

CHAPITRE 10

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE: PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT

A. J. Scheen

Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques,
Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgique

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE: PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT

A. J. Scheen

Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques,
Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgique

Introduction

Le syndrome métabolique (SM) est de plus en plus considéré comme un problème majeur de santé publique.^{1,2} Il est intimement associé à l'obésité, en particulier l'obésité abdominale (adiposité viscérale)³⁻⁶ et les modifications du style de vie liée à l'industrialisation ont fortement contribué à augmenter sa prévalence au cours des dernières décennies.^{7,8} Le SM est une entité hétéroclite qui a fait l'objet de diverses définitions au cours des 10 dernières années.⁹⁻¹¹ Cette situation n'a pas favorisé la reconnaissance de ce syndrome et sa prise en compte ni par les cliniciens, ni d'ailleurs par les autorités de santé publique. Une nouvelle définition résultant d'un «consensus international» a été proposée récemment,¹² mais elle suscite déjà la controverse.^{11,13-15} Par la ségrégation de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire chez un même individu, le SM contribue à augmenter le risque de morbidité et de mortalité par coronaropathie et par affections cérébro-vasculaires (**Figure 1**).^{8,11,16}

De plus, plusieurs études ont montré que la présence d'un SM représente un facteur de risque de développer ultérieurement un diabète de type 2,^{17,18} lui-même associé à un risque accru de microangiopathie, et surtout de macroangiopathie, en relation avec une athérosclérose accélérée.¹⁹ Il paraît donc important de dépister et de traiter les personnes avec un SM.¹¹ Compte tenu de l'hétérogénéité du syndrome, il n'est pas étonnant qu'il n'existe pas de traitement spécifique et la prise en charge est le plus souvent multifactorielle, avant tout hygiéno-diététique et, éventuellement, pharmacologique.^{11,20}

La présente contribution a pour buts principaux de: 1) présenter un bref rappel historique du SM, suspecté depuis plus de 50 ans, mais dont l'importance n'est réellement apparue en pratique clinique que depuis une vingtaine d'années; 2) préciser les différentes définitions proposées, en particulier les deux plus récentes, avec les nuances qu'elles comportent; 3) insister sur la prévalence élevée et croissante de ce syndrome

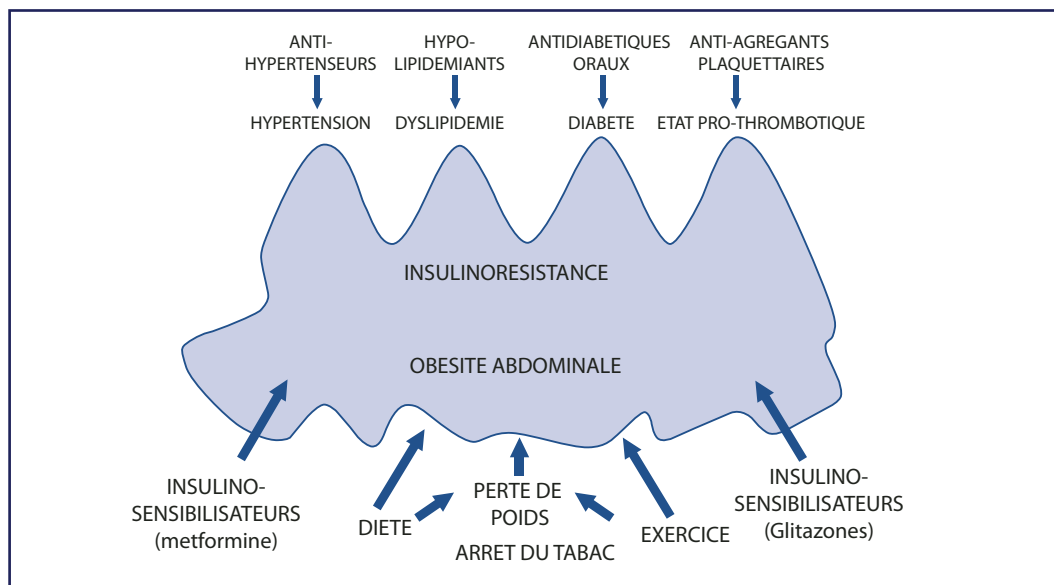


Figure 1 : Illustration schématique du SM selon la représentation dite de l'iceberg et cibles thérapeutiques des diverses anomalies immergées et émergentes (adapté de la référence 16).

dans les sociétés industrialisées, y compris chez les sujets jeunes; 4) développer les hypothèses étiopathogéniques et les principales bases physiopathologiques sous-tendant le syndrome, en insistant sur le rôle crucial de l'adiposité viscérale; 5) rappeler les arguments épidémiologiques en faveur d'un rôle du SM dans l'athérosclérose et ses complications, mais aussi les limites de ce syndrome pour estimer le risque cardio-vasculaire; et enfin 6) décrire les fondements de sa prise en charge en pratique, en insistant sur les mesures hygiéno-diététiques et en terminant par quelques approches pharmacologiques déjà disponibles ou en développement.

Bref rappel historique

Le SM avait été pressenti par Kylin dès 1923.²¹ Celui-ci avait déjà décrit l'association de l'hypertension, de l'hyperglycémie et de la goutte comme un syndrome. Longtemps resté dans l'oubli, ce concept a été réactivé par Jean Vague²² qui eut le mérite de lier ce syndrome

avec, d'une part, l'obésité dite androïde (abdominale) et, d'autre part, l'athérosclérose, deux éléments-clés du SM unanimement reconnus actuellement: dès 1956, Vague avait, en effet, mis l'accent sur la relation étroite entre obésité "masculine", diabète sucré, goutte et athérosclérose.²² L'association entre l'hyperlipidémie, le diabète sucré et l'obésité de degré intermédiaire a été confirmée une dizaine d'années plus tard par une équipe italienne.²³ La relation de ce syndrome avec l'insuline n'a été évoquée que quelque 30 années plus tard lorsque Modan et al²⁴ ont reconnu dans l'hyperinsulinémie un lien entre l'hypertension, l'obésité et la diminution de tolérance au glucose et Haffner et al ont insisté sur la relation entre hyperinsulinémie, adiposité abdominale et facteurs de risque cardio-vasculaire.^{25,26} En 1988, Reaven, dans une perspective physiopathologique, a positionné l'insulinorésistance au cœur du syndrome et a popularisé celui-ci sous le nom énigmatique de « syndrome X ».²⁷ Un an plus tard, Kaplan n'a pas hésité à dénommer la combinaison

d'une obésité tronculaire, d'une diminution de tolérance au glucose, d'une hypertriglycéridémie et d'une hypertension, le «deadly quartet».²⁸ Enfin, au début des années 90, Bjorntorp³ et Kissebah et Krakover⁴ mettaient en exergue le rôle-clé joué par l'obésité abdominale (élément omis par Reaven) dans le développement de ce SM, remettant ainsi en lumière les travaux de pionnier de Jean Vague.²²

De très nombreuses études se sont intéressées au SM au cours des dix dernières années et ont confirmé son étroite relation avec la morbi-mortalité cardio-vasculaire.^{revue in 11} L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition de ce syndrome, légitimant ainsi son rôle en matière de santé publique.^{29,30} Le syndrome X a été appelé syndrome d'insulinorésistance, syndrome (pluri)métabolique ou syndrome cardio-vasculaire métabolique, suivant que l'on s'intéresse prioritairement à sa cause présumée (l'insulinorésistance), à son phénotype (la combinaison de plusieurs anomalies métaboliques) ou à ses conséquences (les complications cardio-vasculaires, en particulier coronariennes).^{10,31} Ces différentes terminologies ne sont cependant sans doute pas superposables ni en termes de population, ni en termes d'objectif¹⁰: ainsi, si le syndrome d'insulinorésistance regroupe des anomalies ayant un substratum physiopathologique commun, le SM a été introduit essentiellement dans un but diagnostique clinique pour repérer des sujets à risque cardio-vasculaire dont le pronostic pourrait être amélioré par des mesures préventives, essentiellement hygiéno-diététiques.³² Quoi qu'il en soit, le syndrome est intimement lié à l'obésité, en particulier au dépôt graisseux abdominal,^{3,4,6} dont le meilleur marqueur clinique est la circonférence de la taille.⁵

Ce critère simple, non repris dans la définition du syndrome X de Reaven²⁷ ni dans celle du SM de l'OMS,^{29,30} a été mis en avant dans la définition du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)^{33,34} et plus encore dans la toute récente définition proposée par l'International Diabetes Federation (IDF) dans laquelle l'augmentation du tour de taille est désormais considérée comme un pré-requis.¹²

Définitions du syndrome métabolique

Plusieurs définitions du SM ont été proposées.^{9-11,31} Alors que l'OMS avait publié une définition qui aurait dû faire référence,^{29,30} celle-ci n'a jamais pu réellement s'imposer. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce constat. La plus importante réside sans doute dans le fait que cette définition n'était pas facile à mettre en pratique en ce sens qu'elle imposait soit l'étude de la tolérance au glucose par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO), soit la mesure de l'insulinémie à jeun, ou encore la mesure de la micro-albuminurie, dernier élément par ailleurs controversé. Aussi a-t-on vu apparaître dans la littérature d'autres définitions alternatives, plus pragmatiques, dont celle du groupe européen, l'European Group on Insulin Resistance (EGIR),³⁵ du NCEP-ATP III américain^{33,34} et de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE).³⁶ De ces différentes définitions, il ne fait aucun doute que c'est la définition proposée par le NCEP-ATP III qui est devenue la plus populaire, sans doute parce qu'elle est la définition la plus opérationnelle du syndrome, facile à utiliser en pratique clinique.¹¹

Tableau 1 : Comparaison des critères retenus dans les deux définitions les plus récentes du SM selon le National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III 2001) et l'International Diabetes Federation (IDF 2005).

Critère	NCEP-ATP III 2001	IDF 2005
Tour de taille	>88 (F) ou 102 cm (H)	>80 (F) ou 94 cm (H) (*)
Pression artérielle	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	≥110 mg/dl (**)	≥100 mg/dl
Triglycérides	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
Cholestérol HDL	<50 (F) ou 40 (H) mg/dl	<50 (F) ou 40 (H) mg/dl

(*) présence obligatoire dans la définition de l'IDF, mais seuil variable selon l'ethnie (valeurs du tableau valables pour les sujets européens)
(**) valeur seuil abaissée à 100 mg/dl dans la version remaniée retenue en 2005 (11)
H : Homme F : Femme

Selon la définition retenue par le NCEP-ATP III,^{33,34} un individu est porteur de ce syndrome lorsqu'il présente au moins trois des cinq facteurs de risque suivants (**Tableau 1**):

- 1) Une obésité abdominale estimée par une circonférence de la taille ≥102 cm chez l'homme et ≥88 cm chez la femme;
- 2) Une élévation des triglycérides à jeun ≥150 mg/dl;
- 3) Une diminution du cholestérol HDL <40 mg/dl chez l'homme et <50 mg/dl chez la femme;
- 4) Une augmentation de la pression artérielle ≥130/≥85 mm Hg;
- 5) Une élévation de la glycémie à jeun ≥110 mg/dl.

Même si la définition du SM proposée par le NCEP-ATP III américain est celle qui a été retenue par la troisième Task Force Européenne pour la prévention des maladies cardio-vasculaires,³⁷ les critères proposés par le NCEP-ATP III américain ont fait l'objet de certaines critiques,

notamment en ce qui concerne les valeurs particulièrement élevées proposées pour la circonférence de la taille. En effet, le SM est déjà présent pour une élévation bien moins marquée du tour de taille (en particulier dans certaines ethnies) et les discussions qui en ont suivi ont abouti à une proposition de nouvelle définition de «consensus».

Cette nouvelle définition a été proposée récemment par l'IDF.¹² Elle s'inspire fortement de celle du NCEP-ATP III, mais s'en distingue par quelques particularités, dont la plus importante concerne précisément la circonférence de la taille (**Tableau 1**). Selon cette nouvelle définition, l'augmentation du tour de taille devient un critère sine qua non et le seuil a été individualisé en fonction de l'origine ethnique. Pour les sujets européens, les seuils retenus ont été revus à la baisse par comparaison aux seuils initialement retenus par le NCEP-ATP III américain et deviennent ≥94 cm pour les hommes et ≥80 pour les femmes. Outre ce critère jugé indispensable, l'individu

porteur d'un SM doit avoir au moins deux autres facteurs parmi ceux déjà retenus dans la définition du NCEP-ATP III. La seule différence est que le niveau de la glycémie à jeun a également été abaissé, soit ≥ 100 mg/dl au lieu de ≥ 110 mg dans la définition du NCEP-ATP III, en accord avec les dernières propositions de l'American Diabetes Association.³⁸ Si la glycémie à jeun est ≥ 100 mg/dl, une HGPO est recommandée, mais elle n'est pas nécessaire pour définir la présence du syndrome (contrairement à ce qui avait été proposé dans la définition initiale proposée par l'OMS: voir ci-dessus). Cette nouvelle définition du SM accorde donc une place prépondérante à l'adiposité abdominale (voir physiopathologie ci-dessous). Ces nouveaux critères (en abaissant les valeurs seuils du tour de taille et, dans une moindre mesure, de la glycémie) sont susceptibles d'augmenter la prévalence du syndrome, notamment dans les populations européennes et asiatiques. Cette définition dite de «consensus» ne fait déjà pas l'unanimité puisque, par exemple, le récent American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement a décidé de rester fidèle à la définition du NCEP-ATP III (avec comme seule modification l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun de 110 à 100 mg/dl) plutôt que d'adopter la nouvelle définition de l'IDF.¹¹ Les raisons invoquées résident essentiellement dans le désir d'éviter d'accorder une place excessive à la seule mesure du tour de taille et dans la reconnaissance d'un nombre considérable d'études déjà réalisées avec les critères du NCEP-ATP III.

Le problème de ces définitions, quelles qu'elles soient, est qu'elles utilisent une combinaison de marqueurs analysés de façon dichotomique, alors que, manifes-

tement, chacun d'entre eux est une variable continue. De plus, il n'est pas établi que chaque item des 5 critères du NCEP-ATP III ou des 4 critères (hormis le tour de taille) dans la définition de l'IDF a le même poids dans l'augmentation du risque cardio-vasculaire et divers arguments portent à croire qu'il n'en est rien.¹⁴ De même, le risque comparatif final résultant de différentes combinaisons de facteurs de risque parmi les 5 proposés n'est pas connu. Ces définitions ont certes l'avantage d'être pragmatiques, et donc faciles à implémenter dans la pratique clinique. Par contre, il n'est pas étonnant qu'elles soient imparfaites, finalement assez approximatives, et prêtent donc le flanc à la critique.¹³⁻¹⁵ La reproductibilité de la mesure de la circonférence de la taille, critère fondamental s'il en est dans la nouvelle définition, fait l'objet d'un certain questionnement, en particulier au sein d'une pratique clinique de routine.^{11,15} Enfin, aucune de ces définitions ne prend actuellement en compte divers facteurs de risque cardio-vasculaire intimement associés au SM,³⁹ dont un état pro-thrombotique^{40,41} ou pro-inflammatoire⁴²⁻⁴⁴ si bien qu'il est probable que d'autres définitions incluant d'autres paramètres seront proposées dans un avenir plus ou moins proche.

Prévalence

La prévalence du SM dépend, comme déjà dit, de la définition retenue,⁴⁵ mais aussi des caractéristiques de la population considérée, que ce soit l'ethnie, le sexe, l'âge et le poids corporel.

Une méta-analyse a repris les données récoltées dans 8 pays européens (malheureusement pas la Belgique) chez 8.200 hommes et 9.363 femmes non

diabétiques.³⁵ Le syndrome défini selon les critères de l'OMS augmente en fonction de l'âge dans les deux sexes: chez les hommes, la prévalence est de 14% en dessous de 40 ans, de 23% entre 40 et 55 ans et de 41% au-delà de 55 ans; chez les femmes, les chiffres correspondants sont de 4%, 13% et 26%, respectivement. D'une façon générale, en utilisant la définition de l'OMS, les hommes présentent donc un SM deux fois plus fréquemment que les femmes. Cette différence entre les deux sexes s'atténue fortement en utilisant la définition du NCEP-ATP III: dans la grande étude multicentrique européenne DECODE,⁴⁶ la prévalence est estimée à 15,7% chez 6.156 hommes et à 14,2% chez 5.356 femmes. L'importance de la définition utilisée est retrouvée en comparant les résultats de deux études françaises. Dans l'étude D.E.S.I.R., la prévalence du SM défini selon les mêmes critères du NCEP-ATP III est de 10% pour les hommes et de 7% chez les femmes⁴⁷ alors qu'une autre étude a rapporté des prévalences plus élevées (23% chez les hommes et 12% chez les femmes) en utilisant une définition différente.³⁹ Enfin, dans l'étude néerlandaise Hoorn,⁴⁵ la prévalence du SM est de 19% chez les hommes et de 26% chez les femmes en utilisant la définition du NCEP-ATP III alors qu'elle est respectivement de 32 et 26% selon le sexe avec la définition de l'OMS.

Une enquête américaine a montré que la prévalence de ce syndrome, défini selon les critères du NCEP-ATP III, est très élevée, à savoir 21,8% en moyenne dans la population adulte des Etats-Unis.⁴⁸ Cette prévalence augmente de 6,7% chez les sujets âgés de 20 à 29 ans à 43,5% entre 60 et 69 ans. Dans cette population, la prévalence du SM, ainsi défini et ajusté pour l'âge, est comparable chez les hom-

mes (24,0%) et chez les femmes (23,4%). Ces observations ont été confirmées dans une autre étude américaine;⁷ celle-ci a par ailleurs montré le rôle prépondérant de l'obésité (prévalence de 4,6%, 22,4% et 59,6% chez les sujets avec poids normal, en surpoids et avec obésité, respectivement), de l'ethnicité (prévalence plus élevée chez les Mexico-américains et plus basse chez les Noirs, par rapport à celle des Caucasiens) et du faible revenu économique et ce, après ajustement pour divers facteurs de confusion.

Nous ne disposons malheureusement pas de chiffres belges spécifiques. Dans la dernière grande enquête réalisée dans notre pays, l'étude BEL-STRESS, sur un échantillon de 16.307 hommes et 5.049 femmes âgés de 35 à 59 ans, la prévalence de l'excès de poids (défini par un indice de masse corporelle ou IMC entre 25 et 29,9 kg/m²) était de 49% chez les hommes et de 28% chez les femmes tandis que la prévalence de l'obésité avérée (IMC \geq 30 kg/m²) atteignait 14% chez les hommes et 13% chez les femmes.^(cité dans 49) Le risque accru en fonction d'un tour de taille \geq 94 cm (H) ou \geq 80 cm (F) était observé chez 49% des hommes et chez 47% des femmes alors qu'un risque très accru - tour de taille \geq 102 cm (H) et \geq 88 cm (F) - était observé chez 21% des hommes et 24% des femmes. Cette enquête démontre donc une forte prévalence de l'excès pondéral: si l'on prend en compte le tour de taille accru, le risque de développer un SM est probablement majeur chez près d'un quart des individus.

L'enquête BEST ("Belgian Evaluation of Screening and Treatment of high risk patients based on waist and age")⁵⁰ a confirmé récemment, au niveau belge, que la simple mesure d'un tour de taille

élevé chez des sujets âgés de 45 à 70 ans consultant en médecine générale permet de dépister un pourcentage élevé de sujets avec un SM défini selon les critères du NCEP-ATP III. Ainsi, parmi les personnes avec un tour de taille ≥ 88 cm dans le sexe féminin et ≥ 102 cm dans le sexe masculin, respectivement 29% et 37% d'entre elles présentent un SM. De plus, 18% des individus ainsi recrutés présentent un diabète de type 2 avéré. Dans une autre enquête belge, l'étude OCAP ("Optimize Cardiovascular Prevention in Diabetics") réalisée chez environ 1000 patients diabétiques de type 2 suivis en médecine spécialisée,⁵¹ il a été démontré que 63% de la population étudiée présente un SM selon la définition proposée par le NCEP ATP III. Cette prévalence élevée du SM chez les patients diabétiques de type 2 explique sans doute le lourd tribut que paie cette population aux maladies cardio-vasculaires, responsables en son sein de 2/3 à 3/4 des décès...

Enfin, une observation, initiée aux Etats-Unis, est le fait que le SM, jadis exceptionnel chez l'enfant et l'adolescent, commence à être de plus en plus fréquemment observé dans cette tranche d'âge de la population.⁵² Cette progression est essentiellement expliquée par une augmentation de la prévalence de l'obésité chez les sujets jeunes.^{53,54} Les facteurs de risque liés au SM apparaissent même en l'absence d'obésité sévère et sont associés à des perturbations de la distensibilité artérielle, déjà objectivées chez des enfants âgés de 10 à 15 ans.⁵⁵ Cette évolution, particulièrement inquiétante, place le SM au centre d'un débat de santé publique et doit faire initier une véritable politique visant à promouvoir une meilleure hygiène de vie (alimentation, activité physique) chez les sujets jeunes.

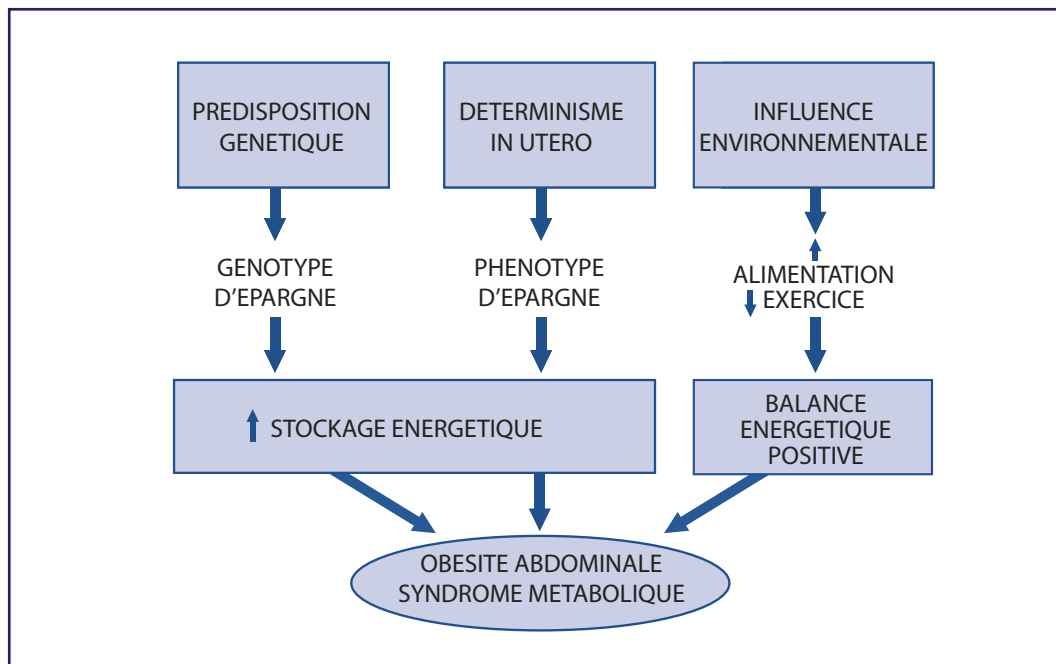


Figure 2 : Contribution potentielle de différents facteurs étiopathogéniques du SM: de la génétique à l'environnement.

Étiopathologie

Les causes du SM sont multifactorielles et, schématiquement, reconnaissent trois grandes origines: une prédisposition génétique, un déterminisme *in utero* et une influence environnementale (**Figure 2**).

1) Prédisposition génétique

L'espèce humaine a dû faire face pendant des millénaires à la famine et la sélection naturelle a favorisé la survie d'individus dotés de gènes d'épargne. Alors que ceux-ci étaient bénéfiques en cas de carence énergétique, ils jouent un rôle délétère en cas d'abondance, facilitant le stockage énergétique et prédisposant à l'obésité. Ce concept a conduit à la théorie dite du «thrifty genotype».⁵⁶⁻⁵⁸ Il est classiquement admis qu'environ 25% des individus de la population générale présentent une diminution de la sensibilité à l'insuline, indépendamment de la présence d'une obésité. Les causes de cette anomalie sont encore mal connues et l'origine est probablement polygénique. Cette prédisposition génétique s'exprimera plus ou moins tôt en fonction de l'exposition aux facteurs de risque environnementaux.

2) Déterminisme *in utero*

Des enquêtes épidémiologiques ont révélé que les personnes avec un petit poids de naissance avaient un risque plus élevé de développer un SM, une hypertension artérielle et un diabète de type 2.⁵⁷⁻⁶⁰ Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel est le reflet d'un retard de croissance *in utero*, généralement associé à un sous-développement placentaire. Cette situation favorise une adaptation métabolique *in utero* qui persiste dans l'enfance, l'adolescence et

l'âge adulte. Il en résulte une facilitation du stockage énergétique (notion de rebond pondéral), conduisant à un excès de poids, voire une obésité, et à un SM (théorie du «thrifty phenotype» ou phénotype d'épargne).⁵⁹ Cette théorie a reçu une validation expérimentale dans différents modèles animaux où la malnutrition maternelle (carence protéique surtout) et le sous-développement placentaire prédisposent à l'insulinorésistance et à un diabète sucré assimilé au diabète de type 2 chez l'homme.⁶⁰

3) Influence environnementale

Sur ce terrain de prédisposition, il ne fait aucun doute que les facteurs d'environnement jouent un rôle majeur.^{56,57} C'est le cas de la sédentarité qui aggrave l'insulinorésistance dans le muscle squelettique. C'est également le cas d'une alimentation comportant un excès de calories et une teneur trop importante en graisses saturées. Il est évident que la diminution des dépenses énergétiques face à des apports alimentaires excessifs va conduire à une surcharge pondérale, puis à une obésité. Cette situation explique la forte association entre le SM et l'obésité, en particulier à distribution abdominale (voir physiopathologie ci-dessous), et l'importante augmentation de la prévalence du syndrome au cours des dernières décennies. Enfin, le stress⁶¹ et le tabagisme⁶² aggravent également l'insulinorésistance alors qu'une consommation modérée régulière d'alcool (de l'ordre de 2 verres par jour) semble plutôt l'améliorer.⁶³

Physiopathologie

L'excès de graisse, en particulier l'adiposité viscérale, joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du SM.^{4,6,64-66} Les mécanismes par lesquels la graisse abdominale contribue au SM sont probablement multiples. De façon schématique, on peut les diviser en deux grandes catégories: 1) une théorie métabolique («lipotoxicité») impliquant l'augmentation des concentrations circulantes d'acides gras et le dépôt ectopique de triglycérides dans des tissus autres que le tissu adipeux; 2) une théorie dans laquelle le tissu adipeux joue un rôle central en tant qu'organe endocrine (sécrétion d'hormones comme la leptine, la résistine, la visfatine et l'adiponectine, etc.) et inflammatoire (production de TNF- α , d'interleukine-6, ...) (**Figure 3**). Ces diverses anomalies sont plus ou moins intimement associées à des perturbations hémodynamiques (hyperactivité sympathique, vasoconstriction artérielle, dysfonction endothéliale), sans doute impliquées dans les complications cardio-vasculaires liées au syndrome.

1) Théorie métabolique

Les concentrations plasmatiques des acides gras augmentent de façon proportionnelle à la masse de tissu adipeux.⁶⁷ Par ailleurs, la graisse viscérale est plus sensible aux hormones lipolytiques, en particulier aux catécholamines, en raison de la présence de récepteurs bêta-3 adrénergiques.^{64,65,68,69} L'augmentation des acides gras entraîne, selon la théorie de la compétition des substrats, une diminution de l'utilisation de glucose par le muscle. Par ailleurs, le muscle est caractérisé par une certaine inflexibilité métabolique avec une moindre stimulation de l'utilisation du glucose en présence d'insuline (par exemple, en état post-prandial) lorsqu'il est exposé à une disponibilité accrue en acides gras.⁷⁰ Par ailleurs, l'excès de graisse viscérale, en raison de ses propriétés biochimiques et de sa localisation anatomique, contribue à inonder le foie d'acides gras.^{64,65} Cette condition perturbe fortement le métabolisme hépatique, tant en ce qui concerne le métabolisme du glucose (augmentation de la gluconéogenèse et de la production

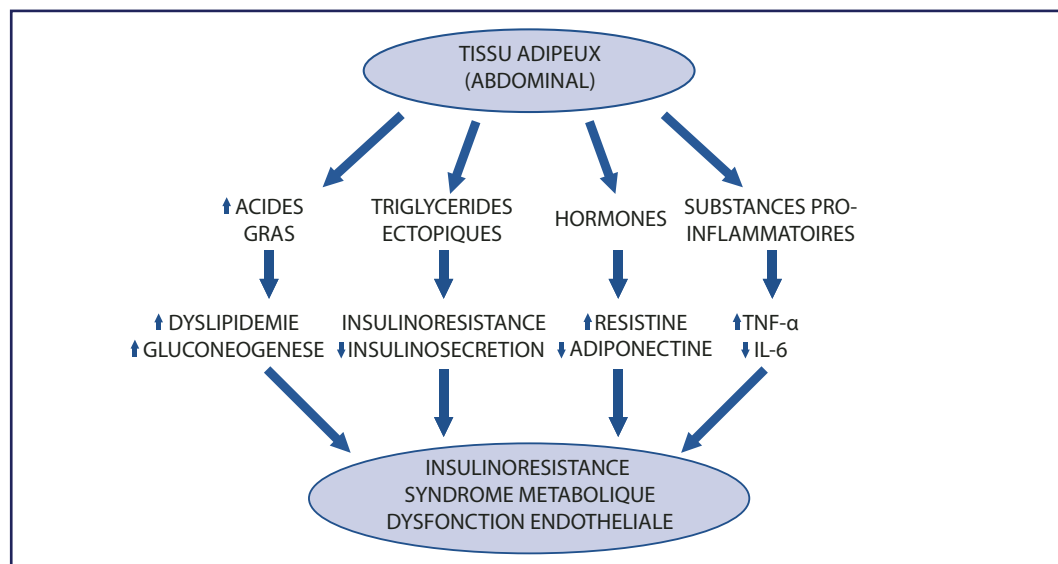


Figure 3 : Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du SM

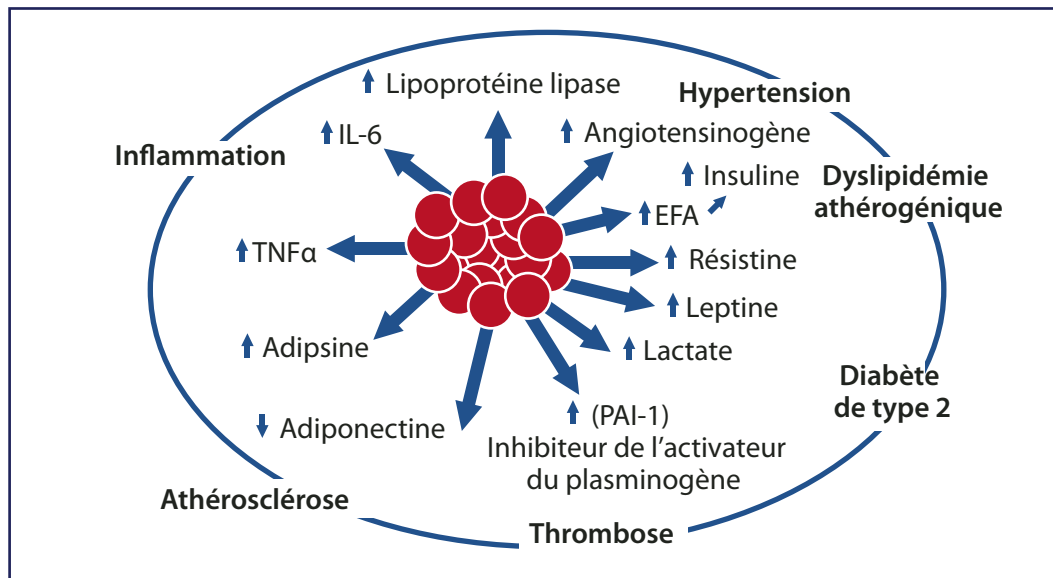


Figure 4: Tissu adipeux, organe métaboliquement actif avec une activité endocrine et pro-inflammatoire

hépatique de glucose, à jeun et en post-prandial) que le métabolisme lipidique (augmentation de la production des lipoprotéines VLDL, avec secondairement une baisse du cholestérol HDL).^{67,68}

Par ailleurs, un bilan énergétique positif prolongé aboutit à un dépôt de triglycérides dans des tissus non habituellement habilités à stocker ce type de substrat énergétique, en particulier le foie, le muscle squelettique et même les îlots de Langerhans du pancréas.⁷¹⁻⁷³ Il existe une relation entre la stéatose hépatique et différentes anomalies rencontrées dans le SM, notamment une diminution de la clairance de l'insuline (contribuant à un certain hyperinsulinisme périphérique), et une résistance hépatique à l'insuline aboutissant à une production accrue de glucose et de VLDL. De même, le dépôt de triglycérides autour et dans les myofibrilles entraîne une résistance musculaire à l'action de l'insuline, avec une moindre utilisation de glucose par le muscle squelettique. Enfin, la fonction, voire la survie (risque d'apoptose), des cellules B pancréatiques, peut être hypo-

théquée face à une surcharge cellulaire en acides gras et en triglycérides, en accord avec le concept de la lipotoxicité.⁷¹⁻⁷³

2) Théorie endocrine et inflammatoire

La théorie la plus en vogue fait du tissu adipeux un organe jouant un rôle déterminant à la fois hormonal et inflammatoire (**Figure 4**).⁷⁴⁻⁷⁵ Le rôle potentiel du tissu adipeux en tant qu'organe endocrine a été clairement établi il y a une dizaine d'années avec la découverte de la leptine. Depuis lors, il est apparu que les adipocytes sont capables de sécréter une série d'autres hormones, dont certaines (comme la résistine) contribuent à augmenter la résistance à l'insuline. A l'inverse, l'adiponectine augmente la sensibilité à l'insuline. Alors que la sécrétion de leptine et de résistine est accrue en présence d'une obésité, celle d'adiponectine est diminuée, notamment en cas d'adiposité abdominale. Par ailleurs, le tissu adipeux peut être colonisé par des cellules stromales capables de

sécréter diverses substances pro-inflammatoires, dont le Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6).⁴⁴

Parmi les multiples substances que peuvent produire les adipocytes, l'adiponectine est sans doute celle qui suscite le plus d'intérêt actuellement.⁷⁷ Contrairement aux autres hormones sécrétées par le tissu adipeux, la production d'adiponectine est diminuée en présence d'obésité et d'adiposité abdominale. Il existe une relation inverse entre les taux d'adiponectine et, à la fois, l'insulinorésistance et l'inflammation. De plus, l'adiponectine est inversement associée avec divers facteurs de risque cardio-vasculaire et a été montrée être un facteur indépendant (relation inverse) de risque cardio-vasculaire, et, en particulier, d'infarctus du myocarde.⁷⁸

Enfin, les adipocytes, en particulier ceux localisés dans la graisse viscérale, peuvent également synthétiser l'angiotensinogène⁷⁹ et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1).^{80,81} Ces substances peuvent également contribuer au développement de certaines anomalies susceptibles d'accroître le risque cardio-vasculaire: ainsi, l'excès de tissu adipeux pourrait contribuer à stimuler le système

rénine-angiotensine et, donc, participer à l'élévation de la pression artérielle fréquemment observée chez le sujet obèse et rentrant dans la définition du SM.⁷⁹ Par ailleurs, le PAI-1 joue un rôle dans l'état pro-thrombotique fréquemment observé chez les sujets avec excès pondéral et porteurs d'un SM.^{40,41,80,81}

Marqueur / Facteur de risque cardio-vasculaire

L'histoire naturelle du SM, pouvant débuter tôt dans la vie, conduit tôt ou tard à la survenue de complications coronariennes et cérébro-vasculaires (**Figure 5**). Le SM est reconnu comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur par les plus grandes sociétés américaines et européennes.^{11,33,34,37} L'obésité en tant que telle est reconnue jouer un rôle croissant dans les maladies cardio-vasculaires aux Etats-Unis.⁸² La définition du SM proposée par le NCEP-ATP III^{33,34} a reçu l'aval de la communauté cardiologique lors d'une conférence du National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association⁸³ et l'intérêt pour le SM a été confirmé dans un «Scientific Statement» récent.¹¹ Par ailleurs, la 3^{ème}

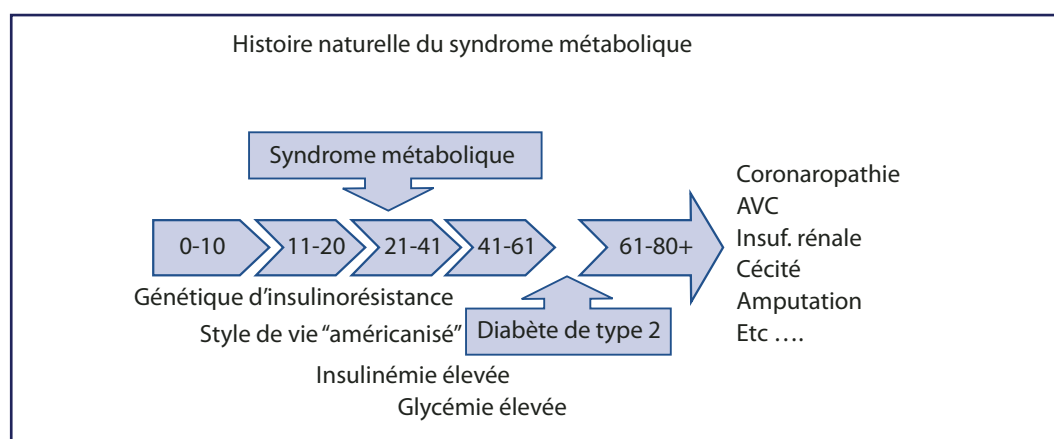


Figure 5 : Représentation schématisée de l'histoire naturelle du SM conduisant aux complications cardio-vasculaires.

Task Force européenne, regroupant une série impressionnante de sociétés impliquées à des titres divers dans la lutte contre l'athérosclérose, a aussi reconnu le SM comme un facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire prématurée en utilisant la définition proposée par le NCEP-ATP III américain.³⁷

Le SM comprend une série d'anomalies qui, toutes, représentent un facteur de risque cardio-vasculaire (**Figure 1**). Il est associé à un risque vasculaire, en particulier coronarien, accru à plusieurs titres.^{84,85} D'abord, il favorise l'athérosclérose et est significativement associé à des lésions angiographiques, spécialement coronaires, plus ou moins sévères.⁸⁶ Ensuite, il favorise une dysfonction endothéliale^{87,88} qui pourrait être responsable d'une ischémie myocardique malgré des artères coronaires angiographiquement saines (phénomène également connu sous la dénomination de «syndrome X cardiologique»⁸⁹). Enfin, il est associé à un état prothrombotique^{40,41,80,81} et à un état pro-inflammatoire,⁴²⁻⁴⁴ dont on connaît maintenant les intimes relations avec les complications de l'athérosclérose.

De très nombreuses études, essentiellement scandinaves^{90,91} et américaines,⁹²⁻⁹⁴ ont montré que la présence d'un SM augmentait de façon plus ou moins importante le risque d'événements cardio-vasculaires. Selon les études, l'augmentation du risque varie de 30% à 400%, variabilité importante expliquée par le type de population étudiée, la définition du SM prise en compte et la longueur du suivi réalisé.^{revue dans 14 et 90} Dans l'étude néerlandaise Hoorn publiée récemment, comportant un suivi prospectif de 10 ans, la présence d'un SM selon la définition du NCEP-ATP III double environ le risque de

maladies cardio-vasculaires fatales chez l'homme et le risque de maladies cardio-vasculaires non mortelles chez la femme.⁴⁵ Une méta-analyse des études prospectives publiées entre 1998 et 2004 révèle un risque relatif de 1,65 (IC 95% 1,38-1,99) pour les maladies cardio-vasculaires chez les personnes avec un SM défini selon le NCEP-ATP III, mais une valeur encore plus élevée lorsque la définition de l'OMS est utilisée (risque relatif de 1,93 avec un IC 95% de 1,39-2,67).⁹⁵ Il est estimé que la fraction de morbidité cardio-vasculaire dans la population attribuable au SM est de 12-17%, alors que la valeur correspondante pour la mortalité globale est de 6-7%.⁹⁵

Pareille augmentation du risque cardio-vasculaire n'est pas étonnante puisque les différentes composantes du syndrome ont chacune montré qu'elle accroissait significativement le risque de complications en relation avec l'athérosclérose. La question est donc plutôt de savoir si la définition d'un SM apporte réellement une valeur prédictive supplémentaire par rapport à la simple somme des facteurs de risque individuels présents chez une personne donnée.¹⁴

Plusieurs études se sont attachées à essayer de répondre à cette question et la plupart suggèrent que le SM en lui-même n'apporte pas réellement d'information supplémentaire par comparaison à la somme des facteurs de risque considérés.^{revue dans 14} Ainsi, l'impact du SM est fortement atténué lorsqu'il est évalué par une analyse multivariée contrôlant pour certaines composantes du syndrome.⁹² De plus, les nombreuses combinaisons possibles des différents marqueurs de risque conduisant au diagnostic de SM ne donnent pas la même augmentation du risque d'athérosclérose.⁹⁶

Un autre problème est qu'en raison même de la définition du syndrome, celui-ci va comprendre des individus avec des anomalies légères, mais aussi des individus avec des anomalies sévères. Ainsi, il doit exister indiscutablement un gradient de sévérité à l'intérieur même du syndrome qui doit se répercuter par un gradient de risque cardio-vasculaire, lequel n'est pas apparent si l'on s'en tient à la seule discrimination de la présence ou de l'absence d'un SM.¹⁴ Il ne fait, en effet, aucun doute qu'un sujet qui présente un SM avec des critères juste au-dessus des limites retenues doit avoir un risque vasculaire bien moins important qu'un autre sujet qui présente la même association de critères, mais avec des valeurs beaucoup plus élevées. De plus, il paraît assez évident qu'un sujet qui présente un SM avec les 5 critères présents doit théoriquement avoir un risque cardio-vasculaire plus élevé que celui qui a le SM avec seulement 3 critères et cette différence a pu être vérifiée dans des études prospectives comme la Hoorn study aux Pays-Bas.⁴⁵ Dans sa définition actuelle, le SM n'est donc pas un outil précis pour quantifier le risque cardio-vasculaire réel d'un sujet. De plus, des sujets avec un diabète de type 2 ou avec des antécédents cardio-vasculaires, de toute façon à très haut risque, doivent être exclus de la définition du SM puisque le recours à cette définition chez ce type de personnes n'est sensée apporter aucune information valable additionnelle pour la prise en charge thérapeutique.¹⁴

La question ultime est de savoir si la présence d'un SM, quelle que soit la définition retenue, a une valeur prédictive positive de morbidité-mortalité cardio-vasculaire plus importante que celle qui peut être apportée par le calcul d'un ris-

que global faisant appel aux facteurs de risque classiques, que ce soit l'équation de Framingham^{97,98} ou la table SCORE européenne.³⁷ Les paramètres pris en compte dans la définition du SM ne sont pas les mêmes que ceux pris en compte dans l'équation de Framingham^{97,98} ou de SCORE:³⁷ par exemple, l'âge, le sexe, le tabagisme et la concentration de cholestérol total, essentiels pour l'estimation du risque à 10 ans dans les deux chartes, n'interviennent pas dans le SM. De plus, dans la définition du SM, les anomalies sont répertoriées de façon dichotomique (présence ou absence) et ne sont pas gradées en fonction de leur sévérité, contrairement à plusieurs des paramètres (âge, pression artérielle, cholestérolémie) pris en compte dans l'équation de Framingham^{97,98} et dans SCORE.³⁷ Le SM n'est donc pas un moyen adéquat pour l'estimation du risque à 10 ans de coronaropathie (préférer Framingham) ou de mortalité cardio-vasculaire (préférer SCORE). Les investigateurs de l'étude de Framingham n'ont pas observé d'amélioration marquée de la valeur prédictive de maladie coronarienne en ajoutant l'obésité abdominale, les triglycérides ou la glycémie à jeun dans leur algorithme de calcul de risque à 10 ans.⁹⁹ Cependant, la présence d'un SM aggrave le risque de maladie coronarienne ou cardio-vasculaire chez des sujets relativement jeunes pour lesquels le calcul du risque à 10 ans par les équations classiques ne donnent pas a priori de risque très élevé. Les deux approches d'estimation du risque cardio-vasculaire, recherche du SM versus Framingham ou SCORE, doivent donc être considérées comme des approches complémentaires plutôt que concurrentielles. Cependant, la place exacte de la reconnaissance du SM dans cette estimation du risque à l'échelle individuelle reste encore à préciser.¹¹

Il est d'ailleurs possible que l'intégration d'autres marqueurs, comme la C-reactive protéine (CRP hautement spécifique), puisse encore améliorer la valeur prédictive positive du risque, quelle que soit l'approche utilisée.¹⁰⁰ Trois grandes études de population ont examiné la relation entre le taux de CRP, la présence du SM et l'incidence des événements cardio-vasculaires.¹⁰¹⁻¹⁰³ Dans ces 3 études, le taux de CRP s'est révélé un facteur prédictif indépendant robuste d'événements cardio-vasculaires, avec une valeur prédictive comparable à celle fournie par la présence du SM. Par ailleurs, dans deux des trois études, la combinaison d'un taux accru de CRP et d'un SM aboutissait à doubler le risque d'événements par rapport à la présence d'un seul des deux facteurs.^{101,102} Ainsi, si la CRP paraît être étroitement liée avec l'obésité abdominale et le SM, elle permet aussi d'optimiser l'estimation du risque cardio-vasculaire des personnes présentant un SM.

Le rôle de l'adiponectine, récemment décrite comme facteur indépendant de complication cardio-vasculaire (relation inverse),⁷⁸ mérite certainement d'être évalué d'une manière analogue et la mesure de cette hormone, comme celle de la CRP, pourrait à l'avenir aider à affiner l'évaluation du risque vasculaire découlant de la présence d'un SM.

Traitement

La base du traitement du SM est d'améliorer le style de vie, en favorisant l'activité physique régulière, une alimentation saine et l'arrêt du tabagisme.^{20,32} Ces mesures ont comme avantage d'agir de concert sur plusieurs anomalies du SM, un peu à la manière d'une «poly-pill».¹⁰⁴

Il a été montré qu'une intervention intensive basée sur une meilleure hygiène de vie réduit de 58% le risque de développer un diabète de type 2 au bout de 3 années de suivi; autrement dit, chez les personnes à risque, cet effet remarquable permettrait de retarder la survenue d'un diabète de type 2 de quelque 11 années et diminuerait de 20% le risque global de développer un diabète de type 2 pendant toute une vie.¹⁰⁵ Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, il convient de prescrire des médicaments, soit pour améliorer la sensibilité à l'insuline, soit pour corriger les anomalies secondaires à l'insulinorésistance.²⁰ Deux types de médicaments peuvent être utilisés pour améliorer directement le SM: d'une part, des médicaments favorisant la perte pondérale et, d'autre part, des médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline. Une autre alternative est de traiter spécifiquement les anomalies associées au syndrome, à savoir l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle, si possible par des médicaments qui agissent plus spécifiquement sur les anomalies centrales du syndrome sans aggraver certaines autres anomalies associées (**Figure 1 et Figure 6**).²⁰

1) Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont, de toute évidence, particulièrement importantes chez les sujets jeunes. Elles doivent prévenir ou corriger l'excès pondéral, privilégier une alimentation saine équilibrée et encourager la pratique régulière d'une activité physique.

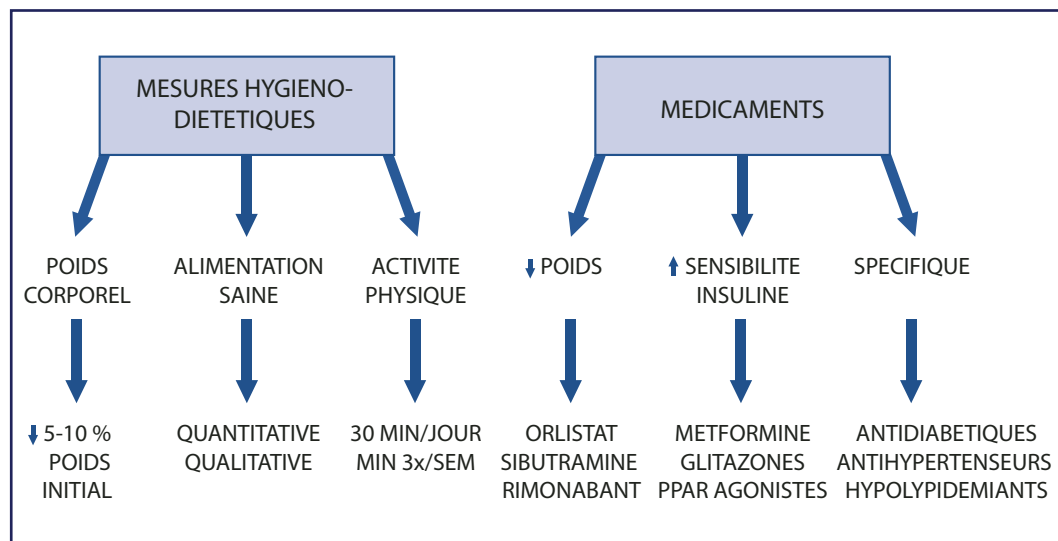


Figure 6: Illustration des approches thérapeutiques du SM: les mesures hygiéno-diététiques doivent être privilégiées et les médicaments considérés comme un apport en cas d'échec.

a) Contrôle du poids corporel

L'objectif essentiel chez les sujets en surpoids est d'obtenir un amaigrissement.^{82,106} Nous avons montré que, chez le sujet obèse, les différents marqueurs du SM s'atténuent considérablement avec une perte de poids importante telle qu'elle peut être obtenue chez le sujet avec obésité sévère à extrême après chirurgie bariatrique.¹⁰⁷ De nombreuses études ont cependant montré que l'amélioration des marqueurs du SM pouvait être observée après un amaigrissement relativement modéré, de 5 à 10% de poids initial (**Tableau 2**).^{108,109} Les raisons de cette amélioration, parfois spectaculaire du SM, résident dans le fait que la graisse viscérale est la plus facile à mobiliser. Ainsi, il a été montré qu'un amaigrissement de l'ordre de 10% du poids initial réduit de 25 à 30% la quantité de masse grasse périviscérale,⁵ ce qui contribue à corriger, au moins en partie, de nombreuses anomalies métaboliques facteurs de risque cardiovasculaire.⁸²

b) Modification de l'alimentation

Outre la perte de poids, la modification quantitative et/ou qualitative du contenu des macronutriments dans l'alimentation pourrait également jouer un rôle sur certaines composantes du SM³² et dans les troubles de la régulation de la glycémie.¹¹⁰ Une alimentation pauvre en graisses saturées et enrichie en glucides ne modifie pas significativement la sensibilité à l'insuline, mais est susceptible d'aggraver certaines de ses manifestations avec une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie post-prandiales, une élévation des triglycérides et une diminution du taux de cholestérol HDL. Dans ces conditions, il paraît préférable de remplacer les acides gras saturés par des acides gras monoinsaturés et/ou polyinsaturés, amenant une diminution des concentrations de cholestérol LDL, sans avoir les effets métaboliques néfastes d'une alimentation pauvre en graisse mais riche en glucides.³²

Tableau 2 : Amélioration des marqueurs métaboliques et des facteurs de risque cardio-vasculaire observée lors d'un amaigrissement chez le sujet obèse. Il a été estimé que par kg de poids corporel pris après l'âge de 20 ans, le risque coronarien augmente de 5,7 % chez la femme et de 3,1 % chez l'homme. (adapté de la référence 109)

Marqueurs de risque	Changement/kg poids perdu	
Cholestérol total	- 2,28 mg/dl	- 0,99 %
Cholestérol LDL	- 0,91 mg/dl	- 0,68 %
Triglycérides	- 1,54 mg/dl	- 1,93 %
Cholestérol HDL	+ 0,07 mg/dl	+ 0,15 %
Pression systolique	- 0,68 mm Hg	- 0,49 %
Pression diastolique	- 0,34 mm Hg	- 0,38 %
Glucose	- 3,6 mg/dl	- 4,00 %

c) Pratique d'une activité physique

La pratique régulière d'un exercice musculaire d'endurance contribue à améliorer la sensibilité à l'insuline et divers marqueurs de risque cardio-vasculaire, avec notamment une augmentation des taux de cholestérol HDL et une diminution de la pression artérielle. Une mauvaise condition physique, appréciée par des mesures cardiorespiratoires, s'est avérée être un puissant facteur prédictif de survenue d'un SM dans deux études prospectives de 4-6 ans, avec une réduction du risque relatif de 50% environ chez les personnes actives et/ou avec la meilleure aptitude physique et ce, après ajustement pour divers facteurs confondants à l'entrée dans l'étude.^{111,112} L'activité physique régulière freine la survenue et favorise la réduction de l'adiposité abdominale et des multiples anomalies métaboliques associées.⁶⁶ Dès lors, l'activité physique (30 min par jour minimum

3 fois par semaine) doit faire partie de tout programme de prévention du SM et de prévention cardio-vasculaire, bien entendu en prenant les précautions d'usage.¹¹³⁻¹¹⁵ La pratique régulière d'une activité physique doit être d'autant plus conseillée qu'une étude a montré qu'une bonne condition physique cardio-respiratoire atténue significativement les effets négatifs du SM sur la mortalité de toutes causes et la mortalité cardio-vasculaire.¹¹⁵

2) Médicaments favorisant la perte de poids

Les médicaments actuellement commercialisés, reconnus dans l'indication du traitement de l'excès pondéral avec complications et de l'obésité, sont l'orlistat et la sibutramine.¹¹⁶ Ils ont montré des effets favorables sur divers paramètres métaboliques, en particulier chez les sujets obèses avec diabète de type 2.¹¹⁷

a) Orlistat

L'orlistat (Xenical®), inhibiteur de la lipase intestinale, diminue, d'environ 30%, l'absorption des graisses ingérées. La posologie usuelle est de 120 mg, trois fois par jour. Une perte de poids significative est observée en association avec un régime alimentaire équilibré réduit de 500-600 kcal par rapport aux apports caloriques antérieurs. A cet amaigrissement, s'associent une réduction de l'hyperinsulinisme, une amélioration de la tolérance glucidique et une réduction du cholestérol, partiellement indépendante de la perte pondérale.¹¹⁸ L'orlistat influence donc favorablement plusieurs marqueurs du SM, considérés comme des facteurs de risque cardio-vasculaires.^{119,120} Enfin, l'étude Xendos («Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects»), d'une durée de 4 ans, a confirmé l'effet favorable de l'orlistat sur l'apparition du diabète de type 2 chez des sujets obèses (IMC >30 kg/m²) non diabétiques (réduction du risque relatif de 37%), surtout chez ceux avec une intolérance au glucose à l'inclusion, tout en améliorant aussi plusieurs des paramètres du SM.¹²¹

b) Sibutramine

La sibutramine (Reductil®), inhibiteur de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine, permet d'augmenter la satiété et de stimuler, quelque peu, la thermogénèse.¹²² Diverses études ont montré que la sibutramine, à la dose de 10 à 15 mg par jour, favorise la perte pondérale et le maintien de celle-ci chez le sujet obèse, tout en améliorant le taux de cholestérol HDL et la tolérance au glucose.¹²³ Par contre, ce médicament stimule légèrement l'activité sympathique ainsi qu'en témoigne la faible augmentation de la fréquence cardiaque de repos

et de la pression artérielle.¹²² Quoi qu'il en soit, l'effet de la sibutramine sur le profil de risque métabolique apparaît globalement favorable.¹²⁴ Une vaste étude (environ 10.000 patients suivis pendant au moins 4 années) est actuellement en cours, l'étude SCOUT («Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study»). Il s'agit de la première étude de morbidité-mortalité visant à évaluer les bénéfices potentiels de la prise en charge de l'obésité (en l'occurrence avec la sibutramine) chez des patients en surcharge pondérale ou obèses et présentant des risques cardiovasculaires importants.

3) Médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline

Même si la relation entre l'insulinorésistance et le SM n'est pas automatique,¹⁴ la diminution de la sensibilité à l'insuline joue sans aucun doute un rôle non négligeable dans le syndrome. Il n'est donc pas étonnant que le recours à des médicaments insulinosensibilisateurs ait été proposé, même si la question reste posée de savoir si ces molécules exercent un effet bénéfique indépendamment de leur effet sur la glycémie.¹²⁵

a) Metformine

La metformine exerce une action préférentielle sur le foie et représente le premier choix pharmacologique chez le patient diabétique de type 2 en surpoids, avec une diminution concomitante de la glycémie et de l'insulinémie, ce qui plaide pour une meilleure efficacité de l'insuline circulante.^{126,127} La metformine améliore la sensibilité à l'insuline de sujets avec surcharge pondérale, augmentation du tour de taille et diminution de la tolérance au glucose.¹²⁸ L'étude

américaine "Diabetes Prevention Program" a montré après 2,8 années de suivi que la metformine réduit de 31% le risque de développer un diabète de type 2 chez des sujets avec excès pondéral et diminution de la tolérance au glucose.¹²⁹ Il faut cependant noter que cet effet est moins impressionnant que la réduction de 58% rapportée dans la même étude avec une intervention hygiéno-diététique intensive (voir ci-dessus): la metformine retarderait de 3 années le risque de développer un diabète et diminuerait de 8% ce risque durant toute la vie.¹⁰⁵ L'étude française BIGPRO, réalisée chez des sujets avec obésité abdominale, a montré que la metformine améliore certains paramètres du SM, mais de façon limitée et incomplète.¹³⁰ Il est intéressant de noter que, dans l'étude "United Kingdom Diabetes Prospective Study" (UKPDS), seul le groupe des patients obèses diabétiques de type 2 ayant reçu un traitement par metformine a bénéficié d'une réduction significative de la morbi-mortalité cardio-vasculaire, contrairement à ceux ayant été traités par sulfamides ou par insuline.¹³¹ Les mécanismes proposés pour expliquer la protection cardio-vasculaire de la metformine sont particulièrement nombreux et encore imparfaitement compris.¹³² Quoi qu'il en soit, la metformine semble être une approche pharmacologique intéressante chez les patients en surpoids présentant une insulino-résistance et un SM, a fortiori s'ils sont diabétiques de type 2.^{133,134}

b) Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones ou glitazones (rosiglitazone, Avandia®; pioglitazone, Actos®) se lient à des récepteurs nucléaires, les PPAR γ (Peroxisomes Proliferator Activated Receptor), et jouent un rôle régulateur sur un certain nombre de gènes et

en contrôlent la transcription.^{135,136} Elles agissent principalement sur le tissu adipeux et améliore la sensibilité à l'insuline du muscle squelettique tout en réduisant également la stéatose hépatique. Les glitazones diminuent la glycémie post-prandiale et post-absorptive et réduisent l'insulinémie chez le patient diabétique non insulino-dépendant. Elles ont également été utilisées avec succès pour traiter l'insulino-résistance des sujets obèses non diabétiques, des sujets pré-diabétiques, des sujets intolérants au glucose et des sujets souffrant du syndrome des ovaires micropolykystiques.¹³⁵ Les thiazolidinediones, par leurs effets agonistes des récepteurs PPAR-gamma, représentent donc une approche intéressante chez les sujets avec SM.¹³⁶⁻¹³⁸

En plus de leurs effets métaboliques propres, les glitazones exercent également des effets pléiotropes, conduisant notamment à une amélioration de la fonction endothéliale et à une diminution de l'état pro-inflammatoire.¹³⁸⁻¹⁴⁰ L'effet de réduction de la CRP, marqueur inflammatoire, apparaît particulièrement intéressant.¹⁴¹ Ces effets sont susceptibles de contribuer à améliorer le pronostic cardio-vasculaire des patients à haut risque. La pioglitazone exerce des effets lipidiques plus favorables que la rosiglitazone, notamment sur les taux de HDL et de triglycérides, deux marqueurs biologiques du SM.¹⁴² L'étude PROACTIVE a montré récemment que la pioglitazone réduit l'incidence des décès, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque, en raison d'antécédents cardio-vasculaires et, dans la plupart des cas, de la présence de plusieurs marqueurs du SM.¹⁴³

Les glitazones exercent certains effets indésirables parmi lesquels un gain de poids (adipogenèse du tissu sous-cutané plutôt que du tissu viscéral),¹⁴⁴ une certaine rétention hydrique pouvant conduire à des oedèmes et, plus rarement, à une décompensation cardiaque, notamment chez les patients diabétiques de type 2 devenus insulino-requérants.¹⁴⁵ Ces médicaments sont d'ailleurs contre-indiqués chez les patients diabétiques avec insuffisance cardiaque de stade 2 à 4.^{135,143}

4) Médicaments ciblant les anomalies du syndrome

a) Hyperglycémie

L'hyperglycémie, même modérée telle que rencontrée dans le cadre d'un SM, peut être traitée par des médicaments en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. Au vu de la physiopathologie du syndrome, il conviendra de privilégier des médicaments insulinosensibilisateurs (metformine, glitazones), plutôt que des insulinosécrétagogues de type sulfamides hypoglycémiant. Les propriétés et avantages de la metformine et des glitazones ont été rapportées ci-dessus. Le bénéfice apporté par un insulinosécrétagogue à très courte durée d'action comme le natéglinide est en train d'être testé dans le cadre de l'étude NAVIGATOR, pour évaluer son efficacité à prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 et/ou la survenue de complications cardio-vasculaires.¹⁴⁶

L'acarbose (Glucobay®) est un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales.¹⁴⁷ Il est surtout actif sur l'hyperglycémie post-prandiale considérée comme un facteur de risque indépendant de maladies cardio-vasculaires.^{148,149} L'acarbose a été étudié dans la grande étude STOP-

NIDDM.^{150,151} Il a montré son efficacité à réduire l'incidence de diabète de type 2 (-25%) chez des sujets intolérants au glucose, dont la plupart présentaient un surpoids pondéral ou une obésité.¹⁵⁰ Dans cette même étude, le traitement par acarbose a corrigé certains facteurs de risque cardio-vasculaire et permis de réduire significativement (d'environ 50%!) l'incidence de complications comme l'infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux.¹⁵¹ Chez le patient obèse diabétique de type 2, une méta-analyse récente de 7 essais contrôlés a montré une amélioration du contrôle glycémique et une réduction significative de l'incidence d'infarctus du myocarde avec un traitement par acarbose en comparaison avec un placebo.¹⁵² Cet effet favorable pourrait s'expliquer par une amélioration de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie post-prandiales et, donc, par une réduction du stress oxydatif associé à ces anomalies métaboliques.^{148,149}

Il convient cependant d'abandonner une vue glucocentrique *stricto sensu* et de ne pas négliger les autres facteurs de risque du SM que sont la dyslipidémie et l'hypertension artérielle si l'on veut améliorer le pronostic cardio-vasculaire des individus porteurs de ce syndrome.¹⁵³

b) Dyslipidémie

Le traitement de la dyslipidémie présente dans le SM, mais aussi de l'hypercholestérolémie (cholestérol LDL), doit être considéré comme un objectif majeur pour réduire l'incidence des maladies cardio-vasculaires.^{154,155} Les dyslipidémies le plus souvent rencontrées dans le SM, en particulier l'hypertriglycéridémie associée avec un cholestérol HDL abaissé, représentent une excellente cible pour les fibrates.¹⁵⁶ De plus, par leur action

agoniste sur les récepteurs nucléaires PPAR- α , les fibrates exercent des effets pléiotropiques et notamment une action anti-inflammatoire sur la paroi artérielle.^{136,157} Dans l'étude VA-HIT («Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial»), les patients avec diabète représentaient 25% des hommes avec cholestérol HDL abaissé recrutés. Le traitement par gemfibrozil a réduit le risque d'infarctus du myocarde de 24%, de façon comparable à ce qui a été observé dans la population non diabétique.¹⁵⁸ Une sous-analyse récente de l'étude BIP («Bezafibrate Infarction Prevention») a montré une réduction statistiquement significative de 29% des cas d'infarctus du myocarde chez les patients traités par bésafibrate par comparaison aux sujets traités par placebo parmi le sous-groupe de patients avec un SM,¹⁵⁹ dans cette étude, une réduction significative de 55% de la mortalité cardiaque a été observée chez les sujets présentant un SM sévère avec présence de 4 ou 5 facteurs de risque (au lieu de 3 comme le requiert la définition stricte du SM). Les résultats de l'étude FIELD («Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes»), réalisée chez 9.795 patients diabétiques de type 2 (dont une forte majorité avec un SM), se sont cependant avérés moins favorables qu'escomptés.¹⁶⁰ Ils montrent, après 5 années de suivi, une absence de réduction significative des événements coronariens (critère d'évaluation primaire: -11%; p=0,16) et de la mortalité totale sous fénofibrate par comparaison au placebo. Par contre, le groupe fénofibrate a présenté significativement moins d'infarctus du myocarde non mortels (-24%; p=0,010), de procédures de revascularisation coronaire (-21%; p=0,003) et d'événements cardio-vasculaires au sens large (-11%; p=0,035) et ce, malgré une proportion signifi-

tivement plus faible de patients mis sous statine durant l'essai dans ce groupe par rapport au groupe placebo. Il faut noter que, dans cette étude, l'élévation du taux de cholestérol HDL était relativement modeste avec la forme micronisée de 200 mg de fénofibrate (+5% après 4 mois et seulement +2% après 5 ans), et moins ample que celle généralement observée dans les autres études menées avec des fibrates.

L'acide nicotinique augmente le taux de cholestérol HDL et diminue celui de triglycérides.¹⁶¹ Il représente donc une molécule de choix pour le traitement de la dyslipidémie du SM,¹⁵⁵ en particulier, lorsqu' existe une concentration de HDL abaissé.¹⁶² Il peut être utilisé seul ou en association avec une statine.

Les statines sont, *a priori*, moins spécifiques du SM puisque leur effet lipidique principal consiste à abaisser le cholestérol LDL. Elles exercent cependant d'autres effets protecteurs vasculaires en dehors de leur effet spécifique hypocholestérolémiant.^{163,164} Elles ont apporté la preuve de leur efficacité en ce qui concerne la protection cardio-vasculaire dans la population générale et dans la population diabétique de type 2, notamment avec la simvastatine dans l'étude HPS¹⁶⁵ et avec l'atorvastatine dans l'étude CARDS.¹⁶⁶ Les statines sont donc recommandées chez les patients diabétiques,¹⁶⁷ mais elles sont également efficaces chez les sujets avec dysglycémie modérée et SM. Ainsi, une analyse post hoc de l'étude 4S a montré que la simvastatine réduit l'incidence des événements cardio-vasculaires de façon comparable chez les sujets non diabétiques avec et sans SM.¹⁶⁸ La rosuvastatine, la statine la plus récemment commercialisée, améliore davantage le profil métabolique du

SM que les autres statines, mais n'a pas encore apporté la preuve de son efficacité à réduire les complications cardiovasculaires.¹⁶⁹

L'association fibrates (ou acide nicotinique) plus statine, particulièrement efficace chez les personnes avec une dyslipidémie mixte, n'a pas fait l'objet d'études de morbi-mortalité. Aussi, cette association ne sera utilisée que chez les sujets à très haut risque cardio-vasculaire, sujets qui devraient normalement tirer le plus de bénéfice de cette association.¹¹

c) Hypertension artérielle

Le traitement de l'hypertension artérielle est particulièrement important chez les patients présentant un SM. En présence d'une obésité, il est souvent habituel de devoir recourir à plusieurs médicaments antihypertenseurs pour atteindre les objectifs thérapeutiques (pression <130/85 mmHg). L'association doit comprendre un diurétique, si possible à faible dose pour éviter d'aggraver les anomalies métaboliques associées au syndrome d'insulinorésistance.^{170,171} S'il existe un SM, il est recommandé de privilégier en première intention des molécules qui ont tendance à améliorer la sensibilité à l'insuline plutôt que celles qui sont neutres, voire délétères, vis-à-vis de ce paramètre.¹¹ Diverses molécules ont été testées avec succès à cet égard. C'est le cas des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, que ce soit les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, médicaments qui ont montré leur capacité à réduire la survenue d'un diabète de type 2 dans cette population de sujets hypertendus.¹⁷² Comme la présence d'un SM représente un risque nettement accru de voir se

développer ultérieurement un diabète de type 2,^{17,18,95} ceci représente un argument important pour privilégier l'utilisation d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine en première intention chez le sujet hypertendu porteur d'un SM.¹¹ Certaines observations récentes suggèrent que le telmisartan pourrait exercer un effet favorable plus important à cet égard (notamment via une activité agoniste partielle sur les récepteurs PPAR- γ) et cette éventualité est actuellement testée dans un grand essai prospectif contrôlé, l'étude ONTARGET-TRANSCEND.¹⁷³

d) Autres facteurs de risque

Le SM s'accompagne d'un état pro-thrombotique.^{40,80,81} Dans ces conditions, il peut paraître raisonnable de traiter les personnes avec SM par un agent anti-agrégant (petites doses d'aspirine), surtout si elles sont à haut risque cardio-vasculaire en fonction de l'équation de Framingham ou de Score,^{174,175} comme cela est recommandé chez les patients diabétiques de type 2.¹⁷⁶

Le SM est également associé à un état pro-inflammatoire.^{43,44} Il n'y a pas actuellement de molécules proposées qui puissent réduire le risque cardio-vasculaire en agissant spécifiquement sur ce paramètre, mais des recherches sont en cours. Cependant, plusieurs médicaments couramment utilisés ont démontré leur capacité à réduire le taux de CRP, tout en améliorant d'autres facteurs de risque: c'est le cas des statines, des fibrates, de l'acide nicotinique, des inhibiteurs de l'ACE et des thiazolidinediones.¹¹

La problématique particulièrement complexe du SM fait en sorte que la plupart des patients atteints de ce syndrome

devraient recevoir plusieurs médicaments de façon chronique pour aider à corriger les différentes anomalies associées et pour ainsi accroître les chances de réduire significativement les complications cardio-vasculaires. Comme ce syndrome est pauci- ou, le plus souvent, asymptomatique, cette polymédication expose bien évidemment à un manque d'observance thérapeutique au long cours. C'est dans ce contexte que le concept d'une «polypill» pourrait être envisagé de façon à cibler plusieurs facteurs de risque simultanément sans accroître le nombre de comprimés à prendre quotidiennement.^{177,178}

5) Médicaments en développement

Le SM suscite l'intérêt de nombreuses firmes pharmaceutiques et d'intenses recherches sont actuellement en cours dans le domaine pour développer de nouveaux médicaments.^{76,179}

a) Agonistes des PPAR

Les agonistes PPAR alpha-gamma («dual-agonists») ou PPAR alpha-gamma-delta («pan-agonists»), actuellement en études cliniques, représentent une approche pharmacologique intéressante pour les patients porteurs d'un SM.¹⁸⁰ Ils ont l'avantage théorique de pouvoir améliorer la sensibilité à l'insuline par leurs effets PPAR-gamma, d'être efficaces sur la dyslipidémie métabolique par leurs effets alpha et, éventuellement, d'exercer des effets vasculaires par leurs effets delta.¹³⁶ L'efficacité clinique et la sécurité au long cours de ces médicaments restent cependant à démontrer. Les deux médicaments les plus avancés sont le muraglitazar¹⁸¹ et le tésaglitazar.¹⁸²

b) Rimonabant

Le rimonabant (Acomplia®) appartient à une nouvelle classe de médicaments appelée antagonistes des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes.¹⁸³ Ce médicament permet d'obtenir un amaigrissement significatif, avec une diminution de l'adiposité abdominale, et a une action favorable sur le métabolisme des adipocytes avec une augmentation de l'adiponectine. Il en résulte une amélioration de la résistance à l'insuline, une diminution des triglycérides et une augmentation du cholestérol HDL, et, donc, une réduction importante de la prévalence du SM. Les effets favorables du rimonabant ont été retrouvés de façon consistante dans toutes les études contrôlées versus placebo du programme RIO («Rimonabant In Obesity»): RIO-Europe, RIO-United States et RIO-Lipids.^{184,185} Les résultats de l'étude RIO-Diabetes ont confirmé chez le patient diabétique de type 2 les résultats favorables rapportés chez le sujet obèse non diabétique. Le rimonabant paraît donc représenter une nouvelle classe pharmacologique particulièrement intéressante pour la prise en charge du SM, en association avec des mesures hygiéno-diététiques.

Conclusions

Le SM suscite un intérêt croissant depuis une dizaine d'années. Il présente une physiopathologie complexe dans laquelle le tissu adipeux viscéral, le plus actif sur le plan métabolique, joue un rôle majeur. Il est étroitement (mais non automatiquement) associé à une résistance à l'action de l'insuline.

Contrairement au syndrome d'insulinorésistance, le SM tel que défini ne doit pas être interprété d'un point de vue physiopathologique, mais plutôt comme une approche pragmatique pour dépister les sujets à risque et proposer une intervention thérapeutique dans le but d'améliorer notamment le pronostic cardio-vasculaire. En effet, le SM est composé de diverses anomalies qui, prises individuellement, peuvent être considérées comme anodines et, donc, n'inquiéter ni le médecin, ni le patient. Lorsqu'elles sont associées chez un même individu, elles représentent cependant un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. Un message important pour le clinicien est que la découverte d'une des anomalies faisant partie du SM, quelle qu'elle soit, doit impérativement faire rechercher la présence des autres anomalies puisqu'une ségrégation des anomalies a bien

été démontrée. Il a été suggéré que, compte tenu de l'augmentation de la prévalence de l'obésité abdominale, les accidents coronariens pourraient être à l'avenir davantage liés au SM qu'à des facteurs de risque classique isolés comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie ou l'hypertension artérielle. On peut donc considérer le SM comme un "tueur commun et silencieux" qu'il convient d'intégrer dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire telle qu'elle peut être faite avec les approches classiques comme l'équation de Framingham ou le modèle européen SCORE. Une politique de promotion d'une meilleure hygiène de vie est essentielle pour réduire la prévalence et les conséquences du SM, mais diverses approches pharmacologiques, de plus en plus nombreuses, peuvent également être envisagées. Même si la physiopathologie du syndrome reste encore imparfaitement connue et si le meilleur moyen de dépister les sujets à risque fait encore l'objet de certaines controverses, il est important que les médecins, le grand public et les pouvoirs politiques soient sensibilisés à cette problématique de santé publique de première importance.

Références

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
2. Alberti KGMM, Lefèbvre P (Eds). Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Europe. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7 (Suppl D), D1-D26.
3. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465-8.
4. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 7: 761-811.
5. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-20.
6. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-94.
7. Park YW, Zhu S, Palaniappan L et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.
8. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-600.
9. Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique: définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liège* 2003; 58: 479-84.
10. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome ? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 283-303.
11. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: October 18th issue.
12. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta-syndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
13. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1679-83.
14. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304 and *Diabetologia* 2005; 48: 1684-99.
15. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931-8.
16. Black HR. The coronary artery disease paradox: the role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 5): S26-S38.
17. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K et al. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3153-9.
18. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease ? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
19. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: aetiological factors in the development of CV complications. *Diabetes Metab* 2003; 29: S19-S27.
20. Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 31-45.
21. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923; 44: 105-27.
22. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-8.
23. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967; 4: 36-41.
24. Modan M, Halkin H, Almog S et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 807-17.
25. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 123-30.
26. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37: 338-45.
27. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
28. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
29. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.
30. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, non-communicable disease surveillance. Geneva, 1999.
31. Meigs JB. Insulin resistance syndrome ? Syndrome X ? Multiple metabolic syndrome ? A syndrome at all ? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 908-11.
32. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.

33. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
34. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
35. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-76.
36. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
37. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1600-9.
38. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
39. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002; 25: 1371-7.
40. Juhan-Vague I, Morange PE, Alessi MC. The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 269-73.
41. Forum. Hemostatic abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1074.
42. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
43. Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 487-92.
44. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
45. Dekker JM, Girman C, Rhodes T et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-73.
46. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al, DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
47. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526-32.
48. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
49. Belgian Association for the Study of Obesity (BASO). Le consensus du BASO. Un guide pratique pour l'évaluation et le traitement de l'excès de poids. 2002.
50. Scheen AJ, Van Gaal LF, Brohet C et al. High prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in the BEST study ("Belgian Evaluation of Screening and Treatment of high risk patients based on waist and age") (Abstract). *Diabetologia* 2005; 48 (Suppl 1): A122, 325.
51. Scheen AJ, Van Gaal L, au nom des membres du groupe OCAPI. Risque cardio-vasculaire absolu et objectifs thérapeutiques chez les patients diabétiques de type 2: étude multicentrique belge OCAPI (Résumé). *Diabetes Metab* 2002; 28: 1S26.
52. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 555-9.
53. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 405-19.
54. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence. Obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation* 2005; 111: 1970-7.
55. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation* 2005; 112: 1789-97.
56. Zimmet P, Thomas CR. Genotype, obesity and cardiovascular disease - has technical and social advancement outstripped evolution? *J Intern Med* 2003; 254: 114-25.
57. Junien C, Gallou-Kabani C, Vige A, Gros MS. Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *Med Sci (Paris)* 2005; 21: 396-404.
58. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 153-61.
59. Barker DJ. Coronary heart disease: a disorder of growth. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 537-42 and *Horm Res* 2003; 59 (Suppl 1): 35-41.
60. Moran VH, Aggett P (Eds). Early nutritional influences on obesity, diabetes and cardiovascular disease risk. *Matern Child Nutr* 2005; 1: 125-222.
61. Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome. An interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002; 106: 2634-2636.
62. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ. Tabagisme, insulinorésistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2002; 57: 575-81.
63. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ. Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège* 2003; 58: 501-7.

64. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-8.
65. Wajchenberg BJ. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
66. Wong SL, Janssen I, Ross R. Abdominal adipose tissue distribution and metabolic risk. *Sports Med* 2003; 33: 709-26.
67. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 45: 3-10.
68. Arner P. Free fatty acids - do they play a central role in type 2 diabetes? *Diab Obesity Metab* 2001; 3 (Suppl 1): S11-S19.
69. Smith U. Impaired ('diabetic') insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance. Is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obesity* 2002; 26: 897-904.
70. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. A reexamination. *Diabetes* 2000; 49: 677-83.
71. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 310-36.
72. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201-29.
73. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 363-78.
74. Matsuzawa Y et al. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 146-54.
75. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
76. Kobayashi K. Adipokines: therapeutic targets for the metabolic syndrome. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 525-9.
77. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-50.
78. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-7.
79. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 965-73.
80. De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 149-54.
81. Mertens I, Van Gaal LF. Visceral fat as a determinant of fibrinolysis and hemostasis. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 48-55.
82. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952-67.
83. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
84. Scheen AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 65-9.
85. Scheen AJ. Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège* 1998; 53: 29-32.
86. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2004; 109: 714-21.
87. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003; 20: 255-68.
88. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003; 11: 1278-89.
89. Reaven GM. Syndrome X: is one enough? *Am Heart J* 1994; 127: 1439-42.
90. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
91. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
92. 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.
93. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 171: 309-14.
94. Malik S, Wong ND, Franklin SS et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and on all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
95. 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.
96. Golden SH, Folsom AR, Coresh J et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* 2002; 51: 3069-76.
97. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
98. Task Force Report. - Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.

99. Wilson PW. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: A Framingham view. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 467-81.
100. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk ? *Circulation* 2004; 109: 2818-25.
101. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
102. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
103. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 380-5.
104. Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF, Bonow RO. A cardioprotective « polypill » ? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am J Cardiol* 2004; 94: 162-6.
105. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323-32.
106. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
107. Luyckx FH, Scheen AJ, Desai C et al. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998; 24: 355-61.
108. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 1992; 16: 397-415.
109. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl 4): 326S-34S.
110. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 148-98.
111. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1612-8.
112. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, et al. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005; 112: 505-12.
113. Blair SN, Bouchard C (eds). American College of Sports Medicine Roundtable. Physical activity in the prevention and treatment of obesity and its comorbidities. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (Suppl): S497-S667.
114. Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107: 3109-16.
115. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1092-7.
116. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005; 65: 1391-418.
117. Scheen AJ, Ernest Ph. Antiobesity treatment in type 2 diabetes: results of clinical trials with orlistat and sibutramine. *Diabetes Metab* 2002; 28: 437-45.
118. Keating GM, Jarvis B. Orlistat in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61: 2107-19.
119. Kiortsis DN, Filippatos TD, Elisaf MS. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2005; 31: 15-22.
120. Swinburn BA, Carey D, Hills AP et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 254-62.
121. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöstrom L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
122. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56: 1093-124.
123. James WPT, Astrup A, Finer N et al for the Storm Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-25.
124. Filippatos TD, Kiortsis, Liberopoulos EN et al. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 457-68.
125. Davidson MB. Is treatment of insulin resistance beneficial independent of glycemia ? *Diabetes Care* 2003; 26: 3184-6.
126. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33
127. Consoli A, Gomis R, Halimi S et al. Initiating oral glucose-lowering therapy with metformin in type 2 diabetic patients: an evidence-based strategy to reduce the burden of late-developing diabetes complications. *Diabetes Metab* 2004; 30: 509-16.
128. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ. Effects of metformin in obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11: S69-S80.
129. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.

130. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, BIGPRO Study Group. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution. *Diabetes Care* 1994; 19: 920-6.
131. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
132. Special issue. Cardiovascular benefits of metformin. *Diabetes Metab* 2003; 29 (Suppl): 6S5-6S122.
133. Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003; 63: 1165-84.
134. Després JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diab Metab* 2003; 29 (Suppl 6): 6S53-61.
135. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
136. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005; 54: 2460-70.
137. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2412-21.
138. Scheen AJ, Paquet N. Récepteurs PPAR- γ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège* 2005; 60: 89-95.
139. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62: 1463-80.
140. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097-104.
141. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21: 810-7.
142. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547-54.
143. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA et al on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
144. Scheen AJ. Glitazones et prise de poids. *Ann Endocrinol* 2002; 63: 1S41-4.
145. Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety ? *Drug Safety* 2004; 27: 841-56.
146. The NAVIGATOR Trial Steering Committee. Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research: rationale and design of the NAVIGATOR trial (Abstract). *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2): A116.
147. Balfour JA, McTavish D. Acarbose - an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46: 1025-54.
148. Lefèbvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Med* 1998; 15: S63-S68.
149. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat ? *Diabetes* 2005; 54: 1-7.
150. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
151. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003; 290: 486-94.
152. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.
153. Wong ND, Pio JR, Franklin SS et al. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1421-6.
154. Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 121-8.
155. Barter P, Hanefeld M (Eds). Dyslipidaemia and the metabolic syndrome: critical issues in improving CVD risk reduction. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2005; 5 (Suppl 1): S1-S23.
156. Steiner G. Fibrates in the metabolic syndrome and in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 545-55.
157. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Pleiotropic effects of fibrates. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 396-401.
158. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
159. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154-60.
160. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; published online November 14.
161. Guyton JR. Extended-release niacin for modifying the lipoprotein profile. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1583-92.
162. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid. A position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1253-68.

163. Balk EM, Lau J, Goudas LC et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 670-82.
164. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225-48.
165. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 361: 2005-16.
166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
167. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650-8.
168. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 2004; 27: 1735-40.
169. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C et al. A Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005, in press.
170. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
171. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
172. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537-65.
173. The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61.
174. Antithrombotic Trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
175. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
176. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S87-8.
177. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-23.
178. Scheen AJ, Lefébvre PJ, Kulbertus H. Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée: y a-t-il place pour une « polypill »? *Rev Med Liège* 2003; 57: 527-33.
179. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* 2001; 414: 821-7.
180. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart J-C, Staels B. Role of the PPAR family receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy. *Cur Opin Pharmacol* 2005; 5: 177-83.
181. Barlocco D. Muraglitazar. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 427-34.
182. Fagerberg B, Edwards S, Halmos T et al. Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. *Diabetologia* 2005; 48: 1716-25.
183. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:771-84.
184. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
185. Després JP, Golay A, Sjöström L for the RIO-Lipids Study Group. Effect of rimonabant on body weight and the metabolic syndrome in overweight patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34