

Tissu adipeux Viscéral : rôle majeur dans le syndrome métabolique

Professeur Olivier Ziegler

Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques, Maladies de la Nutrition
Hôpital Jeanne d'Arc, CHU de Nancy. France

E mail : o.ziegler@chu-nancy.fr

Résumé

L'excès de tissu adipeux viscéral (TAV) pourrait jouer un rôle central dans la physiopathologie du syndrome métabolique.

L'hypothèse portale de l'insulino-résistance (hépatique) fait de la libération des acides gras par le TAV dans la veine porte un des mécanismes majeurs des anomalies métaboliques associées au syndrome d'insulino-résistance. Les adipokines offensives (Visfatine, TNF α , PAI-1 et IL6) ou défensives (adiponectine) du TAV constituent le deuxième acteur de ce paradigme, le troisième étant l'inflammation de ce TAV.

De nombreuses études cliniques transversales et quelques longitudinales supportent cette hypothèse.

Pour autant, le TAV n'est pas seul en cause. L'excès de TA sous-cutané (Sc) abdominal et le déficit de TA Sc des membres sont aussi associés aux anomalies du syndrome métabolique. Le concept de « dépôts ectopiques de triglycérides » et celui d'adiposité lipodystrophique permettent de donner une certaine cohérence à cette théorie de l'insulino-résistance centrée, sur la dysrégulation des flux d'acides gras.

L'augmentation du TAV joue probablement un rôle majeur au début de la prise de poids et chez les sujets très insulino-résistants de corpulence subnormale.

Introduction

Dés les années 1950 Jean Vague [24] avait décrit une certaine forme clinique d'obésité, dite androïde, favorisant la survenue du diabète de type 2 et l'athérosclérose, mais le concept de syndrome métabolique n'a finalement été proposé par G. Reaven [20] qu'en 1988. Plusieurs noms lui ont été attribués depuis sa première appellation de syndrome X, syndrome (pluri)métabolique,

« deadly quartet », syndrome d'insulino-résistance. La description de l'obésité viscérale, notamment au Québec et au Japon [6,13], est venue plus tard avec les progrès de l'imagerie médicale. Il a fallu attendre la fin des années 90 pour que le syndrome métabolique soit défini par l'OMS et le NCEP ATP III américain [16]. D'autres sociétés savantes et plus récemment l'IDF (*International Diabetes Federation*) ont proposé des définitions qui reflètent les intentions de leurs auteurs, certains experts voulant mettre en avant les mécanismes en cause (insulino-résistance et/ou obésité viscérale) et d'autres les conséquences (risque élevé de diabète de type 2 et de maladies cardio-vasculaires).

Au cours de ces dernières années, le syndrome métabolique est devenu l'un des facteurs de risque « cardio-métabolique » les plus controversés. Son existence même est périodiquement remise en cause ! S'agit-il d'une construction intellectuelle ou d'une entité clinique réelle dont la prise en compte peut améliorer la prévention des maladies cardio-vasculaires et du diabète ? Faut-il mettre au centre de cette constellation l'insulino-résistance ou l'obésité abdominale, voire l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV). Le but de cette revue générale est précisément de discuter le rôle de ce dernier paramètre.

Particularités du tissu adipeux viscéral

Le tissu adipeux a deux fonctions importantes impliquées dans la régulation de la sensibilité à l'insuline : 1) le stockage des acides gras (AG) et leur libération (lipolyse), 2) la sécrétion d'adipocytokines et d'autres protéines (facteurs de croissance, facteurs du complément) qui ont un effet local ou systémique. Il faut souligner à ce sujet que chaque adipocyte est connecté au réseau vasculaire [13].

Tous les adipocytes exercent-ils ces différentes fonctions de la même façon ? La réponse est manifestement négative [25]. Les propriétés intrinsèques, innées ou acquises et la régulation du fonctionnement (différenciation, adipogenèse, lipolyse, sécrétion des adipocytokines) des adipocytes diffèrent en fonction de leur localisation. Il est commode d'en distinguer 3 catégories d'un point de vue anatomique et fonctionnel : 1) les adipocytes viscéraux, 2) les adipocytes sous cutanés abdominaux (Sc Abd) et 3) les adipocytes sous cutanés périphériques, glutéo-fémoraux en particulier. La taille et le nombre des cellules ainsi que l'expression de leurs gènes semblent varier en fonction de la « catégorie » mais aussi en fonction de facteurs physiologiques (âge, sexe, corpulence, activité physique, alimentation) ou pathologiques (diabète, obésité ...) [25].

Thèse : rôle majeur du tissu adipeux viscéral

A- Mécanismes

- **Hypothèse portale de l'insulino-résistance**

Le TAV est de petite taille mais les acides gras qu'ils stockent sont soumis à un renouvellement rapide. En effet il est le siège d'une lipolyse intense. Les adipocytes du TAV sont plus résistants à l'action anti-lipolytique de l'insuline mais plus sensibles aux effets lipolytiques des catécholamines que les adipocytes sous-cutanés. D'autre part, le développement du TAV semble étroitement lié à l'action du cortisol (d'où les liens avec le stress) et donc à la fois à la régulation de l'axe corticotrope et à la production locale de cette hormone. Ces cellules possèdent de nombreux récepteurs pour les glucocorticoïdes, qui régulent l'expression d'enzymes comme la lipoprotéine lipase, permettant la lipolyse des triglycérides des VLDL (*very low density lipoprotein*) et des chylomicrons et donc l'entrée des acides gras dans la cellule. De plus, celles-ci disposent d'une enzyme particulière, la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD1) capable de transformer la cortisone inactive en cortisol et donc de produire localement cette hormone, favorisant ainsi la différenciation adipocytaire et le stockage des lipides.

En revanche, la capacité de prolifération des préadipocytes viscéraux semble relativement faible, ce qui explique probablement le développement limité de ce tissu chez la plupart des sujets obèses. Le TAV ne représentent en effet que 5 à 20 % du tissu adipeux total. Le TAV n'est donc pas un lieu de stockage physiologique, contrairement au tissu adipeux périphérique. Sa situation géographique privilégié en amont du foie lui fait néanmoins jouer un rôle privilégié, résumé sous le terme de « paradigme portal » de l'insulino-résistance [25].

L'augmentation du flux d'acides gras est responsable de nombreuses altérations du métabolisme hépatique : stimulation de la production hépatique de glucose, insulino-résistance conduisant à une baisse de la dégradation de l'apoprotéine B et à une augmentation de la production de lipoprotéines riches en triglycérides, diminution de l'extraction hépatique de l'insuline [6].

- **Adipokines et tissu adipeux viscéral**

Le TAV, lorsqu'il est en excès, se caractérise par une production relativement moindre de leptine et

d'adiponectine par rapport aux autres localisations. En revanche il produit plus de certaines adipokines dite « offensives » comme le PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) et le TNF α (*Tumor necrosis factor*) [13] et de visfatine dont le rôle pourrait être de faciliter son propre développement, de part une action insulino-mimétique [13].

Le TAV semble paradoxalement une source importante d'adiponectine lorsqu'il est « normal ». En revanche les adipocytes viscéraux de grande taille, remplis de triglycérides, produisent moins d'adiponectine que les petits. C'est donc l'excès de TAV qui pourrait être responsable de l'hypoadiponectinémie du sujet obèse insulino-résistant, selon Havel [8]. Un facteur inhibiteur produit par le TAV pourrait être en cause, comme le TNF α [13].

De fait l'adiponectinémie (cytokine défensive) est particulièrement réduite chez les sujets ayant un TAV abondant [6,13]. L'expression des cytokines « offensives » dans le TAV est bien corrélée aux complications du syndrome métabolique [6,13].

- **Inflammation du tissu adipeux viscéral**

Le stroma conjonctivo-vasculaire du tissu adipeux est lui aussi une source importante de cytokines. Son rôle dans le développement de l'obésité, qui est de plus en plus considérée comme une maladie inflammatoire, et dans celui de ses complications a déjà fait l'objet de multiples travaux. Les sujets ayant une obésité abdominale et un excès de TAV ont aussi un taux plasmatique élevé de protéine C réactive, qui est associé à des taux élevés de TNF α et l'IL6 et à une hypoadiponectinémie [6].

B – Le modèle du chien insulino-résistant

Bergman et al (2006) [2] ont développé un modèle de syndrome métabolique chez le chien, qui semble plus intéressant que les modèles développés chez les rongeurs. Lorsque la masse grasse de l'animal s'accroît le TAV augmente rapidement pour atteindre ensuite un plateau. Puis c'est essentiellement le TA Sc qui augmente. Une alimentation isocalorique mais riche en lipides (passage de 35 à 43 % de la ration calorique) est responsable d'un développement préférentiel du TAV. Une insulino-résistance hépatique (absence de freinage de la production de glucose par le foie lors d'un clamp hyperglycémique hyperinsulinémique) se développe alors que la sensibilité à l'insuline périphérique est moins affectée. A l'inverse, lorsque l'alimentation est à la fois hypercalorique et

hyperlipidique, le TAV et le TA Sc augmentent d'une part et une insulino-résistance à la fois hépatique et périphérique (musculaire) s'installe. Les mécanismes moléculaires en causes ont été décrits par ces auteurs. L'expression des gènes impliqués dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique varie au niveau du foie et au niveau du TAV, beaucoup plus qu'au niveau du TA Sc. En revanche les gènes des adipokines ne sont pas affectés, ce qui constitue pour Bergman et al [2] un argument majeur pour l'hypothèse portale et le rôle des acides gras du TAV.

C – Les faits cliniques

- **Etudes transversales**

Bien des études transversales ont montré l'existence d'un lien hautement significatif entre l'importance du TAV et divers anomalies associées au syndrome métaboliques : baisse de la tolérance au glucose, hypertension artérielle, dyslipidémies et hyperinsulinémie. De multiples études ont montré que le volume (ou la surface) du TAV était le paramètre le mieux corrélé à l'indice de sensibilité à l'insuline mesuré au cours d'un clamp euglycémique [10]. Le fait semble également avéré chez l'enfant et l'adolescent obèses [4]. L'excès de TAV semble jouer un rôle majeur dès l'enfance, ce qui est un argument fort dans la controverse actuel !

- **Etudes longitudinales**

Les études longitudinales sont moins nombreuses. Dans un travail concernant des « japonais américains », le niveau du TAV est prédicteur de l'apparition d'un diabète de type 2 et d'une hypertension artérielle (revue in [10]). Parmi les femmes québécoises suivies pendant 7 ans, celles dont le TAV augmente, sont aussi celles dont le profil métabolique se détériore [13]. Enfin certains ont montré que l'amélioration de la sensibilité à l'insuline en réponse à une perte de poids est significativement corrélée à la diminution du TAV [7].

Beaucoup plus rares encore sont les travaux concernant le risque cardio-vasculaire. Dans l'Etude prospective parisienne (7608 hommes suivis pendant 15 ans), le diamètre sagittal ajusté pour les plis cutanés du tronc, indice qui tient compte de la graisse sous-cutanée, est le seul prédicteur de la mortalité cardiaque [18]. Les facteurs qui prédisent la survenue d'une maladie coronaire de façon indépendante chez 175 Japonais américains suivis 10 ans (diabétiques ou non) sont le niveau du TAV (par ailleurs corrélé aux taux plasmatiques de HDL-cholestérol et de triglycérides), la pression artérielle et la glycémie (revue in [10]).

Anti thèse : autres mécanismes pour expliquer l'insulino-résistance

A- Rôle du tissu adipeux sous-cutané abdominal

- **Aspect cliniques**

Beaucoup d'études ont impliqué à la fois le TAV et le TA Sc Abd dans la physiopathologie de l'insulino-résistance, sans réussir à les « départager » [1,15].

- **Flux d'acides gras en provenance du TAV**

Pour Nielsen et al [17], le flux d'acides gras libres (AGL) en provenant du TAV ne représente qu'environ 20 % du flux arrivant au foie par la veine porte chez l'obèse et 5 % chez le sujet maigre. La graisse sous-cutanée de la partie supérieure du corps fournit 60 % des AGL qui entrent dans la circulation veineuse chez l'obèse et 78 % chez le maigre. Très peu d'acides gras libérés par TAV finissent par arriver aux muscles squelettiques. Ces données cinétiques remettent en question la prédominance du TAV, en tant que fournisseur d'AGL au foie et donc la théorie portale dont nous avons parlé.

B- Rôle protecteur du TA périphérique (Mb Inf)

Les acides gras de l'alimentation sont pour l'essentiel stockés sous forme de triglycérides dans les adipocytes. L'équilibre entre les apports, les besoins énergétiques, la capacité d'oxydation des acides gras par les tissus et les possibilités de stockage du tissu adipeux est parfois subtil. Le nombre et le volume des adipocytes sont déterminants pour assurer cette fonction, en période d'abondance voire d'excès alimentaire. Lorsque ces cellules ont dépassé une certaine taille critique, de nouveaux adipocytes sont recrutés à partir de précurseurs quiescents, les adipoblastes, qui vont s'engager dans un processus de prolifération puis de différenciation.

Ainsi, il est intéressant de pouvoir disposer d'un certain réservoir de lipides dans le tissu adipeux. Selon l'hypothèse de Danforth [5] « trop peu d'adipocytes prédisposent à l'apparition du diabète ». Le diabète est relativement rare dans l'obésité massive, en dépit d'une augmentation considérable de la

masse grasse. Le fait de rester en phase dynamique de constitution de l'obésité, c'est à dire de pouvoir continuer à prendre du poids, est un facteur protecteur ! Le diabète survient lorsque la masse grasse est insuffisante pour séquestrer les lipides hors du foie, du muscle et du pancréas selon l'expression de Ravussin et Smith [19]. Pouvoir recruter de nouveaux adipocytes constitue donc un atout métabolique.

Il n'est donc pas étonnant de constater que dans certaines études le tissu adipeux périphérique joue un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition du diabète [23].

C- Dépôts ectopiques de triglycérides

Si le flux d'acides gras est trop important, par excès d'apport ou défaut d'oxydation et si les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées, des dépôts ectopiques de lipides apparaissent dans le foie, le muscle, le cœur et même dans la cellule bêta du pancréas [11,19]. Ce phénomène qui a un impact majeur sur la sensibilité à l'insuline est un des facteurs impliqués dans la lipotoxicité. L'insulino-résistance du TA Sc pourrait être un des éléments important de ce « *partitioning* ».

En résumé, l'excès d'acides gras et la dysrégulation de leur flux sont impliqués dans : 1) l'augmentation de la production de VLDL par le foie et dans la survenue de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) ; 2) l'accumulation de TG intra-musculaire, elle même associée à une baisse du transport et de l'utilisation du glucose (35) ; 3) un processus d'apoptose de la cellule bêta du pancréas. Ainsi la dysrégulation du métabolisme des acides gras, serait une des causes essentielles du syndrome métabolique et du diabète, comme l'a soutenu Mc Garry dans la « *Banting lecture* » de 2001 [14].

On pourrait d'ailleurs considérer dans cette hypothèse le TAV comme un dépôt ectopique au même titre que les autres. Desprès et al [6,11] ont développé cette théorie. Le TAV devient alors un marqueur du déficit de stockage des AG dans le tissu sous-cutané.

D- Insulino-résistance versus obésité abdominale

G Reaven a publié récemment un plaidoyer [21] contre les théories faisant du TAV l'acteur principal du syndrome métabolique, syndrome dont il remet lui-même en cause la pertinence clinique. Fidèle à ses travaux princeps, qui ne faisaient d'ailleurs par référence à l'obésité, Reaven défend le rôle de

l'insulino-résistance comme facteur physiopathologique majeur du syndrome qui porte son nom. Il souligne que dans la plupart des analyses univariées étudiant les relations entre un marqueur de l'insulino-résistance (utilisation du glucose lors du clamp) et divers indices anthropométriques ou radiologiques, le TAV se montre peu supérieur aux autres paramètres !

Synthèse : concept de l'adiposité lipodystrophique

Le syndrome métabolique est hétérogène d'un point de vue physiopathologique, il l'est aussi sur le plan clinique. La dénomination de « syndrome super X » que nous avons proposé récemment désigne une forme anatomo-clinique qui associe une répartition très particulière du tissu adipeux à un syndrome métabolique sévère [26].

Sa définition est d'abord anatomique car elle implique la présence à la fois d'une adiposité centrale et d'une diminution relative du tissu adipeux sous-cutané au niveau des membres. Le syndrome super X peut donc être considéré comme une lipodystrophie partielle. Le dépistage est clinique ; dans notre expérience la présence de la triade : « bedon, mollet de coq et hypertriglycémie » est très évocatrice, mais le meilleur critère diagnostique est le rapport Abdomen/Jambes de la masse grasse (%) mesurée par absorptiométrie biphotonique (DEXA) d'après une étude préliminaire. En effet la distribution du tissu adipeux décrit une sorte de continuum qui va de l'adiposité gynoïde à la lipodystrophie sévère observée dans certaines maladies génétique (syndrome de Dunnigan) ou acquises (SIDA). Les patients les plus lipodystrophiques ont un syndrome métabolique sévère : plus de 60 % d'entre eux ont au moins 4 des 5 critères diagnostiques de l'ATP III [17]. Le diabète de type 2 semble fréquent et précoce et les hypertriglycémies sévères (TG > 5 g/l) ne sont pas rares.

Conclusion

L'excès de TAV et le syndrome métabolique apparaissent comme des marqueurs précoces d'une situation de « haut risque cardio-métabolique ». Les travaux chez l'enfant et l'adolescent obèse suggèrent l'histoire naturelle suivante : obésité centrale, syndrome métabolique, prédiabète et enfin diabète de type 2. Plus l'adiposité est lipodystrophique, plus le diabète semble précoce. Ce processus

est évidemment influencé par de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Le rôle propre du TAV et/ou du TA Sc Abd dans ce scénario est probablement variable en fonction du niveau de corpulence, lequel dépend lui aussi de multiples facteurs, dont le principal est la balance énergétique. Au stade de début, une petite augmentation de la masse grasse dans le cadre d'un surpoids est d'autant plus délétère qu'elle porte sur le TAV. Le fait de pouvoir stocker les lipides alimentaires dans le TA Sc des membres a un effet protecteur.

Dans le cadre de l'obésité avérée (IMC > 30 kg/m²) le risque cardio-métabolique augmente d'autant plus que l'adiposité est centrale (excès de TAV et de TA Sc Abd) et que l'IMC augmente. Mais l'adiposité franchement lipodystrophique (syndrome super X) qui est associé à une insulino-résistance sévère est décrite le plus souvent chez des individus de corpulence modérée.

Bibliographie

1. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:1684-93.
2. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 Suppl 1:16S-9S.
3. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000;23:465-71.
4. Caprio S. Relationship between abdominal visceral fat and metabolic risk factors in obese adolescents. *Am J Human Biol* 1999;11:259-66.
5. Danforth E Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000;26:13.
6. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
7. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 1999;48:839-47.
8. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S143-51.
9. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E454-61.
10. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2322-5.
11. Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795-7.
12. Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care* 1996;19:983-91.

13. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35-42.
14. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
15. Miles JM, Jensen MD. Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2326-8.
16. NCEP ATP III. 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.
17. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004;113:1582-8.
18. Oppert JM, Charles MA, Thibault N, Guy-Grand B, Eschwege E, Ducimetiere P. Anthropometric estimates of muscle and fat mass in relation to cardiac and cancer mortality in men: the Paris Prospective Study. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1107-13.
19. 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.
20. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
21. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-47.
22. Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC et al. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the hoorn study. *Diabetes Care* 2006;29:2498-503.
23. Snijder MB, Visser M, Dekker JM et al. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia* 2005;48:301-8.
24. 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* 1985;4:20-34.
25. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
26. Ziegler O. De l'obésité lipodystrophique au diabète de type 2 : " le syndrome super x ". Un nouvel abord de l'insulino-résistance. XXIVes Journées Françaises d'Endocrinologie Clinique, Nutrition et Métabolisme 2004.