



M. BRAHIMI, P. VALENSI

Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition,  
Hôpital Jean Verdier, BONDY.

## Rein, hypertension artérielle et syndrome métabolique

**Le syndrome métabolique constitue un véritable problème de Santé publique, par sa fréquence et les risques auxquels il expose.**

**L'hypertension artérielle est très souvent présente dans la population française atteinte du syndrome. La physiopathologie de l'HTA dans ce cadre est complexe, impliquant en particulier une résistance à l'action vasodilatatrice de l'insuline.**

**La présence d'une micro-albuminurie est deux à quatre fois plus fréquente chez les sujets ayant un syndrome métabolique. Sa valeur pronostique a bien été démontrée vis-à-vis des événements cardiovasculaires et des altérations de la fonction rénale, dans la population diabétique et dans la population générale.**

**La micro-albuminurie peut être considérée comme un marqueur d'atteinte des organes cibles de l'HTA. Elle devrait être dosée en particulier chez l'obèse hypertendu et/ou en présence d'un syndrome métabolique.**

**Les mesures hygiéno-diététiques améliorent régulièrement les différentes composantes du syndrome métabolique. Lorsqu'un hypertendu présente un risque élevé de devenir diabétique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes de l'angiotensine 2 devraient être privilégiés.**

**L**e risque d'apparition d'un diabète est réduit d'environ 20 % sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sous antagonistes de l'angiotensine 2.

L'insulinorésistance correspond à la diminution de l'aptitude d'un tissu à capter le glucose sous l'effet de l'insuline. Le concept rattachant les désordres métaboliques et le risque cardiovasculaire à l'obésité androïde ou abdominale est dû à Jean Vague qui en a rapporté la première description en 1947 [1]. En 1988, Gerald Reaven propose le concept unificateur du syndrome X, ou syndrome d'insulinorésistance [2].

Ce syndrome, encore appelé syndrome métabolique, conjugue à des degrés divers une insulinorésistance, une intolérance au glucose, voire un diabète de type 2 (non insulinodépendant), une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL-cholestérol et une hypertension artérielle.

L'obésité et en particulier l'excès de graisse abdominale ont été secondairement attachés au syndrome. D'autres désordres sont volontiers présents chez les patients ayant une ou plusieurs de ces anomalies. Il s'agit en particulier d'une réduction de l'activité fibrinolytique, d'altérations de la fonction endothéliale et de l'activité vagosympathique cardiovasculaire.

Nous nous proposons ici de rappeler ce qui fait l'intérêt prêté actuellement au syndrome métabolique, les liens physiopathologiques entre syndrome métabolique et/ou insulinorésistance, et l'HTA et les altérations fonctionnelles rénales.

### ■ DÉFINITIONS ET PREVALENCE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

Différentes définitions du syndrome métabolique ont été proposées (*tableau I*). On y retrouve les différentes composantes majeures, avec des niveaux chiffrés qui varient un peu d'une définition à l'autre, la présence d'une micro-albuminurie dans une des définitions. Dans toutes les définitions, trois critères au minimum doivent être réunis pour affirmer le syndrome métabolique. Si l'insulinorésistance

OMS	NCEP-ATP III	IDF
<p><b>Insulinorésistance</b> (d'après le clamp hyperinsulinique euglycémique) ou</p> <p><b>Anomalie glycémique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● glycémie à jeun <math>\geq 6,1</math> mmol/L [110 mg/dL] et/ou</li> <li>● glycémie 2 heures après charge orale en glucose <math>&gt; 7,8</math> mmol/L [140 mg/dL].</li> </ul> <p><b>Avec 2 au moins des 4 critères suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● HTA (systolique <math>&gt; 140</math> mmHg et/ou diastolique <math>\geq 90</math> mmHg).</li> <li>● Triglycérides <math>\geq 1,7</math> mmol/L [150 mg/dL] et/ou HDL-cholestérol <math>&lt; 0,9</math> mmol/L [35 mg/dL] chez l'homme ou <math>&lt; 1,0</math> mmol/L [39 mg/dL] chez la femme.</li> <li>● Obésité centrale (tour de taille/tour de hanche <math>&gt; 0,9</math> pour les hommes et <math>&gt; 0,85</math> pour les femmes et/ou IMC <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup>).</li> <li>● Micro-albuminurie.</li> </ul>	<p><b>Trois au moins des 5 critères suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hyperglycémie à jeun (glycémie <math>\geq 6,1</math> mmol/L).</li> <li>● Pression artérielle élevée (systolique <math>\geq 130</math> mmHg et/ou diastolique <math>\geq 85</math> mmHg).</li> <li>● Triglycérides <math>&gt; 1,7</math> mmol/L [150 mg/dL].</li> <li>● HDL-cholestérol <math>&lt; 1,0</math> mmol/L [40 mg/dL], chez l'homme, <math>&lt; 1,3</math> mmol/L [50 mg/dL] chez la femme.</li> <li>● Obésité centrale (tour de taille <math>&gt; 102</math> cm pour l'homme et <math>&gt; 88</math> cm chez la femme).</li> </ul>	<p><b>Tour de taille augmenté :</b> Chez les Européens : <math>\geq 94</math> cm pour les hommes, <math>\geq 80</math> cm pour les femmes.</p> <p><b>Avec au moins 2 des 4 critères suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hyperglycémie à jeun (<math>\geq 6,1</math> mmol/L) ou diabète.</li> <li>● Pression artérielle élevée (systolique <math>\geq 130</math> mmHg et/ou diastolique <math>\geq 85</math> mmHg) ou traitement antihypertenseur en cours.</li> <li>● Triglycérides <math>&gt; 1,7</math> mmol/L [150 mg/dL].</li> <li>● HDL-cholestérol <math>&lt; 1,0</math> mmol/L [40 mg/dL] chez l'homme, <math>&lt; 1,3</math> mmol/L [50 mg/dL] chez la femme ou traitement hypolipémiant en cours.</li> </ul>

**Tableau 1 :** Les définitions du syndrome métabolique les plus utilisées.

ne fait pas partie de toutes les définitions, c'est qu'elle n'est pas constante en fait chez les patients avec syndrome métabolique et que sa mise en évidence rigoureuse nécessite une technique lourde, le clamp hyperinsulinique euglycémique, un examen qui n'est pas de pratique courante. Toutefois, la fréquence de l'insulinorésistance croît avec le nombre de composants [3]. En outre, l'insulinorésistance est corrélée au tour de taille, au rapport tour de taille/tour de hanches et en fait plus précisément à la graisse viscérale mesurée de façon spécifique. L'intérêt de la définition de la Fédération Internationale du Diabète (IDF), la plus récente, est d'ordre pratique dans la mesure où l'excès de graisse abdominale estimé par le tour de taille est considéré comme un critère indispensable [4], même si de façon exceptionnelle trois composants du syndrome peuvent être présents en l'absence d'augmentation du tour de taille.

L'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique au cours des dernières années est mise sur le compte de l'augmentation parallèle de l'obésité dans les pays émergents ainsi que dans les pays développés. En France, la précarité socio-économique est également un facteur exposant au syndrome métabolique.

La prévalence du syndrome métabolique croît avec l'âge. Elle est plus fréquente chez les patients ayant une intolérance au

glucose et encore plus fréquente chez les diabétiques de type 2 (autour de 80 %) [5]. En France, selon les données de l'étude DESIR qui a porté sur des consultants de centres d'examen de santé, la prévalence du syndrome métabolique avoisine 10 % chez les hommes et 9 % chez les femmes. Le critère tensionnel est le plus représenté chez les patients atteints de syndrome métabolique en France (chez 70 % des hommes et 47 % des femmes) [6]. Au centre d'examen de santé de la CPAM de Bobigny, nous avons retrouvé des taux similaires sur un échantillon de plus de 20 000 consultants.

## ■ VALEUR PRONOSTIQUE DU SYNDROME METABOLIQUE

Plusieurs études ont clairement mis en évidence une augmentation du risque cardiovasculaire associé au syndrome métabolique. C'est le cas dans l'étude BOTNIA, étude transversale qui a permis d'estimer que le taux de maladie coronaire serait environ deux fois plus élevé lorsqu'il existe un syndrome métabolique, que les sujets soient normotolérants au glucose, dysglycémiques ou diabétiques de type 2 [5]. Dans l'étude de Kuopio, la mortalité cardiovasculaire était multipliée par 3,5 chez les patients non diabétiques porteurs d'un syndrome métabolique [7].

Une méta-analyse récente de plusieurs études prospectives a permis de quantifier les risques cardiovasculaires liés au syndrome : selon qu'on s'adresse à la définition NCEP ou OMS du syndrome métabolique, la mortalité cardiovasculaire est multipliée respectivement par 3 ou 2,6, la morbidité cardiovasculaire par 1,6 ou 1,9 et la mortalité de toutes causes par 1,3 ou 1,4 [8].

Dans une analyse post-hoc de l'étude WOSCOPS, le syndrome métabolique était de même associé à une augmentation de l'incidence des événements coronariens, encore plus forte si le taux de CRP était élevé, mais aussi à une incidence nettement accrue de diabète au cours des six années de suivi [9].

L'étude INTERHEART a également retrouvé une association entre la mortalité coronaire ou par accident vasculaire cérébral et l'index de masse corporelle, le rapport tour de taille/tour de hanches et d'autres composantes du syndrome métabolique [10]. Une étude récente portant sur les descendants de la cohorte de Framingham a de même retrouvé de façon indiscutable une augmentation du risque cardiovasculaire et de diabète de type 2 chez les individus présentant un syndrome métabolique. Le risque estimé de maladie cardiovasculaire, de maladie coronaire et de diabète de type 2 attribuable au syndrome métabolique était de 34 %, 29 % et 62 % pour les hommes et 16 %, 8 % et 47 % pour les femmes [11].

### ■ L'OBJET DE LA CONTROVERSE

Une controverse s'est animée récemment autour du syndrome métabolique, issue de différentes réflexions [12]. En particulier, les auteurs considèrent qu'il n'est pas établi que la présence d'un syndrome métabolique définie par au moins trois critères expose à un risque cardiovasculaire plus élevé que la présence d'une ou deux composantes selon leur nature, et que le traitement du syndrome métabolique par une méthode appropriée qui reste à définir soit plus efficace en termes de prévention que le traitement individuel de ses composantes. L'absence de physiopathologie univoque interpelle également les auteurs de cette controverse.

Rappelons à cet égard que plusieurs syndromes ont trouvé une étiologie ou une physiopathologie bien établie bien des années après qu'ils aient été décrits. L'étude récente de Framingham suggère que la présence de trois critères augmente modérément les risques comparativement à la présence d'un ou deux critères seulement du syndrome métabolique. De façon intéressante, elle indique que la présence d'une anomalie glycémique au sein d'un syndrome métabolique est asso-

ciée à un risque relatif très important (de 11) de diabète au cours de la période de 8 années de suivi et à un risque moins important (2,1 à 2,5) d'événements cardiovasculaires. Elle indique également que la présence d'un tour de taille élevé au sein d'un syndrome métabolique excluant une anomalie glycémique s'associe à un risque de diabète très important (multiplié par 5) et à une incidence accrue (double) d'événements cardiovasculaires [11].

En fait, il faut admettre que la présence d'un syndrome métabolique défini par la présence de trois critères au moins permet aisément d'identifier des patients à risque cardiovasculaire élevé et parfois à risque de diabète très important (s'il existe une hyperglycémie à jeun ou une intolérance au glucose ou un tour de taille augmenté), risques nécessitant alors une intervention agressive vis-à-vis de l'ensemble des anomalies qui constituent le syndrome chez de tels patients. Toutefois, la démarche cherchant à reconnaître un syndrome métabolique ne dispense pas bien entendu de l'estimation du risque cardiovasculaire à partir des facteurs traditionnels : âge, tabagisme, antécédents cardiovasculaires précoces chez des ascendants, LDL-cholestérol élevé. Elle revêt tout son intérêt lorsque le risque ainsi estimé apparaît modéré ou faible, dans la mesure où elle permet de repérer des sujets à risque intermédiaire et que ce risque est modifiable.

Il est clair en effet qu'une stratégie monofactorielle visant à ne s'intéresser qu'à la réduction du taux du LDL-cholestérol laisse un risque cardiovasculaire résiduel notable. Une autre stratégie thérapeutique peut être envisagée, qui consisterait en un traitement spécifique de l'insulinorésistance. Elle mérite d'être testée dans un essai contrôlé de prévention cardiovasculaire et du diabète, chez les sujets présentant un syndrome métabolique.

### ■ RELATIONS ENTRE HYPERTENSION ARTERIELLE ET INSULINORÉSISTANCE-HYPERINSULINISME

La prévalence de l'hypertension artérielle augmente avec la sévérité de l'obésité et l'excès de graisse abdominale. La physiopathologie permettant d'expliquer l'hypertension artérielle associée à l'obésité et au syndrome métabolique est complexe [13]. L'insulinorésistance est plus sévère chez les hypertendus que chez les normotendus, qu'ils soient en excès de poids ou de poids normal. Ces observations suggèrent un lien entre le couple insulinorésistance-hyperinsulinisme et l'hypertension artérielle. Deux hypothèses mécanistiques peuvent ainsi être avancées :  
– la première est que l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme qui en résultent sont à l'origine de l'hypertension. Dans

ce cas, en présence d'une insulino-résistance, le pancréas exprime une réponse compensatrice en augmentant la sécrétion d'insuline pour éviter l'apparition du diabète. L'hyperinsulinisme peut alors contribuer à l'élévation tensionnelle en stimulant l'activité sympathique, en augmentant la rétention sodée au niveau du tube distal et en augmentant le débit cardiaque. La pression artérielle s'élèverait d'autant plus volontiers que l'insuline ne peut induire son propre effet vasodilatateur (insulino-résistance vasculaire) [13, 14],

– la seconde hypothèse est de nature hémodynamique: l'hypertension artérielle s'accompagne d'une vasoconstriction généralisée des capillaires musculaires. La réduction du lit capillaire fonctionnel provoque alors une réduction d'apport en insuline et en substrats (glucose) aux tissus insulinosensibles, induisant une insulino-résistance et un hyperinsulinisme secondaire.

En fait, aucune de ces deux hypothèses n'est exclusive. En effet, si les arguments en faveur de la première sont importants à la fois à la lumière des données d'observation humaine et des données expérimentales chez l'animal, l'hypertension artérielle constituée peut à son tour aggraver l'insulino-résistance. D'autres mécanismes importants contribuent sans doute à l'élévation tensionnelle chez les sujets en excédent pondéral. C'est le cas de la leptine qui stimule normalement l'activité sympathique et dont l'effet vasodilatateur périphérique et l'effet natriurétique sont altérés dans l'obésité [15]. Une altération de la balance vago-sympathique est aussi probablement en cause. Dans l'obésité, la balance penche en faveur d'un excès d'activité sympathique [16, 17] susceptible d'induire une activation du système rénine-angiotensine, en sachant que la production d'angiotensine 2 par le tissu adipeux est déjà accrue. Enfin, des facteurs rénaux sont invoqués. L'obésité se caractérise par une augmentation de la sensibilité au sel, déplaçant vers la droite la courbe de la relation pression artérielle moyenne/natriurèse, tandis que cette courbe se normalise après perte de poids [18]. Les facteurs hormonaux évoqués plus haut contribuent sans doute à cette anomalie, mais aussi certains facteurs locaux liés à l'accumulation de graisse dans le mésangium. De façon intéressante, il a été noté dans une série de sujets en surpoids que la sensibilité au sel est significativement accrue lorsque l'excrétion urinaire d'albumine est modestement élevée (entre 15 et 20 mg/jour) [19].

## ■ REINS-OBESITE-INSULINORESISTANCE

Le débit de filtration glomérulaire, le flux sanguin rénal et la fraction filtrée sont augmentés chez l'obèse. L'augmentation de la filtration glomérulaire serait secondaire à l'augmentation de la

- ▶ La micro-albuminurie est plus souvent présente dans la population atteinte d'un syndrome métabolique.
- ▶ La micro-albuminurie peut être considérée comme un marqueur d'atteinte des organes cibles de l'HTA.
- ▶ La micro-albuminurie devrait être dosée en particulier chez l'obèse hypertendu et/ou en présence d'un syndrome métabolique.
- ▶ L'insulino-résistance serait associée à un risque accru de détérioration de la fonction rénale.

réabsorption sodée, elle-même favorisée par l'hyperinsulinisme associé à l'insulino-résistance, l'augmentation de l'activité sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. En outre, l'hypervolémie et l'augmentation du débit cardiaque peuvent contribuer à modifier l'hémodynamique rénale.

Certains facteurs hormonaux comme l'augmentation de la rénine et de l'aldostérone, l'augmentation de l'hormone anti-diurétique et la diminution du facteur atrial natriurétique, peuvent contribuer chez l'obèse à accroître la volémie et la pression artérielle [20].

La micro-albuminurie est retrouvée chez 10 à 12 % des obèses et même chez 20 % des obèses hypertendus [21]. Une relation positive a été trouvée chez les obèses entre l'excrétion urinaire d'albumine et la filtration glomérulaire, le rapport tour de taille/tour de hanches et le taux circulant de C peptide [21, 22]. En outre, il a été montré qu'un hyperinsulinisme aigu (tel qu'on peut l'obtenir au cours d'un clamp hyperinsulinique euglycémique) peut augmenter l'excrétion urinaire d'albumine et simultanément la perméabilité capillaire à l'albumine [23].

A ce titre, rappelons que la micro-albuminurie est reconnue depuis une quinzaine d'années comme le témoin d'une dysfonction endothéliale [24], ce qui suggère que la micro-albuminurie résulterait d'une dysfonction endothéliale rénale. En fait, l'augmentation de la filtration glomérulaire d'albumine est le résultat d'une part de l'augmentation de la pression dans le capillaire glomérulaire et d'autre part d'une modification de la perméabilité de la membrane glomérulaire. L'augmentation de la pression capillaire glomérulaire est secondaire à la vasoconstriction de l'artère efférente, conséquence d'une stimulation accrue du système rénine-angiotensine intrarénal. La correction de celle-ci s'accompagne d'une réduction de l'hyperfiltration. Mais l'hypertension artérielle contribue largement aussi à l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine.

## ► Syndrome métabolique

Certaines données récentes suggèrent également que la micro-albuminurie peut être considérée comme un marqueur de rigidité artérielle [25]. L'association entre micro-albuminurie et rigidité artérielle peut s'expliquer par deux mécanismes : l'augmentation de la pression capillaire glomérulaire pulsée due à la rigidité artérielle accentuée des gros vaisseaux jouerait un rôle dans l'apparition de la glomérulosclérose ; la dysfonction endothéliale dont témoigne la micro-albuminurie peut à son tour altérer la complaisance artérielle comme cela est suggéré par des données expérimentales [26]. La micro-albuminurie peut donc véritablement être considérée comme un marqueur d'atteinte des organes cibles de l'HTA.

Le rôle de l'hyperlipidémie dans l'atteinte rénale associée à l'obésité est également suggéré par des données cliniques et expérimentales (rats Zucker) [27]. Enfin, le rôle délétère de la leptine est invoqué dans la mesure où l'infusion chronique de leptine induit chez le rat une protéinurie et une glomérulosclérose focale, l'augmentation de l'expression glomérulaire de TGF- $\beta$ 1 pro-sclérotique et du collagène IV, et une activation du sympathique rénal. Ainsi, différents mécanismes auxquels il convient d'ajouter l'athérosclérose des artères rénales peuvent concourir à l'atteinte rénale associée à l'obésité et au syndrome métabolique.

Un état d'insulinorésistance indépendant du surpoids apparaît précocement chez les patients ayant une baisse modérée de la filtration glomérulaire [28-30]. L'insulinorésistance serait aussi prédictive d'un risque accru de détérioration de la fonction rénale [31].

Pour ce qui est de la relation entre micro-albuminurie et le syndrome métabolique, la grande étude nord-américaine NHANES III a mis en évidence, à partir d'une cohorte de 5659 sujets représentative de la population générale, un risque relatif de micro-albuminurie de 2,2 chez les femmes et de 4,1 chez les hommes avec syndrome métabolique. Elle a aussi montré que parmi les composants du syndrome, c'est l'hypertension qui était le plus fortement associée à la présence d'une micro-albuminurie [32]. Le suivi longitudinal de la cohorte française DESIR a montré que l'adiposité abdominale estimée par le tour de taille est associée à l'apparition d'une micro-albuminurie 6 ans plus tard [33].

### ■ QUEL BILAN RENAL PRATIQUER CHEZ L'OBÈSE OU EN CAS DE SYNDROME MÉTABOLIQUE ?

La fréquence de la micro-albuminurie chez l'obèse hypertendu et/ou en présence d'un syndrome métabolique doit

conduire à mesurer ce paramètre dans ces situations. La valeur pronostique de la micro-albuminurie en termes d'événements cardiovasculaires et d'altérations de la fonction rénale, dans la population diabétique et dans la population générale, justifie encore ce dosage. Mentionnons à cet égard l'étude LIFE qui a notamment montré que l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine s'associe à une augmentation significative de la morbidité cardiovasculaire chez les hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche [34].

Rappelons que la micro-albuminurie est définie par une excrétion urinaire d'albumine entre 30 et 300 mg/jour ou entre 20 et 200  $\mu$ g/mL sur un échantillon, à deux reprises au moins. Elle peut aussi être définie sur un échantillon par un rapport albumine/créatinine entre 30 et 300 mg/g (**tableau II**).

Dans ces mêmes situations, la fonction rénale doit être évaluée par le dosage de la créatininémie qui permet le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Gault-Cockcroft, et mieux la formule MDRD chez les obèses (**tableau III**). En effet, si la première reste la plus fréquemment utilisée en pratique clinique, la formule MDRD qui s'affranchit de la mesure du poids serait plus précise, en particulier chez les sujets âgés (> 75 ans) obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), et probablement chez les diabétiques.

## ■ MESURES THÉRAPEUTIQUES

Le syndrome métabolique cumule ainsi plusieurs facteurs qui favorisent l'atteinte rénale, à savoir les anomalies glycémiqes, lipidiques et tensionnelles. La présence d'une atteinte rénale associée à un syndrome métabolique justifie en premier lieu des mesures hygiénodététiques, en insistant sur un objectif de perte de 5 à 10 % du poids corporel qui contribue souvent à améliorer les différentes composantes du syndrome. En outre, chez l'obèse protéinurique, il a été montré qu'une perte de 12 % du poids corporel s'accompagne d'une réduction de la protéinurie de plus de 80 % [35].

Type de collection urinaire	24 h	3 à 4 h	Miction
Unité	mg/24 h	$\mu$ g/min	mg/g de créatinine
Normal	< 30	< 20	< 30
Micro-albuminurie	30 à 300	20 à 200	30 à 300
Protéinurie	> 300	> 200	> 300

**Tableau II :** Définition de la micro-albuminurie et de la protéinurie.

Le débit de filtration glomérulaire par le calcul de la clairance de la créatinine ( $CL_{Cr}$ ) peut être évalué en recourant à l'une des deux formules :

● **La formule de Gault et Cockcroft :**

$$CL_{Cr} \text{ (ml/mn)} = K \times [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / Cr$$

avec  $K = 1,23$  pour l'homme et  $1,04$  pour la femme, Age (années), Poids (kg), Cr = Créatininémie ( $\mu\text{mol/L}$ )

● **La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) :**

$$CL_{Cr} \text{ (mL/mn)} = K \times 170 \times Cr^{-0,999} \times \text{Age}^{-0,176} \times U^{-0,170} \times \text{Albumine}^{0,318}$$

avec  $K = 1$  pour l'homme et  $0,762$  pour la femme, Cr = Créatininémie (mg/dL), Age (années), U = Urée sanguine (mg/dL), Albumine = Albuminémie (g/dL).

**Tableau III :** Calcul du débit de filtration glomérulaire.

Insistons également sur l'importance d'une réduction des apports sodés quotidiens à 5 ou 6 g compte tenu de l'hypersensibilité au sel associée à l'insulinorésistance et du bénéfice tensionnel apporté par ces mesures [36]. Un traitement par la rosiglitazone dont l'effet principal est d'améliorer la sensibilité à l'insuline s'est aussi avéré capable de réduire significativement l'excrétion urinaire d'albumine chez des diabétiques de type 2 [37]. Cet effet est à mettre sur le compte d'une légère baisse tensionnelle et/ou d'effets propres de protection endothéliale par la glitazone.

Certaines études ont également mis en évidence une réduction de la micro-albuminurie sous statines chez des obèses dyslipidémiques [38]. Le bénéfice du contrôle tensionnel dans la protection rénale a largement été établi chez les diabétiques [39], avec un avantage en faveur des antagonistes de l'angiotensine 2 chez les diabétiques de type 2 [40] et en faveur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le diabète de type 1. Ces deux classes d'antihypertenseurs offrent en outre un intérêt démontré au plan métabolique, dans la mesure où plusieurs études contrôlées permettent de retenir qu'elles réduisent l'incidence d'un diabète sucré d'environ 20 % [41]. Leur usage paraît donc justifié chez les patients avec syndrome métabolique.

## ■ STRATEGIES DE NEPHROPROTECTION

La stratégie thérapeutique proposée s'appuie sur les données disponibles, la pratique médicale actuelle et sur les recommandations de l'HAS [42]. Elle s'adresse aux deux principaux facteurs modifiables de la progression de l'insuffisance rénale chronique : la protéinurie et l'hypertension artérielle.

Les cibles thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale (seuils consensuels extrapolés à partir d'essais cliniques randomisés) sont à la fois :

- une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg,
- une protéinurie résiduelle la plus basse possible, inférieure à 0,5 g/j.

Les situations cliniques et les stratégies correspondantes sont les suivantes :

- en cas de protéinurie  $< 0,5$  g/j et de PA  $< 130/80$  mmHg : simple surveillance clinique et biologique,
- chez les patients hypertendus, la réduction de la protéinurie si elle est présente constitue aussi un objectif thérapeutique. En cas de maladie rénale ou d'insuffisance rénale, le contrôle de la pression artérielle nécessite le plus souvent une association thérapeutique. Après avoir éliminé une sténose de l'artère rénale, le choix du traitement antihypertenseur s'appuie sur les résultats des essais contrôlés (**tableau IV**),
- si protéinurie  $> 0,5$  g/j : augmenter progressivement la posologie des traitements antihypertenseurs à condition d'une bonne tolérance clinique et biologique. En cas de persistance d'une protéinurie élevée ( $> 0,5$  g/j), il est recommandé d'associer un IEC et un ARA2 après avis néphrologique.

Dans tous les cas, une restriction sodée à 100 mmol/j (6 g/j) est recommandée, avec des conseils hygiéno-diététiques pour favoriser la perte de poids chez les patients en excédent pondéral.

## ■ CONCLUSION

Le cumul d'une hypertension artérielle, d'une insulinorésistance et d'une atteinte rénale accroît considérablement le risque cardiovasculaire. Cette association expose aux compli-

Indications spécifiques	Classes thérapeutiques préférentielles
Néphropathie diabétique (type 1) à partir du stade de micro-albuminurie	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie diabétique (type 2) à partir de micro-albuminurie	ARA II ou IEC Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie non diabétique	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)

**Tableau IV :** Choix des traitements antihypertenseurs.

cations micro- et macrovasculaires. L'éducation thérapeutique des patients est fondamentale, en insistant sur l'hygiène de vie, sur les objectifs thérapeutiques et la justification des traitements. Ces étapes sont indispensables pour espérer une meilleure compliance thérapeutique. Enfin, le choix thérapeutique sera fonction de l'évaluation globale du risque cardiovasculaire et d'une éventuelle pathologie associée. ■

### Bibliographie

- VAGUE J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *La Presse Médicale*, 1947; 30: 339-40.
- REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595-7.
- BONORA E, KIECHL S, WILLEIT J, OBERHOLLENZER F, EGGER G, BONADONNA RC, MUGGEO M. Bruneck Study. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes*, 2003; 27: 1283-9.
- ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*, 2005; 366: 1059-62.
- ISOMAA B, ALMGREN B, TUOMI T *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001; 24: 683-9.
- BALKAU B, VERNAY M, MHAMDI L, NOVAK M, ARONDEL D, VOL S, TICHET J, ESCHWEGE E. D.E.S.I.R. Study Group. 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.
- LAKKA H, LAAKSONEN DE, LAKKA TA *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002; 288: 2709-16.
- 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.
- SATTAR N, GAW A, SCHERBAKOVA O, FORD I, O'REILLY DS, HAFFNER SM, ISLES C, MACFARLANE PW, PACKARD CJ, COBBE SM, SHEPHERD J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003; 108: 414-9.
- YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.* INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 2005; 366: 1640-9.
- WILSON PW, D'AGOSTINO RB, PARISE H, SULLIVAN L, MEIGS JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005; 112: 3066-2.
- 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. *Diabetologia*, 2005; 48: 1684-99.
- VALENSI P, CHANU B, COSSON E. Obesity, metabolic syndrome, diabetes and arterial hypertension. *Curr Med Chem In Immun, Endoc & Metab Agents*, 2006; 6: 407-23.
- LAAKSO M, EDELMAN SV, BRETCHEL G, BARON AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest*, 1990; 85: 1844-52.
- VILLARREAL D, REAMS G, FREEMAN RH, TARABEN A. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive, and obese rats. *Am J Physiol*, 1998; 275 (6Pt2): R2056-60.
- VALENSI P, THI BN, LORMEAU B, PARIÉS J, ATTALI JR. Cardiac autonomic function in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995; 19: 113-8.
- LANDSBERG L, DREIGER B. Obesity, metabolism and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 125-32.
- ROCCHINI AP, KEY J, BONDIE D, CHICO R, MOOREHEAD C, KATCH V, MARTIN M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*, 1989; 321: 580-5.
- CUBEDDU LX, HOFFMANN IS, APONTE LM, NUNEZ-BOGESITS R, MEDINA-SUNIAGA H, ROA M, GARCIA RS. Role of salt sensitivity, blood pressure, and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population. *Am J Hypertens*, 2003; 16: 343-9.
- VALENSI P, SIBONY-PRAT J, BEHAR A, L'HERMITE F, PERRET G, ATTALI JR. Impairment of antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide regulation in the obese woman with a swelling syndrome and an increase in capillary permeability to albumin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997; 21: 651-7.
- VALENSI P, ASSAYAG M, BUSBY M, PARIÉS J, LORMEAU B, ATTALI JR. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996; 20: 574-9.
- BASDEVANT A, CASSUTO D, GIBAUT T, RAISON J, GUY-GRAND B. Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1994; 18: 806-11.
- HILSTED J, CHRISTENSEN NJ. Dual effect of insulin on plasma volume and transcapillary albumin transport. *Diabetologia*, 1992; 35: 99-103.
- DECKERT T, FELDT-RASMUSSEN B, BORCH-JOHNSEN K, JENSEN T, KOFOED-ENEVOLDSEN A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*, 1989; 32: 219-26.
- BRAHIMI M, VALENSI P *et al.* La micro-albuminurie, un marqueur de rigidité artérielle et dysfonction cardiaque. Données issues d'une population de consultants dans un centre d'examen de santé. *Diabetes Metab*, 2006; 32 (Hors série 1): 1551.
- WILKINSON IB, QASEM A, MCENIERY CM, WEBB DJ, AVOLIO AP, COCKCROFT JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*, 2002; 105: 213-7.
- KASISKE BL, O'DONNELL MP, CLEARY MP, KEANE WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int*, 1988; 33: 667-72.
- EIDEMAK I, FELDT-RASMUSSEN B, KANSTRUP IL, NIELSEN SL, SCHMITZ O, STRANDGAARD S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia*, 1995; 38: 565-72.
- SECHI LA, CATENA C, ZINGARO L, MELIS A, DE MARCHI S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes*, 2002; 51: 1226-32.
- FLISER D, PACINI G, ENGELLEITER R, KAUTZKY-WILLER A, PRAGER R, FRANKE E, RITZ E. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int*, 1998; 53: 1343-7.
- CHEN J, MUNTNER P, HAMM LL, FONSECA V, BATUMAN V, WHELTON PK, HE J. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in non-diabetic US adults. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 469-77.
- PALANIAPPAN L, CARNETHON M, FORTMANN SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens*, 2003; 16: 952-8.
- BONNET F, MARRE M, HALIMI JM, STENGER B, LANGE C, LAVILLE M, TICHET J, BALKAU B. DESIR Study Group. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens*, 2006; 24: 1157-63.
- WACHTELL K, IBSEN H, OLSEN MH *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 901-6.
- PRAGA M, HERNANDEZ E, ANDRES A, LEON M, RUILOPE LM, RODICIO JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron*, 1995; 70: 35-41.
- OBARZANEK E, PROSCHAN MA, VOLLMER WM, MOORE TJ, SACKS FM, APPEL LJ, SVETKEY LP, MOST-WINDHAUSER MM, CUTLER JA. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension*, 2003; 42: 459-67.
- BAKRIS G, VIBERTI G, WESTON WM, HEISE M, PORTER LE, FREED MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens*, 2003; 17: 7-12.
- ELISAF M, MIKHAILIDIS DP. Statins and renal function. *Angiology*, 2002; 53: 493-502.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998; 317: 703-13.
- RUILOPE LM, SEGURA J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence. *Clin Ther*, 2003; 25: 3044-64.
- SCHEEN AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab*, 2004; 30: 487-96.
- Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation Juillet 2005. Haute Autorité de Santé (HAS).