DU SYNDROME METABOLIQUE ?

Résistance à l'insuline

D'origine en partie génétique et environnementale (liée à l'épidémie d'obésité), la résistance à l'insuline semble pouvoir expliquer plusieurs éléments du SM. Du *point de vue génétique*, la mutation du gène FTO (Fat mass obesity gene) serait présente chez 16% des obèses et d'autres mutations expliqueraient 70% des cas de diabète de type 2.^{16,17}

La résistance à l'insuline semble s'exercer différemment selon les tissus.¹⁸ Elle est marquée au niveau du muscle, ce qui diminue la captation du glucose. Au niveau du tissu adipeux (surtout sous-cutané) l'action antilipolytique de l'insuline nécessite des concentrations beaucoup plus faibles que celles permettant le transport du glucose, d'où une augmentation des réserves de graisse. Les AGL libérés surtout à partir de la graisse viscérale dans la circulation porte vont inhiber la clairance de l'insuline et aggraver l'hyperinsulinémie. De plus, l'accumulation des triglycérides dans le foie (moins résistant que le muscle à l'insuline) induit une stéatose hépatique.¹⁹ Au niveau du muscle, l'accumulation de lipides s'accompagne d'une diminution de la phosphorylation oxydative des acides gras au niveau des mitochondries dont le nombre est diminué chez les sujets insulino-résistants.²⁰

La résistance à l'insuline serait également moins marquée au niveau des reins où l'insuline exerce une action antinatriurétique. L'hyperinsulinémie chez les obèses (surtout ceux de race blanche) favoriserait l'hypertension par stimulation du système sympathique et en induisant une rétention sodée.²¹ On observe une nette baisse de la TAH systolique (de 6 à 8 mmHg) par une restriction sodée de 8 à 2,3 g/j chez des hypertendus ayant un SM.²² En outre, l'hyperinsulinémie diminue la clairance de l'acide urique entraînant une hyperuricémie.

Enfin, la résistance à l'insuline s'accompagne d'une augmentation des triglycérides (les AGL induisent au niveau du foie la production d'apoB renfermant des triglycérides) et une diminution du HDL-cholestérol (l'élévation des TG modifie la composition des lipoprotéines et accélère la clairance du HDL-cholestérol).¹⁸ Selon McLaughlin et coll.²³ les dosages d'insuline, triglycérides et selon Stern et coll.²⁴ les dosages de glucose, insuline (indice de HOMA) et l'IMC permettent d'identifier avec une spécificité de 80% les sujets insulino-résistants.²⁴

Quel paramètre utiliser pour évaluer la résistance à l'insuline: glycémie à jeun, post-prandiale? Hémoglobine glyquée? Test de surcharge au glucose? Indice de HOMA?

Le diabète est diagnostiqué par une glycémie à jeun (FG, *fasting glucose*) > 7 mmol/l sur plasma veineux ou une glycémie postprandiale (GPP) > 11 mmol/l, 2 h après 75 g de

glucose p.o.²⁵ Les diabétiques ont un risque augmenté de maladies CV de deux à quatre fois par rapport aux non-diabétiques et auraient un risque CV comparable à des patients ayant déjà eu un infarctus.²⁶ Ils constituent donc, en soi, une catégorie à haut risque, qu'ils aient ou non un SM. La glycémie à jeun semble être plus reproductible d'un dosage à l'autre et plus stable dans le temps que la GPP. Dans une étude contrôlée, 30% des patients retestés trois ans plus tard avaient normalisé leur intolérance au glucose sous placebo.²⁷

L'anomalie de la glycémie à jeun (IFG – *impaired fasting glucose*) est définie par un FG entre 5,6 (= 100 mg/dl) et 6,9 mmol/l (IFG) et l'intolérance au glucose (IGT) par un GPP entre 7,8 et 11 mmol/l. Soixante pour cent des patients ayant un IFG ou une IGT vont développer un diabète dans les cinq ans.²⁵ L'IGT serait plus fréquemment associée au SM et à un risque augmenté de maladies CV.²⁸

L'indice de HOMA est calculé à partir de la glycémie et de l'insuline à jeun (valeur normale < 2,44). Il permet d'évaluer la résistance à l'insuline (qui se traduit par une hyperinsulinémie) et a une bonne corrélation avec la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique, la méthode de référence pour évaluer la résistance à l'insuline.²⁹

L'hémoglobine glyquée évalue la moyenne des glycémies des trois derniers mois.³⁰

Le risque de complication microvasculaire et le risque d'infarctus augmentent parallèlement à l'élévation de l'HbA_{1c}. On estime grossièrement que pour chaque élévation de 1% les complications microvasculaires et CV augmentent de 30%, à partir d'une dose seuil de 5%.³¹ Actuellement, on utilise surtout l'HbA_{1c} pour évaluer le traitement d'un diabète mais pas pour le diagnostic du diabète du fait du manque de standardisation de la méthode de dosage.^{30,32}

Rôle des adipokines

Les adipokines sont des hormones fabriquées par le tissu adipeux en particulier abdominal (viscéral). Ce dernier a tendance à augmenter avec le vieillissement (la bedaine des quinquagénaires) en relation avec la diminution de l'activité physique, de la baisse des stéroïdes sexuels et des taux d'insuline-like growth factor (IGF-1). Les adipokines sont capables de modifier la sensibilité à l'insuline, l'activité métabolique, le tonus sympathique et l'appétit. Elles peuvent aussi avoir une action pro ou anti-inflammatoire et thrombogène.³³ La plupart augmentent avec la TA notamment la leptine, qui est élevée chez les obèses, et ont une action anorexigène au niveau hypothalamique. Au contraire, l'adiponectine, qui augmente la sensibilité à l'insuline, l'oxydation des acides gras libres et a une action anti-inflammatoire, est abaissée chez les obèses. Elle pourrait jouer un rôle clé dans le SM. Sa diminution est un facteur prédictif d'hypertension et un facteur de risque indépendant pour l'infarctus.^{34,35} Sa régulation est encore mal connue mais on sait que sa sécrétion est stimulée par l'IGF-1 et inhibée par la testostérone, le TNF alpha, l'interleukine 6, l'endothéline, l'isoprénaline et la protéine découplante UCP2.³⁶ Au contraire de l'adiponectine, le TNF alpha, l'interleukine 6, la résistine et la retinol-binding protéine 4 sont élevés chez les obèses et augmentent la résistance à l'in-



suline.^{33,37} Le **tableau 2** résume l'effet de diverses adipokines. L'élévation de ces dernières avec la masse adipeuse explique en partie l'apparition de la résistance à l'insuline chez certains obèses.

AUTRES VARIABLES BIOLOGIQUES ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES AU SYNDROME MÉTABOLIQUE

La *CRP hypersensible* (CRPhs) est un facteur prédictif du risque CV ainsi que du diabète. Bien qu'elle ait une forte composante génétique, la CRP augmente avec l'IMC ainsi que dans le SM.^{38,39} Les statines diminuent les taux de CRPhs ainsi que les glitazones et certains antihypertenseurs (certains IEC et sartans).⁴⁰ L'effet des statines sur la CRPhs expliquerait leur effet bénéfique au plan CV indépendamment de leur action sur le cholestérol. D'autres marqueurs de l'inflammation tels que les leucocytes, l'interleukine 6 et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène sont élevés dans le SM.^{3,41}

L'*hyperuricémie* est fréquemment associée au SM et à un risque augmenté d'hypertension.^{42,43} La prévalence du SM augmente avec les taux sériques d'acide urique⁴³ et les goutteux ont un risque augmenté d'infarctus. Les taux sont augmentés sous l'effet des diurétiques et légèrement abaissés par le losartan, le fénofibrate et l'atorvastatine.

La *ferritine* : son élévation est un facteur prédictif de la survenue du diabète, après ajustement pour les facteurs inflammatoires (CRP, IL-6).⁴⁴ De plus l'abaissement de la ferritine par des saignées a permis de diminuer la résistance à l'insuline (évaluée par HOMA) dans une étude portant sur 64 sujets.⁴⁵ A noter que l'alcool augmente l'absorption du fer au niveau du grêle en inhibant l'hepcidine.⁴⁶

NAFL et NASH : la stéatose hépatique (NAFL – *non-alcoholic fatty liver*) et la stéatohépatite d'origine non alcoolique (NASH – *non-alcoholic steatohepatitis*) sont associées à l'obésité et au SM. La prévalence de la stéatose est de 50 à 60% chez les obèses (IMC > 30), alors que 20 à 25% ont une NASH et 2-3% une cirrhose. Chez les diabétiques, on mesure un taux élevé d'ALAT (GPT) qu'on peut mettre en corrélation avec l'IMC et la résistance à l'insuline. L'augmenta-

tion du rapport ALAT/ASAT > 1 indique une maladie plus sévère.^{19,47}

Dans le *syndrome des ovaires polykystiques*, caractérisé par des cycles irréguliers, anovulatoires et un hyperandrogénisme, on observe un SM dans plus de 30% des cas⁴⁸ avec une résistance à l'insuline. Les ovaires restent sensibles à l'insuline, qui stimule la sécrétion de testostérone.⁴⁹

Le *syndrome d'apnée nocturne* est fréquemment associé à une obésité abdominale et au SM et les troubles du sommeil peuvent favoriser l'hypertension. Le traitement par CIPAP permettrait de corriger l'hypertension mais pas la résistance à l'insuline.^{50,51}

Syndrome métabolique-hypoandrogénique : l'hypogonadisme masculin est fréquemment associé au SM et à l'obésité abdominale. La testostérone inhibe la lipogenèse et sa baisse est un facteur prédictif de la survenue d'un diabète.⁵² La testostérone est liée à la SHBG qui augmente au cours du vieillissement. L'hyperinsulinémie abaisse la SHBG et donc le taux de testostérone totale dont la diminution pourrait refléter la résistance à l'insuline présente dans le SM.

Quelle est l'utilité du syndrome métabolique ?

Un centimètre, un tensiomètre et un glucomètre permettent de suspecter le diagnostic du SM, de rechercher d'autres désordres métaboliques associés (dosages d'acide urique, ALAT, ASAT, ferritine, CRPhs, insuline (indice de HOMA), testostérone), de sensibiliser le patient au risque qu'il développe un diabète ou des complications CV et à l'inciter dans le cadre d'une médecine préventive à modifier son style de vie. L'existence d'un SM devrait en outre inciter dans certains cas à rechercher un syndrome d'apnée du sommeil, un hypogonadisme, une stéatose hépatique ou une NASH.

TRAITEMENT : MESURES POLITIQUES, RÉGIMES OU POLYPILL ?

Rôle des politiques, des écoles et des industries agroalimentaires

Devant l'épidémie d'obésité, il paraît illusoire de l'enrayer par nos prescriptions individuelles au cabinet médi-

Tableau 2. Adipokines et leurs actions (+ augmentation ; ob = chez les obèses)

Taux ob : taux obésité; TA Tissu adipeux abdominal (viscéral); TA : tissu adipeux sous-cutané; R ins : résistance à l'insuline ; + : association faible; ++ : association forte; - : pas de lien; ↓ : diminué.

	Taux ob	TA abd	TA s.c.	R ins	Appétit	Inflammation
Leptine	+	+	++	↓	↓	+
Adiponectine	↓	++	+	↓↓		
Résistine	+	+	+	+		+
IL-6	+	++	+	+	↓	++
TNF-α	+	+	+	+	↓	++
Visfatine	+	++	-	↓		
Perilipine	+	++	-		↓	
Omentine	↓	++	-	↓		



cal. En effet, des décisions politiques concernant l'éducation diététique dans les écoles,⁵³ la suppression des distributeurs de barres chocolatées et de sodas, des repas de type «fourchette verte», le sport obligatoire enseigné par des professeurs qualifiés, la limitation du temps passé devant les écrans, la restriction des publicités TV pour les aliments hypercaloriques, etc., sont des mesures à promouvoir par nos autorités et par les parents pour sensibiliser les écoliers aux problèmes de surpoids.⁵⁴ De plus, on pourrait encourager les industries alimentaires, par des mesures fiscales par exemple, à modifier la teneur en sucre, en sel et en potassium des aliments, qui joue un rôle dans l'hypertension artérielle du SM.^{22,55} Cela dit, il nous faut mettre à disposition de nos patients des outils leur permettant, s'ils le désirent, de perdre du poids. On connaît les obstacles aux changements des habitudes alimentaires et de l'activité physique. Il est plus simple de prescrire une pilule ou une «polypill» en ciblant les facteurs de risque les plus perturbés et/ou les plus pathogènes notamment le cholestérol et l'hypertension.

Modifications du style de vie: quel régime? Quelle activité physique?

Une étude a montré que pour chaque kilo perdu, le risque de SM est diminué de 8%.⁵⁶

Trois études⁵⁷⁻⁵⁹ ont comparé quatre régimes pauvres en hydrates de carbone (HdC) *low carb* (Atkins), ou en graisses (Ornish, Rosemary Conley), à des régimes équilibrés (Weight watcher) ou des régimes de remplacement (Slim fast). Il en ressort une perte de poids en une année variant entre 4,8 et 7 kg (environ 5% du poids initial) sans différence significative entre les divers régimes. Les régime *low carb* sont plus efficaces après six mois⁶⁰ mais ils sont monotones et entraînent un taux plus élevé d'abandon à un an que les autres régimes.⁵⁹ Les régimes pauvres en HdC et riches en graisse augmentent le HDL-cholestérol et diminuent les triglycérides contrairement aux régimes riches en HdC⁶⁰ et pourraient diminuer la mortalité CV.⁶¹ L'alcool à dose modérée et le café (sans caféine) semblent diminuer le risque de développer un SM ou un diabète^{62,63} alors que la prévalence du SM est augmentée chez les fumeurs.⁶⁴

Le problème des régimes, c'est que la restriction calorique entraîne une *adaptation métabolique* (baisse de la leptine, de la T3) qui va favoriser la reprise du poids. Une diminution de 10% du poids corporel entraîne une baisse de 15% de la dépense énergétique.⁶⁵ Un moyen d'éviter la reprise du poids sans rester toujours au régime, c'est l'*activité physique*:⁶⁶ une activité correspondant à 30 min de marche par jour permet de diminuer la survenue du diabète de 15 à 45% en six ans selon la vigueur de la marche. Chez des diabétiques, une étude a montré que par rapport à des sédentaires, les patients faisant deux heures de marche par semaine avaient une mortalité CV diminuée de 34%. On dépense environ une calorie par kg par km en marchant à 5 km/h soit 400 cal (= 50 g de graisse) pour une heure de marche si on pèse 80 kg. Le problème est de modifier les habitudes (alimentaires, sédentarité) ce qui implique une thérapie comportementale avec une prise en charge assez stricte sur la forme et souple sur le fond et ce pendant des années.⁶⁷

MÉDICAMENTS

SM, une indication pour la polypill?

La polypill, qui comprend l'aspirine, une statine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (+ un bêtabloquant), a été proposée comme mesure de santé publique pour diminuer la mortalité CV de 80%.⁶⁸ A cette solution purement pharmacologique, qui a été critiquée, d'autres chercheurs ont proposé le «Polymeal»⁶⁹ avec une alimentation riche en antioxydants et en oméga 3, de type méditerranéenne, qui a déjà fait ses preuves dans l'étude lyonnaise de Lorgérol ou encore le «Polyportofolio» en prévention secondaire, qui associe médicaments et modifications du style de vie.⁷⁰

La polypill serait bien sûr utile dans les cas de SM où le LDL-cholestérol est élevé et où la tension artérielle reste haute malgré la perte de poids. Certains médicaments associent déjà à une statine un anticalcique (Caduet) ou une glitazone (Piostat). Toutefois, certains médicaments ont été proposés plus spécifiquement pour traiter le SM car ils aident à perdre du poids (tableau 3).⁷¹

Le rimonabant (Acomplia): cet antagoniste des récepteurs CBI du système endocannabinoïde permet, à la dose de 20 mg/j, une perte de 4 à 6 kg en un an et il diminue la circonférence abdominale et la TA de 2 à 5 mmHg. Il augmente la sécrétion d'adiponectine, les taux de HDL-cholestérol (de 8%) et diminue les taux de CRP, de triglycérides (de 15%), améliore la sensibilité à l'insuline et, chez les diabétiques, abaisse le taux d'HbA_{1c} de 0,7%. Il induit des nausées et augmente l'anxiété et le risque de dépression.⁷¹

L'orlistat (Xénical): cet inhibiteur de la lipase intestinale diminue l'absorption des graisses de 30%. Dans une étude suédoise de quatre années, il a permis une diminution de 2,7 kg et une réduction de 9 à 6% de l'incidence du diabète. Dans une méta-analyse de onze études portant sur 6021 patients traités pendant un an, l'orlistat a permis de diminuer le poids de 2,9%, le taux de LDL-cholestérol de 0,27 mmol/l, la TA de 1,8 / 1,6 mmHg (systolique/diastolique) et, chez les diabétiques, la glycémie à jeun de 0,8 mmol/l.⁷¹

La sibutramine (Réductil): dans trois études portant sur un an de traitement, elle a permis de diminuer le poids de 4,6% mais n'affecte ni la glycémie ni les taux de cholestérol. En revanche, elle induit une légère hausse de la TA et nous semble peu indiquée dans le SM.⁷¹

La metformine: elle agit en inhibant la gluconéogenèse hépatique et diminue les taux d'insuline et le taux de CRP de 7 à 14%.⁷² Chez des patients intolérants au glucose traités par 2x850 mg, la perte de poids était de 2,5 kg en un an et a pu être maintenue à 2 kg en quatre ans permettant de diminuer la survenue du diabète de 11 à 7,8% (sur trois ans) par rapport au placebo.⁷³ Dans l'étude UKPDS, on a observé chez des diabétiques une diminution de la mortalité globale de 36% sous metformine.⁷⁴ La metformine est en outre utile dans le NASH pour diminuer la stéatose hépatique⁴⁷ et dans le syndrome d'ovaires polykystiques pour favoriser la perte de poids, réduire les taux de testostérone et augmenter la fertilité.⁴⁹ La metformine est contre-indiquée chez les personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire avec un risque d'acidose lactique.



Tableau 3. Médicaments utiles dans le syndrome métabolique

	Poids kg	R insul	Adipo	HTA	HDL c	CRP	NASH	↓ HbA _{1c} (diabét.)	* CV
Régime	↓ 4-7	↓	+	↓		↓	↓	↓	↓
Sport	↓	↓			+	↓		↓	↓
Rimonabant	↓ 4-6	↓	+	(↓)	+	↓		0,7%	?
Metformine	↓ 0-2,5	↓	0	(↓)	0	0	↓	1-1,5%	↓
Xénical	↓ 3-4	↓					↓	0,5%	?
GLP-I ag.	↓ 2	↓		(↓)				0,6%	?
Glitazone	+2	↓	+	(↓)	(+)	↓	↓	1%	+?
Fénofibrate	0	0	0	0	+	↓		0%	?
Telmisartan	0	(↓)	0	↓↓	0+	0	(↓)	0%	↓
Testostérone	(+)	±	↓	0	↓	0	?	0%	?

R insul : résistance à l'insuline; Adipo: adiponectine; HTA: hypertension artérielle; HDLc: HDL-cholestérol; CRP: protéine C reactive; NASH: stéato-hépatite non alcoolique; HbA_{1c}: Hémoglobine I Ac glycosilée; *CV: maladie cardiovasculaire; GLP-I: agoniste; Glucagon like peptide-I; + et ++ effet favorable selon intensité, ↓: diminué; 0: neutre; les parenthèse: effet partiel.

Les glitazones: ces agonistes du récepteur nucléaire PPAR-gamma augmentent la sensibilité à l'insuline en diminuant le taux d'acides gras libres et en augmentant la sécrétion d'adiponectine. Ils induisent une prise de poids par une stimulation de la lipogenèse et une redistribution de la graisse de la région abdominale dans le tissu sous-cutané.⁷⁵ L'administration de rosiglitazone pendant trois ans à des patients présentant une intolérance au glucose a permis de normaliser la glycémie chez 50% d'entre eux contre 30% sous placebo mais au prix d'une prise pondérale de 2,2 kg.²⁷ Les glitazones induisent une rétention d'eau et l'étude Pro-active a montré que la pioglitazone augmentait le risque d'insuffisance cardiaque mais diminuait le risque d'infarctus et d'ictus. Cependant, une méta-analyse a rapporté sous rosiglitazone une augmentation de 43% du risque d'infarctus et de 64% de décès CV.⁷⁶ Bien que cette analyse ait été critiquée, cela fait planer un doute sur l'innocuité de cette glitazone, qui pourrait de plus augmenter le risque d'ostéoporose et le risque fracturaire.

Fibrates et statines: le fénofibrate. Cet agoniste des récepteurs PPAR alpha n'a pas d'action sur la résistance à l'insuline mais abaisse les triglycérides et augmente le HDL-cholestérol. De plus il diminue les taux de CRPhs, de fibrinogène, et d'acide urique.⁷⁷ L'association avec les statines se justifie en cas de forte diminution du rapport HDL/LDL et ne semble pas augmenter le risque de myopathie observé sous statines seules.⁷⁷ Ces dernières diminuent en outre le taux de CRPhs, qui est un facteur de risque pour la survenue du diabète.

Les antihypertenseurs tels que les diurétiques (par leur effet hypokaliémiant) et les bêtabloquants (par inhibition de la sécrétion d'insuline et par vasoconstriction) ont un effet plutôt diabétogène, alors que certains IEC et certains sartans pourraient diminuer la résistance à l'insuline.^{40,78} Les IEC auraient un effet via la bradykinine et les sartans en antagonisant l'effet diabétogène de l'angiotensine II. Alors que le ramipril n'a pas confirmé son action bénéfique

sur cette résistance,⁴⁰ le telmisartan semble avoir une action favorable dans le SM du fait de son action agoniste sur les récepteurs PPAR γ .⁷⁹ Il diminue l'indice de HOMA et améliore le profil lipidique par rapport au losartan⁸⁰ alors que ce dernier diminue légèrement le taux d'acide urique.

La testostérone en cas d'hypogonadisme permet de diminuer la graisse abdominale et d'augmenter la masse musculaire.⁵² Toutefois, cela ne semble que peu affecter la sensibilité à l'insuline peut-être du fait que la testostérone diminue le taux d'adiponectine. De plus, la testostérone induit une augmentation de l'hématocrite, une baisse des taux de HDL-cholestérol et n'est pas sans risque pour la prostate.

Autres médicaments: les agonistes du glucagon like peptide (GLP-1) administrés par voie sous-cutanée induisent une perte de poids (ainsi que des nausées et des diarrhées) et permettent de diminuer l'hémoglobine glyquée de 0,6% chez les diabétiques. Leur capacité à diminuer l'apoptose des cellules bêta pancréas chez les murins reste à démontrer chez l'homme.⁷⁵ L'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 a permis de diminuer l'HbA_{1c} chez des diabétiques de 0,46% et de diminuer les taux de CRP sans modifier le poids.⁸¹ Des agonistes des récepteurs PPAR alpha et gamma sont en cours d'étude.⁷⁵ Des plantes chinoises (jangtang bushen) semblent également efficaces.⁸²

CONCLUSION

Le SM est défini par des critères assez arbitraires et constitue une entité dont la réalité est discutable. Toutefois la résistance à l'insuline en relation avec l'obésité abdominale et la modification des adipokines, notamment de l'adiponectine, lui donnent une base physiopathologique plus cohérente. Il ne faut cependant pas oublier les facteurs de risque traditionnels (LDL-cholestérol, tabac) et l'anamnèse familiale, qui sera un jour précisée par une



analyse génétique.^{16,17} L'utilité du SM s'inscrit surtout dans le cadre d'une médecine préventive. La simple mesure de la circonférence abdominale permet de dépister les sujets susceptibles de développer un diabète et de les inciter à suivre un régime et à augmenter leurs dépenses physiques. Le régime de type méditerranéen nous semble le plus approprié. Quant aux médicaments il n'y a pas de pilule idéale. Même si le rimonabant a un profil d'action intéressant, on n'a pour l'heure aucune idée de ses effets CV et neuropsychiatriques à long terme. Si les modifications de style de vie ne suffisent pas, il semble judicieux de cibler

les facteurs de risque les plus perturbés et de traiter en priorité la dyslipidémie ou l'hypertension. Plusieurs médicaments permettent de diminuer la résistance à l'insuline mais on préférera la metformine aux glitazones. Il reste à démontrer quelles sont les molécules qui permettent de préserver le plus longtemps possible la fonction pancréatique chez l'homme. Enfin, tous ces traitements resteront inefficaces s'ils ne sont pas accompagnés d'une éducation suivie des patients et de mesures de santé publique contraignantes pour endiguer l'épidémie d'obésité, comme on le fait actuellement pour le tabac. ■

Bibliographie

- 1 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2006;28:2289-304.
- 2 Yudkin JS. Insulin resistance and the metabolic syndrome-or the pitfalls of epidemiology. *Diabetologia* 2007;50:1576-86.
- 3 * Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;265:1415-28.
- 4 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- 5 Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
- 6 McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, et al. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight and obese individuals. *Metabolism* 2004;53:495-9.
- 7 Garfia-Puig J, Ruilope LM, Luque M, et al. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2006;119:318-26.
- 8 Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-736.
- 9 * Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- 10 Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-78.
- 11 McNeil AM, Rosamond WD, Girman CJ. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90.
- 12 Sundstrom J, Vallhagen E, Risérus U, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 2006;29:1673-4.
- 13 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-4.
- 14 Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-81.
- 15 (DECODE) study group. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk factor? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;14:192-9.
- 16 Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94.
- 17 Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:828-30.
- 18 * Reaven GM. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:49-62.
- 19 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:99-112.
- 20 Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanism of insulin resistance in human and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006;55:9-15.
- 21 Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: An unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance. *Am J Nephrol* 2007;27:44-54.
- 22 Hoffmann IS, Cubeddu LX. Increased blood pressure reactivity do dietary salt in patients with the metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 2007;21:438-41.
- 23 McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Metabolic marker to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Int Med* 2003;139:802-7.
- 24 Stern ES, Williams K, Ferranni E, et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;52:333-9.
- 25 * Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: The current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708-23.
- 26 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- 27 The DREAM trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1100-3.
- 28 Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, et al. Insulin secretion and action in subject with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Results from the veteran administration genetics epidemiology study. *Diabetes* 2006;55:1430-5.
- 29 Bonorg E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;25:626-40.
- 30 Procopiou M. Hémoglobine glyquée: mise au point et nouveautés. *Rev Med Suisse* 2006;2:1473-6.
- 31 Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Int Med* 2004;141:413-21.
- 32 Landgraf R. The relationship of post-prandial glucose to HbA1c. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:S9-12.
- 33 * Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: An up-date. *Clin Endocrinol* 2006;64:355-65.
- 34 Chow WS, Cheung BM, Tso AV, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension. A 5 year prospective study. *Hypertension* 2007;49:1455-61.
- 35 Pischon T, Giraman CHJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-7.
- 36 Chevillotte E, Giralt M, Miroux B, et al. Uncoupling protein-2 controls adiponectin gene expression in adipose tissue through the modulation of reactive oxygen species production. *Diabetes* 2007;54:1042-50.
- 37 Graham TE, Yang Q, Buhler M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552-63.
- 38 Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2003;108:414-9.
- 39 Wessel J, Moratorio G, Rao F, et al. C-reactive protein, an «intermediate phenotype» for inflammation: Human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/beta-adrenergic pathway loci. *Hypertens* 2007;25:329-43.
- 40 Martin-du Pan R, Pruijm M. Effets endocriniens et métaboliques des antihypertenseurs: effets pléiotropes et conséquences dans le syndrome métabolique. *Rev Med Suisse* 2007;3:681-91.
- 41 Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, et al. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. *Int J Obes* 2006;30:1308-14.
- 42 Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120:442-7.
- 43 Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.
- 44 Forouhi NG, Hardins AH, Allison M, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: Results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007;50:949-56.
- 45 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Iron Depletion by phlebotomy Improves Insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: Evidence from a case control study. *Am J*



Gastroenterol 2007;102:1251-8.

46 Ohtake T, Saito H, Hosoki Y, et al. Hepcidin is down regulated in alcohol loading. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:S2-8.

47 Bugianesi E, Gentilecole E, Manini R. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-90.

48 Hahn S, Tan S, Sack S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in German women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:130-5.

49 Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocr* 2006;154:763-75.

50 Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med* 2007;101:1696-01.

51 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza J, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720-7.

52 Gould DC, Kirby RS, Amoroso P. Hypoandrogen-metabolic syndrome: A potentially common and under-diagnosed condition in men. *Int J Clin Pract* 2007;61:341-4.

53 Rosenbaum M, Nonas C, Weil R, et al. School-based intervention acutely improves insulin sensitivity and decreases inflammatory markers and body fatness in junior high school students. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:504-8.

54 Gostin LO. Law as a tool to facilitate healthier lifestyles and prevent obesity. *JAMA* 2007;297:80-90.

55 Karppanen H, Karppanen P, Mervaala E. With and how to implement sodium, potassium, calcium and magnesium changes in food items and diets? *J Hum Hypertens* 2005;19:S10-9.

56 Phelan S, Wadden TA, Berkowitz RI, et al. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1442-8.

57 Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight watchers and zone diets for weight loss and heart disease risk reduction. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:43-97.

58 McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, et al. Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and

obese young adults. *Arch Intern Med* 2006;166:1466-75.

59 Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: Initial findings from the BBC «diet trials». *BMJ* 2006;332:1309-423.

60 Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.

61 Halton TL, Willett WC, Liu S, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006;355:1991-2002.

62 Rosell M, De Faire U, Hellenius ML. Low prevalence of the metabolic syndrome in wine-drinkers – is it the alcohol beverage or the lifestyle? *Eur J Clin Nutr* 2003;57:227-34.

63 Pereira MA, Parker DE, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: An 11-year prospective study of 28'812 postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:1311-6.

64 Masulli M, Riccardi G, Galasso R, et al. Relationship between smoking habits and the feature of the metabolic syndrome in a non-diabetic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:364-70.

65 * Leibel RL, Reosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621-8.

66 Raguso CA, Spada A, Jornayvaz FR, et al. L'activité physique dans la prévention et le contrôle du diabète. *Rev Med Suisse* 2007;3:1442-8.

67 Golay A. Dietary and body weight control: Therapeutic education, motivational interviewing and cognitive-behavioral approaches for long-term weight loss maintenance. *Nestle Nutr-Workshop Ser Clin Perform Programme* 2006;11:127-34.

68 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-23.

69 Franco OH, Bonneux L, de Laet C, et al. The poly-meal: A more natural, safer and probable tastier (than the polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004;329:1447-50.

70 Robinson JG, Maheshwari N. A poly-portfolio for secondary prevention: A strategy to reduce subsequent events by up to 98% over five years. *Am J Cardiol* 2005;95:373-8.

71 * Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatment for

obesity: Orlistat, sibutramine and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.

72 Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54:1566-72.

73 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

74 UKPDS group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Lancet* 1998;352:854-65.

75 * Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28:187-218.

76 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.

77 Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: A review of its use in primary dyslipidemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67:121-53.

78 * Scheen AJ. Prevention of type II diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-65.

79 Battershill AJ, Scott LJ. Telmisartan: A review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006;66:51-83.

80 Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:6.

81 Larsen C, Faulenbach M, Waag A. Interleukin-1-Receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl Med* 2007;356:1517-26.

82 * Gilles CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:229-309.

* à lire

** à lire absolument