

Le syndrome plurimétabolique d'insulinorésistance

Par Bruno Lacroix

Décrit en 1988 par Reaven sous le nom de « syndrome X », le syndrome plurimétabolique rassemble des anomalies cliniques et biologiques associées à une insulinorésistance. Cette pathologie résulte d'une interaction complexe entre les gènes et l'environnement de sujets en surpoids, sédentaires, affectés d'insulinorésistance. L'intérêt apporté au syndrome métabolique tient au fait qu'il est responsable d'un accroissement du risque cardiovasculaire. Mais ce n'est que la partie émergée de l'iceberg. L'insulinorésistance et l'hyper-

insulinémie réactionnelle doivent être reconnues le plus tôt possible et traitées avant tout en première ligne par des moyens simples d'hygiène de vie. Ce concept est évidemment capital non seulement sur le plan diagnostique mais, aussi, sur le plan thérapeutique. Sur le plan diagnostique, il impose d'évaluer la sensibilité à l'insuline ou, à l'inverse, l'insulinorésistance, de façon à dépister les sujets à risque. Sur le plan thérapeutique, il incite à centrer la stratégie sur des approches améliorant spécifiquement

la sensibilité à l'insuline plutôt que de traiter chacune des anomalies composant le syndrome. En effet, le patient insulinorésistant doit, pour maintenir une glycémie normale, compenser par un hyperinsulinisme qui peut être responsable, dix ans avant l'apparition du diabète, des premières lésions rétiniennes, coronariennes, rénales et vasculaires. Lorsque l'on décèle les premiers symptômes du syndrome X, d'une certaine façon, c'est comme d'avoir réservé un billet sur le *Titanic*.

2

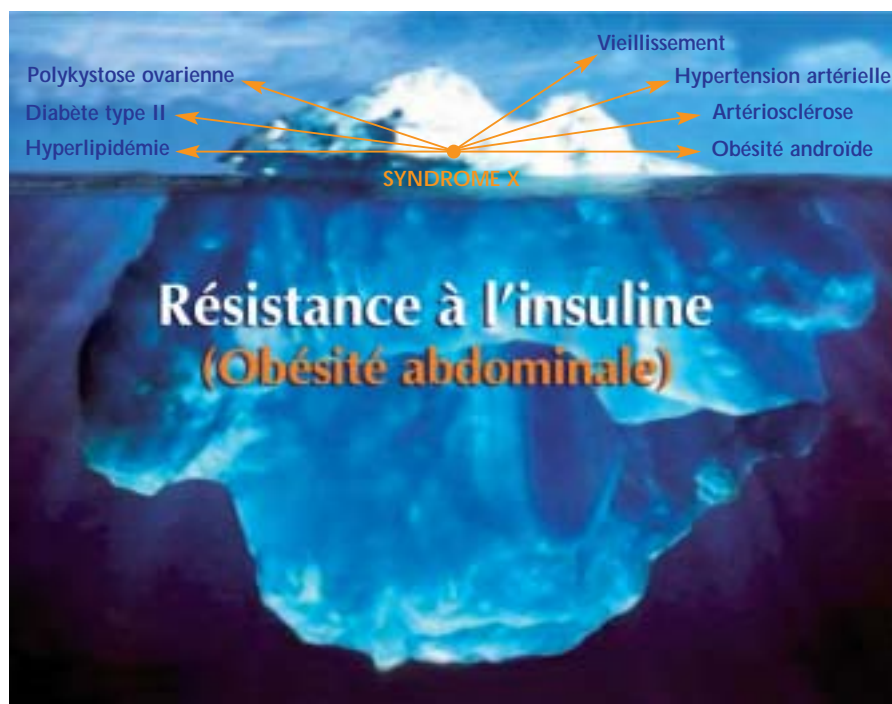
Comment diagnostiquer un syndrome X (l'insulinorésistance)?

Faire le diagnostic du syndrome X est une bonne chose, mais c'est seulement changer de place à bord du *Titanic*. La définition du syndrome varie selon les experts mais d'après le NCEP (National Cholesterol Education Program) : toute personne ayant une intolérance au glucose ou une hyperglycémie modérée à jeun supérieure à 1,10 g/l et présentant au moins deux facteurs de risque parmi l'obésité abdominale (mesure de la circonférence abdominale H \geq 102 cm, F \geq 88 cm), la diminution du cholestérol HDL (H \leq 1,0 mmol/L, F \leq 1,3 mmol/L), l'hypertriglycémie (\geq 1,7 mmol/L) et

l'hypertension artérielle (\geq 130/ \geq 85 mmHg). D'autres anomalies peuvent être présentes : hyperlipidémie post-prandiale, LDL oxydées, augmentation des concentrations du fibrinogène, de l'inhibiteur I de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et des protéines de l'inflammation comme la protéine C réactive et certaines cytokines ainsi que l'augmentation de la microalbuminurie, de l'uricémie, de la ferritinémie et de la leptinémie. **Le dépistage précoce de l'insulinorésistance est primordial pour éviter diverses complications.** Plusieurs tests fiables permettent aujourd'hui d'évaluer l'insulinorésistance.



Un peu de physiopathologie



Les facteurs pathogènes les plus importants sont l'excès de graisse corporelle et, plus particulièrement, l'adiposité abdominale qui constitue une situation favorable à l'installation de l'insulinorésistance. En effet, la résistance à l'insuline avec excès adipeux constitue le facteur pathogénique central du syndrome métabolique qui comprend en plus des caractéristiques telles qu'une glycémie élevée, une l'hypertension, une dyslipidémie ou une obésité troncale (Shankuan Zhu et al. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 78, n° 2, 228-235, August 2003). L'insulinorésistance engendre un état inflammatoire caractérisé par la production massive de cytokines

pro-inflammatoires comme le $TNF\alpha$ et l'interleukine 6 (IL-6) et un taux plasmatique de protéine C réactive proportionnel à la masse adipeuse. La masse grasse, à travers sa production d'adipocytokines, joue un rôle de « gentil » (leptine, adiponectine) et/ou de « méchant » (angiotensinogène, $TNF-\alpha$, PAI-1, etc.). Toutes ces substances provenant des adipocytes ont des rôles divers sur l'hypertension, l'inflammation, la lipolyse...

D'autres facteurs pathogéniques sont la sédentarité, l'âge et la diminution des hormones sexuelles. Sous l'effet de l'âge, les niveaux plasmatiques d'hormones sexuelles diminuent, entraînant une

possible augmentation de la graisse viscérale. La réduction chez l'homme et l'augmentation chez la femme de la testostérone accroissent l'adiposité abdominale. Une chute de DHEA, d'hormone de croissance chez les deux sexes perturbe le métabolisme et accroît le tissu adipeux. Ce dernier est aussi sensible à l'action des glucocorticoïdes, notamment par une hausse de leurs récepteurs et d'une enzyme très active localement : la 11-bêta-hydroxystéroïde (11- β -HSD-1). Les experts scientifiques montrent que le taux de cortisol plasmatique chez des personnes obèses est souvent normal mais la fabrication locale de cortisol dans le tissu adipeux accrue. Ce phénomène physiologique est principalement dû à une surexpression de la 11-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type I, enzyme qui convertit la cortisone (inactive) en cortisol (actif) ; cette surexpression engendre un hypercortisisme local. Toute thérapeutique diminuant la 11- β -HSD-1 dans les adipocytes serait d'une grande valeur dans la lutte contre le syndrome X et l'insulinorésistance (Wake D.J. et al. *11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I in obesity and the metabolic syndrome. Mol Cell Endocrinol.* 2004 Feb 27;215 (1-2):45-54). D'autres facteurs susceptibles d'aggraver l'insulinorésistance, comme l'oxyde nitrique ou l'aldostérone, sont encore à l'étude. Mais évoquons maintenant un autre élément souvent occulté : la nutrition.

Étiopathogénie du syndrome métabolique

Certains spécialistes soulignent que, chez l'homme, les facteurs biologiques, psychologiques, culturels et environnementaux peuvent renforcer ou, au contraire, diluer voire supprimer la

« donne » génétique. La brusque augmentation du nombre d'obèses à laquelle nous assistons a peu de chance de provenir d'une soudaine mutation génétique. Les aborigènes australiens

deviennent obèses lorsqu'ils quittent leur tribu pour la vie urbaine. De retour dans leur milieu naturel, ils perdent du poids et retrouvent une bonne santé. Au fil du temps, l'organisme de l'homme s'est

adapté afin de survivre à des périodes de famine en stockant l'énergie sous forme de graisses. Malheureusement, dans le contexte actuel de festins, l'homme moderne subit les affres de sa génétique. Dans un contexte d'abondance, le remède s'est mué en élément pathogène. C'est à cause de cette capacité de stockage évoquée dans la théorie du gène économe ou « génotype d'épargne » qu'est apparu le diabète de type II. Ces prédispositions génétiques à l'embonpoint sont très élevées chez les aborigènes, les Mélanésiens, les Polynésiens et les Micronésiens. Meilleurs « stockeurs » de réserves que les Occidentaux, ils se retrouvent frappés d'obésité en proportion : 70 % des femmes et 65 % des hommes. Il existe, dans certaines populations autochtones ayant toujours un style de vie traditionnel, une composante génétique importante de l'insulinorésistance. Appliqué à une alimentation industrielle, ce style de vie est mauvais pour leur santé.

4

L'espèce humaine a donc progressivement sélectionné les gènes propres à accroître sa résistance aux carences alimentaires mais en subit les effets pervers en cas de surabondance et de sédentarité (O'Dea K. *Obesity and diabetes in "the land of milk and honey"*. *Diabetes Metab. Rev.*, 1992; 8: 373-388). Une autre théorie retient l'attention des scientifiques et met en évidence le « phénotype d'épargne ». L'orientation phénotypique vers un métabolisme d'épargne particulièrement performant serait réalisée dès la vie foetale si l'alimentation maternelle ou placentaire devenait insuffisante (objectivée par un petit poids de l'enfant pour l'âge gesta-



tionnel). Cette adaptation phénotypique permettrait la survie dans l'utérus pendant la période périnatale mais se révélerait nuisible à l'âge adulte, dans les mêmes conditions de pléthore alimentaire et de sédentarité, conduisant notamment au diabète de type II. (Hales C. et al. *The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years?* *Diabetic Med.*, 1997; 14 : 189-195).

Ces deux théories « génotype d'épargne » et « phénotype d'épargne » ont bénéficié du support de nombreuses observations expérimentales animales et épidémiologiques humaines au cours des dernières années et pourraient expliquer la prévalence croissante, non seulement du diabète de type II, mais aussi du syndrome X dans les sociétés industrialisées.

Dans une excellente étude, Loren Cordain démontre le lien entre la charge glycémique élevée de l'alimentation d'aujourd'hui, l'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie et le syndrome X. L'hyper-

insulinémie, conséquence de l'alimentation industrielle, est la cause de bien des maladies et joue un rôle d'accélérateur du processus de vieillissement. Jenkins montre que le contrôle de la charge glycémique prévient ces maladies cardiovasculaires et les diabètes de type II (David Jenkins et al., *Glycemic index: overviews of implications in health and disease*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76 Suppl. 266S-73S. Anthony R. Leeds, *Glycemic index and heart disease*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76 Suppl. 286S-9S. Walter Willet et al., *Glycemic index, glycemic load, and risk of type II diabetes*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76 Suppl: 247S-80). Bran Miller souligne qu'une alimentation avec une charge glycémique élevée augmente le stockage des graisses, l'adiposité viscérale et la prise de poids par accroissement des enzymes et hormones lipogéniques. À l'opposé, la prise de glucides à index glycémique bas réduit le risque d'obésité (Janette C. Brand-Miller. *Glycemic index and obesity*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. 76 Suppl : 281S-285S).

Traiter l'insulinorésistance

Sur le plan thérapeutique, il est préférable de centrer la stratégie sur des approches améliorant spécifiquement la sensibilité à l'insuline plutôt que de traiter individuellement chacune des anomalies composant le syndrome X (Lefebvre P.J.,

Scheen A.J. *Improving the action of insulin*. *Clin. Invest. Med.*, 1995; 1: 340-347).

Pour redevenir insulinosensible, perdre l'excès de tissu adipeux est la priorité. Le syndrome métabolique, mais pas l'IMC

(indice de masse corporelle), prédit les futurs risques cardio-vasculaires. Une évaluation du statut métabolique devrait donc être envisagée chez tous, indépendamment du poids. Une personne mince avec un taux de graisse viscérale élevé a

plus de risques de santé qu'une personne avec plus de poids mais un meilleur rapport de sa masse maigre sur sa masse grasse. La composition corporelle est plus importante que l'IMC. Kevin souligne récemment dans le périodique

Circulation : « Afin de prévenir les manifestations du syndrome métabolique, la perte de tissu adipeux et non pas obligatoirement de poids devrait être considérée comme le but ultime. » (Kevin E. Kip, PhD. *Clinical Importance*

of Obesity Versus the Metabolic Syndrome in Cardiovascular Risk in Women. A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Circulation. 2004; 109: 706-713).

Première ligne de traitement

Il faut donc, dans un premier temps, pour ceux qui n'ont jamais pratiqué d'efforts, faire de l'exercice physique comme la marche à pied, activité peu traumatisante, mais associée à une augmentation significative de la sensibilité à l'insuline. (Elizabeth J. Mayer-Davis et al. *Intensity and Amount of Physical Activity in Relation to Insulin Sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA. 1998; 279: 669-674*). Puis introduire des efforts modérés en résistance deux à trois fois par semaines pendant 20 minutes environ. Parallèlement, l'adoption d'une alimentation avec une faible charge glycémique, c'est-à-dire riche en fibres (fruits et légumes), en céréales non

raffinées, en protéines maigres (poissons, poulets) avec un bon équilibre lipidique, notamment entre oméga-3 et 6, dépourvue de graisses hydrogénées et de sucres rapides, permet de perdre des graisses adipeuses et de restaurer la sensibilité à l'insuline. (Riccardi G. et al. *Dietary treatment of the metabolic syndrome, the optimal diet. Br. J. Nutr. 2000 Mar; 83 Suppl 1: S143-8*).

Un apport de protéine et d'isoflavones de soja influence favorablement la résistance à l'insuline, le contrôle du sucre sanguin, le cholestérol total, le LDL cholestérol (Vijay Jayagopal, *Beneficial Effects of Soy Phytoestrogen Intake in Postmenopausal Women With Type II Diabetes care*).

Comme nous le montre une étude récente, la recherche d'un meilleur mode de vie et l'utilisation de compléments nutritionnels comme le chrome, le magnésium, le zinc ou les oméga-3 (voir tableau) peuvent modifier favorablement la durée de vie, réduire l'incidence de maladies chroniques induites par l'âge et améliorer les symptômes nuisibles du syndrome X (Preuss H.G. et al. *Protective effects of a novel niacin-bound chromium complex and a grape seed proanthocyanidin extract on advancing age and various aspects of syndrome X. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002 May; 957: 250-9*).

Nutrition & syndrome d'insulinorésistance

Chrome
Magnésium
Zinc
Calcium
Potassium
Vanadyl
L. Carnitine
Taurine
L. Arginine
Vitamine E
Vitamine C
Vitamine B6
Biotine
Glutathion
Oméga-3
Coenzyme Q10
Acide lipoïque

amélioration de la sensibilité à l'insuline
déficience cause de l'insulinorésistance
déficience cause de l'insulinorésistance
améliore la sensibilité à l'insuline dans certaines populations
déficience cause de l'insulinorésistance
sulfate amélioration de la sensibilité à l'insuline
amélioration de la sensibilité à l'insuline après infusion IV
peu améliorer la sensibilité à l'insuline
amélioration de la sensibilité à l'insuline après infusion IV
réduit la glycosylation ; augmente l'activité antioxydante
réduit la glycosylation ; augmente l'activité antioxydante
améliore le métabolisme du glucose et la fonction nerveuse
améliore le métabolisme du glucose et la fonction nerveuse
amélioration de la sensibilité à l'insuline après infusion IV
amélioration de la sensibilité à l'insuline
améliore la sensibilité à l'insuline dans certaines populations
amélioration de la sensibilité à l'insuline ; activité antioxydante

Conclusion

En 1980, James Fries soulignait, dans le *New England Journal Medicine*, que les maladies chroniques modernes pouvaient être réduites par des modifications de notre hygiène de vie et il a montré que les marqueurs physiologiques et psychologiques du vieillissement pouvaient aussi être modifiés (*James Fries. Aging, natural death, and the compression of morbidity. N. Engl. J. Med. 1980. 303: 130-135*). Puis, dans ce même périodique, huit années plus tard, Anthony Vita montra que les personnes ayant les meilleures habitudes de vie survivaient plus longtemps, que les incapacités étaient retardées et réduites tout au long de leur vie (*Anthony J. Vita et al. Aging, Health Risks, and Cumulative Disability. N. Engl. J. Med. 1988; 338 n°15: 1035*). Plus récemment, toujours dans le même journal qui, ne l'oublions pas, recommande des traitements allopathiques, Frank et al., démontrent que 91 % des cas de diabète pourraient être attribués à des habitudes et des

comportements non conformes au modèle à faibles facteurs de risques (*Frank B. et al. Diet, Lifestyle and the Risk of Type II Diabetes Mellitus in Women. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 790-7*). L'American Heart Association souligne qu'une alimentation pauvre en graisses saturées, riche en phytostérols et fibres solubles ainsi que la consommation de protéines de soja et de noix sont aussi efficaces que les statines (*Jenkins D et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. JAMA. 2003 Jul 23; 290(4): 502-10*).

Au travers de ces exemples puisés dans la littérature médicale, chacun réalise que l'adage d'Hippocrate – « Que ton alimentation soit ton médicament » – était une indéniable vérité scientifique. Nous voilà donc prévenus du sort funeste dévolu au plus beau navire de la flotte si un commandant oublieux des règles de sécurité le conduit à sa perte. Évitions le



naufrage et descendons du *Titanic* alors qu'il est encore à quai. De même, évitons de nous « empeser » inutilement, de subir les affres du syndrome X qui n'est rien d'autre, pourrait-on dire, « qu'un mauvais syndrome de mode de vie ».

Aidez NUTRANEWS à remplir sa mission !

- Chaque mois, *Nutranews* fait le point sur les dernières recherches internationales concernant la supplémentation nutritionnelle et la santé préventive. Plusieurs milliers de praticiens de santé reçoivent déjà *Nutranews* chaque mois.
- Aidez-nous à diffuser ces informations indispensables. Si votre thérapeute ou votre pharmacien sont susceptibles d'être intéressés par *Nutranews*, communiquez-nous leurs coordonnées et nous leur enverrons *Nutranews* de votre part, gratuitement, pendant 6 mois.



Vos coordonnées

Nom : _____
 Prénom : _____
 Adresse : _____

 Téléphone : _____
 E-mail : _____



Les coordonnées du ou des intéressés

Nom : _____
 Prénom : _____
 Adresse : _____

 Téléphone : _____
 E-mail : _____

