

Matériel supplémentaire

Annexe A, Texte S1

SM et études animales

L'hyperuricémie est-elle la conséquence ou la cause du SM ?

Le SM peut être dû à l'insulino-résistance qui entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'acide urique et une diminution de l'excrétion rénale de l'acide urique.

Les meilleurs arguments démontrant que l'uricémie est un facteur de risque de développement du SM proviennent des études animales montrant que la diminution de l'uricémie peut prévenir ou réduire les composantes du SM [1]. Le rôle de l'acide urique dans le développement du SM a été démontré chez le rat nourri au fructose qui entraîne l'apparition des composantes du SM (hyperinsulinémie, hypertriglycéridémie, and hyperuricémie) ; ceci est réversible sous traitement hypouricémiant (inhibiteur de la xanthine oxydase ou benzbromarone) ; de plus l'administration « prophylactique » d'allopurinol empêche l'apparition – induite par le fructose – de l'hyperinsulinémie, de l'hypertension artérielle systolique, de l'hypertriglycéridémie et de la prise de poids [1]. Dans un modèle animal récent, la délétion du transporteur d'urate Glut de l'entérocyte de souris (codé par le gène SLC2A9) entraînait une altération de la cinétique du transport de l'acide urique dans l'entérocyte, une hyperuricémie, une hyperuraturie, une HTA spontanée, une dyslipidémie et une augmentation de la masse grasse. Là encore, l'HTA et l'hypercholestérolémie étaient réversibles sous allopurinol, démontrant que l'hyperuricémie per se pourraient avoir des effets métaboliques délétère [2].

Comment l'hyperuricémie pourrait-elle induire le SM ? [3]

Tout d'abord, l'acide urique pourrait être une cause du SM, dû à sa capacité d'inhiber la fonction endothéliale chez le rat, conduisant à une diminution du relargage d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales. Les caractéristiques du SM apparaissaient chez les souris incapables de synthétiser l'oxyde nitrique endothélial.

Ensuite, l'acide urique induirait une réaction pro-inflammatoire et un stress oxydatif dans les adipocytes de souris, essentiel pour induire un SM chez la souris obèse, facteur d'insulino-résistance et de maladies cardiovasculaires.

Comment expliquer l'association entre les composantes du SM et l'uricémie ? [4]

En dehors de l'insulino-résistance, l'hyperuricémie pourrait être due à une augmentation des taux de leptine. L'HTA augmente la résistance vasculaire, diminue le flux sanguin rénal, ce qui stimule la réabsorption des urates. L'augmentation des triglycérides pourrait être associée à une diminution de l'excrétion des urates. Enfin, l'hyperglycémie, l'HTA et l'obésité ont été associées à l'insuffisance rénale, ce qui peut conduire à une augmentation de l'uricémie.

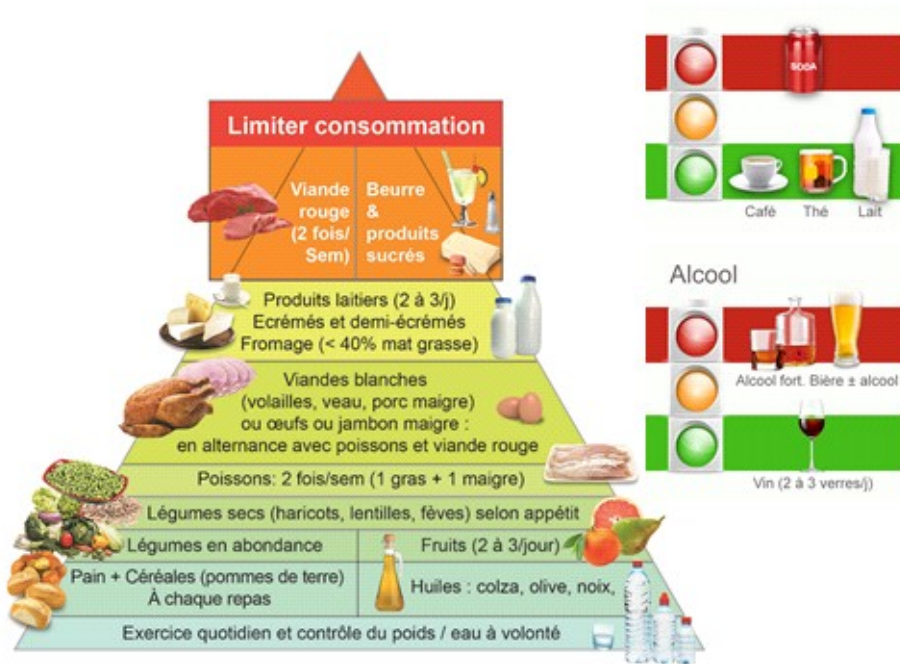
Références

- [1] Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625–31.
- [2] DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, Schürmann A, Moley K. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun* 2014;5:4642.
- [3] Cohen E, Krause I, Fraser A, Goldberg E, Garty M. Hyperuricemia and metabolic syndrome: lessons from a large cohort from Israel. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2012;14:676–80.
- [4] Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006;55:1293–301.

Annexe A, Tableau S1 Risque de goutte incidente en fonction de l'IMC

Etude	Groupe exposé IMC en kg/m ²	Groupe de référence IMC en kg/m ²	Risque estimé Multivarié (IC 95%)	Réf
THIN (hommes & femmes)	25-29	20-24	OR 1,62 (1,55-1,70)	[5]
THIN(hommes & femmes)	≥ 30	20-24	OR 2,34 (2,22-2,47)	id
HPFS (hommes)	25-29,9	21-22,9	RR 1,95 (1,44-2,65)	[6]
HPFS(hommes)	30-34,9	21-22,9	RR 2,33 (1,62-3,36)	
HPFS(hommes)	≥ 35	21-22,9	RR 2,97 (1,73-5,10)	
ARIC (femmes)	30-34,9	< 25	RR 2,76 (1,40-5,44)	[7]
ARIC (femmes)	> 35	< 25	RR 3,90 (1,95-7,82)	
Framingham (hommes)	25-29,9	< 25	RR 1,76 (1,32-2,54)	[8]
Framingham (hommes)	> 30	< 25	RR 2,90 (1,89-4,44)	
Framingham (femmes)	25-29,9	< 25	RR 1,44 (0,88-2,37)	
Framingham (femmes)	> 30	< 25	RR 2,74 (1,65-4,58)	r
CLUE 2 (hommes et femmes)	25-29,9	18,5-24,9	RR 2.01 (1,59–2,56)	[9]
CLUE 2 (hommes et femmes)	30-34,9	18,5-24,9	RR 3.31 (2,52–4,36)	
CLUE 2 (hommes et femmes)	> 35	18,5-24,9	RR 3.49 (2,35–5,19)	
NHID hommes	> 24-27	≤ 24	RR 1.31 (1.14–1.51)	[10]
NHID hommes	> 27	≤ 24	RR 1.30 (1.11–1.53)	
NHID femmes > 50 ans	> 24-27	≤ 24	RR 1.83 (1.31–2.55)	
NHID femmes > 50 ans	> 27	≤ 24	RR 1.97 (1.48–2.62)	
NHID femmes ≤ 50 ans	> 24-27	≤ 24	RR 1.18 (0.73–1.91)	
NHID femmes ≤ 50 ans	> 27	≤ 24	RR 1.63 (0.93–2.86)	
NHANES III (hommes, femmes)	25-29,9	18,5-24,9	RR 2,63 (1,79- 3,87)=	[11]
NHANES III(hommes, femmes)	30-34,9	18,5-24,9	RR 3,21 (2,18-4,74)	
NHANES III(hommes, femmes)	≥ 35	18,5-24,9	RR 4,16 (2,52-6,85)	

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; HPFS, Health Professionals Follow-up Study; OR, odds ratio; RR, risque relatif; THIN, The Health Improvement Network ; CLUE, Campaign Against Cancer and Heart Disease ; NHID, National Health Insurance Database ; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey



Dans l'étude SOS (Swedish Obese Subjects), la chirurgie bariatrique permettait de diminuer l'IMC et l'uricémie, respectivement de 23,3% et 14,9% à 2 ans (n =1845), de 15,7% et de 6,2% à 10 ans (n = 645) [12].

Dans une étude prospective longitudinale de 60 diabétiques obèses (IMC \geq 35) (avec 12 gouttes associées), soumis à une sleeve gastrectomie, suivis pendant 1 an, les participants avaient perdu 5,5 kg (sans modification de l'uricémie à l'entrée de l'étude :380 micromol/L) avant la chirurgie et 34,3 kg après la chirurgie, l'uricémie augmentant en post-opératoire immédiat (440 micromol/l) puis baissant à 300 micromol/l 1 an après la chirurgie ; chez les goutteux, l'uricémie seuil (360 micromol/l) était atteinte dans 17% avant la chirurgie et dans 67% après la chirurgie bariatrique [13].

Enfin, chez 99 goutteux soumis à une chirurgie bariatrique, comparés à un groupe témoin goutteux soumis à une chirurgie abdominale, l'incidence des accès goutteux dans le premier mois suivant la chirurgie était plus élevé dans le groupe bariatrique (17,5% vs 1,8%) mais dans celui-ci, le nombre de patients ayant eu au moins un accès goutteux avant la chirurgie diminuait dans les mois suivant la chirurgie bariatrique (23,8% vs 8%) [14]

Références

- [5] Cea Soriano L, Rothenbacher D, Choi HK, García Rodríguez LA. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R39.
- [6] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005;165:742–8.
- [7] Maynard JW, McAdams DeMarco MA, Baer AN, Köttgen A, Folsom AR, Coresh J, et al. Incident Gout in Women and Association with Obesity in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Med* 2012;125:717.e9–717.e17.
- [8] Bhole V, Choi JWJ, Woo Kim S, de Vera M, Choi H. Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Med* 2010;123:957–61.
- [9] DeMarco MAM, Maynard JW, Huizinga MM, Baer AN, Köttgen A, Gelber AC, et al. Obesity and younger age at gout onset in a community-based cohort. *Arthritis Care Res* 2011;63:1108–14.
- [10] Chen J-H, Pan W-H, Hsu C-C, Yeh W-T, Chuang S-Y, Chen P-Y, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study. *Arthritis Care Res* 2013;65:133–40.
- [11] Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Arthritis Care Res* 2013;65:127–32.
- [12] Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683–93.
- [13] Dalbeth N, Chen P, White M, Gamble GD, Barratt-Boyes C, Gow PJ, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:797–802.
- [14] Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 2014;10:1161–5.