

SYNDROME METABOLIQUE ET TISSU ADIPEUX

Françoise DURON, hôpital Saint-Antoine, Paris



Obésité viscérale

Insulinorésistance/hyperinsulinémie

IG et DT2

Hypertriglycéridémie

↓ HDLC

↑ lipoprotéines petites et denses

HTA

Inflammation de bas grade

Dysfonction endothéliale

Anomalies de la coagulation (↓ fibrinolyse)

↑ microalbuminurie

Syndrome des ovaires polykystiques

NASH → cirrhose → cancer du foie

Risque vasculaire majeur

Le syndrome métabolique: terminologies

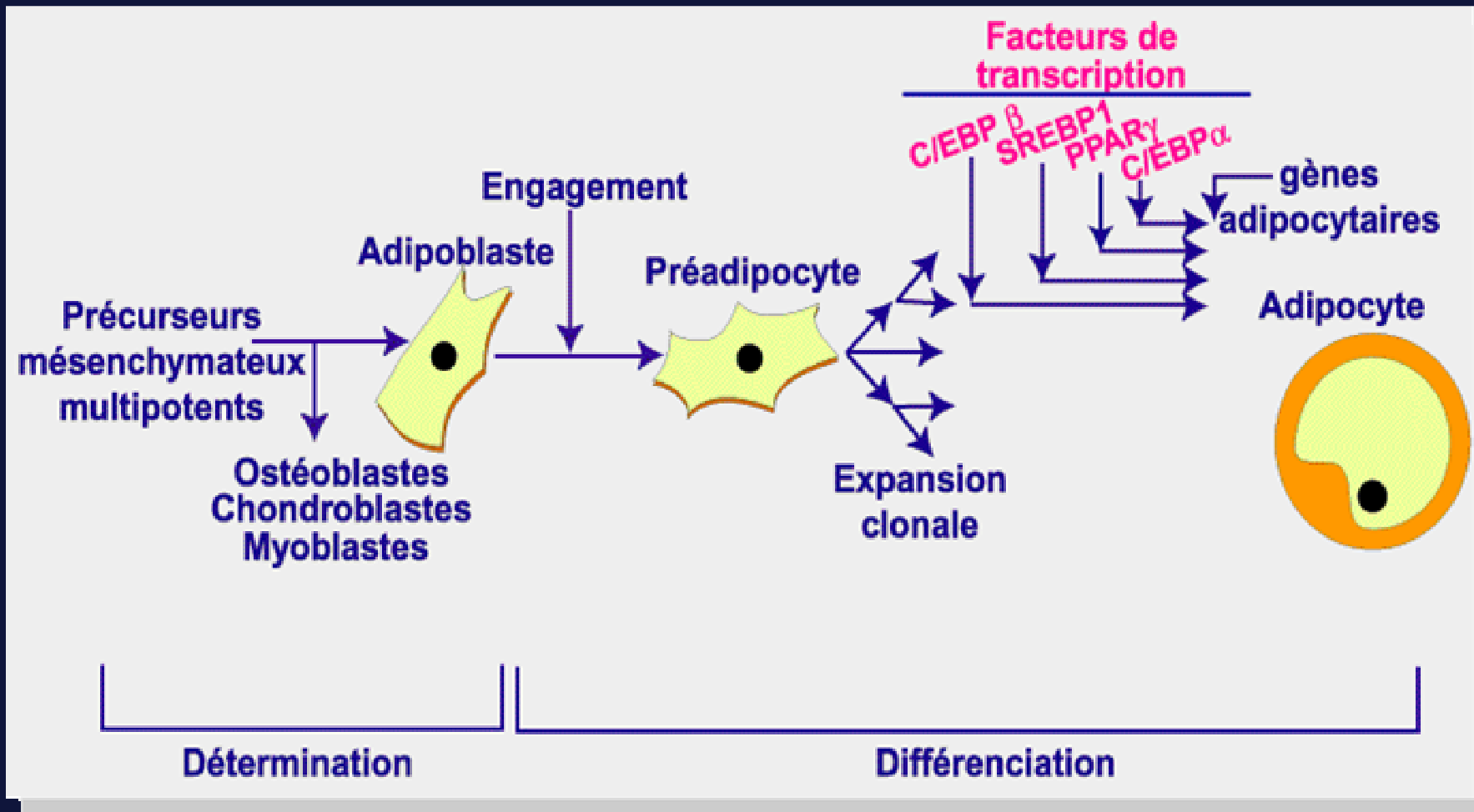
- **Obésité androïde ou cushingoïde (J. Vague, 1960)**
- **Syndrome X (G. Reaven 1988)**
- **« deadly quartet »**
- **Syndrome plurimétabolique**
- **Syndrome d'insulinorésistance**
- **Syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique: définitions

ANOMALIES	OMS IG/IR + 2 autres	NCEP ATPIII ≥ 3 critères	Définition canadienne*
Anomalie glycémie/ insulinorésistance	DT2 ou IG ou IR si G normale	GàJ ≥ 110 mg/dl	-
Obésité abdominale	T/H > 0,9 (0,8) ou IMC > 30	TT > 102 cm (88)	TT > 90
hypertriglycémie	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 2 mmol/L
Diminution du HDLC	< 35 mg/dl (39)	< 40 mg/dl (50)	-
HTA	≥ 140/90	≥ 130/85	-
microalbuminurie	≥ 30 mg/g créatinine	-	-

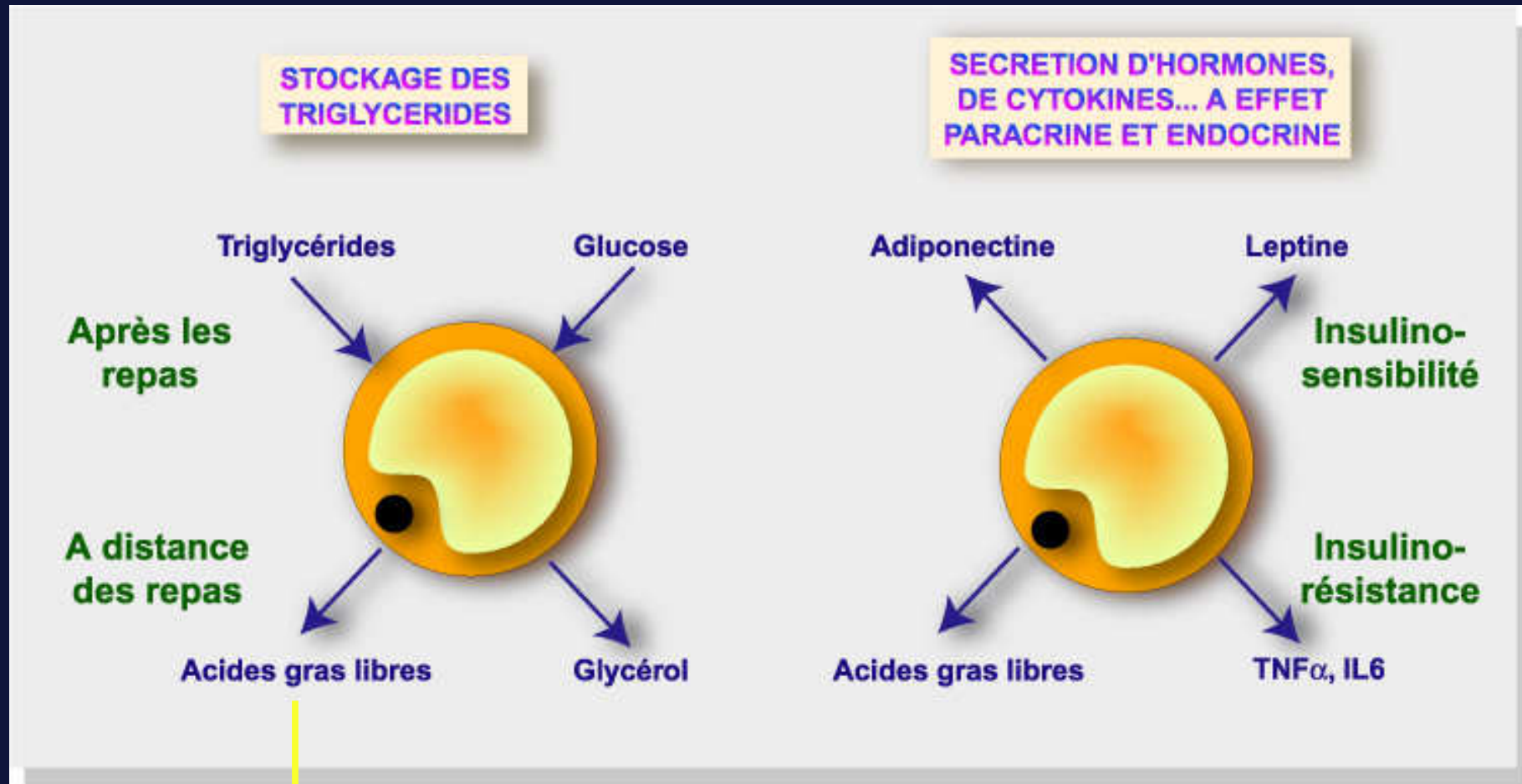
**Després JP BMJ 2001*

Tissu adipeux blanc : détermination et différenciation



Rôle métabolique et endocrine du tissu adipeux

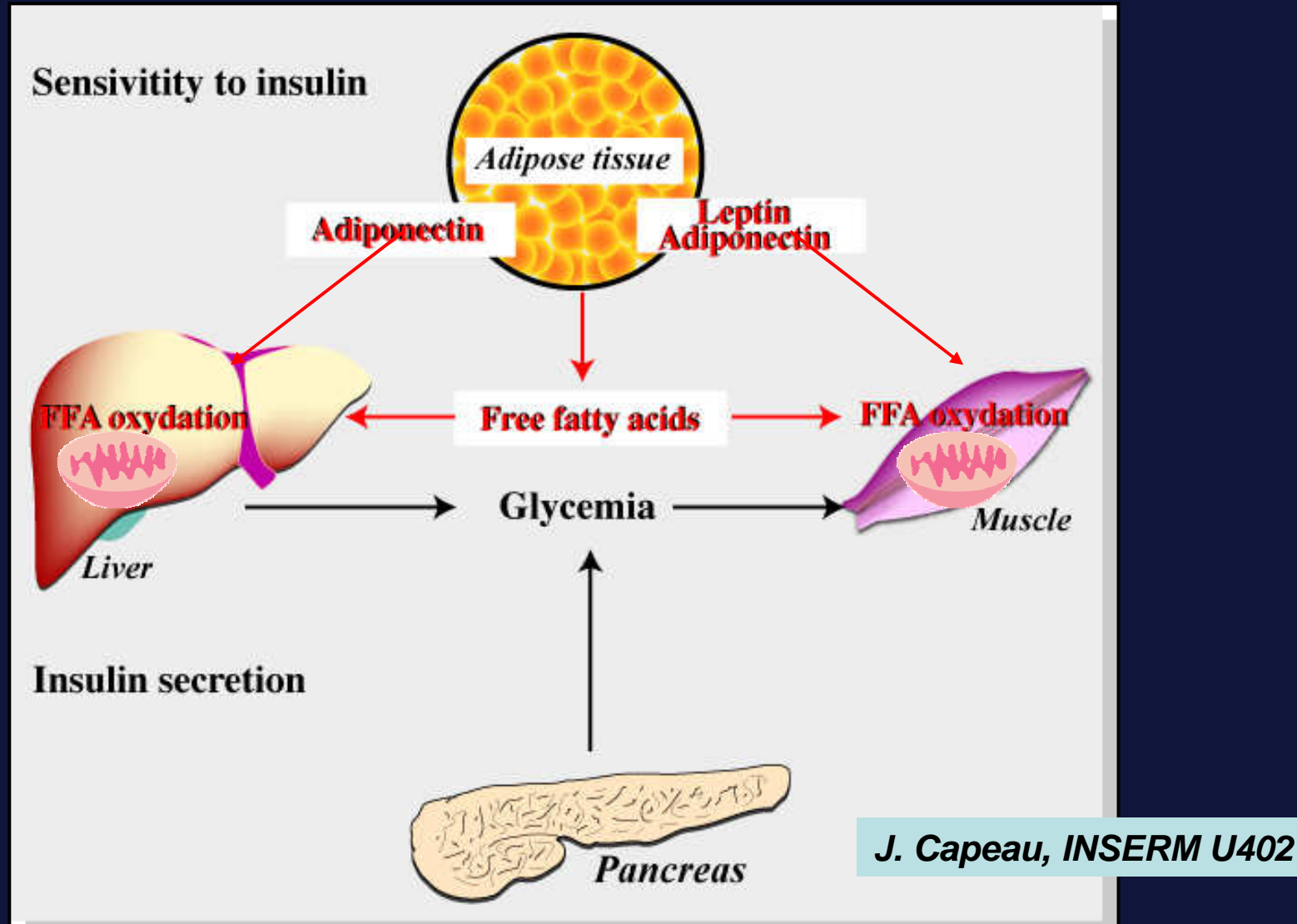
ADIPOKINES



Excès = lipotoxicité

J. Capeau, INSERM U402

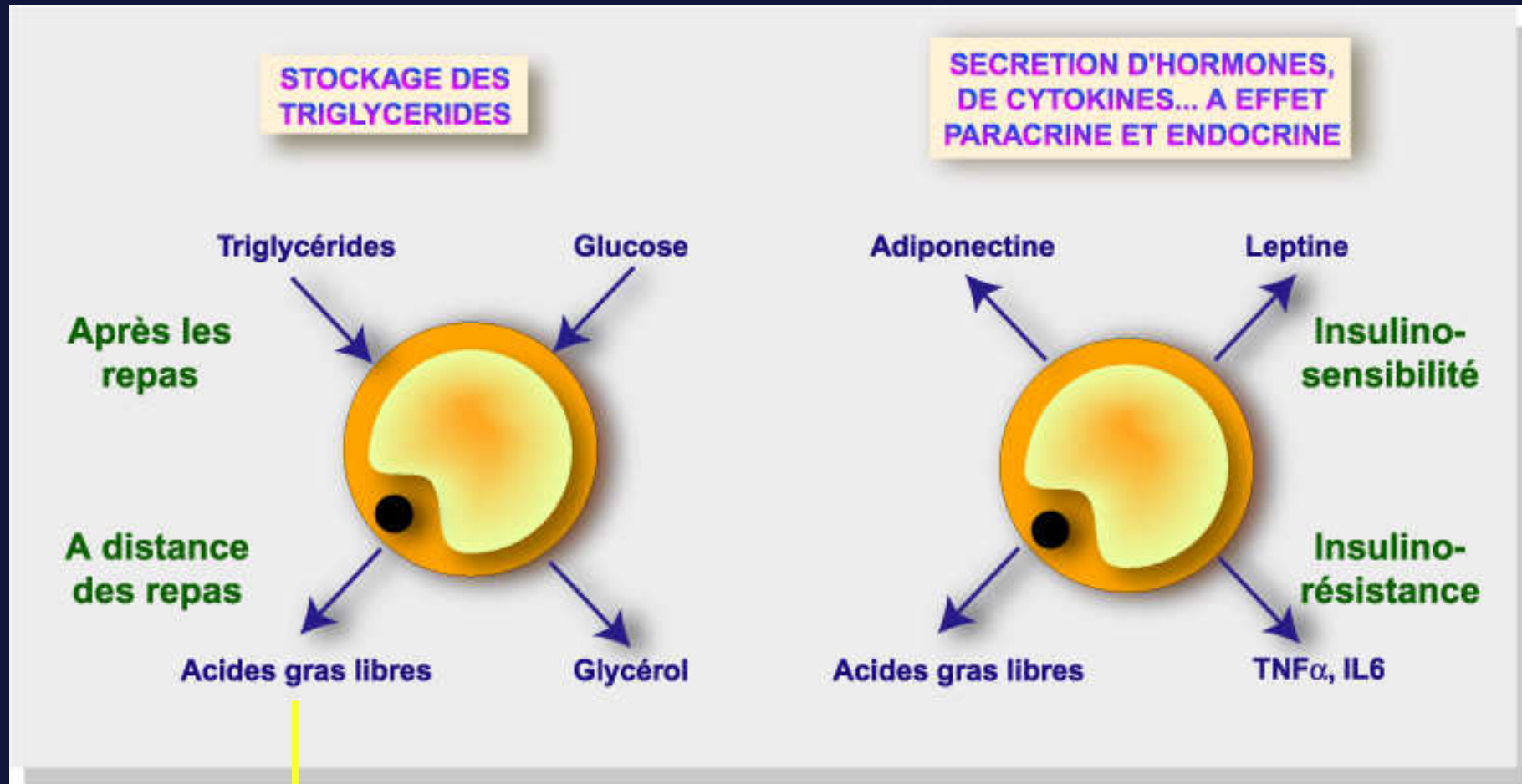
La leptine et l'adiponectine favorisent l'oxydation des acides gras au niveau des muscles et du foie



Yamauchi Nat Med 2002, Berg Nat Med 2002, Minokoshi, Nature, 2002

Rôle métabolique et endocrine du tissu adipeux

ADIPOKINES

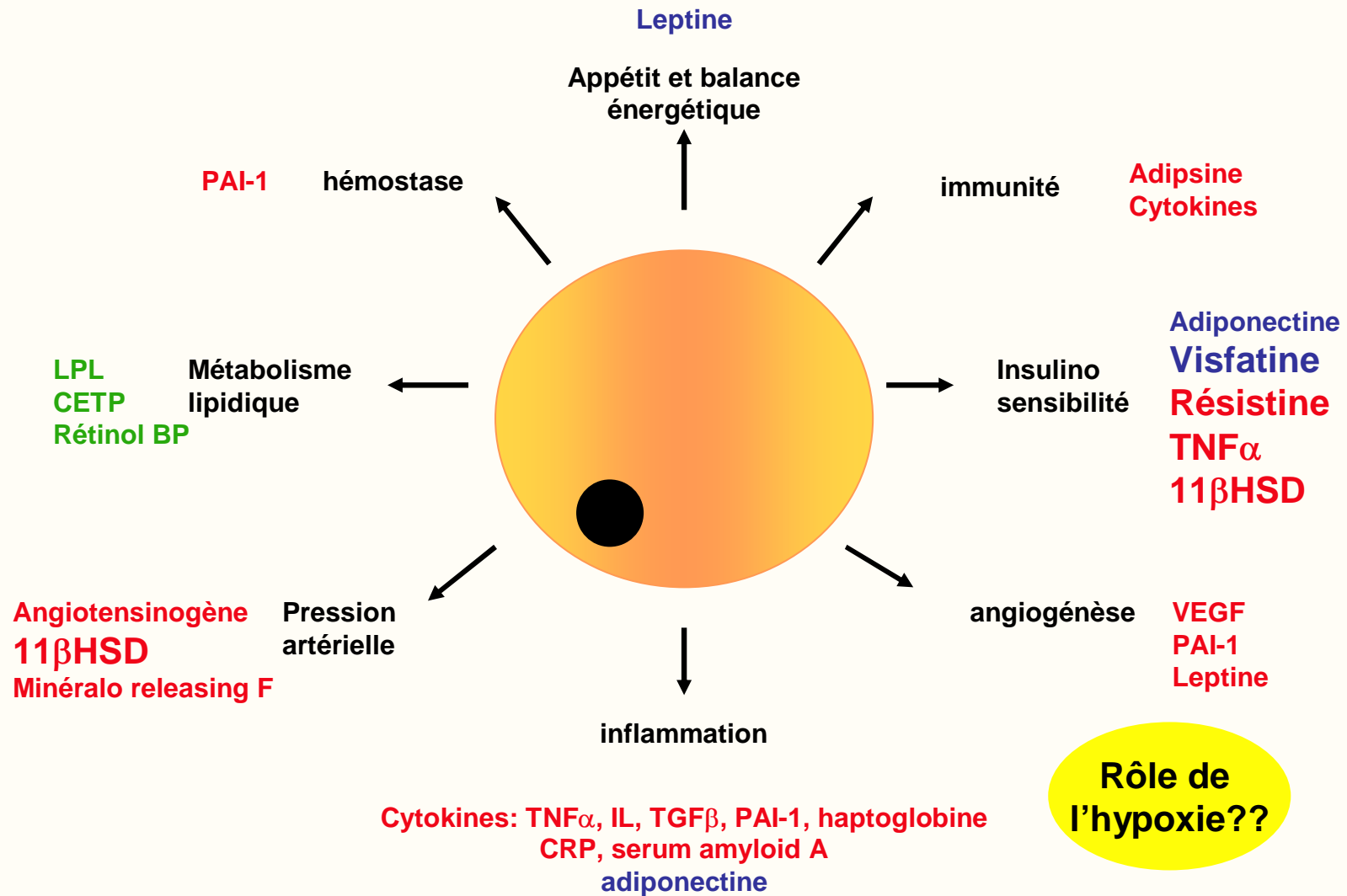


Excès = lipotoxicité

J. Capeau, INSERM U402

LES ADIPOKINES. Actions paracrine/endocrine

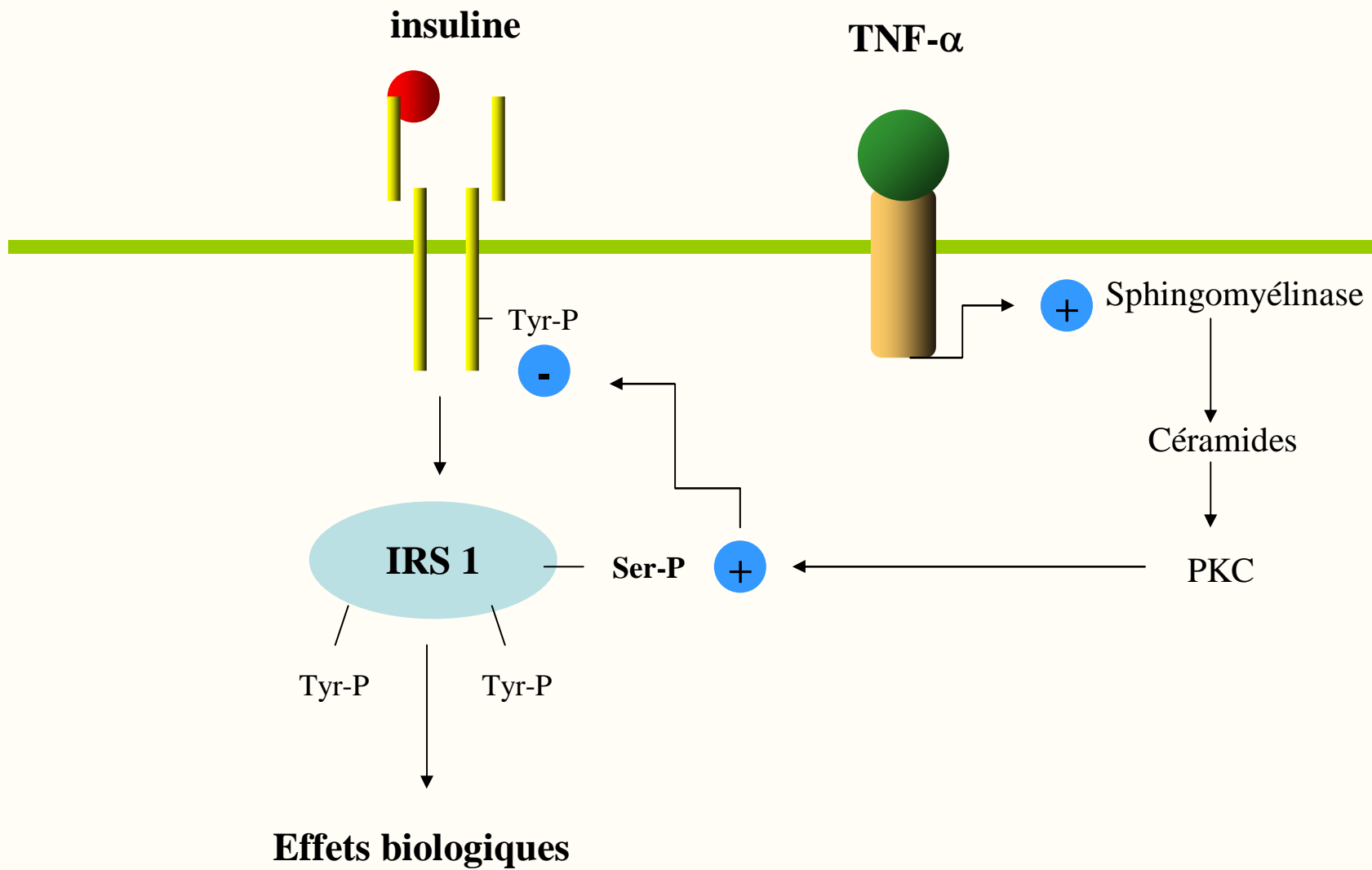
D'après Trayhurn P. BJN 2004



Obésité = maladie inflammatoire de bas grade

TNF α

- **sécrété par macrophages et adipocytes**
- **régule la synthèse de IL6 et haptoglobine**
- **stimule (IL6) la production hépatique de CRP**
- **inhibe la voie de signalisation de l'insuline**



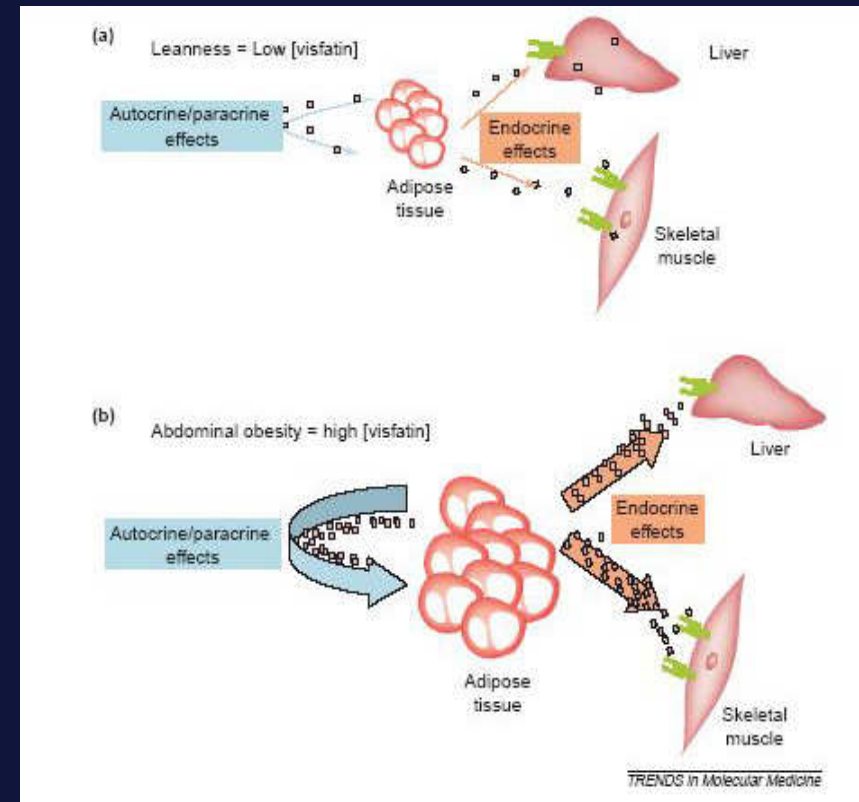
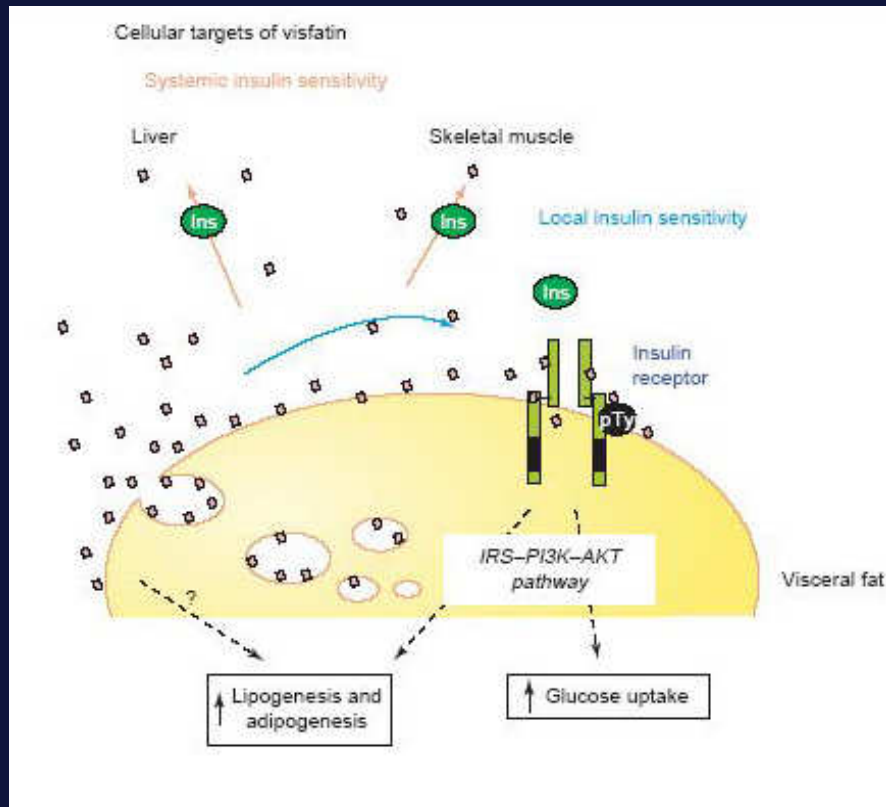
Rôle inhibiteur du TNF α sur l'action de l'insuline. (d'après J. Girard, 1998)

La VISFATINE

- la plus récente (*Fukuhara, science 2005*)
- essentiellement produite par le tissu adipeux viscéral
- son taux plasmatique augmente parallèlement à l'obésité
- production stimulée par cytokines

- Double fonction:
 - différenciation adipocyte viscéral
 - propriétés insulino-mimétiques
 - effets médiés par R insuline
 - (conc plasmatique 10 fois + faible)

La VISFATINE



**Bonne nouvelle pour le traitement du diabète?
Mauvaise nouvelle pour le traitement de l'obésité?**

Sethi JK. Trends Mol. Med. 2005

La RESISTINE

- **synthétisée par adipocytes et macrophages**
- **responsable de:**
 - **insulinorésistance**
 - **inflammation**
- **est corrélée aux marqueurs de l'inflammation**
- **↑ l'expression des mol. d'adhésion dans le mur vasculaire endothélial** (*Burnett MS Atherosclerosis 2005*)
- **est prédictive de la coronaropathie chez l'homme**
(*Reilly MP; Circulation 2005*)

ROLE DU CORTISOL ET DE LA 11 β HSD (hydroxystéroïde deshydrogénase)

- **Jean Vague : obésité androïde ou cushingoïde associée au risque vasculaire (mais le cortisol est N)**



Syndrome métabolique



Syndrome de Cushing

ROLE DU CORTISOL ET DE LA 11 β HSD (hydroxystéroïde deshydrogénase)

- **Jean Vague : obésité androïde ou cushingoïde associée au risque vasculaire (mais le cortisol est N)**
- **Le risque métabolique et vasculaire est lié à la graisse viscérale (R-cortisol > graisse sous cutanée)**
- **glucocorticoïdes: antagonistes de l'insuline:**
 - **diminuent la captation du glucose**
 - **augmentent la lipolyse**
 - **stimulent la néoglucogénèse**
 - **inhibent la sécrétion d'insuline**
- **l'action locale des glucocorticoïdes dépend de 11 β HSD**

11 β HSD

Type 2 : hydroxylase

cortisol --> cortisone

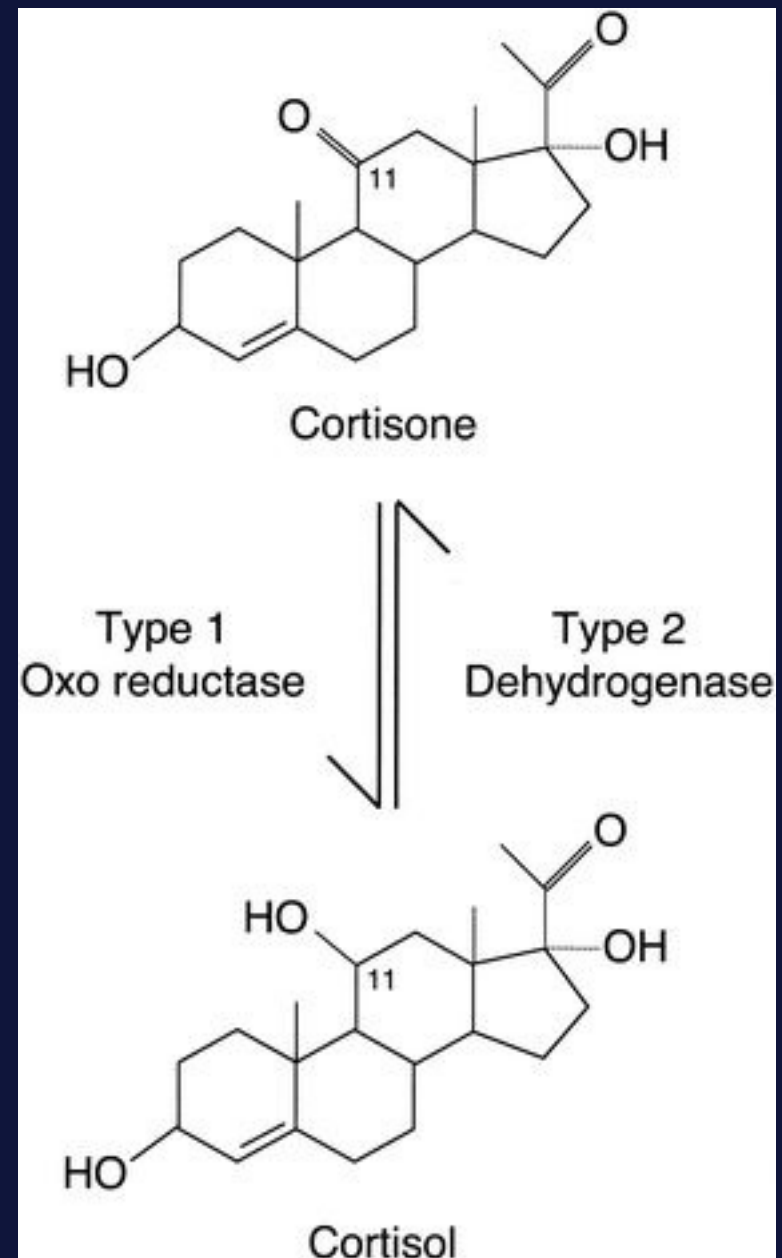
Rein ++

Assure la sélectivité du R-minéralo

Type 1: oxoréductase

Cortisone --> cortisol

Foie, cerveau, muscle, TA viscéral+++



11 β HSD1

Expression stimulée par:

cortisol

TNF α

IL-1 β , IL6

Expression freinée par:

Insuline

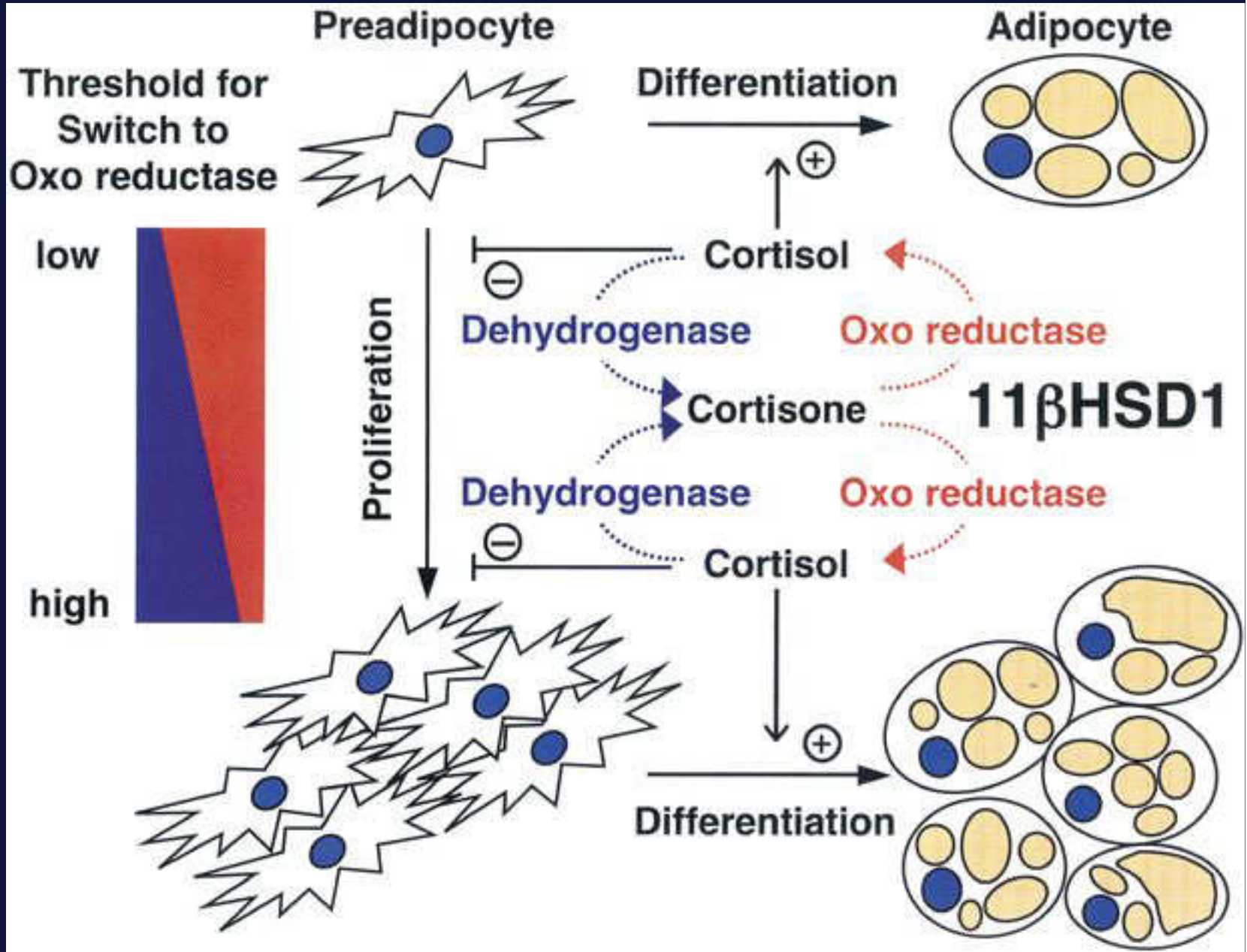
IGF1

estrogènes

PPAR γ

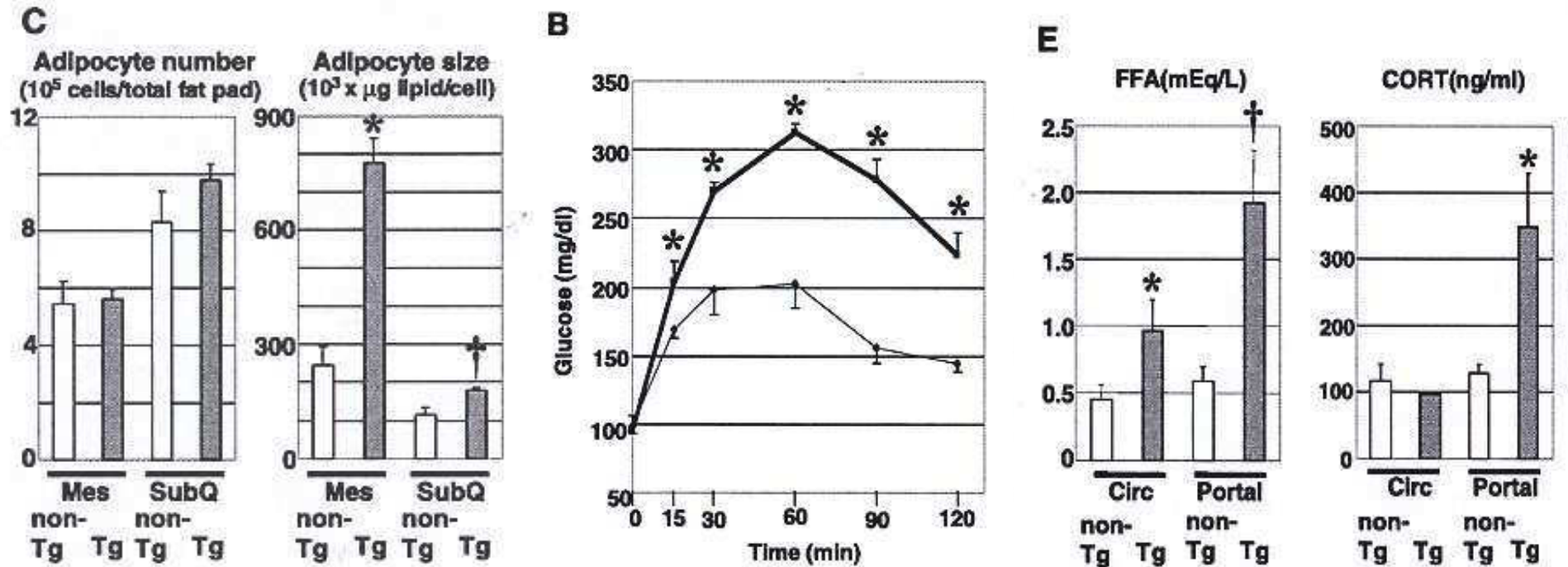
11 β HSD1 peut aussi être une hydroxylase

Set point



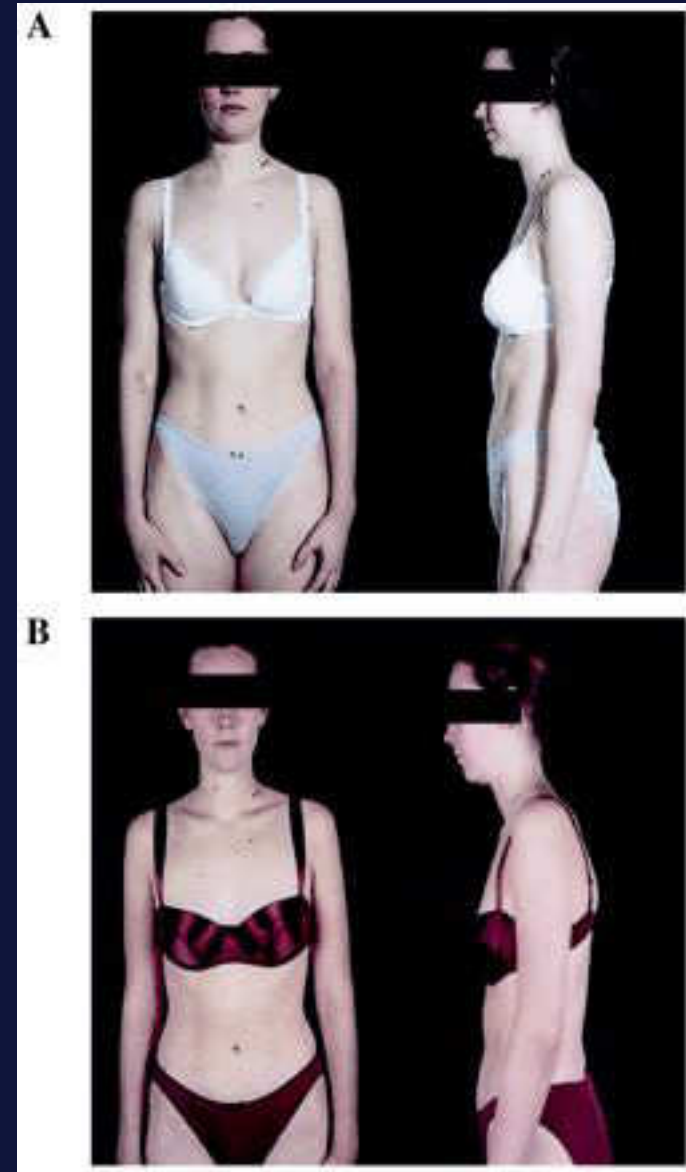
Le syndrome métabolique de la souris

Souris transgéniques surexprimant la 11HSD-1 dans tous les tissus adipeux : obésité viscérale diabète insulino-résistant, dyslipidémie, HTA



**Maladie de Cushing révélée
par une aménorrhée, typique
biologiquement
+ inactivité de la 11 β HSD**

**Avant (A) et après (B)
microadénomectomie hypophysaire**



Tomlinson JW, JCEM 2002

ROLE DES PPAR

(Peroxisomal Proliferator-Activated Receptors)

Tableau I

Exemples de représentants de la superfamille des récepteurs nucléaires.

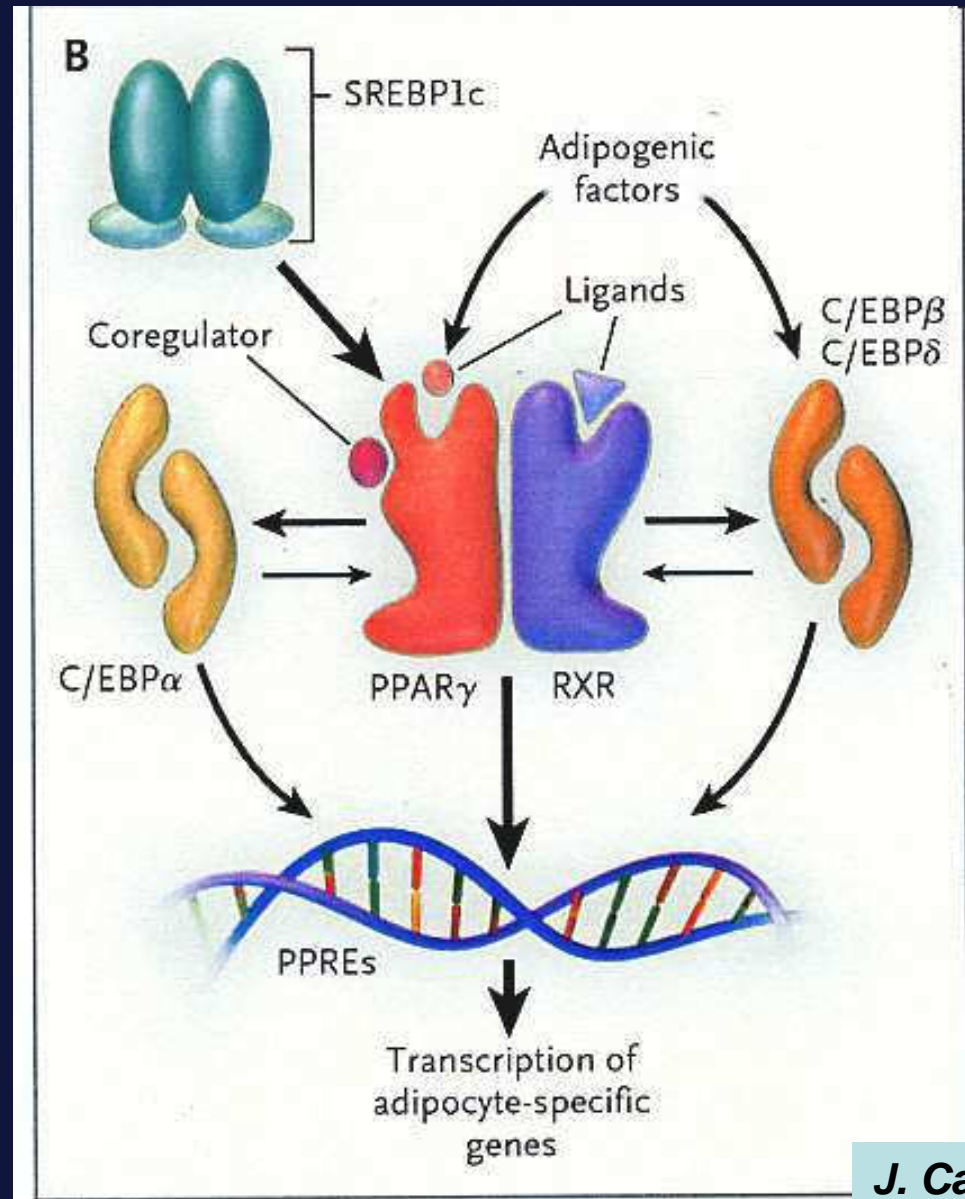
Table I*Members of nuclear receptor superfamily : examples.*

RÉCEPTEURS	LIGANDS
Récepteurs aux hormones stéroïdiennes	
GR	glucocorticoïdes
MR	minéralocorticoïdes
PR	progestérone
AR	androgènes
ER	œstrogènes
Récepteurs aux hormones thyroïdiennes	
TR α , β	hormones thyroïdiennes
Récepteur à la vitamine D	
VDR	1,25 dihydroxyvitamine D3
Récepteurs des rétinoïdes	
RAR α , β , γ	acide rétinoïque tout-trans
RXR α , β , γ	acide 9-cis rétinoïque
Récepteurs orphelins	
PPAR α , β , γ	acides gras polyinsaturés, eïcosanoïdes
FXR	farnésol, acides biliaires
LXR α , β	24(S), 25-époxycholestérol, 22(R)-hydroxycholestérol, 20(S)-hydroxycholestérol
LRH-1	?
...	

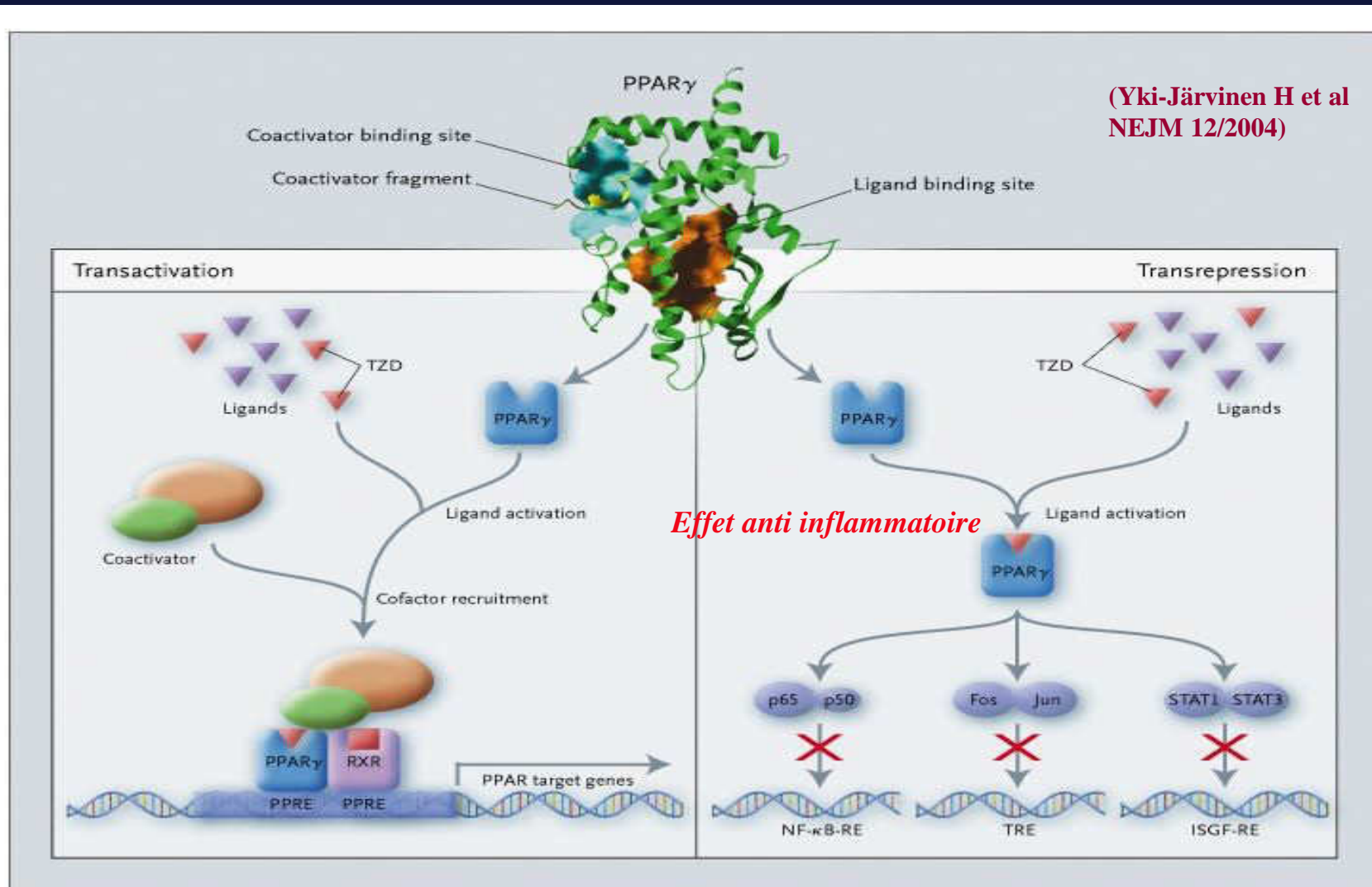
Régulent l'expression de gènes après liaison avec leur ligand.
—————> hétérodimérisation avec RXR ———> fixation sur
PPRE de l'ADN ———> transcription de gènes

3 classes: **PPAR α**
 PPAR δ
 PPAR γ

PPAR γ joue un rôle central dans l'adipogenèse

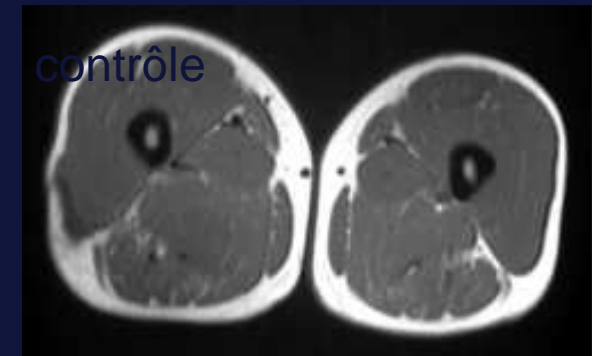
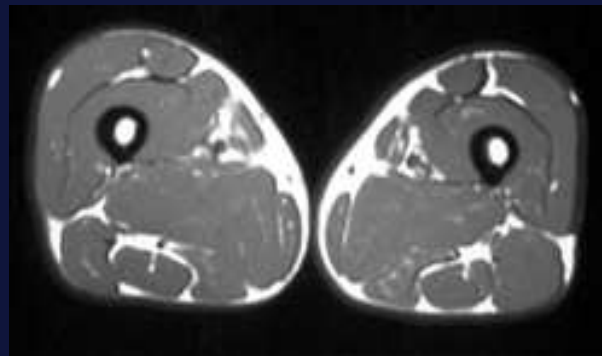
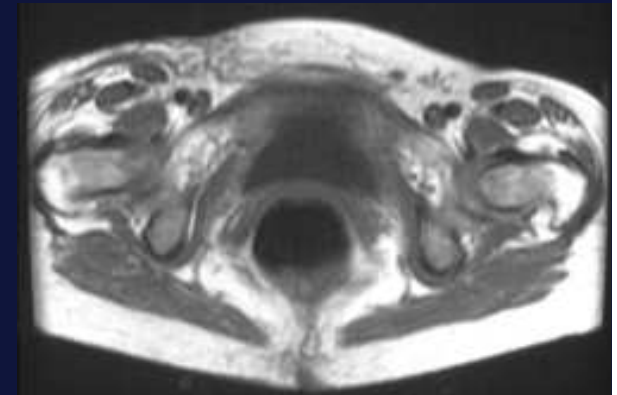
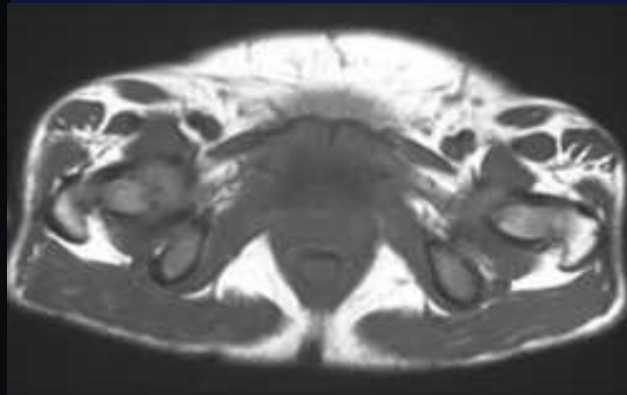


PPAR γ module la sécrétion des adipokines et diminue l'expression des gènes des protéines de l'inflammation



Syndrome d'insulino-résistance et lipodystrophie lié à PPAR γ

Patiente de 56 ans P467L : hyperandrogénie à 19 ans, diabète de type 2 et HTA avant 30 ans perte du tissu adipeux sous-cutané au niveau des fesses et des membres mais pas de l'abdomen
(D. Savage, *Diabetes* 2003)



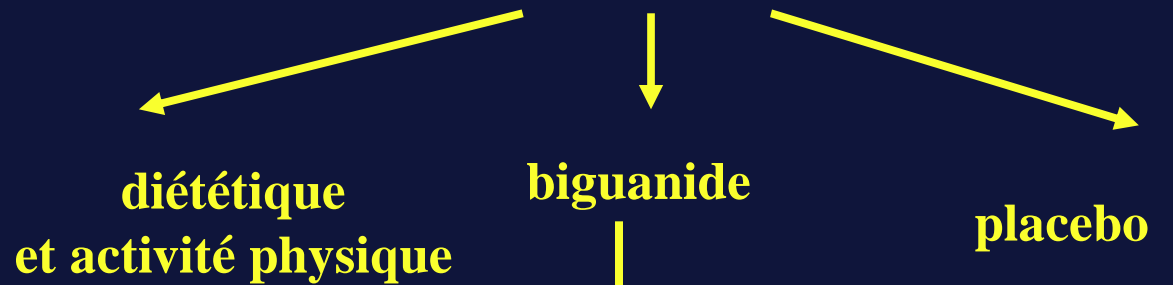
J. Capeau, INSERM U402

Diabetes Prevention Program (DPP)

(NEJM 2002; 346: 393)

USA. 27 centres. 3234 sujets intolérants au glucose.

BMI: 24. Randomisés



DEVENUS DIABETIQUES A 3 ANS

14%

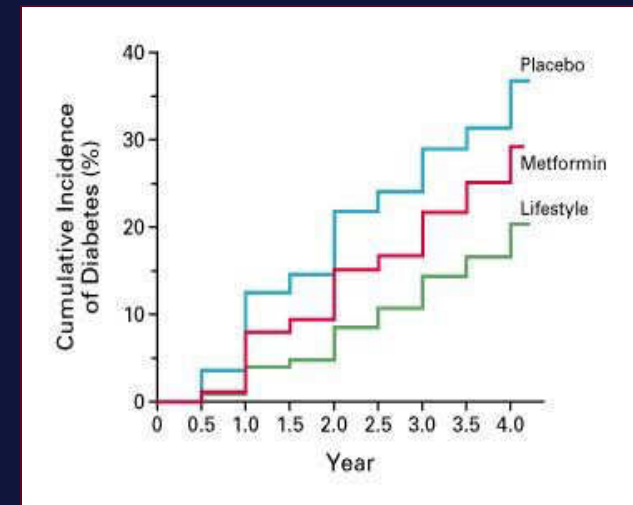
22%

29%

53% S.métab. OBESITE ABDOMINALE

- 50%

- 80%



Syndrome métabolique et adipocyte → nouvelles voies thérapeutiques?

- Inhibiteurs $\text{TNF}\alpha$ -R (souris)
- AINS ou aspirine? (7g/j !!)
- Bloqueurs spécifiques de $11\beta\text{HSD1}$??
- IEC ou IA2 ??

- **Thiazolidinediones**

- Ligands $\text{PPAR}\alpha$ et γ ??