Bordeaux 21 Novembre 2009

Quand et Comment explorer un syndrome métabolique ?

Gérald Vanzetto
Cardiologie & Urgences Cardiologiques - CHU de Grenoble
LER - INSERM U877

Définition du syndrome métabolique

	OMS 1998	NCEP 2001	IDF 2005	ACC AHA 2009
Δc +	3 critères glycémie obligatoire	3 critères	3 critères Obésité abdo. oblig.	3 critères
Glycémie à jeun	≥ 1.10	≥ 1.10	≥ 1.00	≥ 1.00
Obésité abdominale	IMC > 30 RTH > 0.85 – 0.90	TT > 102 – 88	TT > 94 - 80	TT > 102 – 88
Pression artérielle	≥ 140 / 90	≥ 135 / 85	≥ 130 / 85	≥ 130 / 85
Triglycérides	> 1.50	> 1.50	> 1.50 ou TTT	> 1.50
HDL	< 0.35 – 0.39	< 0.40 – 0.50	< 0.40 – 0.50 ou TTT	< 0.40 – 0.50

« Most patients with type 2 diabetes mellitus will have the metabolic syndrome by the proposed criteria. »

Circulation. 2009:120:1640-1645

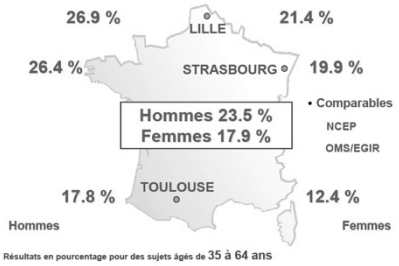
Un problème majeur

- Surpoids : 50% de la population européenne
- Obésité : 30% de la population européenne
- Décès liés à l'obésité : 250 000 / an en Europe
  2.5 M / an dans le Monde
- Morbi-mortalité cardiovasculaire : 1ère complication de l'obésité

Données OMS 2002

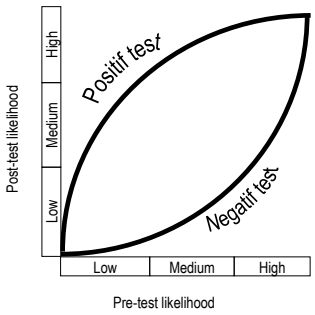
Epidémiologie

Prévalence du Syndrome Métabolique en France
(défini par les critères de NCEP)

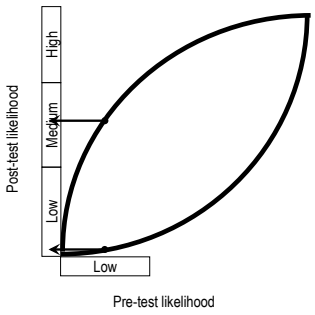


Résultats en pourcentage pour des sujets âgés de 35 à 64 ans

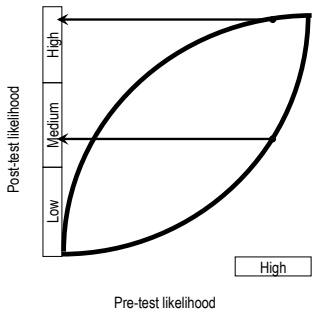
Analyse bayesienne



Analyse bayesienne

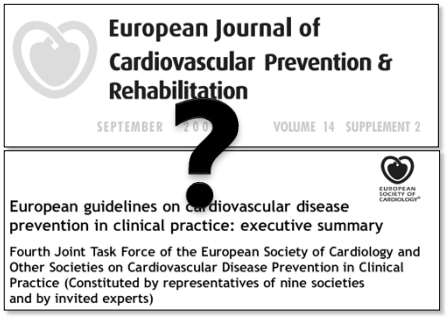


Analyse bayesienne



Analyse bayesienne

Recommendations SM et recherche d'ischémie



Risque CV associé à un syndrome métabolique

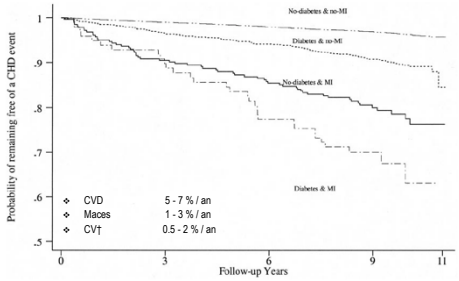
Other risk factors, OD or Disease	Blood pressure (mmHg) Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

Diabète et pronostic CV

- Maladies cardiovasculaires 5 - 7 % / an
  - Hospitalisation pour causes CV = 77%
- Evénements CV 1 - 3 % / an
- Mortalité cardiovasculaire 0.5 - 2 % / an
  - † cv x 2-4
  - Première cause de décès chez les diabétiques
    37% pour le Type 1
    60% pour le Type 2

→ Population à risque intermédiaire

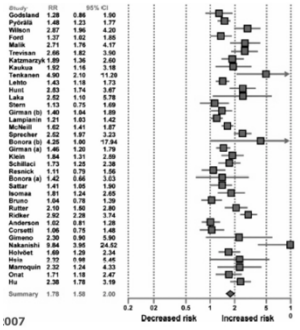
Pronostic



N=13 790

Chong Do Lee & al. Circulation 2004;109:855-60

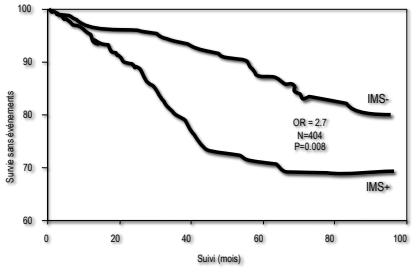
Syndrome métabolique et pronostic CV



X 1.7

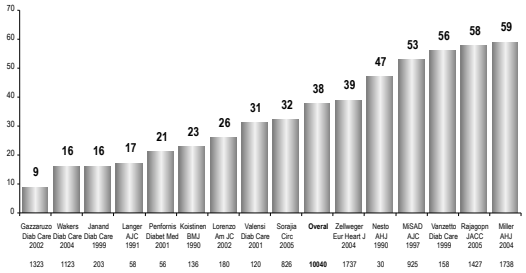
Gami AS et al JACC 2007

Valeur pronostique de l'IMS



Valensi & al. Diabetologica 1999

Prévalence de l'ischémie dans le DNID

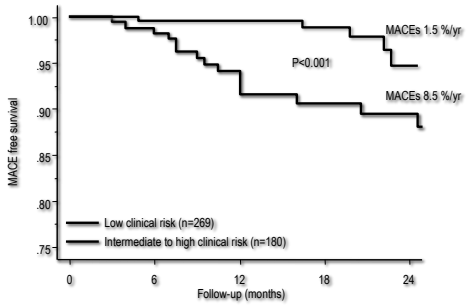


Marqueurs de risques cardiovasculaires identifiés chez les patients diabétiques

- Age ≥ 45 ans
- ≥ 2 FRCV conventionnels
- Durée du diabète ≥ 15 ans
- Diabète de type 2
- Atteinte macrovasculaire
  - AOMI
  - Sténose carotidienne
  - Accident vasculaire cérébral
- Atteinte microvasculaire
  - Microalbuminurie
  - Néphropathie avérée (IR, protéinurie)

Recommandations SFC-ALFEDIAM 2004

Valeur pronostique des marqueurs biocliniques



Vanzetto & al. ACC 2002

Quand rechercher une IMS chez le diabétique ?

- Tout patient diabétique avec atteinte macro ou micro-vasculaire avérée
  - AOMI
  - Sténose carotidienne / AVC
  - Proteinurie
  - Insuffisance rénale
- Patient diabétique avec 2 FRCV associés et
  - Une atteinte microvasculaire latente (microalbuminurie)
  - Diabétique de Type 1 ≥ 15 ans et âgé ≥ 45 ans
  - Diabétique de Type 2 ≥ 60 ans

Recommandations SFC-ALFEDIAM 2004

Quand rechercher une IMS en cas de $ métabolique ?

- SM avec atteinte macro ou micro-vasculaire avérée
  - AOMI
  - Sténose carotidienne / AVC
  - Proteinurie
  - Insuffisance rénale
- SM au stade diabète de type 2 avec
  - Age ≥ 60 ans et
    - Une atteinte microvasculaire latente (microalbuminurie)
    - 5 critères et/ou tabagisme

At the present time, screening for silent ischemia in asymptomatic patients is controversial, mainly because of the absence of evidence of the clinical benefit and cost-effectiveness. Additional studies will be needed before this complex question is resolved.

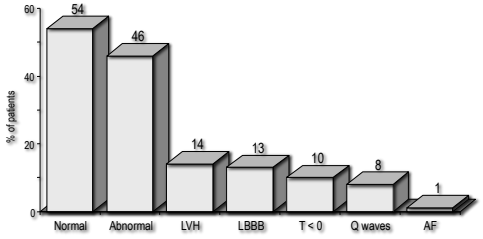
Epreuve d'effort

- Peu d'études spécifques
- Intérêt uniquement en cas d'ECG de repos normal
- Faible valeur prédictive positive pour la survenue d'événements
  - Sensibilité 55 %
  - VPP 46 %
- De bon pronostic si négative à > 85% de la FMT
  - Spécificité 75%
  - VPP 87 %
  - MiSAD MACE < 1% / yeara

Rubler 1987, Gerson 1988, Koistinen 1990, Paillole1995, Viviani 1998, MISAD 2003

ECG de repos

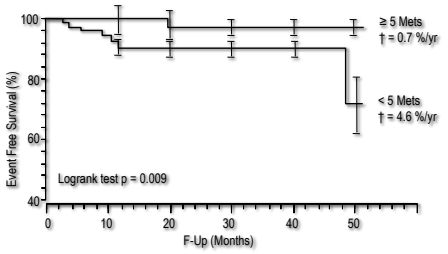
Base de données de 800 patients diabétiques



Vanzetto, Halimi, Machecourt. Personnal data

Valeur pronostique de l'épreuve d'effort

Exercice > 7 min
Négative > 85% MPHR
MACE ≤ 1%/ yr



Rubler 1987, Vanzetto 1999, MiSAD 2003

Scintigraphie myocardique de perfusion

Study	Publications	Yr	# pts	F-Up (m)
Rubler	Am J Cardiol	1987	123	36
Brown	Am J Cardiol	1989	36	24
Lane	Am J Cardiol	1989	101	< 1
Camp	Am J Cardiol	1990	40	< 1
Koistinen	Br Heart J	1990	33	-
Holley	Am J Med	1991	150	< 1
Marwick	Transpl	1992	150	-
Paillole	Diabetologica	1995	59	-
Vanzetto	Diab Care	1999	158	24
Kang	Am Heart J	1999	1271	24
Penfornis	Diabet Med	2001	56	-
Kumar	Nucl Med Com	2001	43	-
Giri	Circulation	2002	929	30
Faglia	Diabetes care	2002	735	60
De Lorenzo	Am J Cardiol	2002	180	36
Schinkel	Diabetes Care	2002	207	36
Berman	JACC	2003	589	27
Cosson	Diabetes Care	2003	362	41
MiSAD	Diabetes Care	2003	97	24
Vanzetto	AHA 2003	756	18	
Miller	Am H J	2004	4736	70
Zellweger	Eur Heart J	2004	1737	24
Zhang	J Nucl Med Mol Im	2004	308	38
Elhendy	J Nucl Med	2005	297	72
Pedone	J Nucl Med Mol Im	2005	125	41
Sultan	Diabet Met	2006	419	25
Vanzetto	Diabet Met	2007	701	15
	27 études	20 ans	14057	43

Valeur diagnostique de la TSM

Authors	# patients	Se (%)	Sp (%)
Koistinen (1989)	33	-	51
Paillole (1995)	59	80	87
Bernard (1999)	26	53	67
Penfornis (2001)	26	70	75
Lefeuvre (2002)	67	-	50*
∑	211	71	65
∑ *general population*	*2120*	*90*	*80*

* *« Perfusion abnormalities seen with MPI in patients without significant coronary stenosis are most of the time due to microcirculation abnormalities ».*

Valeur pronostique de la TSM

Etendue des anomalies perfusionnelles

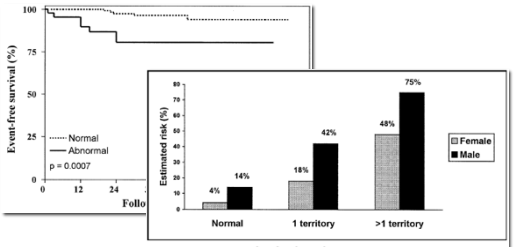
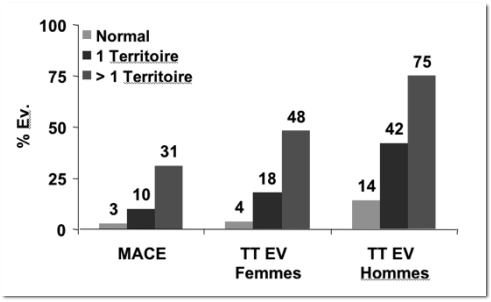


FIGURE 2. Estimated risk of total events.

De Lorenzo & al. Am J Cardiol 2002 ; 90 : 827-32

Valeur pronostique de la TSM

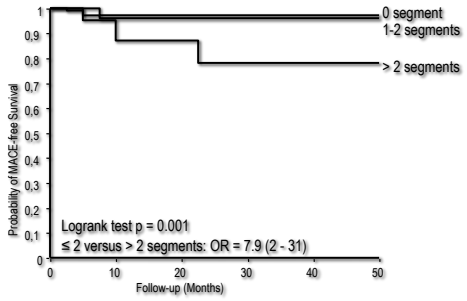
Etendue des anomalies perfusionnelles



De Lorenzo & al. Am J Cardiol 2002 ; 90 : 827-32

Valeur pronostique de la TSM

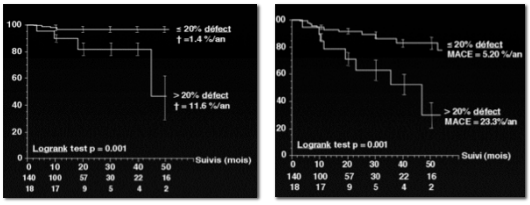
Etendue des anomalies perfusionnelles



Vanzetto & al. Diabetes Care 1999

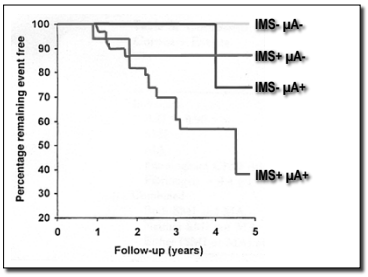
Valeur pronostique de la TSM

Etendue des anomalies perfusionnelles



Vanzetto & al. Diabetes Care 1999

Valeur additive de la TSM



Rutter & al. JACC 2002;40:56-61

Echographie de stress

Study	Publications	Yr	# pts	F-Up (m)
Henessy	Coron Art Dis	1997	75	-
Elhendy	Diabetes Care	1998	184	-
Gaddi	Diabet Med	1999	50	61
Penfornis	Diabet Med	2001	56	-
Elhendy	JACC	2001	563	36
Bigi	Diabetes Care	2001	259	24
Coisne	Echocardiography	2001	49	-
Marwick	Diabetes Care	2002	937	48
Kamalesh	Am Heart J	2002	89	25
Sozzi	Diabetes Care	2003	396	36
D'Andréa	Eur J Echocardiography	2003	325	36
Garrido	Am J Cardiol	2005	214	44
Chaowalit	J Am Coll Cardiol	2006	2349	65
Corfigiani	J Am Coll Cazrdiol	2006	749	31
Sozzi	Am J cardiol	2007	161	60
	15 études	10 ans	6092	48

Echographie de stress

Etendues des anomalies de cinétique segmentaire

- 563 diabetic patients
- Known or suspected CAD
- 3 year follow-up (23 CV†, 27 IDM)

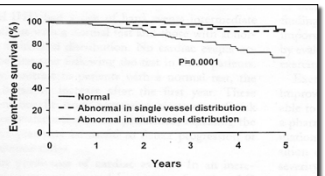


Figure 1. Kaplan-Meier curves for survival free of hard cardiac events in patients with normal exercise echocardiogram and in patients with abnormalities in single-vessel and multivessel distributions.

Elhendy J Am Coll Cardiol 2001 ; 37: 1551

Echographie de stress

Etendues des anomalies de cinétique segmentaire

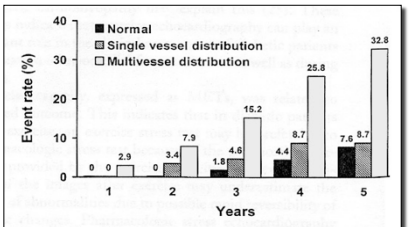
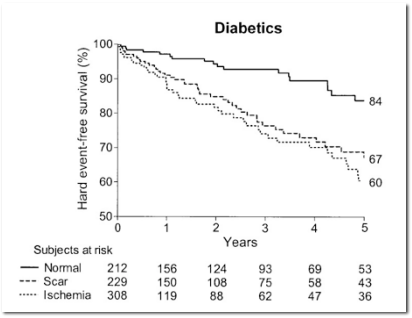


Figure 2. Cumulative event rates from one year to five years according to the presence and extent of exercise echocardiographic abnormalities.

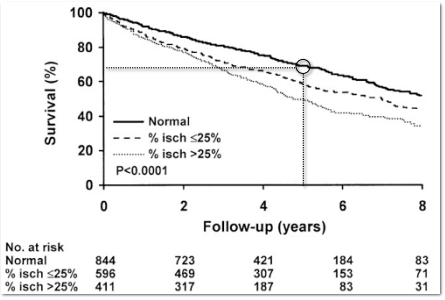
Elhendy J Am Coll Cardiol 2001 ; 37: 1551

Valeur prédictive négative de l'ESD



Corligoani & al. JACC 2006 ; 47 : 605

Valeur prédictive négative de l'ESD



Chaowalit,& al. JACC 2006 ; 47 : 1029-26

Valeur gobale de la TSM et de l'ESD

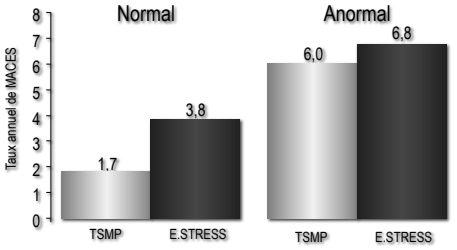
Diagnosis of CAD

	MPI	DSE
Sensitivity	85%	81%
Specificity	85%	85%

Negative prognostic value (MACE)

	MPI	DES
NPV	95%	90%

Valeur Pronostique



Adapté de Bax & al. Eur Heart J 2006;27:905-12

Recommandations SFC-ALFEDIAM

La découverte d'une anomalie de type formellement ischémique sur l'ECG de repos justifie la réalisation d'une exploration coronarographique de première intention.

L'épreuve d'effort constitue l'examen de dépistage de première intention chez les patients à ECG normal

La TSMP ou l'ESD sont pratiquées en seconde intention après EE
- Faiblement positive au-delà du seuil de 75 watts
- Douteuse
- Sous maximale ou de durée < 440 secondes

La TSMP ou l'ESD sont pratiquées en première intention en cas d'
- Inaptitude à l'effort
- Artériopathie des membres inférieurs invalidantes
- Anomalies non ischémiques de l'ECG de repos

Interprétation des résultats

- Un test normal (< 10% VG) correspond à une très faible probabilité de :
  - Coronaropathie à 5 ans
  - Evénements majeurs à deux ans (< 2% / yr)
- Une ischémie myocardique significative(> 10% LV) augmente le risque d'ev. Majeurs d'un facteur 3 à 10 (jusqu'à 8% par an)
- Il existe une corrélation étroite entre le risque d'ev. et l'étendue des anomalies perfusionnelles

IRM de perfusion : Validation diagnostique

- Δc de coronaropathie :
  - 17 études
  - 502 patients (dipyridamole ou adénosine)
  - Sensibilité 84 - 93%
  - Spécificité 63 - 85%

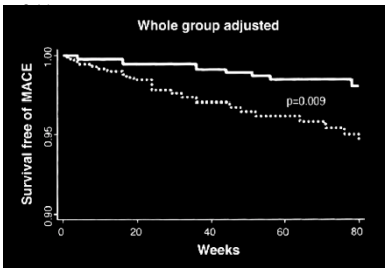
Schuijf & al. Heart 2005;91 :1110 – 1117

Author	n	Sensitivity	Specificity	Comments
Al-Saadi[149]	40	92	87	Selected patients
Schwitter[152]	66	91	94	Comparison with PET
Ibrahim[150]	10 + 25	86	84	Healthy volunteers versus known CAD
Nagel[69]	84	88	90	ROC analysis, selected patients
Wolff[63]	33	93	75	ROC analysis, dose finding multicenter
Giang[147]	51	93	75	ROC analysis, dose finding multicenter
Schwitter*	44	91	67	ROC analysis, dose finding multicenter
Paetsch[70]	79	91	62	
Plein[151]	92	88	82	ROC analysis
Klem[66]	92	89	87	Including delayed enhancement imaging for decision-making

Kantor & al. Curr Probl Cardiol 2009;34:1455

IRM perfusion : Validation Pronostique

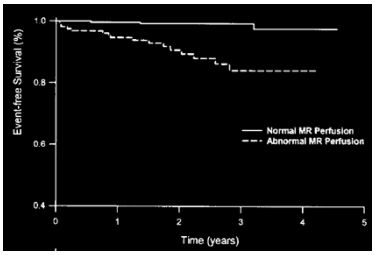
- IRM de perfusion sous dipyridamole
  - 420 pts



Bodi J & al. JACC 2007; 50:1174

IRM de perfusion : Validation Pronostique

- IRM de perfusion sous adénosine
  - 513 pts
  - Suivis 2.5 ans



Jahnke & al. Circulation. 2007;115:1769-1776

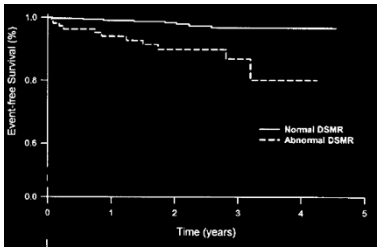
IRM de stress : Validation diagnostique

Ref	n	Stress	Prev (%)	Sens (%)	Spéc (%)
Pennell 1992	25	Dobu 20 γ	88	91	-
Baer 1993	45	Dobu 20 γ	83	81	100
Van Rugge 1994	28	Dobu 20 γ	100	89	-
Van Rugge 1994	39	Dobu 20 γ	85	91	80
Nagel 1999	172	Dobu 40 γ + Atropine	63	86	86
Hundley 1999	41	Dobu 40 γ + Atropine	85	83	83
Schalla 2002	22	Dobu 40 γ + Atropine	-	88	83
Kuijpers 2003	68	Dobu 40 γ + Atropine	-	83	83
Paetsh 2004	79	Dobu 40 γ + Atropine	-	89	80
Whal 2004	160	Dobu 40 γ + Atropine	-	89	84
Syed 2005	49	Dobu 40 γ + Atropine	-	89	100
Kuipers 2005 *	654	Dobu 40 γ + Atropine	-	89	84
IRM dobu	**1329**	**Dobu 40 γ + Atropine**	**-**	**88**	**85**
Echo dobu	**4095**	**Dobu - Effort**	**-**	**84**	**83**

** Méta-analyse - Kuijpers & al. Eur J Radiol 2005;15:b48-b51*
Pujadas & al. J Magn Reson Imaging 2004;18:789-99

IRM de stress : Validation Pronostique

- IRM dobutamine
  - 513 pts
  - Suivis 2.5 ans



Jahnke & al. Circulation. 2007;115:1769-1776

Coro - IRM

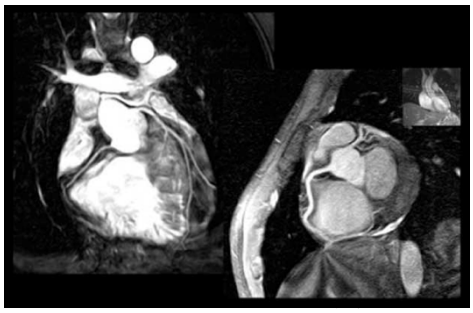


Table 1. Study and Population Characteristics

Author, Year (Ref.)	X-Ray (CMRA)	CAD (%)	Mean Age (SD) or Range (yrs)	Male (%)	Time Diff. (days)	Blinding Stated	Data* (% Evaluable Segments)	Distal Segments
Manning, 1993 (3)	39 (39)	74	54	90	0–7	T, C	Su, V	No
Duerinckx, 1994 (4)	21 (20)	85	61 (8)	95	0–60	T, C	S	No
Mohiaddin, 1996 (6)	16 (16)	NR	57 (8)	NR	0–240	T	V	No
Post, 1997 (8)	35 (35)	NR	58 (10)	77	0–29	T	V	No
Yoshino, 1997 (9)	76 (31)	100	61 (10)	83	0–7	T, C	S	No
Nitatori, (a) 1998 (10)	70 (70)	100	NR	NR	NR	—	S	No
Nitatori, (b) 1998 (10)	43 (43)	NR	NR	NR	NR	—	S	No
Schmidt, 1999 (11)	29 (29)	100	60 (10)	76	0–14	—	V	No
Watanabe, 2000 (12)	123 (108)	100	61 (11)	77	0–14	T, C	S	No
Post, 1996 (13)	20 (20)	75	58	80	0–21	T	V	No
Kessler, 1997 (14)	73 (65)	NR	60	75	0–7	—	S (52%)	No
Muller, 1997 (15)	35 (29)	83	61	71	0–1	T	S	No
Ohhinski, 1998 (16)	13 (11)	NR	57	NR	0–21	T, C	V	No
Woodard, 1998 (17)	10 (10)	100	60	50	0–30	T	V	No
Huber, 1999 (18)	20 (20)	100	65 (7)	NR	0–10	T	Su, S (100%)	No
Lethimonnier, 1999 (19)	21 (17)	NR	57	95	0–9	T	S	No
Sandstede, 1999 (20)	20 (19)	58	61 (9)	75	0–3	T	Su, S (73%)	No
Sandstede, 1999 (21)	30 (23)	91	63 (9)	77	0–4	T, C	Su	Yes (RCA only)
van Geuns, 1999 (22)	32 (29)	59	32–73	63	0–30	—	Su, S	No
Regenfus, 2000 (24)	50 (50)	72	61	80	0–3	T	Su, S (77%)	No
Sardanelli, 2000 (25)	42 (39)	87	65 (9)	79	0–14	T, C	Su, V, S	Yes
van Geuns, 2000 (26)	38 (34)	68	43–72	71	0–30	T	S	Yes (RCA only)
Bunce, 2001 (27)	46 (46)	50	34–84	80	0–90	T	V	No
Gorshaw, 2001 (28)	20 (20)	100	65 (8)	NR	0–10	T, C	S	No
Kim, 2001 (29)	109 (103)	58	59 (10)	69	0–14	T, C	Su, V	No
Nikolaou, (a) 2001 (30)	20 (20)	100	65 (8)	NR	0–10	T, C	S (100%)	No
Nikolaou, (b) 2001 (30)	20 (20)	100	62 (10)	NR	0–10	T, C	S (100%)	No
van Geuns, 2001 (31)	13 (12)	NR	60	69	NR	T, C	S	No
Nikolaou, 2002 (32)	20 (20)	100	63 (8)	65	0–10	T, C	S (82%)	No
Plein, 2002 (33)	10 (10)	100	61	80	90 ± 65	T, C	Su, V	NR
Rogers, 2002 (34)	118 (87)	17	64	77	1–3	T, C	Su, V	No
Sommer, 2002 (36)	112 (107)	59	62	NR	0–16	—	S	No
van Geuns, 2002 (37)	27 (27)	70	38–76	59	0–30	T, C	S (69%)	Yes (RCA only)
Watanabe, 2002 (38)	16 (12)	100	71	75	0	T	S (70%)	Yes
Weber, 2002 (39)	15 (15)	73	61	93	0–28	T	Su, S (70%)	Yes (LAD,RCA only)
Bogaert, 2003 (40)	21 (19)	62	62 (5)	71	0–1	T	Su, V, S (70%)	Yes
Ikonen, 2003 (41)	69 (69)	68	58	62	0–1	T, C	Su, V	No
Klein, 2003 (42)	12 (10)	NR	61 (5)	92	0	T, C	S	No
Kritzyapphong, 2003 (43)	61 (57)	67	63 (9)	51	0–1	T, C	Su, V	No
Plein, 2003 (44)	45 (50)	90	59	72	NR	T, C	Su, V	Yes
Regenfus, 2003 (45)	61 (61)	75	63 (6)	85	0–3	T	S (77%)	No

Danias & al. JACC 2004;44:1867–76

IRM et diabète ou syndrome métabolique

?

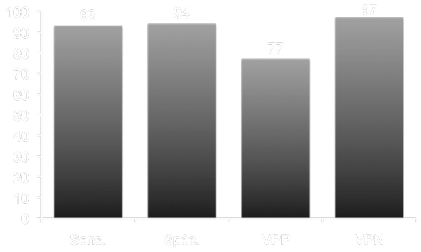
Coroscan : Performances diagnostiques

Author (Ref. #)	Patient Population	n	Age (yrs)	Heart Rate (beats/min)	Percent Excluded	Scanner	Analysis by Segment: Sensitivity Ae 50% Stenosis	Specificity	PPV	NPV
Hamon et al. (36)	Meta-analysis (28 studies):	1,292	NR	NR	4%	16-row	95	69	79	92
		695	NR	NR	2%	64-row	97	90	93	96
Vanhoenacker et al. (37)	Meta-analysis (54 studies):	357	61	61	NR	4-row	84	93	NR	NR
		704			NR	16-row	83	96	NR	NR
		345			NR	64-row	93	96	NR	NR
Wexelblat et al. (38)	Symptomatic patients with low, intermediate, or high probability	100	61 ± 11	68 ± 11	0	DSCT	95	95	75	99
Heuschmid et al. (39)	Unselected population with high prevalence of disease	51	64 ± 10	65 ± 14	19%	DSCT	96	87	61	99
Rogers et al. (40)	Low-intermediate probability	100	61	64	0	DSCT	92	97	68	99
Leber et al. (41)	Intermediate probability	90	58 ± 8	73	0	DSCT	96	98	81	99
Meijboom et al. (46)	High, intermediate, and low probability of CAD	254	NR	NR	0	64-row	88	94	54	99
Pundziute et al. (42)	Intermediate–high probability	103	60 ± 10	NR	0	64-row	85	99	90	98
Boyrak et al. (44)	Low-intermediate probability	100	58 ± 10			64-row	88	99		
Herzog et al. (45)	Low probability	55	67	64	0	64-row	82	97	69	99
Meijboom et al. (48)	ACS	104	59 ± 9	NR	0	64-row	92	91	60	99
Hausmann et al. (47)	Low, intermediate, and high probability	88	64 ± 9	63 ± 9	0	64-row	81	96	69	98
Pugliese et al. (48)	Low-intermediate probability	204	56 ± 10	57 ± 7	26%	4-row	57	91	60	90
			59 ± 12	56 ± 6	0	16-row (1st gen)	90	93	65	99
			59 ± 10	57 ± 5	0	16-row (2nd gen)	97	98	87	100
			59 ± 11	58 ± 7	0	64-row	99	96	80	100
Hoeneiter et al. (49)	Intermediate probability	129	62 ± 10	57 ± 7	0	16-row	93	87	46	99
		114				64-row	92	92	54	99

Gibbons & al. JACC 2009;53:54-70

Coroscan : Performances diagnostiques

- Méta-analyse, ≥ 64 barettes, 14 études, 2422 pts vs. coro



Gibbons & al. JACC 2009;53:54-70

Coroscan : Validation Pronostique

- 541 patients MPI + MSCT - MSCT interprétable : 96%
- Suivis 2 ans, End point : MACEs : Death + non fatal MI

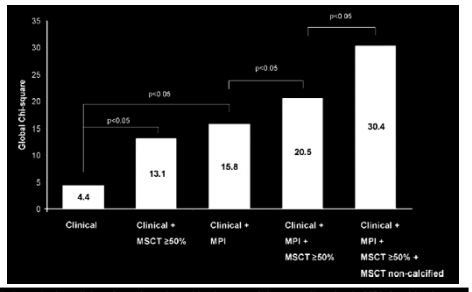
Werkhoven & al. J Am Coll Cardiol 2009;53: 623–32

Coroscan : Validation Pronostique

MSCT	
Atherosclerosis	362 (70%)
Significant CAD	158 (31%)
Patients with noncalcified plaques	130 (25%)
Patients with mixed plaques	204 (40%)
Patients with calcified plaques	270 (52%)
MPI	
SSS <4 (normal)	349 (67%)
SSS 4–7	104 (20%)
SSS 8–12	44 (9%)
SSS ≥13	20 (4%)
SDS 0–1	378 (73%)
SDS 2–3	72 (14%)
SDS ≥4	67 (13%)

Werkhoven & al. J Am Coll Cardiol 2009;53: 623–32

Coroscan : Validation Pronostique



MSCT is an independent predictor of events and provides incremental prognostic value to MPI. Combined anatomical and functional assessment may allow improved risk stratification.

Werkhoven & al. J Am Coll Cardiol 2009;53: 623–32

Coroscan et diabète ou syndrome métabolique

?

Conclusions : ischémie et syndrome métabolique

- Sur-risque cardiovasculaire
- Absence de recommandations
- Extrapolation des études sur les populations diabètiques de type 2
- Sélectionner des patients à haut risque
  - Atteinte macrovasculaire patente
  - Cumul de FRCV ± micro-albuminurie
- Utiliser les tests dont la valeur pronostique est validée dans la population diabétique
  - Epreuve d'effort conventionnelle
  - Scintigraphie myocardique de perfusion
  - Echographie de stress