

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI BOUMEDIENE, USTHB / ALGER  
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES



# **T H E S E**

Présentée pour l'obtention du grade de

## **DOCTEUR EN SCIENCES**

En Sciences Biologiques

Spécialité : **PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE ENDOCRINIENNE ET  
METABOLIQUE**

Par

**BENNACER Amira Fatma**

SUJET :

**EMERGENCE DE L'OBESITE ET DU DIABETE DE TYPE 2 DANS  
LA POPULATION ALGERIENNE:**

Impact du profil lipidique et le ratio des acides gras saturés/polyinsaturés

Soutenue publiquement, le 21 mars 2018 devant le jury composé de :

**Mme BARKA Zohra**, Professeur, à l'USTHB  
**Mr KOCEIR Elhadj-Ahmed**, Professeur, à l'USTHB  
**Mr OUDJIT Brahim**, Professeur, au HCA de Ain Nadjaa  
**Mme AZZOUZ Malha**, Professeur, au CHU Mustapha  
**Mme BOUCELMA Malika**, Professeur, au CHU Kouba  
**Mme OMARI Naima**, Professeur, à l'USTHB

Présidente  
Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse  
Examinatrice  
Examinatrice  
Examinatrice

*Il est habituel d'opposer la médecine traditionnelle et les médecines douces. Mais il existe une troisième voie, souvent et profondément efficace, représentée par une alimentation bien choisie.*

*Docteur Jean SEIGNALET  
L'ALIMENTATION OU LA TROISIEME MEDECINE  
Juin 2012 Guide (broché)*

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué sous la direction scientifique du Professeur **Elhadj-Ahmed KOCEIR**, Professeur en Nutrition et diététique dans les pathologies humaines à la Faculté des Sciences Biologiques de l'USTHB ; responsable de l'équipe de recherche en Bioénergétique et Métabolisme Intermédiaire. Je le remercie profondément d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir proposé un sujet d'actualité dans le domaine médical, particulièrement l'approche contemporaine de la pathogénie de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2 en relation avec le profil des acides gras. Je le remercie de m'avoir guidé tout le long de ma thèse, de m'avoir orienté dans l'interprétation de mes résultats, dans la rédaction du mémoire et la soumission de mon article publié dans les Annales de Biologie Clinique. Je le remercie aussi pour ses encouragements et sa bienveillance à mon égard qui m'ont permis de finaliser ce travail. Je voudrais qu'il trouve ici, l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A monsieur le Professeur **Brahim OUDJIT**, Professeur de Médecine, Chef de service en Diabétologie, du CHU « *Mohamed SeghirNekache* » de Ain naadja (ex. Hôpital central de l'armée). Je tiens à lui exprimer mes remerciements pour avoir accepté d'être mon co-directeur de thèse. Je le remercie de m'avoir accueillie dans son service et de m'avoir permis de réaliser ma recherche sur le patient diabétique. Son enthousiasme pour la recherche clinique et fondamentale dans le domaine du diabète, m'a été partagé plus d'une fois.

A madame le Professeur **ZohraBARKA**, Professeur de Physiologie nerveuse et d'écophysiologie. Chef de l'équipe de Neurobiologie à la FSB/USTHB. Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond respect et qu'il me soit permis de la remercier d'avoir bien voulu présider le jury de cette thèse.

A madame le professeur **Malika BOUCELMA**, Professeur de Médecine interne et chef service de Médecine interne au CHU de Kouba d'Alger. Je tiens vivement à lui exprimer mes plus vifs remerciements pour avoir accepté d'examiner le travail de cette thèse. Son grand intérêt pour la recherche biomédicale dans le domaine de l'hypertension artérielle, nous a été d'un grand apport dans le cadre des projets de recherche ANDRS.

A madame le Professeur **Malha AZZOUZ**, Professeur d'Endocrinologie-Diabétologie et chef service de Diabétologie au CHU de Mustapha d'Alger. Je voudrais qu'elle trouve ici tous mes remerciements d'avoir bien voulu examiner mon travail et de

faire partie du jury. Son enthousiasme pour la recherche fondamentale dans le domaine du diabète, nous a été partagé lors des congrès nationaux de la SAEM et SAD.

A madame le Professeur **Naima OMARI**, Professeur en histo-cytophysiologie à la FSB-USTHB et membre de l'équipe de Bioénergétique et Métabolisme Intermédiaire du LBPO - FSB/USTHB. Je voudrais lui exprimer ici mes sincères remerciements de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail.

Je tiens à remercier **tous les patients** qui ont contribué à cette étude, en n'hésitant à aucun moment à participer à ce projet.

Je remercie mes **camarades de la FSB et de ma promotion**. Je remercie spécialement, **SihemBerdja** pour son aide et ses encouragements, **Amina Benkherouf** pour avoir cru en moi et **HassibaBenbaibeche** de m'avoir sans cesse poussé à finaliser ce travail.

Je n'oublie pas de remercier profondément les êtres les plus chers de ma vie : **mon père et ma mère** qui sont et ont toujours été mes soutiens les plus fervents et ce depuis mon premier jour d'école, je n'y serai jamais arrivé sans eux. **Mon mari**, mon soutien indéfectible, pour toute son aide et son support le long de la préparation de ce doctorat. Et à **mon frère et ma sœur** qui m'ont beaucoup encouragé.

A toutes les personnes qui m'ont aidé et qui ont cru en moi.

# TABLE DES MATIERES

	page
Résumé en français	
ABREVIATIONS	
INDEX DES FIGURES	
INDEX DES TABLEAUX	
INTRODUCTION PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS .....	1
<b>I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>5</b>
<b>1. L'insuline.....</b>	<b>5</b>
1.1. Structure de l'hormone.....	5
1.2. Mode de sécrétion de l'insuline.....	5
1.3. Voies de signalisation de l'insuline.....	6
1.4. Implication de l'insuline dans le métabolisme.....	9
1.4.1. Action de l'insuline sur le transport du glucose.....	9
1.4.2. Action de l'insuline sur le métabolisme glucidique.....	9
1.4.3. Action de l'insuline sur le métabolisme lipidique.....	10
1.4.4. Autres actions de l'insuline.....	10
1.4.5. Actions de l'insuline sur le système cardiovasculaire.....	10
<b>2. L'insulinorésistance.....</b>	<b>11</b>
2.1. Résistance au niveau cellulaire.....	11
2.2. Résistance au niveau tissulaire : effets des acides gras sur l'insulinosécrétion.....	13
2.2.1. Effet des AGL à court terme.....	13
2.2.2. Effets des AGL à long terme.....	13
2.2.3. Résistance au niveau de l'organisme.....	14
<b>II. ACIDES GRAS ET LIPOPROTEINES.....</b>	<b>18</b>
<b>1. Graisses et acides gras alimentaires.....</b>	<b>18</b>
1.1. Les acides saturés.....	18
1.2. Les acides gras insaturés.....	19
1.2.1. Acides gras mono-insaturés.....	20
1.2.2. Acides gras polyinsaturés.....	20
<b>2. Propriétés des acides gras .....</b>	<b>22</b>
2.1. La $\beta$ Oxydation.....	22
2.1.1. Fonctions de la voie.....	22
2.1.2. Siege(s) de la voie.....	22
2.1.3. Les circonstances physiologiques d'activation de la $\beta$ -oxydation	23
2.1.4. Voies de la $\beta$ oxydation mitochondriale.....	23
2.1.5. Régulation de la $\beta$ oxydation.....	23
2.2. Synthèse de novo des acides gras.....	24
2.3. Métabolisme du LA et de l'ALA pour former des AGPI-LC.....	25
<b>3. Transport des graisses alimentaires.....</b>	<b>26</b>
3.1. Les lipoprotéines .....	26
3.1.1. Les chylomicrons (CM).....	27
3.1.2. Lipoprotéines de très faible densité (VLDL).....	27
3.1.3. Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL).....	27
3.1.4. Lipoprotéines de faible densité (LDL).....	28
3.1.5. Lipoprotéines de haute densité (HDL).....	28
3.1.6. Lipoprotéine(a) (Lp(a)).....	28
3.1.6.1. Description .....	28
3.1.6.2. Historique.....	29
3.1.6.3. Lp(a) et maladies cardiovasculaires.....	30

4. Résumé du métabolisme des lipoprotéines.....	30
4.1. La voie des lipides exogènes.....	30
4.2. La voie des lipides endogènes.....	30
4.3. Le transport inverse du cholestérol.....	33
4.4. La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP).....	33
4.5. Mécanisme de formation des particules LDL petites et denses.....	33
<b>III. SYNDROME CARDIOMETABOLIQUE.....</b>	<b>35</b>
1. Historique.....	35
2. Définitions du Syndrome cardiométabolique (SCM).....	37
2.1. Définition du SCM par l'Organisation Mondiale de la Santé.....	37
2.2. Définition du SCM par la NCEP-ATP III.....	38
2.3. Définition du SCM par l' <i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i> .....	39
2.4. Définition du SCM par l'A.A.C.E.....	39
2.5. Définition du SCM par l'American Heart Association (AHA).....	40
2.6. Définition du SCM par l' <i>International Diabetes Federation (IDF)</i> .....	40
2.7. Définition du SCM par la « <i>Québec Cardiovascular Study</i> ».....	41
2.8. Harmonisation de la définition du SCM.....	41
3. Epidémiologie du SCM.....	42
4. Les marqueurs du SCM .....	43
4.1. L'insulinorésistance.....	44
4.2. Les dyslipidémies.....	44
4.2.1. Dyslipidémie à LDL-cholesterol.....	44
4.2.2. Dyslipidémie à HDL- cholesterol.....	44
4.2.3. Dyslipidémie à TG.....	45
4.3. L'HTA.....	45
5. Tissu adipeux et SCM .....	45
5.1. Tissu adipeux viscéral et insulinorésistance.....	47
5.2. Tissu adipeux viscéral et Adipokines.....	47
5.3. Inflammation du tissu adipeux viscéral.....	48
6. Hygiène de vie et SCM.....	48
7. Traitement du SCM.....	50
7.1. L'alimentation.....	50
7.2. L'activité physique.....	50
<b>IV- DIABETE DE TYPE 2.....</b>	<b>51</b>
1. Définition.....	51
2- Circonstances de découverte d'un diabète d'un DT2.....	51
3. Epidémiologie.....	52
4. La pathogénie du DT2.....	52
4.1. L'hyperglycémie.....	53
4.2. Les modifications du métabolisme lipidique.....	53
4.3. Les modifications du métabolisme protidique.....	54
<b>V- L'HYPERTENSION ARTERIELLE .....</b>	<b>55</b>
1. Définition.....	55
2. Epidémiologie.....	55
3. L'HTA et le SCM.....	56
3.1. L'obésité viscérale.....	56

3.2. L'insulinorésistance.....	57
3.3. L'hyperactivité sympathique.....	57
3.4. Stress oxydatif et dysfonction endothéliale.....	58
3.5. Activation du SRAA.....	58
3.6. Facteurs inflammatoires.....	58
4. L'HTA et le DT2.....	59
<b>VI. LE REGIME MEDITERANEEN</b>	<b>61</b>
1. Définition .....	61
2. Historique .....	61
3. Etat actuel .....	62
4. Caractéristiques du régime méditerranéen.....	63
5. Régime méditerranéen et obésité.....	64
6. Régime méditerranéen et DT2.....	64
7. Régime méditerranéen et HTA.....	66
8. Régime méditerranéen et maladies cardiovasculaires.....	66
9. Evaluation de l'adhésion au régime méditerranéen.....	66
<b>VII. PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>69</b>
1. Protocole de l'étude.....	70
2. Fiches de renseignements .....	70
3. Dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire .....	71
4. Prélèvements sanguins et analyses.....	72
4.1. Glucose .....	72
4.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	72
4.3. Insuline.....	73
4.4. Triglycérides .....	73
4.5. Cholestérol total.....	74
4.6. Cholestérol-HDL .....	74
4.7. Calcul du cholestérol-LDL .....	75
4.8. Protéine C-Réactive ultra-sensible (CRP <sub>us</sub> ).....	75
4.9. Fibrinogène .....	75
4.10. Apolipoprotéine A1 (Apo A1) .....	75
4.11. Apolipoprotéine B <sub>100</sub> (Apo B <sub>100</sub> ) .....	76
4.12. Lipoprotéine Lp (a) .....	76
4.13. Homocystéine.....	76
4.14. Détermination des acides gras plasmatiques .....	77
5. Questionnaires utilisés /méthode de collecte des informations nutritionnelles.....	78
6. Logiciel NUTRISURVEY.....	79
7. Analyse statistique .....	79
<b>VIII. RESULTATS .....</b>	<b>81</b>

1. Profil des marqueurs du syndrome cardiometabolique.....	82
1.1. Statut anthropométrique .....	82
1.2. Intolérance au glucose .....	82
1.3. Insulinorésistance .....	83
1.4. Dyslipidémies .....	84
1.5. Pression artérielle et trouble cardiovasculaire.....	85
2. Profil inflammatoire .....	85
3. Profil athéro-thrombogène .....	86
4. Profil lipidique des acides gras .....	86
5. Résultats du questionnaire de fréquences .....	88
5.1. Adhésion au régime méditerranéen.....	88
5.2- Evaluation des apports lipidiques .....	89
<b>DISCUSSION GENERALE.....</b>	<b>92</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>107</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>109</b>
<b>LISTE DES TRAVAUX PRESENTES A L'APPUI DE CETTE THESE</b>	
<b>ANNEXES</b>	

## **ABBREVIATIONS**

**AACE:** American Association of Clinical Endocrinologists.  
**AGNE :** Acides Gras Non Estérifiés ou libres.  
**AG :** Acides gras.  
**AGS:** Acides gras saturés.  
**AGMI :** Acides gras mono insaturés.  
**AGPI :** Acides gras polyinsaturés.  
**ADN:** Acide désoxyribonucléique.  
**ADP:** AdenosineDiPhosphate.  
**AGEs:**Advanced Glycation End Products.  
**AGL :** Acides Gras Libres ou non estérifiés.  
**ATP:** AdenosineTriPhosphate.  
**CML :** Cellules Musculaires Lisses.  
**CRPus :** Protéine C réactive ultra sensible.  
**DHA:** Acide DocosaHexaénoïque.  
**DPP-IV :** DiPeptidyl-Peptidase-IV.  
**DT2 :** Diabète sucré de Type 2.  
**DG :** Diglycerides  
**EGIR:** European Group for the Study of Insulin Resistance.  
**ELISA :** Enzyme-LinkedImmunoSorbent Assay.  
**EPA:** AcideEicosaPentaénoïque.  
**ESH/ESC:**European Society of Hypertension / European Society of Cardiology.  
**ET:**Endothéline.  
**FPIA :** Fluorescence PolarizationImmunoassay.  
**FRCV :** Facteurs de Risque CardioVasculaires.  
**G6Pase :** Glucose 6-Phosphatase.  
**GGT :** Gama-Glutamyl Transférase.  
**GIP :**Glucose-dependentInsulintropic Polypeptide.  
**GLP-1 :** Glucagon-Like Peptide-1.  
**GLUT :** Glucose Transporter.  
**GNG:**Gluconéogenèse.  
**Grb2:** Growth factor Receptor-Bound protein 2.  
**HbA1c:** HémoglobineGlycosylée.  
**Hcy:**Homocystéine.  
**HDL:**Hight Density Lipoproteine.  
**HK:** hexokinase  
**HOMA:** Homeostasis Model Assessment.  
**HTA:** Hypertension Artérielle.  
**HSD1:** 11 $\beta$ -Hydroxystéroïde Déshydrogénase de Type 1.  
**HSD1:** 11 $\beta$ -Hydroxystéroïde Déshydrogénase de Type 1.  
**HTA:** Hypertension Artérielle.  
**IDF :** International DiabetesFederation.

**IL** : Interleukine.  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle.  
**INSP** : Institut National de Santé Publique.  
**IRMA** : ImmunoRadiometric Assay ou méthode immunoradiométrique.  
**IRS**: Insulin Receptor Substrat.  
**LDH**: Lactico-Déshydrogénase.  
**LDL**: Low Density Lipoproteine.  
**LO**: Lipoxygénases.  
**LPL**: Lipoprotéine-Lipase.  
**MG**: monoglycerides  
**MAPK**: Mitogen Activated Phosphorylated kinases.  
**MCV** : Maladies Cardio-Vasculaires.  
**MEIA** : Microparticle Enzyme Immunoassay.  
**MGC**: Masse Grasse Corporelle.  
**MicroAlb** : Microalbuminurie.  
**MONW**: Metabolically Obese Normal-Weight.  
**NADH**: Nicotinamide Adenine Dinucléotide.  
**NCEP**: National Cholesterol Educational Programme – Adult treatment III.  
**NO**: Monoxyde d'azote.  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.  
**PA** : Pression Artérielle.  
**PAD** : Pression Artérielle Diastolique.  
**PAIF-1**: Plasminogen-Activator Inhibitor Factor 1.  
**PAL**: Phosphatase Alcaline.  
**PAS** : Pression Artérielle Systolique.  
**PDK1/2** : Phosphatidylinositol-Dependent Kinase.  
**PEPCK** : Phosphoénolpyruvate Carboxykinase.  
**PFK** : pyruvate-fructo-kinase  
**PHG** : Production Hépatique de Glucose.  
**PIP3**: Phosphatidyl Inositol 3, 4, 5-Triphosphate.  
**PKB**: Protéine kinase B.  
**PPAR**: Peroxisome Proliferator Activated Receptors.  
**PDH** : La pyruvate déshydrogénase  
**RAGE**: Receptor for Advanced Glycation Endproducts.  
**RIA** : Radioimmunoassay ou Dosage Radio-Immunologique.  
**RTH** : Rapport tour de Taille / tour de Hanche.  
**SAHA** : Société Algérienne d'Hypertension Artérielle.  
**SCM** : Syndrome Cardio-Métabolique.  
**SGLT** : Sodium Glucose Transporter.  
**SHP2** : SH2 domain protéin tyrosine phosphatase-2.  
**SKK**: Système Kallicréine-Kinine.  
**SRAA**: Système Rénine Angiotensine Aldostérone.  
**TG**: TriGlycérides.  
**TINIA**: Turbidimetric Inhibition ImmunoAssay.

**TNF $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor Alpha.

**TT**: Tour de Taille.

**TZD**: Thiazolidinediones.

**UKPDS**: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

**VLDL**: Very Low Density Lipoprotein.

**IRS** : *insulinreceptorsubstrate*

**ScAbd** : les adipocytes sous cutanés abdominaux

**PH (domaine d'homologie avec la pleckstrine)**

**PTB** (*phosphotyrosine binding*)

**SH2** (*srchomology 2*)

**PI3** la phosphatidyl-inositol 3 kinase

**Grb2** (*growth factor receptor-boundprotein 2*)

**SHP2** : la phosphotyrosine phosphatase

## **Index des Figures**

**Figure 1 : La liaison de l'insuline à son récepteur (Robert et al,2002)**

**Figure 2 : Voies de signalisation de l'insuline (Capeau, 2005)**

**Figure 3 : Physiologie de la signalisation de l'insuline dans le SCM (Rask-Madsen et Kahn, 2012)**

**Figure 4 : Effets cytotoxiques des acides gras sur la cellule  $\beta$  du pancréas endocrine (modifié) (Girard, 2003).**

**Figure 5 : Glycorégulation : *Rôle du Cycle glucose / acide gras* dans la physiopathologie du DT2 (Randle, 1963).**

**Figure 6 : Schéma simplifié de la  $\beta$  oxydation des acides gras (Lopaschuk et al, 2010)**

**Figure 7: Voies métaboliques de conversion des acides linoléique et alpha linoléique alimentaires en leurs acides gras polyinsaturés à longue chaîne (Blondeau et Schneider, 2006).**

**Figure 8 : Représentation de la lipoprotéine (a) avec ses composants protéiques (Descamps, 2015).**

**Figure 9 : La voie des lipides exogènes (Adaptée de Gagné et Gaudet, 1997).**

**Figure 10 : La voie des lipides endogènes (Adaptée de Gagné et Gaudet,1997).**

**Figure 11 : Transport inverse du cholestérol (Adaptée de Gagné et Gaudet,1997).**

**Figure 12 : Mécanismes dans le développement de l'HTA au cours du SCM(Yanai et al., 2008).**

**Figure 13 : Implication du système nerveux sympathique (SNS) et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans l'hypertension artérielle du patient diabétique de type 2 (Scheen et al,2012).**

**Figure 14 : la pyramide du régime méditerranéen (Willet et al,1995)**

## **Index des tableaux**

**Tableau I: Acides gras saturés courants dans les graisses et les huiles alimentaires (FAO,2008).**

**Tableau II : Sélection d'acides gras mono-insaturés cis courants dans les graisses et les huiles (FAO,2008).**

**Tableau III : Critères du syndrome SCM selon l'OMS, la NCEP-ATPIII, l'EGIR, l'IDF et l'ESC/ESH.**

**Tableau IV : Définition du SCM selon l'OMS.**

**Tableau V: Critères de diagnostique du syndrome SCM selon la définition du NCEPATP-III.**

**Tableau VI : Critères de diagnostic du SCM selon la définition de l'EGIR.**

**Tableau VII : Critères de diagnostic du syndrome SCM selon la définition de l'AACE.**

**Tableau VIII : Critères de diagnostic du syndrome SCM selon la définition de l'AHA.**

**Tableau IX: Critères de diagnostic du syndrome SCM selon la définition de l'IDF.**

**Tableau X : Valeurs du tour de taille par rapport à l'origine ethnique.**

**Tableau XI : Critères diagnostiques du syndrome SCM selon la définition harmonisée de l'OMS.**

**Tableau XII : Tour de taille selon le continent et les définitions du syndrome SCM.**

**Tableau XIII : Critères pour le diagnostic du diabète selon l'*American Diabetes Association*.**

**Tableau XIII bis : critères de dépistage du diabète préconisé par l'A.D.A ('American Diabetes Association) et l'A.N.A.E.S (Association Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) (Busch-Brafin et Pinget,2001).**

**Tableau XIV : Classification de l'hypertension artérielle selon l'Organisation Mondiale de la Santé.**

**Tableau XV : Répartition des sujets de l'étude selon leur statut anthropométrique, Age et sexe.**

**Tableau XVI : Caractérisation métabolique, cardiovasculaire et inflammatoire des groupes de diabétiques avec ou sans hypertension artérielle.**

**Tableau XVII : Profil des biomarqueurs athéro-thrombogènes dans les groupes de diabétiques avec ou sans hypertension artérielle.**

**Tableau XVIII : Profil sérique des acides gras saturés et insaturés dans les groupes de diabétiques avec ou sans hypertension artérielle.**

**Tableau XIX : scores d'adhésion au RMed chez les sujets de l'étude.**

**Tableau XX : apports des différentes classes de lipides chez les sujets de l'étude.**



# **INTRODUCTION**

## **PROBLEMATIQUE & OBJECTIFS**

Les travaux qui font l'objet de cette présente thèse ont été effectués au sein de l'équipe de BIOENERGETIQUE ET METABOLISME INTERMEDIAIRE (BMI), Laboratoire de Biologie et Physiologie des Organismes, faculté des Sciences Biologiques, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene d'Alger. Cette recherche a été réalisée sous la direction scientifique du Pr EA. KOCEIR, chef d'équipe BMI, en étroite collaboration avec le Pr B. OUDJIT, chef de service de Diabétologie à l'hôpital Mohamed Seghir Nekkache, ex.Hopital Central de l'Armée (HCA).

### **1. Problématique et objectifs**

#### **1.1. Problématique**

Le déséquilibre entre acides gras saturés (AGS), mono insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) dans la ration alimentaire a été associé, dans plusieurs études épidémiologiques, aux maladies non transmissibles et aux pathologies cardiovasculaires, telles que le diabète de type 2 (DT2) et l'hypertension artérielle (HTA) (**Popkin, 2009**). La nature de la composition alimentaire en lipides a été également corrélée au développement d'un syndrome cardiometabolique, reconnu comme cause majeure du DT2 et de l'HTA, incluant dyslipidémies, obésité viscérale, troubles tensionnels et intolérance au glucose (**Lottenberg et al, 2012**). La relation entre régime alimentaire, nature des lipides qui le compose et maladies cardiovasculaires a été la plus décrite (**Siri-Tarino et Krauss, 2016**). Plusieurs méta-analyses récentes basées sur de grandes études d'essais cliniques ont montré que le facteur alimentaire est la première cause du DT2 et HTA, voire même d'autres pathologies chroniques, telles que les maladies rénales, les stéatoses hépatiques et les pathologies cancéreuses (**Fardet etBoirie, 2013**). Il a été rapporté également que le facteur lipidique dans la ration alimentaire influence le profil lipidique sérique, en particulier les acides gras libres, les triglycérides et les fractions lipoprotéiques du cholestérol (**Raatz et al, 2001**), incriminé comme lien de causalité dans le DT2 et des pathologies cardiaques (**Micha et Mozaffarian, 2010**). Ce sont les ratios acide alpha linoléique (C18:3 ;  $\omega$ -3) /acide linoléique (C18:2 ;  $\omega$ -6) et AGPI- Docosahexaénoïque(DHA) oméga 3 (C22:6 ;  $\omega$ -3) / Eicosapentaénoïque (EPA) oméga 3 (C20:5 ;  $\omega$ -3) qui ont été les plus étudiés pour leur effets vasculaires bénéfiques chez le sujet diabétique comme traitement curatif de première intention ou comme facteur préventif au développement d'une athérosclérose (**Steffen et al, 2015**). En revanche, la consommation abusive d'acides gras saturés est reconnue comme facteur prédictif du risque cardiovasculaire par atteinte coronaire (**Williams et Salter, 2016**). Dans l'alimentation les AGS sont représentés par les acides laurique (C12:0), myristique (C14:0) et palmitique (C16:0). Ils ont un effet hypercholestérolémiant par diminution de la densité des récepteurs à LDL, ce qui conduit à une diminution de l'épuration du cholestérol plasmatique (**Nicolosi,Rogers, 1997**), contribue à la progression des plaques athéromateuses coronariennes (**Hodgson et al, 1996**). Ces différents événements favoriseraient les développements de thromboses. De même, une

élévation de l'acide myristique (C14:0) est corrélée à une insulino-résistance musculaire (Lovejoy, 2001). A l'opposé, les AGPI- $\omega$ -3, EPA et DHA, ont des effets hypotriglycéridémisants par inhibition de la synthèse hépatique des lipoprotéines VLDL, ils augmentent le HDLc (effet DHA) et diminuent la cholestérolémie via l'augmentation de synthèse de l'apolipoprotéine A1 (effet EPA) (Grimsgaard et al, 1997). En outre, les AGPI- $\omega$ -3 en s'incorporant aux membranes des hématies, modulent l'hypertension artérielle (Colussi et al, 2015).

## **1.2. Objectifs**

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux circonstances endogènes et exogènes pouvant expliquer l'apparition de l'HTA chez un sujet DT2 et ceci en prenant en considération tous les mécanismes physiopathologiques sous-jacents entre autre le syndrome cardiométabolique (SCM), l'insulino-résistance (IR), les dyslipidémies, les troubles circulatoires, l'état inflammatoire et l'état athéro-thrombogène.

Dans le contexte de cette étude, nous nous sommes attachés à rechercher si les rapports AGS /AGPI (Acides gras saturés AGS et acides gras insaturés AGPI) peuvent être associés aux facteurs du syndrome cardiométabolique et éventuellement aux biomarqueurs athéro-thrombogènes et à la lipoprotéine (a) comme facteur d'évolution d'une pathologie métabolique (DT2) vers une pathologie cardiovasculaire (HTA). Cette double relation est très peu décrite dans la littérature, ce qui nous a motivé à étudier cet aspect nutritionnel dans un cadre de biologie clinique.

# **RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

# **I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES**

## **1. L'insuline**

### **1.1. Structure de l'hormone**

L'insuline, seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, est essentielle à la survie de l'individu (**Cook et Taborsky, 1996**). Elle est synthétisée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas sous la forme d'un précurseur, la proinsuline (se composant d'une seule chaîne de 86 acides aminés, contenant 3 ponts disulfures et les chaînes A et B de la molécule d'insuline connectées à un segment de 35 acides aminés), qui est ensuite transportée dans l'appareil de Golgi où un système enzymatique complexe génère l'insuline et le peptide C. La proinsuline est convertie en insuline et peptide C par processus de clivage grâce à l'action de deux endoprotéases.

A la fin, les granules de sécrétion matures contiendront de l'insuline et du peptide C en quantité équimolaires plus 2 à 6% de proinsuline (**Orci, 1985 ; Karam, 1997 ; Bataille, 2002**).

### **1.2. Mode de sécrétion de l'insuline**

Les effets de l'insuline sur le métabolisme cellulaire ne peuvent s'observer que si le récepteur à l'hormone reste intact et bien enchâssé dans la membrane plasmique, vu qu'il possède deux domaines extra et intracellulaire. Dans la cellule  $\beta$ , suite à l'hyperglycémie, le glucose est hydrolysé en glucose 6P sous l'action de la glucokinase puis continue sa dégradation totale dans le cycle de Krebs, la formation d'ATP fait augmenter le potentiel phosphate cytoplasmique (ATP/ADP). Ce dernier entraîne la fermeture des canaux potassiques, lorsque le potentiel de membrane atteint un certain seuil, les canaux calciques dépendants du voltage s'ouvrent, permettant une entrée intermittente de calcium. Les oscillations de la concentration cytoplasmique de calcium qui en résultent déclenchent des oscillations synchrones de la sécrétion d'insuline (**Jonas et al, 1995**).

Chez l'individu sain, l'insulinémie basale est comprise entre 3 et 15 mUI/L. La pulsatilité basale de l'insuline se fait toutes les 10 minutes dans la veine porte. Sous l'effet de l'hyperglycémie, la sécrétion d'insuline est biphasique : le premier pic est rapide (1min) et moins important, il correspond à la réserve insulinaire et le second, d'amplitude plus élevée et de sécrétion tardive (10 min) correspond à la synthèse *de novo* d'insuline à partir de la proinsuline. Il est important de souligner que le premier pic d'insuline n'est pas retrouvé chez le diabétique de type 2 à sa découverte. La sécrétion d'insuline par le glucose est soumise à une relation dose-effet jusqu'à un certain seuil. La réponse de la sécrétion d'insuline est observée à des concentrations physiologiques de la glycémie et ne peut augmenter continuellement.

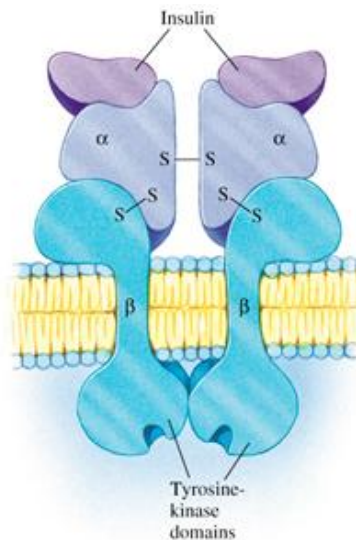
La courbe de l'insulinosécrétion est d'allure sigmoïde. Il est enregistré 0,9 à 1,08 g/l pour 12 UI/l ; 1,62 à 1,98 g/l pour 20UI/l et 3,60 g/l de glucose pour 35 UI/l.

Devant des situations chroniques d'hyperglycémie, la cellule  $\beta$  est exposée à perdre son adaptation à des concentrations encore plus élevées et le glucose devient à long terme toxique (glucotoxicité), ce qui est observé d'ailleurs dans le diabète de type 2. Chez le sujet normal, l'injection de 20 g de glucose donnée en intraveineux stimule l'insulinosécrétion après 3 min (**Chen et Porte, 1976**).

Néanmoins, il a été rapporté que le pancréas peut s'adapter aux fortes hyperglycémies, situation variable d'un individu à l'autre. Il a été suggéré l'existence d'une population hétérogène de cellules  $\beta$ , celles à forte et faible sécrétion. Selon le nombre de cellules  $\beta$  à forte sécrétion, l'organisme peut se maintenir longtemps adapté aux hyperglycémies ou alors basculer dans le diabète de type 2 (**Portha et al, 1991**). Une fois l'internalisation de l'insuline terminée, l'hormone est très vite dégradée selon une cinétique michaelienne ( $K_m$  voisin de 0,3  $\mu M$ ). La dégradation de l'insuline se fait selon deux mécanismes : (i) rupture des ponts disulfures par la glutathion-insuline transhydrogénase avec protéolyse des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ . (ii) dégradation totale de l'insuline par des protéases spécifiques dites "insulinases" (**Mikines et al, 1988**).

### **1.3. Voies de signalisation de l'insuline**

L'insuline favorise un grand nombre de réponses métaboliques et mitogéniques passant par un réseau de voies métaboliques hautement coordonnées. L'insuline se lie à un récepteur spécifique de type tyrosine kinase situé à la surface de toutes les cellules et composé de deux sous-unités alpha (~135 kDa) et de deux sous-unités beta (~95 kDa), le tout lié par des ponts disulfures et formant un hétérodimère (**Figure 1**) (**Zierath et Kawano,2003 ;Baudler et al,2003 ; Capeau,2003**). Le récepteur à l'insuline est surtout exprimé dans les cellules du tissu adipeux, des muscles squelettiques et dans le foie. Il est aussi largement exprimé dans d'autres tissus du corps dont le pancréas, le système nerveux central, le rein et les cellules lymphatiques (**Capeau,2003**). Dans les cellules vasculaires, l'action de l'insuline est initiée par sa liaison avec la sous-unité alpha extracellulaire de son récepteur (**Baudler et al,2003**). Cette liaison permet un rapprochement des deux sous-unités bêta transmembranaires permettant l'activation du récepteur par son autophosphorylation sur les résidus tyrosines par l'ATP, ce qui à son tour déclenche une suite de phosphorylations de plusieurs substrats intracellulaires et enzymes cytosoliques, comme les substrats du récepteur de l'insuline (IRS-1 à IRS-2), Shc, phosphatidylinositol-3 (PI 3) kinase et GRB-2 (growth factor receptor-bound protein 2) (**Baudler et al,2003 ; Capeau,2003 ;Zecchin et al,2003**).



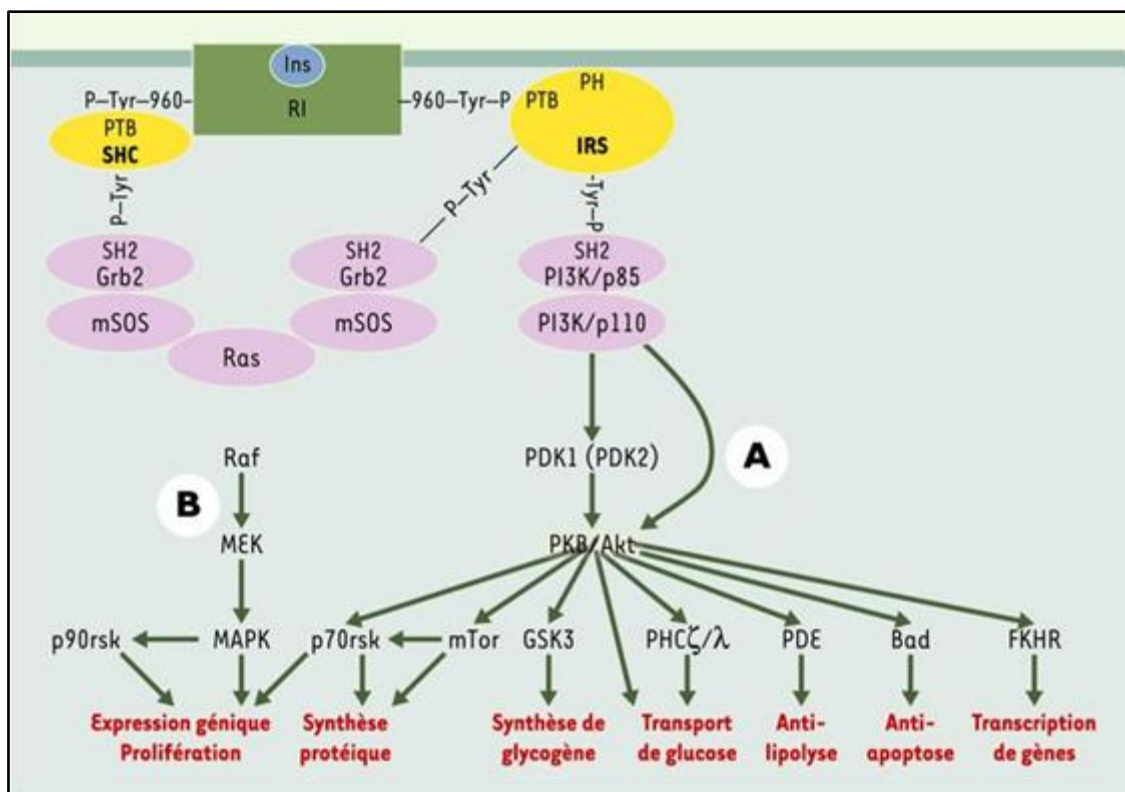
**Figure 1 : La liaison de l'insuline à son récepteur (Robert et al,2002)**

Les protéines IRS (*insulin receptor substrate*) (**en jaune, figure 4**) se positionnent au niveau de la face cytosolique de la membrane plasmique par leur domaine PH (domaine d'homologie avec la pleckstrine) qui reconnaît probablement des phospholipides membranaires. Elles positionnent ainsi leur domaine PTB (*phosphotyrosine binding*), adjacent au domaine PH, en face de la tyrosine 960 du récepteur de l'insuline (RI) (**en vert, figure 2**), et se fixent au RI sur la tyrosine 960 phosphorylée par l'intermédiaire de leur domaine PTB (**Figure 2**). IRS2 va en outre interagir avec le domaine tyrosine-kinase du RI. La moitié carboxy-terminale des protéines IRS se trouve alors à proximité du domaine tyrosine kinase du récepteur, qui phosphoryle des résidus tyrosines spécifiques sur les IRS (**Capeau,2003**). Les protéines IRS ainsi phosphorylées sont à leur tour reconnues par les domaines SH2 (*src homology 2*) de protéines relais (**en violet, figure 2**), les principales étant la sous-unité régulatrice de la phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase, les protéines adaptatrices Grb2 (*growth factor receptor-bound protein 2*) et CrkII, la tyrosine-kinase Fyn et la phosphotyrosine phosphatase SHP2 (*SH2 domain protein tyrosine phosphatase-2*).

A. La PI3 kinase est l'une des protéines importantes activées par cette liaison des IRS1 et 2; elle phosphoryle en position 3 les phosphoinositides membranaires, créant ainsi des sites de reconnaissance pour d'autres kinases cellulaires telles que la protéine kinase B (PKB)/Akt ou la PDK1/2 (*3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1/2*). La PKB activée par phosphorylation va à son tour phosphoryler et activer d'autres relais intracellulaires impliqués en priorité dans les effets métaboliques de l'hormone (**Capeau,2003**). La phosphorylation de la glycogène synthase 3 kinase (GSK3)- $\beta$  favorise la synthèse de glycogène. Celle de la kinase p70<sup>rsk</sup> et du facteur 4E-BP1 (*4E binding protein 1*), via la kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*), participe à l'action de l'insuline sur la synthèse protéique en augmentant le niveau général de traduction. La voie PI3 kinase/PKB intervient également dans le contrôle négatif de l'expression génique: en phosphorylant les facteurs de transcription de la famille Forkhead, tels que FKHR, elle permet leur rétention dans le cytosol et les empêche d'activer, au niveau nucléaire, leurs gènes cibles tels que celui de l'enzyme clé de la néoglucogenèse, la

phosphoénolpyruvate carboxykinase. Toujours par la voie PKB, l'insuline exerce un effet anti-apoptotique en phosphorylant et inhibant le facteur pro-apoptotique Bad (**Le Roith et Zick,2001 ;White,2002**).

**B.** Au départ du récepteur de l'insuline, deux voies aboutissent à l'activation de la voie MAP kinase: *via* les protéines IRS, la liaison de l'adaptateur Grb2 sur des phosphotyrosines spécifiques permet d'activer le facteur d'échange nucléotidique SOS (*son of sevenless*) qui active la petite protéine G Ras dans la membrane plasmique en stimulant l'échange du GDP contre le GTP. Ras active la kinase Raf, qui phosphoryle alors et active la MAP kinase kinase (MEK) responsable de l'activation par phosphorylation des deux MAP kinases, ERK1 et 2 (*extracellular signal-regulated kinase*). Celles-ci vont activer la kinase p90<sup>rsk</sup> impliquée dans la synthèse protéique et vont entrer dans le noyau afin de phosphoryler et activer des facteurs de transcription tels que p62<sup>TCF</sup> impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Une deuxième possibilité de mise en route de la voie MAP kinase (**à gauche sur la figure 4**) part du récepteur de l'insuline qui recrute sur la tyrosine 960 les protéines adaptatrices de la famille SHC (*src homologous and collagen protein*) (**en jaune, figure 2**), elles-mêmes reconnues par la protéine Grb2 activant la voie Ras.



**Figure 2 : Voies de signalisation de l'insuline (Capeau, 2003)**

IRS : substrats du récepteur de l'insuline, PH (domaine d'homologie avec la pleckstrine),PTB (*phosphotyrosine binding*),SH2 (*src homology 2*),PI3 (la phosphatidyl-inositol 3 kinase)Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) , SHP2 (phosphotyrosine phosphatase), (PKB)/Akt (protéine kinase B) ou la PDK1/2 (*3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1/2*),ERK1 et 2 (*extracellular signal-regulated kinase*).

## **1.4. Implication de l'insuline dans le métabolisme**

### **1.4.1. Action de l'insuline sur le transport du glucose**

Les transporteurs du glucose GLUT4 ont un rôle central dans le contrôle de l'homéostasie glucidique. Leur translocation dépend en effet largement du rôle de l'insuline, bien que d'autres « pools » de GLUT 4 puissent être mobilisés par l'exercice musculaire (**Pereira, 2004 ; Henri,2011**).

Dans le cytoplasme, les vésicules contenant les GLUT4 sont maintenues dans la région périnucléaire par des protéines d'ancrage de type TUG (Tether containing a UBX domain for GLUT4) (**Bogan, 2003 ; Henri,2011**). Dans les tissus insulino-sensibles (muscle squelettique, foie et tissu adipeux), l'insuline permet le recrutement dose-dépendant des GLUT4 d'un pool intracellulaire vers la membrane plasmique. En condition basale, les GLUT1 assurent le transport du glucose nécessaire au fonctionnement cellulaire, 90 % des GLUT4 se trouvant dans le cytoplasme. En réponse à l'insuline, les transporteurs GLUT4 sont recrutés et leur nombre à la surface de la membrane plasmique est augmenté. Selon une étude réalisée sur des biopsies de muscle squelettique humain, sous insuline, 42% des GLUT4 sont présents dans la membrane plasmique contre 13% en condition basale. L'insuline permet également la translocation plus importante de GLUT 12 vers la membrane plasmique. Le nombre de GLUT1 présents dans la membrane plasmique est quant à lui inchangé sous l'action de l'insuline (**Stuart, 2009**). Deux voies de signalisation à l'insuline entrent en jeu dans la translocation des GLUT4 vers la membrane plasmique : la première permet la levée du signal qui maintient les vésicules au niveau de leur site de rétention cytoplasmique et la seconde permet la migration des vésicules le long des microfilaments d'actine F, polymérisés en réponse à l'insuline. Le ciblage vers la membrane plasmique implique l'intervention du système de reconnaissance vésicule/membrane de type v-SNARE/t-SNARE. Le recyclage permanent des GLUT4 se fait par internalisation dans des vésicules à manteau de clathrine. Les GLUT4 sont ensuite redirigés vers leur compartiment de stockage (**Ishiki et Klip, 2005 ; Henri,2011**).

### **1.4.2. Action de l'insuline sur le métabolisme glucidique**

Le rôle de l'insuline sur le métabolisme du glucose s'exerce principalement dans le foie et le muscle squelettique. Dans le foie, elle stimule l'utilisation et le stockage du glucose sous forme de lipides et de glycogène. Dans les hépatocytes, l'insuline bloque la production et le relargage de glucose en inhibant l'expression d'enzymes intervenant dans la néoglucogenèse et la glycogénolyse en agissant directement sur son récepteur hépatique ou indirectement en diminuant la quantité d'acides gras libres dans la veine porte. Elle permet également l'augmentation de la lipogenèse à partir du glucose ainsi que la synthèse de glycogène par activation de la glycogène synthase. L'action de l'insuline sur le foie est précoce et est totale après deux heures. Dans le muscle squelettique, l'insuline augmente l'expression de l'hexokinase II ce qui augmente la phosphorylation du glucose et diminue ainsi la quantité de

glucose libre intracellulaire, la concentration en glucose étant une étape limitante du transport du glucose. L'insuline stimule également la synthèse de glycogène (**Saltiel, 2001**).

#### **1.4.3. Action de l'insuline sur le métabolisme lipidique**

L'insuline agit sur le stockage, la mobilisation et l'utilisation des acides gras en activant la lipogenèse et en stimulant l'expression des enzymes de synthèse de lipides. Elle stimule la captation des acides gras libres plasmatiques dans le muscle squelettique, le cœur et le foie. Dans les adipocytes, elle contrôle la sécrétion de la lipoprotéine lipase, qui active dans le sang la dégradation des triglycérides (TG) en acides gras et en glycérol (**Saltiel, 2001 ; Henri,2011**).

#### **1.4.4. Autres actions de l'insuline**

En plus de ses actions sur le métabolisme lipidique et glucidique, l'insuline intervient dans le métabolisme des acides aminés : elle augmente la captation intracellulaire des acides aminés et la synthèse protéique en stimulant la transcription et la traduction via la stimulation de la PI3K (**Proud, 2006**).

#### **1.4.5. Actions de l'insuline sur le système cardiovasculaire**

L'insuline exerce une action sur la vasocontractilité. L'action vasodilatatrice de l'insuline est médiée par la voie de signalisation de la PI3K, qui régule l'expression de l'eNOS (Endothelial nitric oxide synthase) dans l'endothélium vasculaire. Des doses supraphysiologiques d'insuline (par exemple lors d'un clamp eulycémique hyperinsulinémique) modulent la vasodilatation dans le muscle squelettique en agissant sur la synthèse de NO. Par ailleurs, l'insuline diminue la contractilité des cellules musculaires lisses en régulant la concentration en calcium cytosolique. Inversement, l'insuline intervient dans la vasoconstriction des vaisseaux périphériques en stimulant l'activité du système nerveux sympathique (**Muniyappa, 2007**). Une augmentation du recrutement des capillaires dans le muscle squelettique a été observée expérimentalement. Chez l'homme, une augmentation du volume microvasculaire de l'ordre de 45 % a ainsi été mise en évidence, suite à l'action de l'insuline sécrétée après un repas. Ce recrutement n'était pas associé à une augmentation du débit sanguin dans le muscle aux concentrations physiologiques (**Vincent, 2006**). Expérimentalement, il a été montré que l'insuline pouvait avoir un rôle stimulateur de l'expression de molécules d'adhésion telles que VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) via la voie de la MAPK. La voie de la PI3K inhibe ce phénomène. En conditions physiologiques, l'équilibre entre la voie de la MAPK et la voie de la PI3K ne permet pas à l'insuline de provoquer l'augmentation de ces molécules d'adhésion. L'insuline a également une action stimulante sur la contractilité cardiaque : l'augmentation de l'entrée du calcium

dans des cardiomyocytes humains en réponse à l'insuline permet en effet d'observer une augmentation de la contraction de ces cellules (**Muniyappa, 2007; Henri,2011**).

## **2. L'insulinorésistance**

La résistance à l'insuline est une anomalie métabolique fréquente. En effet, elle est modérément retrouvée dans plusieurs situations physiologiques : la puberté, la grossesse et chez la personne âgée. Elle est également retrouvée à un niveau plus important dans de nombreuses situations pathologiques : cirrhose hépatique, hypertension artérielle, syndrome des ovaires polykystiques et DT2 (**Reaven, 1988**).

La résistance à l'insuline se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'hormone en présence d'une concentration normale d'insuline ou comme une réponse normale au prix d'une insulinémie élevée. En effet, tant que la sécrétion bêta pancréatique est suffisante pour contrer la résistance à l'insuline, la glycémie reste normale ou modérément élevée (**Bastard, 2001 ; Kadowaki et al., 2006 ; Terauchi et al., 2007** ).

L'insulinorésistance (IR) étant au premier plan du SCM, elle est considérée comme l'altération centrale responsable, non seulement des troubles de la tolérance au glucose, mais également des autres anomalies métaboliques (**Bastard, 2001 ; Lacroix, 2004**).

L'OMS l'a codifié sous la nomenclature : ICD9 Code 277.7.

### **2.1. Résistance au niveau cellulaire**

Dans la cellule, la résistance à l'insuline peut toucher chacune des étapes (**Scheen et al.,1996; Kahn, 1999**). Cela peut se passer au niveau des étapes avant la liaison de l'insuline à son récepteur, au niveau de la liaison, ou bien dans des étapes distales de transduction du signal (**Scheen, 2001 ; Bastard et al.,2001**).

- **Etape pré-récepteur** : certains auteurs suggèrent qu'il existerait un ralentissement du passage de l'insuline à travers l'endothélium capillaire (car l'insuline diffuse du compartiment plasmatique vers le milieu interstitiel pour atteindre son récepteur) et que cela constituerait une étape limitante participant à l'insulinorésistance (**Bergman, 1992 ; Scheen, 2001**).

- **Etape récepteur** : Il a été décrit, dans de rares cas (acanthosis nigricans, léprechaunisme), une mutation du récepteur de l'insuline, celle-ci conduit à une résistance massive à l'action de l'hormone et à des besoins considérables en celle-ci (**Scheen, 2001**).

Chez le sujet insulinorésistant non diabétique, une diminution du nombre de récepteurs à la surface membranaire a, également, été mise en évidence. Cette anomalie résulte d'une

régulation négative dite "down-regulation" secondaire à l'hyperinsulinisme, ce qui a pour effet de diminuer la sensibilité à l'hormone (**Kahn,1978**).

Dans le DT2, l'anomalie principale touchant le récepteur proprement dit réside dans une anomalie fonctionnelle de ce dernier liée à un déficit de l'activation de la tyrosine kinase, enzyme-clé initiant la cascade des événements post-récepteurs (**Combettes-souverain et al,1998**).

**- Etape post-récepteur :** Les étapes post-liaison sont régulées et spécifiques à l'insuline. Plusieurs anomalies ont été décrites, elles peuvent intervenir à différents stades. Elle peuvent, tout d'abord, intervenir au niveau de la transmission du signal via activation de l'IRS-1 et IRS-2 et de différentes enzymes intracellulaires comme la PI3-kinase (**Scheen,2001 ; Wheatcroft et al.,2003**) ; il a été démontré qu'une phosphorylation sur des résidus sérine ou thréonine inhibait la fonction des IRS et intervenait donc de façon opposée aux phosphorylations activatrices sur des résidus tyrosine (**Virkamaki et al., 1999 ; Wellen et Hotamislicil, 2005**). La famille des protéines PKC jouerait un rôle dans cette inhibition, en effet , celles-ci sont activées par une augmentation du diacylglycérol (DAG) intracellulaire, situation retrouvée en cas d'hyperinsulinémie, d'hyperglycémie ou d'augmentation de l'apport de substrats lipidiques aux tissus (AGL).Une augmentation de la phosphorylation sur sérine du récepteur de l'insuline et d'IRS1 a également été trouvée en réponse au TNFalpha produite en particulier par le tissu adipeux et agissant localement (**Bastard, 2001 ; Terauchi et al., 2007**).

Elles peuvent, ensuite, toucher le transport du glucose, par l'intermédiaire des GLUT, en effet des altérations peuvent intervenir au niveau du nombre, de la translocation ou de la fonction de ces transporteurs (**Scheen,2001 ; Wheatcroft et al.,2003**).

Enfin, elles peuvent atteindre le métabolisme intracellulaire du glucose, tant la voie oxydative que la voie non oxydative, et en particulier la synthèse de glycogène (dépendant de la glycogène synthétase dont la fonction peut être diminuée) (**Scheen, 2001**).

Il a été également mis en évidence chez l'humain, la présence de variants des protéines de transduction, dont l'efficacité peut être moindre : variant 985 du récepteur de l'insuline, variant 972 d'IRS1, variant 326 de la sous-unité p85 de la PI3K, variant Ala12 du récepteur nucléaire PPAR gamma (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*) (**Virkamaki et al.,1999 ; Pedersen,1999 , Vigouroux et al.,2001**) , l'insulinorésistance serait induite par l'association de plusieurs de ces variants (**Bruning et al.,1997**).

## **2.2. Résistance au niveau tissulaire : effets des acides gras sur l'insulinosécrétion**

Il est important de rappeler que les trois organes insulino-dépendants (tissu adipeux, muscle et foie), sont étroitement connectés sur le plan métabolique et que des altérations au niveau d'un des tissus entraînent alors des modifications franches des flux des substrats qui sont échangés (**Bastard,2001 ; Reaven,2004**).

### **2.2.1. Effet des AGL à court terme**

Lors d'une baisse de la glycémie, les AGL deviennent les principaux substrats énergétiques de la cellule bêta (**Stein et al.,1996 ; Mulder et al.,1999**).

Les acides gras captés sont transformés en acyl-CoA dont le devenir est double : 1) oxydation intra-mitochondriale en acétyl-CoA qui aboutira à la synthèse d'ATP ; 2) transformation en diacylglycérol et IP3 (inositol 3 phosphate) qui stimulent directement l'exocytose extracellulaire des vésicules contenant l'insuline (**Girard ,2000**). A court terme, les AGL potentialisent l'insulinosécrétion en réponse au glucose. Dès que la concentration en glucose hors de la cellule  $\beta$  augmente, l'oxydation intra-cellulaire des acides gras diminue. Les inhibiteurs de l'oxydation des acides gras vont potentialiser l'insulinosécrétion dépendante du glucose (**Avignon et Picard, 1999 ; Girard, 2000 ; White, 2002 ; Gual et al.,2003 ; Montecucco et al.,2008**).

A court terme, quelques minutes à quelques heures, dans le modèle de pancréas perfusé, la perfusion de palmitate à la concentration physiologique de 0,5 mM augmente l'insulinosécrétion en réponse au glucose. Par contre, l'exposition chronique de cellules  $\beta$  à des acides gras, *in vitro* ou sur l'animal entier perfusé avec une émulsion de triglycérides pendant 6 à 48 heures, diminue l'insulinosécrétion (**Sako et Grill, 1990 ; Zhou et Grill, 1994**).

Ces effets, différents, des AGL sur l'insulinosécrétion en fonction de la durée d'exposition ont également été retrouvés chez l'homme *in vivo* (**Girard, 2000**). Un test de tolérance au glucose par voie veineuse a été effectué chez des volontaires sains en basal et après 6 et 24 heures de perfusion d'Intralipid et d'héparine pour maintenir la concentration plasmatique en AGL élevée , à la 6ème heure, l'insulinosécrétion en réponse au glucose était augmentée.

Elle était diminuée à la 24ème heure de maintien de concentration plasmatique élevée en AGL (**Paolisso et al., 1995**).

### **2.2.2. Effets des AGL à long terme**

L'insulinorésistance au niveau cellulaire résulte fréquemment de la modification des concentrations des substrats et hormones circulants, présents au niveau tissulaire (**McClain et Crook, 1996**) ; c'est sur ce principe que l'association entre une concentration accrue d'AGL circulants et insulinorésistance a été mise en évidence (**Holland et al., 2007**).

Un aspect nouveau des mécanismes tissulaires de l'insulinorésistance porte sur le concept de "lipotoxicité" développé par l'équipe de R.H. Unger et démontré par cette équipe au niveau du pancréas endocrine (Unger et al,1999; Rask-Madsen et al., 2005 ).Ce concept peut être étendu au muscle et au foie (Girard, 2000).

Ces dernières années, il est apparu les AGL n'étaient pas seulement des carburants énergétiques de la cellule, mais servaient également de molécules de signalisation. En effet, les AGL contrôlent l'expression d'un certain nombre de gènes et, lorsqu'ils sont chroniquement présents en excès dans la cellule, sont à l'origine d'une lipotoxicité (Unger 1995,2003).

Ces effets s'effectuent via des récepteurs nucléaires appelés PPARS (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*).Ces derniers, sont des récepteurs nucléaires hormonaux. Ils forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide 9-cis rétinolique (retinoid X receptor, RXR) et modulent l'expression de gènes contenant des éléments de réponse aux PPARS (les PPRE, *peroxisome proliferator response elements*) (Girard, 2000 )

Chez le rongeur, les AGL régulent négativement l'expression du gène codant pour l'acétyl carboxylase, enzyme qui synthétise le malonyl CoA (Brun et al., 1997), inhibiteur de l'oxydation des acides gras et régulent positivement l'expression du gène codant pour la CPT1 (*carnitine palmitoyltransferase1* ), enzyme clef de la pénétration des acides gras dans la mitochondrie (Assimacopoulos-jeannet et al.,1997).

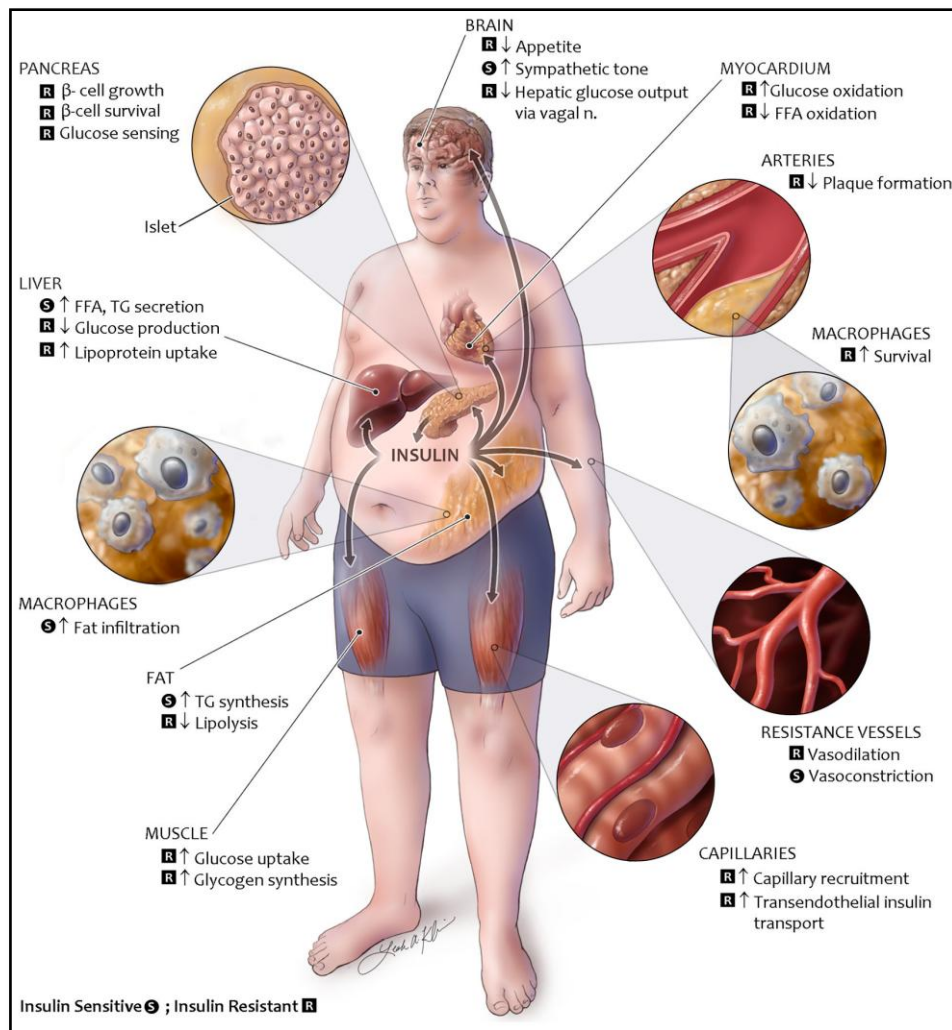
Trois effets en résultent :1)la concentration de malonyl-CoA est réduite ce qui permet aux acides gras d'être orientés vers la mitochondrie ;

2) les AGL pénètrent dans la mitochondrie grâce à une activité accrue de la CPT-1 ;

3) diminution de la production de diacylglycérol et de IP3 par réduction du métabolisme extra-mitochondrial des acyl-CoA, ce qui diminue l'exocytose des vésicules contenant l'insuline (Girard, 2000).

### **2.2.3. Résistance au niveau de l'organisme**

L'altération des voies de signalisations de l'insuline contribue à différents aspects du SCM. Les plus importantes sont synthétisées dans la figure 3 et discutées ci-après



**Figure 3 : Physiologie de la signalisation de l'insuline dans le SCM (Rask-Madsen et Kahn, 2012)**

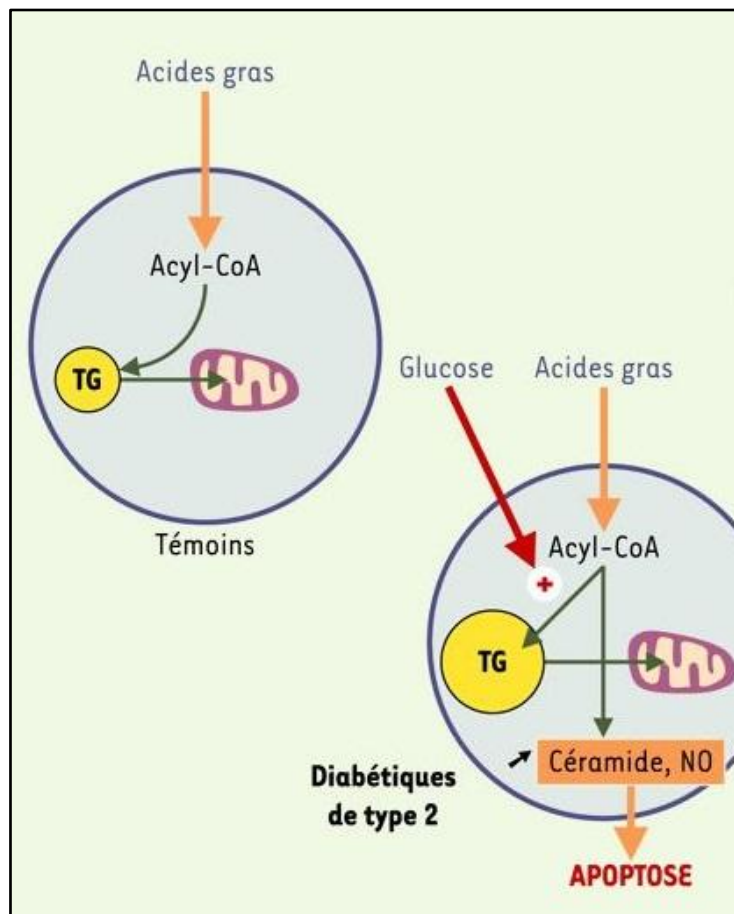
S : sensible à l'insuline ; R : résistant à l'insuline

### 2.2.3.1. Au niveau de la cellule bêta pancréatique

C'est la fonction insulino-sécrétoire qui est altérée (Despres et Lemieux, 2006; Sidiropoulos et al., 2008) ; la concentration de triglycérides dans la cellule β au-delà de laquelle l'insulinosécrétion diminue a même pu être calculée à 0,6 μg/îlot. Ce seuil apparaît ainsi comme un seuil de lipotoxicité au-delà duquel des anomalies fonctionnelles apparaissent dans la cellule β. Chez le rat Zucker Fatty, la diminution du nombre de cellules β observée parallèlement à l'augmentation de la concentration intra-cellulaire en triglycérides est liée à des phénomènes apoptotiques (Shimabukuro et al., 1998).

L'hypothèse actuelle est que l'apparition dans la cellule bêta de céramides issus de l'accumulation des AGL, induit une formation anormale d'espèces réactives de l'azote (NO<sup>•</sup>), **figure 3.**

Celui-ci pénètre dans la mitochondrie de la cellule bêta et déclenche la mort cellulaire par sortie du cytochrome C et activation des caspases, ce qui explique l'apoptose de la cellule bêta chez le diabétique (**Shimabukuro et al.,1998 ; Girard,2000,2003**).



**Figure 4 : Effets cytotoxiques des acides gras sur la cellule b du pancréas endocrine (modifié) (Girard,2003)**

### **3.2.3.2. Au niveau hépatique**

Il est à rappeler, que d'un point de vue anatomique le système porte draine tout le réseau veineux du tissu adipeux viscéral, amenant directement au foie les produits de sécrétion du tissu adipeux et plus particulièrement les AGL et le glycérol, produits de la lipolyse des triglycérides (**Bjorntorp, 1990 ; Despres et Lemieux ,2006 ; Sidiropoulos et al.,2008**).

Par ce fait, la libération de quantités importantes d'AGL et de glycerol va induire, au niveau hépatique, une synthèse de VLDL dont résultera une hypertriglycéridémie, la GNG induisant l'hyperglycémie et la diminution de la clairance à l'insuline.

### 3.2.3.3. Au niveau musculaire

L'augmentation des AGL circulants entraîne une insulino-résistance du fait de la compétition entre les deux substrats (AGL et glucose) (Arner, 1995 ; Krauss et Siri, 2004 ; Sidiropoulos et al., 2008). Le concept développé par P.J. Randle montre que le muscle utilise de préférence les acides gras au glucose, bloquant alors l'oxydation de ce dernier et empêchant son utilisation (figure 5).

De plus, une accumulation intramyocytaire de triglycérides peut altérer la sensibilité musculaire à l'insuline lorsqu'elle survient dans un contexte d'insulino-résistance ou de diabète (Shulman, 2000). Il a été montré, chez des sujets obèses, l'existence d'une hypertrophie des fibres musculaires (en plus d'une modification du type de fibres) et une raréfaction de la densité des capillaires.

Ces deux anomalies ralentiraient la diffusion de l'insuline vers les cellules-cibles musculaires et contribueraient ainsi à l'insulino-résistance (Steinberg et al., 1996). De plus, il existe, chez les sujets insulino-résistants, une dysfonction endothéliale ainsi qu'un défaut de vasodilatation normalement induite par l'insuline dans les territoires musculaires squelettiques (par exemple, en réponse à un repas) (Halvatsiotis et al., 2002).

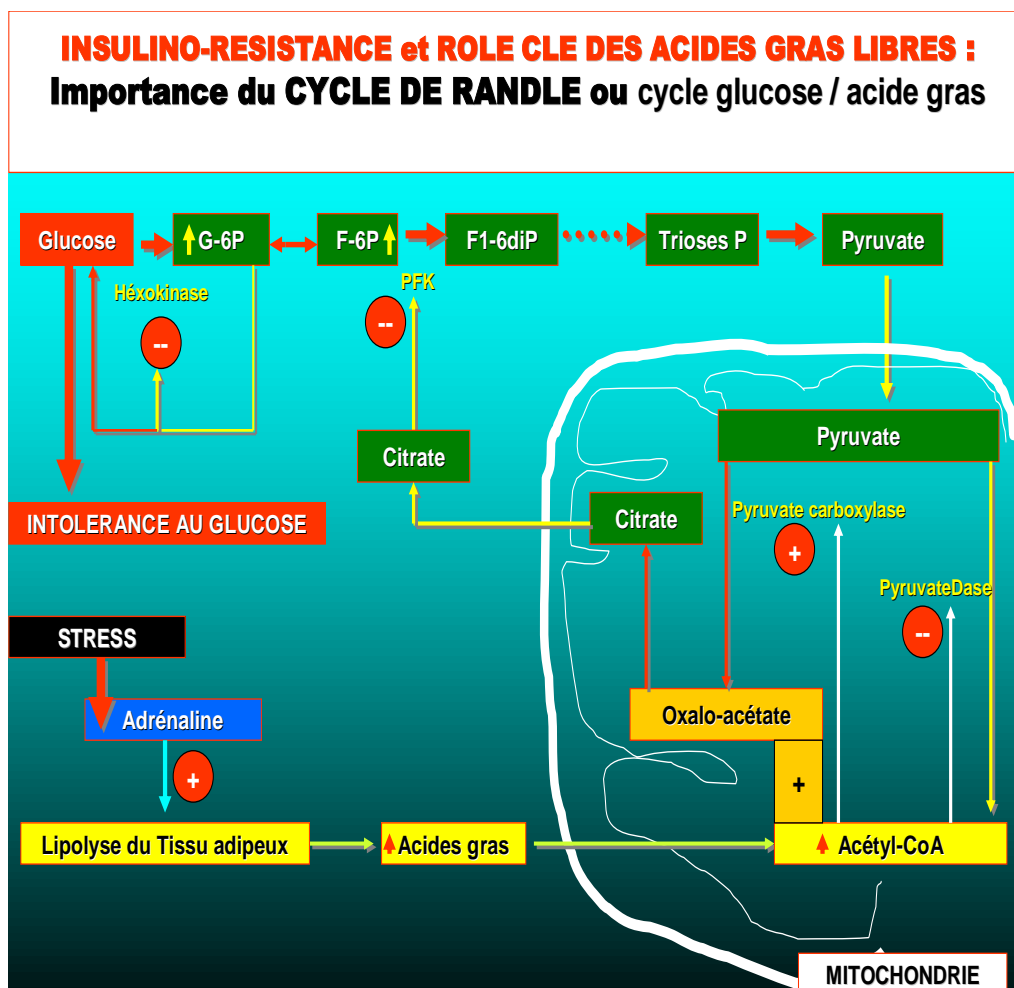


Figure 5 : Glycorégulation : Rôle du Cycle glucose / acide gras dans la physiopathologie du DT2 (Randle, 1963)

### **3.2.3.4. Au niveau endothélial**

L'insuline a un effet vasodilatateur au niveau de l'endothélium vasculaire. Le mécanisme proposé passe par l'activation de la production locale de monoxyde d'azote (NO) en stimulant une NO-synthase. En cas d'insulinorésistance, l'effet vasodilatateur de l'insuline serait perdu, limitant l'apport de l'hormone et des nutriments au muscle (**Bastard et al., 2001 ; Wilcox, 2005 ; Cooper et al., 2007**).

Il est aussi avancé que comme décrit au niveau hépatique, la production de lipoprotéines VLDL riches en triglycérides est rehaussée avec diminution de la concentration en HDL-cholestérol et augmentation de celle en LDL-cholestérol athérogène. Les conséquences sont une altération des fonctions endothéliales et l'accumulation de graisses dans des localisations ectopiques (cœur, artères, muscle, foie) (**Steinberg et al., 2002**).

## **II. ACIDES GRAS ET LIPOPROTEINES**

### **1. Graisses et acides gras alimentaires**

Les graisses alimentaires englobent tous les lipides des tissus animaux et végétaux que nous consommons pour nous nourrir. Les graisses (solides) ou les huiles (liquides) les plus courantes sont des glycérolipides, essentiellement composés de triacylglycérols (TG). Les TG sont accompagnés de faibles quantités de PL, MG, DG, de stérols et d'esters de stérol. Les acides gras constituent les principaux composants de ces espèces lipidiques et sont nécessaires dans la nutrition humaine en tant que sources d'énergie ainsi que pour certaines fonctions métaboliques et structurales.

Les acides gras alimentaires les plus courants ont été subdivisés en trois grandes classes en fonction de leur degré d'insaturation; les acides gras saturés (AGS) n'ont pas de doubles liaisons, les acides gras mono-insaturés (AGMI) possèdent une double liaison et les acides gras polyinsaturés (AGPI) présentent au moins deux doubles liaisons. En général, les acides gras comptent un nombre pair d'atomes de carbone dans des structures non ramifiées. Les doubles liaisons des acides gras insaturés naturels possèdent très souvent une configuration cis. La configuration cis signifie que les atomes d'hydrogène fixés aux doubles liaisons sont du même côté. Si les atomes d'hydrogène sont opposés par rapport à la liaison, la configuration est dite trans.

#### **1.1. Les acides saturés**

La formule générale des AGS est R-COOH. Ils sont ensuite rangés dans quatre sous classes en fonction de la longueur de leur chaîne: courte, moyenne, longue et très longue. Il existe plusieurs définitions dans la littérature pour ces sous-classes d'AGS (**FAO, 2008**).

La consultation d'experts reconnaît que des définitions universelles sont nécessaires et recommande d'adopter les suivantes:

- Acides gras à chaîne courte: acides gras composés de trois à sept atomes de carbone.
- Acides gras à chaîne moyenne: acides gras composés de huit à treize atomes de carbone.
- Acides gras à longue chaîne: acides gras composés de quatorze à vingt atomes de carbone.
- Acides gras à très longue chaîne: acides gras composés de plus de vingt atomes de carbone.

Le tableau I récapitule certains des AGS alimentaires les plus courants, qui proviennent essentiellement des animaux et en particulier des graisses des produits laitiers issus de ruminants. On trouve aussi des concentrations notables d'AGS dans certaines huiles tropicales, notamment l'huile de palme et l'huile de coco.

Nom usuel	Nom systématique	Abréviation	Sources typiques
Butyrique	Butanoïque	C4:0	Graisses laitières
Caproïque	Hexanoïque	C6:0	Graisses laitières
Caprylique	Octanoïque	C8:0	Graisses laitières, huile de coco et huile de palmiste
Caprique	Décanoïque	C10:0	Graisses laitières, huile de coco et huile de palmiste
Laurique	Dodécanoïque	C12:0	Huile de coco, huile de palmiste
Myristique	Tétradécanoïque	C14:0	Graisses laitières, huile de coco et huile de palmiste
Palmitique	Hexadécanoïque	C16:0	Majorité des graisses et huiles
Stéarique	Octadécanoïque	C18:0	Majorité des graisses et huiles
Arachidique	Eicosanoïque	C20:0	Huile d'arachide
Béhénique	Docosanoïque	C22:0	Huile d'arachide
Lignocérique	Tétracosanoïque	C24:0	Huile d'arachide

**Tableau I : Acides gras saturés courants dans les graisses et les huiles alimentaires (FAO, 2008).**

## 1.2. Les acides gras insaturés

Les acides gras insaturés sont également rangés dans trois sous-classes supplémentaires en fonction de la longueur de leur chaîne. Plusieurs définitions apparaissent dans la littérature pour ces sous-classes d'acides gras insaturés, mais il n'y a pas de définitions universellement acceptées. C'est pourquoi la consultation d'experts recommande d'adopter les définitions suivantes:

- Acides gras insaturés à chaîne courte: acides gras comportant jusqu'à dix-neuf (19) atomes de carbone.
- Acides gras insaturés à longue chaîne: acides gras composés de vingt (20) à vingt quatre (24) atomes de carbone.
- Acides gras insaturés à très longue chaîne: acides gras composés d'au moins vingt cinq (25) atomes de carbone.

### 1.2.1. Acides gras mono-insaturés

Il existe plus d'une centaine d'AGMI cis dans la nature, mais la plupart d'entre eux sont très rares. L'acide oléique (OA) est l'AGMI le plus courant, présent en grandes quantités dans des sources d'origine animale ou végétale. Le tableau récapitule les AGMI alimentaires les plus courants.

Nom usuel	Nom systématique	Abréviation delta	Sources typiques
Palmitoléique	<i>cis</i> -9-hexadécénoïque	16:1 $\Delta$ 9c (9c-16:1)	Huiles de poisson, huile de macadamia, majorité des huiles animales et végétales
Oléique	<i>cis</i> -9-octadécénoïque	18:1 $\Delta$ 9c (9c-18:1) (OA)	Ensemble des graisses et huiles, surtout huile d'olive, de canola et huiles de carthame et de tournesol riches en acide oléique
<i>cis</i> -vaccénique	<i>cis</i> -11-octadécénoïque	18:1 $\Delta$ 11c (11c-18:1)	Majorité des huiles végétales
Gadoléique	<i>cis</i> -9-eicosénoïque	20:1 $\Delta$ 9c (9c-20:1)	Huiles de poisson
	<i>cis</i> -11-eicosénoïque	20:1 $\Delta$ 11c (11c-20:1)	Huiles de poisson
Érucique	<i>cis</i> -13-docosénoïque	22:1 $\Delta$ 13c (13c-22:1)	Huile de graines de moutarde, huile de colza riche en acide érucique
Nervonique	<i>cis</i> -15-tétracosénoïque	24:1 $\Delta$ 15c (15c-24:1)	Huiles de poisson

**Tableau II : Sélection d'acides gras mono-insaturés cis courants dans les graisses et les huiles (FAO,2008)**

### 1.2.2. Acides gras polyinsaturés

Les AGPI naturels avec des doubles liaisons interrompues par des méthylènes et toutes configurées cis peuvent être divisés en 12 familles, selon que les doubles liaisons sont situées en n-1, n-2 et ainsi de suite jusqu'à n-12 (**Gunstone, 1999**). Les familles les plus importantes en termes de zone d'occurrence, de santé humaine et de nutrition sont les séries n-6 et n-3. Les membres de ces deux familles sont récapitulés dans les **tableaux III** et **IV**. L'acide linoléique (LA) est l'acide gras précurseur de la série n-6.

Il comporte 18 atomes de carbone et deux doubles liaisons, la première étant située à six atomes de carbone du groupe méthyle à l'extrémité de la chaîne, d'où le nom n-6.

Chez l'homme, l'acide linoléique peut être désaturé et allongé pour donner naissance à la famille des AGPI n-6 (**tableau III**). L'acide alpha-linolénique (ALA) est l'acide gras précurseur de la série n-3. Il compte aussi 18 atomes de carbone, mais avec trois doubles liaisons. Contrairement à l'acide linoléique, la première double liaison de l'ALA est située à trois atomes de carbone du groupe méthyle à l'extrémité de la chaîne, d'où le nom n-3. Comme dans le cas de l'acide linoléique, l'ALA peut être désaturé et allongé pour donner naissance à la famille des AGPI n-3 (**tableau IV**).

Nom usuel	Nom systématique	Abréviation «n moins»	Sources typiques
Acide linoléique	Acide <i>cis-9,cis-12</i> -octadécadiénoïque	18:2n-6 (LA)	Majorité des huiles végétales
Acide $\gamma$ -linoléique	Acide <i>cis-6,cis-9,cis-12</i> -octadécatriénoïque	18:3n-6 (GLA)	Huiles d'onagre, de bourrache et de pépins de cassis
Acide dihomo- $\gamma$ -linoléique	Acide <i>cis-8,cis-11,cis-14</i> -eicosatriénoïque	20:3n-6 (DGLA)	Très faibles quantités dans les tissus animaux
Acide arachidonique	Acide <i>cis-5,cis-8,cis-11,cis-14</i> -eicosatétraénoïque	20:4n-6 (ARA)	Graisses animales, foie, lipides des œufs, poisson
Acide docosapentaénoïque	Acide <i>cis-7,cis-10,cis-13,cis-16</i> -docosatétraénoïque	22:4n-6	Très faibles quantités dans les tissus animaux
Acide docosapentaénoïque	Acide <i>cis-4,cis-7,cis-10,cis-13,cis-16</i> -docosapentaénoïque	22:5n-6	Très faibles quantités dans les tissus animaux

**Tableau III : AGPI n-6 importants en nutrition**

Nom usuel	Nom systématique	Abréviation «n moins»	Sources typiques
Acide <i>alpha</i> -linoléique	Acide <i>cis-9,cis-12,cis-15</i> -octadécatriénoïque	18:3n-3 (ALA)	Huiles de lin, de pérille, de canola et de soja
Acide stéaridonique	Acide <i>cis-6,cis-9,cis-12,cis-15</i> -octadécatétraénoïque	18:4n-3 (SDA)	Huiles de poisson, huile de soja génétiquement enrichie, huiles de pépins de cassis et de chanvre
	Acide <i>cis-8,cis-11,cis-14,cis-17</i> -eicosatétraénoïque	20:4n-3	Très faibles quantités dans les tissus animaux
Acide eicosapentaénoïque	Acide <i>cis-5, cis-8,cis-11,cis-14,cis-17</i> -eicosapentaénoïque	20:5n-3 (EPA)	Poisson, notamment poissons gras (saumon, hareng, anchois, éperlan et maquereau)
Acide docosapentaénoïque	Acide <i>cis-7, cis-10,cis-13,cis-16,cis-19</i> -docosapentaénoïque	22:5n-3 (DPA n-3)	Poisson, notamment poissons gras (saumon, hareng, anchois, éperlan et maquereau)
Acide docosahexaénoïque	Acide <i>cis-4,cis-7,cis-10,cis-13,cis-16</i> -docosahexaénoïque	22:6n-3 (DHA)	Poisson, notamment poissons gras (saumon, hareng, anchois, éperlan et maquereau)

**Tableau IV : AGPI n-3 importants en nutrition**

LA et ALA sont présents dans toutes les graisses alimentaires et atteignent de fortes proportions dans la plupart des huiles végétales (**White, 2008**). L'ALA apparaît principalement dans les plantes, avec de fortes concentrations dans certaines graines et noix ainsi que dans des huiles végétales, bien que sa présence dans les régimes alimentaires traditionnels soit largement inférieure à celle de l'acide linoléique. L'acide arachidonique (ARA) est l'AGPI n-6 le plus important de tous les acides gras de cette famille, car il s'agit du principal précurseur des eicosanoïdes dérivés de la série n-6. L'acide arachidonique est présent en faibles quantités dans la viande, les oeufs, le poisson, les algues et d'autres plantes aquatiques (**Wood et al., 2008; Ackman, 2008a**). L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont les acides gras les plus importants de la famille n-3

pour la nutrition humaine. EPA et DHA font partie des lipides de poisson. Les poissons marins comme le maquereau, le saumon, la sardine, le hareng et l'éperlan sont d'excellentes sources d'EPA et de DHA (Ackman, 2008a).

## **2. Propriétés des acides gras**

### **2.1. La $\beta$ Oxydation**

Les graisses stockées sous forme de TG représentent la source d'énergie la plus concentrée de l'organisme, car les TG sont à la fois réduits et anhydres. L'énergie libérée par le catabolisme d'un gramme de graisse est environ 9 kcal, contre 4 kcal pour les protéines ou les glucides. La  $\beta$ -oxydation est la voie du catabolisme oxydatif aérobie des acides gras en acétyl CoA. Les enzymes catalysant cette voie sont mitochondriales. La dégradation des acides gras saturés ou  $\beta$ -oxydation se fait suivant un cycle décrit par Lynen en 1954 (Nelson et Cox, 2008).

#### **2.1.1. Fonctions de la voie**

Quatre grandes fonctions (Nelson et Cox, 2008) :

1. Catabolisme des AG d'origine alimentaire (AG exogènes) ou provenant du tissu adipeux (AG endogènes) ;
2. Production de l'énergie nécessaire au fonctionnement des différents tissus (la  $\beta$ -oxydation des AG produit environ 80% des besoins énergétiques du cœur et du foie dans les conditions physiologiques) sauf les tissus strictement glucodépendants (cerveau et GR) ;
3. Production de substrats énergétiques nécessaires au cerveau en période de jeûne (les corps cétoniques) ;
4. Production de chaleur (thermogenèse par la graisse brune).

#### **2.1.2. Siege(s) de la voie**

Toutes les cellules, excepté les globules rouges (dépourvues de mitochondries) et les neurones (impermeabilité de la barrière hématoencéphalique aux AG) produisent de l'énergie à partir de la  $\beta$ -oxydation des AG. La  $\beta$ -oxydation des AG est 'particulièrement' active au niveau du muscle squelettique et cœur.

La mitochondrie est le site majeur d'oxydation des AG (à chaînes courtes, moyennes et longues). Dans certaines cellules, d'autres compartiments subcellulaires sont capables d'oxyder les AG en acétyl CoA :  $\beta$ -oxydation péroxysomiale (AG à très longues chaînes  $C \geq 22$  et AG ramifiés).

### 2.1.3 Les circonstances physiologiques d'activation de la $\beta$ -oxydation

La  $\beta$ -oxydation est particulièrement active au cours (Rosenthal et Glew, 2009):

1. De l'état de jeûne ;
2. De l'exercice physique ;
3. De la lutte contre le froid.

### 2.1.4. Voies de la $\beta$ oxydation mitochondriale

Les étapes suivantes se succèdent :

- Activation préalable de l'AG en acyl CoA ;
- Pénétration de l'acyl CoA à l'intérieur de la mitochondrie par la navette de la carnitine ;
- $\beta$ -oxydation proprement dite en une séquence répétée de 4 réactions (déshydrogénation/ hydratation / déshydrogénation / clivage) ; une molécule d'AG à 'n' atomes de carbone donne 'n/2' molécules d'acétyl CoA.

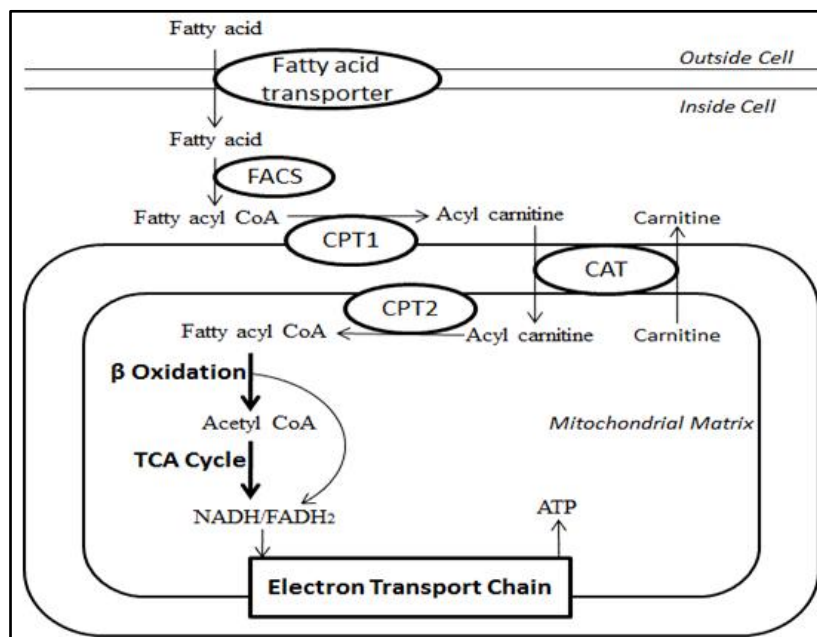


Figure 6 : Schéma simplifié de la  $\beta$  oxydation des acides gras (Lopaschuk et al, 2010)

FACS : fatty acyl-CoA synthase / CPT1 : Carnitine palmitoyltransferase 1 / CAT : carnitine translocase / TCA : the mitochondrial tricarboxylic acid cycle.

### 2.1.5. Régulation de la $\beta$ oxydation

La synthèse et la dégradation des acides gras sont réciproquement régulées de telle façon qu'elles ne soient pas actives simultanément (Rosenthal et Glew, 2009).

Dans le foie, les acylCoA formés dans le cytosol ont deux voies:

- B oxydation mitochondriale
- Transformation en TG par des enzymes cytosoliques

La voie d'oxydation des AG est déterminée par la vitesse de transport du radical acyl à travers la membrane mitochondriale interne, essentiellement au niveau de la CAT I (carnitine acyl-transferase I)

- **A court terme:**

**Post prandiale:**

L'excès de glucose qui ne peut être oxydé ou stocké sous forme de glycogène est transformé en AG (voie de biosynthèse de novo). La 1ère étape donne le malonyl CoA inhibiteur de CATI, il bloque ainsi l'approvisionnement de la b-oxydation en acyl-CoA (**Mousard,2006**).

**État de jeune :**

Stimulation de la lipolyse (hydrolyse des TG) d'où libération d'acyl CoA inhibiteur de l'acétyl CoA carboxylase (enzyme clé de la synthèse des AG) et donc diminution de malonyl CoA aboutissant à la levée de l'inhibition de la CATI

- **À long terme:**

Médié par les variations de la vitesse de biosynthèse de la CAT I (contrôle adaptatif):  
Glucagon, hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse de la CATI, l'insuline la diminue (**Mousard,2006**).

## **2.2. Synthèse de novo des acides gras**

Le processus de synthèse comprend la dégradation des glucides alimentaires excédentaires en unités acétate, puis la condensation de ces unités sous forme d'acétyl-coenzyme A (CoA) avec du bicarbonate pour former la malonyl-CoA. L'acétyl-CoA se combine ensuite avec une série d'autres molécules de malonyl-CoA pour produire des acides gras saturés avec différentes longueurs de chaîne, dont le produit final est l'acide palmitique (16:0) (**FAO,2008**).

Les réactions de synthèse des acides gras jusqu'à ce produit final ont lieu dans le complexe de synthèse des acides gras. Une fois que l'acide palmitique est libéré du complexe de synthèse, il peut être allongé pour former l'acide stéarique, voire des acides gras encore plus saturés, par ajouts ultérieurs de groupes acétyle à travers des systèmes d'allongement des acides gras.

Dans les tissus animaux, la désaturation des acides gras saturés synthétisés *de novo*, cesse avec la formation d'AGMI de la série n-9. Cette conversion est effectuée par la  $\Delta 9$ -désaturase, une enzyme désaturase très active dans les tissus des mammifères, qui introduit une double liaison entre les carbones 9 et 10 de la chaîne de l'acide gras. Le principal produit est l'acide oléique (18:1 $\Delta 9$  ou 18:1n-9). Les produits de la synthèse *de novo* sont estérifiés avec le glycérol pour former des TG. Dans le foie, ces TG sont incorporés aux VLDL et transportés dans le sang. Dans les tissus adipeux, ils sont stockés sous forme de gouttelettes de lipides. Si

l'alimentation est constamment pauvre en graisse et riche en glucides, les tissus adipeux sont essentiellement composés d'acides gras 16:0, 18:0 et 18:1n-9, qui sont les principaux produits de la synthèse de novo (**Vemuri et Kelly, 2008**). Les personnes qui consomment de grandes quantités d'acide linoléique stockent cet acide gras dans les tissus adipeux (**Thomas et al., 1987**).

En absence d'acide linoléique ou autres AGPI dans l'alimentation, 18:1n-9 subit une désaturation supplémentaire immédiatement suivie d'un allongement pour former d'autres AGPI de la série n-9.

Les acides gras alimentaires ont une forte influence sur la synthèse *de novo*, et il est probable que toutes ces molécules, sauf les acides gras à chaîne courte, suppriment ce mécanisme (**Vemuri et Kelly, 2008**). Les personnes en bonne santé dont l'alimentation est normale disposent d'une capacité de synthèse *de novo* significative, qui contribue en moyenne à environ 20 % des TG adipeux nouvellement produits (**Strawford et al., 2004**). Des facteurs comme le régime alimentaire de fond, l'activité physique, les gènes, les hormones, etc. peuvent influencer la synthèse *de novo*.

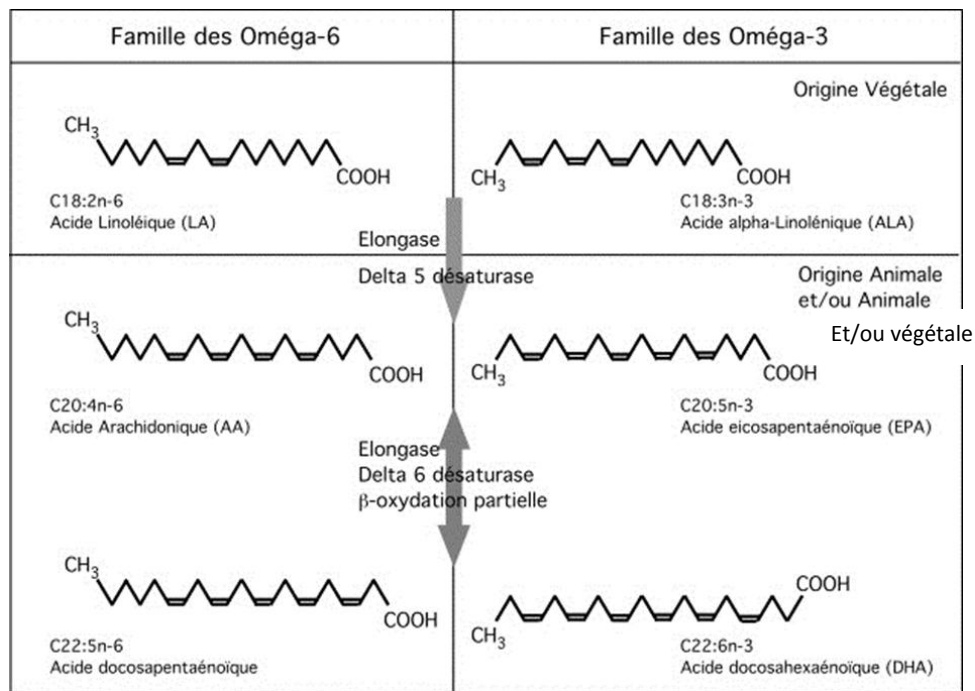
### **2.3. Métabolisme du LA et de l'ALA pour former des AGPI-LC**

Bien que les mammifères puissent directement créer une double liaison en position  $\Delta 9$ , ils ne peuvent pas introduire d'insaturation supplémentaire entre  $\Delta 10$  et le groupement méthyle à l'extrémité de la chaîne. Ainsi, les mammifères ne sont pas capables de synthétiser le LA et l'ALA; en revanche, les plantes peuvent produire les deux en créant des doubles liaisons en  $\Delta 12$  et en  $\Delta 15$ . Dans la mesure où ils constituent les précurseurs nécessaires à la synthèse des AGPI-LC et des eicosanoïdes, le LA et l'ALA sont des acides gras essentiels que nous devons puiser dans les végétaux de notre alimentation (**FAO, 2008**).

Une fois que LA et ALA ont été obtenus dans l'alimentation, ils peuvent être convertis en AGPI-LC C20 et C22 des séries n-6 et n-3 par le biais d'une série de réactions alternant désaturation et allongement (**figure 7**). Le mécanisme ne requiert que des  $\Delta 6$ -désaturases et  $\Delta 5$ -désaturases, une élongase du système microsomal et une étape de raccourcissement de la chaîne comprenant une  $\beta$ -oxydation dans les peroxyosomes (**Moore et al., 1995; Sprecher, 2002**). La première étape est la création d'une double liaison en position  $\Delta 6$  du LA et de l'ALA grâce à la  $\Delta 6$ -désaturase, suivie d'un allongement de chaîne avec deux nouvelles unités carbonées sous l'effet de l'élongase, et l'insertion d'une autre double liaison en  $\Delta 5$  par la  $\Delta 5$ -désaturase pour former les acides arachidonique (20:4n-6 ou ARA) et eicosapentaénoïque (20:5n-3 ou EPA), respectivement. La deuxième étape voit l'allongement de l'ARA et de l'EPA avec deux unités carbonées supplémentaires pour donner 22:4n-6 et 22:5n-3 (DPA n-3), respectivement. Un allongement supplémentaire de 22:4n-6 et 22:5n-3 avec deux carbones produit 24:4n-6 et 24:5n-3, respectivement. Ces AGPI C24 sont alors désaturés par la  $\Delta 6$ -désaturase pour obtenir 24:5n-6 et 24:6n-3. Il s'agit de la même enzyme désaturase qui permet la désaturation du LA et de l'ALA (**D'Andrea et al., 2002**). Le DHA est formé à partir de 24:6n-3 par perte de deux carbones de la chaîne carbonée au cours d'un

cycle de  $\beta$ -oxydation peroxysomale. Ce même mécanisme de raccourcissement de chaîne permet d'obtenir 22:5n-6 à partir de 24:5n-6.

Les deux mécanismes sont mutuellement indépendants, et il n'y a pas de réactions croisées. Cependant, comme ces mécanismes font appel aux mêmes enzymes, les deux séries sont concurrentes en termes de conversion. Puisque l'acide linoléique est le principal AGPI dans l'alimentation humaine et que les apports en ALA sont généralement bas, les concentrations plasmatiques et cellulaires d'AGPI-LC n-6 dérivés de l'acide linoléique tendent à être supérieures à celles des AGPI-LC n-3 (FAO,2008).



**Figure 7: Voies métaboliques de conversion des acides linoléique et alpha linoléique alimentaires en leurs acides gras polyinsaturés à longue chaîne (Blondeau et Schneider, 2006).**

### **3. Transport des graisses alimentaires**

#### **3.1. Les lipoprotéines**

Les lipoprotéines sont des particules globulaires de haute masse moléculaire, présentant une membrane formée d'une monocouche de phospholipides (PL) et de cholestérol libre (CL), un cœur formé de lipides apolaires (TG et EC) et de même que des apoprotéines (apo). Les apo servent à la reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs et des enzymes et déterminent la fonction et le destin métabolique de la particule.

Les lipoprotéines transportent les lipides d'un tissu à l'autre, permettant le transport de composés hydrophobes (les lipides) dans un milieu hydrophile (le plasma sanguin). Pendant leur voyage, les lipoprotéines subissent des modifications complexes qui affectent leur

composition, leur structure et leur fonction. Arrivées à destination, les lipoprotéines sont captées par des récepteurs spécifiques ou non-spécifiques, afin de délivrer leur contenu aux cellules. Ce contenu est alors utilisé par la cellule pour la production d'énergie, le stockage de composés énergétiques, la production et le maintien de la membrane cellulaire et la fabrication de différentes substances endogènes, tels que les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires.

Les lipoprotéines peuvent donc être divisées selon leurs propriétés physiques (taille et densité), mais aussi selon leur composition en lipides et protéines et selon leur fonction.

### **3.1.1. Les chylomicrons (CM)**

Les CM sont responsables du transport des lipides alimentaires des intestins aux tissus. Ils ont un diamètre variable de 800 à 5000 Å, une densité de 0.93 g/ml et ils sont composés d'environ 86% de TG, 3% d'EC, 2% de CL, 7% de PL et 2% de protéines. Une particule de CM contient normalement de l'apo A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III et E. L'apo B-48 est nécessaire à l'assemblage du CM (Redgrave,1999 ; Pownall et Gotto,1999).

### **3.1.2. Lipoprotéines de très faible densité (VLDL)**

Les VLDL sont fabriquées et sécrétées par le foie. Elles participent à la voie endogène des lipoprotéines, soit du foie vers les tissus périphériques. Ces particules, d'un diamètre variant de 300 à 700 Å et d'une densité de 0.95 à 1.010 g/ml, sont composées d'environ 55% de TG, 12% d'EC, 7% de CL, 18% de PL et 8% de protéines. La fraction protéique est composée d'apo B-100, E, C-I, C-II et C-III. L'apo B-100 est requise à l'assemblage et à l'intégrité structurelle du VLDL, alors que les autres apo peuvent subir des échanges avec d'autres lipoprotéines. La population de particules VLDL est hétérogène quant à la composition et à la fonction : la proportion des apo peut varier d'une particule à l'autre. La composition elle-même varie à partir de la production du VLDL vers sa conversion en IDL au fur et à mesure que les lipases viennent hydrolyser les TG pour utilisation par les cellules (Pownall et Gotto,1999 ; Ginsberg et al,1999 ; Berneis et Krauss,2002).

### **3.1.3. Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)**

Les IDL sont issues de l'hydrolyse des VLDL par les lipases. En raison de la taille réduite des IDL par rapport aux VLDL, les apo C perdent leur affinité avec la particule et sont alors échangées aux VLDL, aux HDL et aux CM. Les IDL sont de taille et de densité intermédiaires aux VLDL et aux LDL, soit de 272 à 300 Å et de 1.008 à 1.019 g/ml. Elles contiennent environ 23% de TG, 29% d'EC, 9% de CL, 19% de PL et 19% de protéines. Une molécule d'apo B-100 est présente à la surface de chaque IDL, de même que plusieurs molécules d'apo E (Pownall et Gotto,1999 ; Berneis et Krauss,2002).

### **3.1.4. Lipoprotéines de faible densité (LDL)**

Les LDL sont issues des IDL et constituent la dernière classe de lipoprotéines de la cascade des lipoprotéines contenant l'apo B-100. Par l'action des lipases, la particule VLDL originale, dans sa course vers la classe LDL, a perdu la majeure partie de ses TG et s'est ainsi retrouvée enrichie en EC. La taille des LDL est d'environ 220 à 272 Å et leur densité varie entre 1.019 et 1.060g/ml. Elles sont composées d'environ 6% de TG, 42% d'EC, 8% de CL, 22% de PL et 22% de protéines. Une seule copie de l'apo B-100 est présente dans une LDL et elle est nécessaire au maintien de l'intégrité structurale de la particule. Les LDL sont hétérogènes dans la distribution de leur taille, de leur densité et de certaines de leurs propriétés. Même si toutes les LDL sont athérogènes, les LDL petites et denses sont considérées comme étant la sous-population la plus athérogène. Les sous-populations de LDL peuvent être classées soit en phénotype A (décalage vers les grosses LDL) ou en phénotype B (décalage vers les petites LDL). Une autre classification permet de classer les sous-populations selon leur taille, de LDL1 à LDL7 (**Pownall et Gotto,1999 ; Ginsberg et al,1999 ; Berneis et Krauss,2002**).

### **3.1.5. Lipoprotéines de haute densité (HDL)**

Les particules HDL en circulation peuvent être divisées en trois catégories selon leur densité : les HDL naissantes, les HDL2 et les HDL3. Les HDL naissantes ont une forme discoïde stabilisée par les apo. Elles sont sécrétées par le foie et l'intestin et sont dérivées des résidus d'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG (CM et VLDL). Leur principal constituant lipidique sont les PL et elles présentent principalement à leur surface l'apo A-I, C-II, C-III et E. Lors de la maturation des HDL, l'apo C-II, C-III et E sont relâchées vers les lipoprotéines riches en TG et les HDL gagnent l'apo A-II et A-IV, ce qui leur permet d'adopter une forme sphérique. Les HDL3 ont une taille de 70 à 90 Å, une densité de 1.125 à 1.210 g/ml et une composition d'environ 3% de TG, 13% d'EC, 4% de CL, 25% de PL et 55% de protéines. Les HDL2, quant à elles, ont une taille de 90 à 100 Å, une densité de 1.063 à 1.125 g/ml et présentent une composition d'environ 5% de TG, 17% d'EC, 5% de CL, 55% de PL et 40% de protéines (**Pownall et Gotto,1999 ; Eisenberg,1999**).

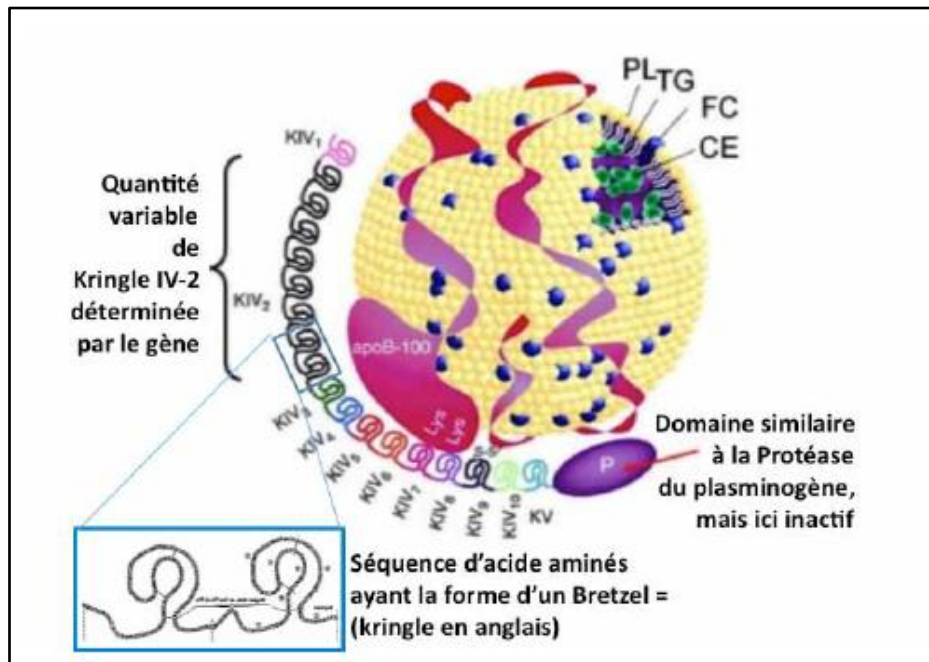
### **3.1.6.Lipoprotéine(a) (Lp(a))**

#### **3.1.6.1. Description**

La Lp(a) est une lipoprotéine riche en EC qui est associée au développement de MCV et maladies cérébrovasculaires. En fait, il s'agit d'une particule LDL modifiée : une molécule d'apo(a) est fixée par un lien disulfure sur la molécule d'apo B-100 (**figure 8**). À cause de cette apo supplémentaire, le poids moléculaire et la densité de ces lipoprotéines sont augmentés.

L'apo(a) serait synthétisée par le foie indépendamment de la synthèse de l'apo B-100 et serait relâchée en circulation, où elle se grefferait à une LDL. L'apo(a) se lierait de façon non-covalente à l'apo B-100 des LDL, puis il y aurait formation spontanée du lien disulfure. Ce lien ne peut être défait que par une puissante réduction qu'on ne peut retrouver dans des

conditions physiologiques (**Pownall et Gotto,1999 ; Gaw et Hobbs,1999**).Le gene LPA codant pour l'apolipoprotéine (a),sesitue sur le chromosome 6 humain. L'apo(a) présente ainsi de nombreuses séquences homologues au plasminogène, comme les « kringles »1 de types 4 et 5, tandis que les types 1, 2 et 3 ont été perdus et le fragment « protéase» a été inactivé. Le kringle de type 4 s'est diversifié en 10 différents sous-types, parmi lesquels le sous-type 2 se répète en nombre extrêmement variable selon les individus (entre 2 et 40). L'apo(a) varie ainsi considérablement en taille et en poids moléculaire (entre 300 et 800 kDa). Ce polymorphisme aura un effet important sur la concentration de Lp(a) (**Deschamps,2015**).



**Figure 8 : Représentation de la lipoprotéine (a) avec ses composants protéiques (Deschamps,2015)**

ApoB : apoprotéine B et apo(a) : apolipoprotéine (a) et lipidiques

PL :phospholipides,CE :esters de cholestérol, FC :cholesterol libre, TG :triglycérides

### 3.1.6.2. Historique

Découverte en 1963 par Kåre Berg (1), la Lp(a) est rapidement reconnue comme un facteur de risque potentiel pour les maladies CV et son dosage devient accessible fin des années 1980. Pourtant, des années plus tard, comme pour certains autres marqueurs du risque CV (ex : homocystéine), son intérêt se perd. Probablement car certaines études mettent en doute son association avec le risque CV. Les dosages pèchent par un manque de standardisation entre laboratoires. Surtout l'absence de médicaments capables de corriger les taux élevés, laisse le médecin sans moyen de réduire le risque CV potentiellement associé à ce facteur (**Berg,1963 ; Deschamps,2015**).

### **3.1.6.3. Lp(a) et maladies cardiovasculaires**

Il ne fait plus aucun doute actuellement qu'un taux élevé de Lp(a) est corrélé avec une augmentation du risque CV (**Danesh et al, 2000 ; Clarke et al, 2009 ; Kamstrup et al, 2012**). La dernière méta-analyse de 2009 rassemblant 36 études épidémiologiques prospectives (126634 participants; 1.3 million personnes-années de suivi) (**Erqou et al, 2009**) démontrait clairement que pour chaque augmentation de 3,5 fois de Lp(a), les risques de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral ischémique étaient augmentés respectivement de 13% et de 10%.

## **4. Résumé du métabolisme des lipoprotéines**

Le métabolisme des lipoprotéines est complexe et fait intervenir de nombreux récepteurs et enzymes. Il peut être divisé en trois parties : la voie exogène (à partir de l'intestin vers les autres tissus), la voie endogène (du foie aux autres tissus) et le transport inverse du cholestérol (des tissus au foie).

### **4.1. La voie des lipides exogènes**

La Figure 9 schématise la voie des lipides exogènes. Sa fonction est d'amener les lipides alimentaires (de provenance exogène) aux tissus pour la production d'énergie, le stockage ou la synthèse de molécules. Les lipides alimentaires sont hydrolysés dans le petit intestin et sont absorbés par les cellules épithéliales intestinales. Les lipides y seront réestérifiés et seront assemblés à l'aide de l'apo B-48 pour former des CM. L'apo B-48 est nécessaire à la formation des CM et elle est obtenue des premiers 48% de l'apo B-100 par épissage de l'ARN messager. Les CM sont sécrétés dans la lymphe et se retrouvent dans la circulation sanguine. Au niveau des muscles et du tissu adipeux, les TG contenus dans les CM sont hydrolysés en acides gras libres par la lipoprotéine lipase (LPL) pour stockage ou production d'énergie. L'apo C-II contenue dans les CM active la LPL, alors que l'apo C-III en diminue l'activité. C'est donc le ratio entre l'apo C-II et l'apo C-III qui déterminera la rapidité à laquelle le CM sera transformé en résidu de CM. Puisque seuls les TG ont été hydrolysés, le résidu sera enrichi en EC et en apo E. Il est à noter que l'apo A-I, A-IV, C-II, C-III et E peuvent subir des échanges avec les autres classes de lipoprotéines et, si elles sont relâchées en circulation, elles peuvent servir de constituants de base pour la formation des HDL naissantes. Les résidus de CM sont captés au foie via le R-LDL et la protéine apparentée au R-LDL (LRP). Habituellement, il ne reste que de très bas niveaux de CM en circulation après environ 12 heures suivant un repas (**Gagné et Gaudet, 1997, Redgrave, 1999 ; Packard et Shepherd, 1999**).

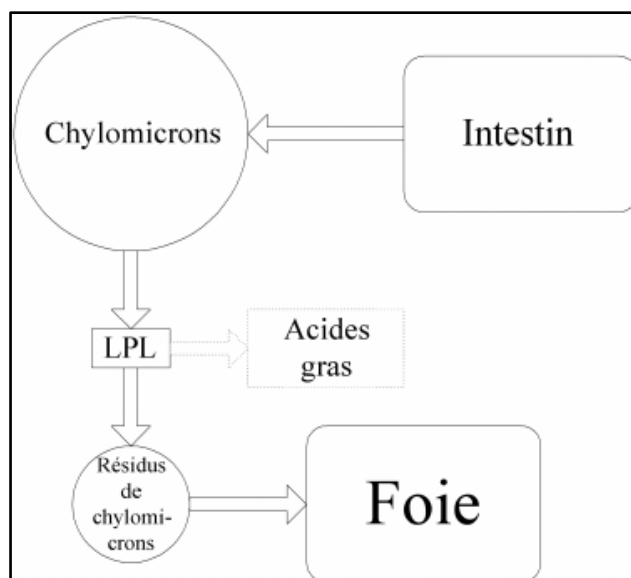


Figure 9 : La voie des lipides exogènes (Adaptée deGagné et Gaudet,1997).

#### **4.2.La voie des lipides endogènes**

La figure schématise le transport des lipides endogènes, du foie aux tissus périphériques. Quelques heures suivant un repas, lorsque la quantité de CM en circulation est faible, les besoins en TG des tissus périphériques sont assurés par les lipides synthétisés par le foie ou transitant par celui-ci, qui sont alors acheminés par les VLDL. De la même manière que les CM, les VLDL seront hydrolysées par la LPL dans les capillaires et l'activité LPL sera modulée par le ratio apo C-II/apo C-III. Les acides gras libérés par ces lipases serviront alors de source d'énergie. Les résidus des VLDL, les IDL, subiront l'hydrolyse de leurs TG par l'action de la lipase hépatique (LH), menant ainsi à la particule LDL fortement enrichie en EC. La LH peut aussi hydrolyser les TG restant dans la particule LDL. La lipase endothéliale (LE) est aussi capable d'hydrolyser les TG contenus dans les lipoprotéines contenant l'apo B-100, mais cet aspect de cette lipase n'a été que récemment décrit (Broedl et al, 2004). Aussi, en cours de route, les apo des VLDL sont perdues, soit par échange ou soit par libération dans le plasma, et il ne reste alors qu'une seule molécule d'apo B-100, nécessaire au maintien de l'intégrité du LDL. La lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) peut agir sur les LDL pour estérifier le CL qu'elles contiennent. La CETP peut échanger des EC contre des TG entre différentes classes de lipoprotéines : des EC des HDL contre des TG des LDL, VLDL et IDL; et des EC des LDL contre des TG des IDL et des VLDL. Les LDL seront retirés de la circulation par le R-LDL qui reconnaît l'apo B-100. Leur demi-vie moyenne est d'environ 2.7 jours (Gagné et Gaudet,1997 ; Redgrave,1999 Packard et Shepherd,1999 ).

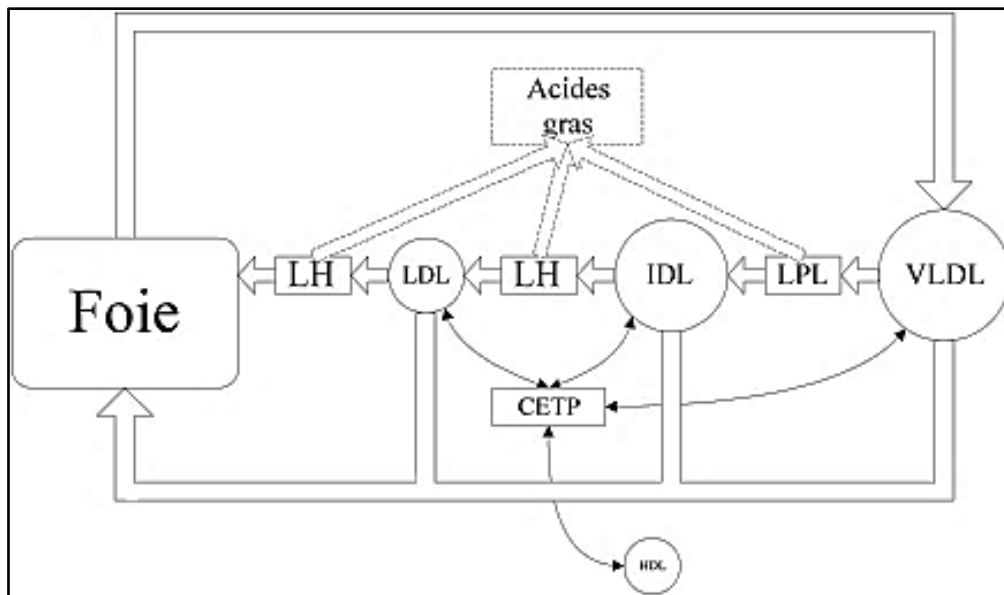
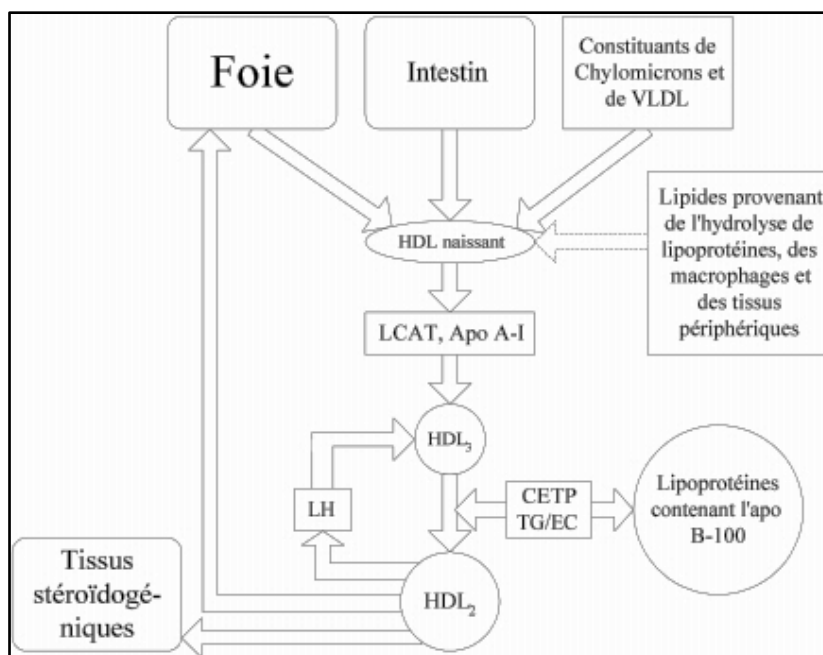


Figure 10 : La voie des lipides endogènes. (Adaptée de Gagné et Gaudet,1997)

#### 4.3. Le transport inverse du cholestérol

La Figure 10 présente un schéma du transport inverse du cholestérol. Les apo composant la partie protéique du HDL sont synthétisées par le foie et l'intestin et proviennent également de l'hydrolyse des CM et des VLDL par les lipases, qui relâchent alors des constituants en circulation. Les PL composants les HDL proviennent principalement des autres lipoprotéines lors de leur hydrolyse. La HDL reçoit du CL et des EC des autres lipoprotéines lors de leur hydrolyse, mais aussi via le récepteur SR-B1/Cla-1 (présent dans les macrophages, le foie et les tissus stéroïdogéniques) et via le système ABCA-1 (présent dans les macrophages, le foie, les reins, l'intestin et les glandes surrénales). Le CL est alors estérifié par la LCAT. Au fur et à mesure que le HDL reçoit du cholestérol, sa taille augmente, passant de la classe HDL3 à la classe HDL2. Les EC peuvent par la suite être échangés contre des TG entre les HDL et les lipoprotéines contenant l'apo B-100 par l'action de la CETP. Les EC ainsi transférés aux LDL et aux VLDL retourneront alors au foie via le R-LDL. Le HDL sera capté par un récepteur SR-B1/Cla-1 du foie ou d'un tissu stéroïdogénique auquel il donnera son cholestérol. Il est important de noter que la HDL n'est pas internalisée par SR-B1/Cla-1; après avoir livré ses EC, la HDL se retrouve à nouveau en circulation et redevient disponible pour recevoir des EC. La LH est capable d'hydrolyser les TG contenus dans la HDL. Dans le foie, le cholestérol sera transformé en sels biliaires ou sera directement excrété dans la bile, alors que dans les tissus stéroïdogéniques, le cholestérol sera transformé en hormones stéroïdiennes (Pownall et Gotto,1999 ; Eisenberg,1999 ; Tall et al,2002).



**Figure 11 : Transport inverse du cholestérol (Adaptée de Gagné et Gaudet, 1997).**

#### **4.4. La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)**

La CETP est une glycoprotéine hydrophobe et de masse d'environ 74kDa (Albers et al,1984 ; Hesler et al,1984). Comparativement aux autres protéines plasmatiques et aux apo, cette protéine contient une proportion très élevée d'acides aminés hydrophobes, soit environ 44%. La CETP est responsable de tous les transferts de lipides neutres dans le plasma (EC, TG et esters de rétinol) et d'une partie des transferts de PL (Hesler et al,1984). Dans le plasma, la CETP permet essentiellement le transfert d'EC des HDL vers les lipoprotéines contenant l'apo B-100 (VLDL, IDL et LDL) en échange de TG et, moindrement, d'EC des LDL vers les lipoprotéines riches en TG (TRL) en échange de TG (Carr et al,2002) Il est intéressant de noter que cet échange est approximativement équimolaire (Yen et al,1989). Aussi, plusieurs études ont montré une association entre la CETP et le remodelage des particules LDL (Lagrost et al,1990 ; Ambrosch et al, 1998 ; Chung et al, 1998 ; Talmud et al, 2000 ). L'ARNm de la CETP est exprimé principalement au niveau du foie, de la rate et du tissu adipeux et il est exprimé à un moindre niveau dans le petit intestin, les reins, les glandes surrénales et le cœur. Chez la plupart des espèces de mammifère, le tissu adipeux est la principale source de CETP, suivi du foie (Jiang et al,1991).

#### **4.5. Mécanisme de formation des particules LDL petites et denses**

La formation des particules LDL petites et denses fait partie intégrante des autres voies ci-haut décrites. Ce mécanisme revêt toute son importance dans le fait que les LDL petites et denses sont les particules LDL les plus athérogènes. Comme mentionné ci-haut, la CETP permet l'échange d'EC des LDL et des HDL vers les VLDL, en échange de TG, ce qui rend

alors les particules LDL plus riches en TG. Plus les VLDL seront riches en TG, plus il y aura de TG pouvant être transférés aux LDL. Aussi, la particule LDL enrichie en TG est alors un meilleur substrat pour la LH et pour la LE que les particules LDL moins riches en TG. La LH et la LE remodelent alors la particule LDL en hydrolysant ses TG et en la rendant alors encore plus petite et plus dense (**Carr et al,2002; Broedl et al, 2004**).

La phospholipase A2 (sPLA2) est une autre enzyme qui contribue à l'hydrolyse des lipides des LDL et contribue ainsi à la formation des LDL petites et denses. Des taux élevés de sPLA2 ont été associés à la présence de LDL petites et denses et au risque de MCV. Il a été postulé que toute enzyme venant augmenter le ratio TG/EC ou appauvrir les particules LDL en lipides contribuait à la formation des LDL petites et denses (**Hurt-Camejoet al, 2000 ; Carr et al,2002** ).

### III- LE SYNDROME CARDIOMETABOLIQUE

#### 1. Historique

Il y a environ 250 ans, bien avant la description du syndrome cardiométabolique, le médecin et anatomiste italien Morgagni identifia l'association entre l'obésité viscérale, l'hypertension, l'athérosclérose, les taux élevés d'acide urique dans le sang et les troubles de la respiration fréquents pendant le sommeil (**Crepaldi et Maggi, 2006**). Au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, le médecin français Vague fut le premier à identifier 'l'obésité androïde' comme étant la condition la plus souvent associée au diabète et aux maladies cardiovasculaires (**Vague, 1956 ; 1996**). La présence souvent simultanée de l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins, du diabète et de l'hypertension ont été mentionnés pour la première fois sous le nom de 'syndrome plurimétabolique' (**Avogaro et al., 1967**). Une constellation de facteurs de risque d'athérosclérose a été associée à l'insuffisance coronarienne décrite chez des patients présentant à la fois des troubles endocrino-métaboliques (glycémie, hyperinsulinémie, obésité, dyslipidémies, uricémie) et vasculaires (hypertension artérielle). Vers la fin des années 1980, le 'syndrome plurimétabolique' reçut le nom de 'syndrome X' (**Reaven, 1988 ; Crepaldi et Maggi, 2006**).

Reaven a suggéré que l'insulinorésistance était responsable de cet ensemble de troubles et constituait en elle-même un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires (**Reaven, 1988**). Par ailleurs, Ferranini et ses collègues ont repris cette idée, confirmant que cet ensemble- de conditions était provoqué par l'insensibilité périphérique à l'insuline et, après quelques années, l'ont baptisé 'syndrome d'insulinorésistance' (**Cepaldi et Maggi, 2006**).

Ce syndrome, au fil des années, s'est diversifié et de nombreuses anomalies s'y sont intégrées, toutes étant des facteurs, ou des marqueurs de risques cardiovasculaires incluant l'obésité de type androïde, la microalbuminurie, le défaut de fibrinolyse et l'état pro-thrombotique. Cependant la résistance à l'insuline est le critère principal qui n'est pas mesurable en pratique courante, et on considère la présence d'une obésité androïde (également nommée abdominale ou centrale) comme un élément de diagnostic et un facteur pathogénique du SCM (**Traxer et al., 2006**).

#### 2- Les définitions du SCM

Les experts ont établi des facteurs de risques incontournables dont l'association définit le SCM (**Tableau III**).

Critères	OMS 1998-1999	NCEP- ATPIII 2001-2002	EGIR 2002	IDF 2005	ESC/ESH 2007
<b>Facteurs de risques</b>	Insulino-résistance + 2 autres critères	≥ 3 critères	Insulinémie à jeun + 2 autres critères	Obésité + ≥ 2 autres critères	≥ 3 critères
<b>Obésité</b>	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Non	Non	Non	Non
<b>Insulinémie à jeun</b>	> quartile supérieur	Non	> quartile supérieur	Non	Non
<b>Rapport Taille/Hanche</b>	T/H > 0.90 H T/H > 0.85 F	Non	Non	Non	Non
<b>Tour de taille</b>	Non	TT > 102 cm H TT > 88 cm F	TT ≥ 94 cm H TT ≥ 80 cm F	TT ≥ 94 cm H (***) TT ≥ 80 cm F	TT > 102 cm H TT > 88 cm F
<b>Pression artérielle</b>	≥ 140/90 mmHg (*)	≥ 130/85 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
<b>Triglycérides</b>	≥ 1,50 g/l	≥ 1,50 g/l	≥ 1,80 g/l	≥ 1,50 g/l	≥ 1,50 g/l
<b>Cholestérol HDL</b>	< 0.35 g/l H < 0.40 g/l F	< 0.40 g/l H < 0.50 g/l F	< 0.40 g/l H < 0.40 g/l F	< 0.40 g/l H < 0.50 g/l F	< 0.40 g/l H < 0.46 g/l F
<b>Glycémie à jeun</b>	≥ 1.10 g/l (**)	≥ 1.10 g/l ou traité pour une hyperglycémie	≥ 1.10 g/l	≥ 1.00 g/l ou DT2 connu	≥ 1.00 g/l (***)
<b>Microalbuminurie</b>	Oui	Non	Non	Non	Non

(\*) ≥ 160/90 dans la première version de 1998, puis ≥ 140/90 dans la version finale de 1999.

(\*\*) et/ou ≥ 1.40 g/l à 2 heures d'une HGPO dans la définition de l'OMS

(\*\*\*) présence obligatoire dans la définition de l'IDF, mais seuil variable selon l'ethnie (valeurs du tableau valable pour les sujets européens, et population arabe du moyen orient, sub Sahara africain et Est méditerranéens)

(\*\*\*\*) valeur seuil abaissée à 1.00 g/l dans la version remaniée retenue en 2005

T/H : rapport tour de taille sur tour de hanches ; TT : tour de taille ; H : homme ; F : Femme

Delarue et al., 2005 ; Luyckx et Scheen, 2004 ; Lameria et al., 2008 ; Scheen et Luyckx, 2003 ; Traxier et al., 2006 ; Guize et al., 2008.

### Tableau III : Critères du syndrome SCM selon l'OMS, la NCEP-ATPIII, l'EGIR, l'IDF et l'ESC/ESH.

Ces définitions s'accordent aussi sur le fait que l'hyperglycémie et/ou l'hyperinsulinémie, l'obésité, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle composent le syndrome cardiometabolique, mais diffèrent sur les seuils et sur certains critères (Balkau et Charles 1999 ; Hildrum et al., 2007).

Nous les résumons les principales comme suit :

## **2.1. Définition du SCM par l'Organisation Mondiale de la Santé**

La définition du SM selon l'OMS se base prioritairement sur le facteur d'intolérance au glucose, d'hyperglycémie ou insulino-résistance (**Alberti et Zimmet, 1998**) auquel se rajoutent deux autres facteurs de risque (Tableau II).

Dans cette définition, l'insulino-résistance est évaluée par le clamp eu-glycémique hyperinsulinémique selon la technique de De Fronzo (**De Fronzo et al., 1979**) celle-ci étant très invasive, elle reste difficilement utilisable en pratique clinique courante (**Alberti et Zimmet, 1998 ; Junquerot et Rival, 2005**). Toutefois, dans le cadre des dépistages ou d'études épidémiologiques, d'autres index, plus pratiques, sont maintenant bien validés. Parmi ceux-ci le *HOMA (Homeostasis Model Assessment)* développé par l'équipe de R. Turner, est le plus utilisé et le mieux validé (**Matthews et al., 1985 ; Rabasa-Lhoret et Laville, 2001**).

L'évaluation de l'obésité se base soit sur l'indice de masse corporelle (IMC) soit sur le rapport taille-hanche. Cependant, il est maintenant reconnu que l'IMC n'est pas le meilleur outil pour l'évaluation de l'obésité, le tour de taille est un meilleur indicateur, en effet, les mesures du tour de taille et de l'IMC ne prédisent pas avec la même fiabilité le risque de troubles métaboliques (**Crepaldi et Maggi, 2006**).

Enfin, la microalbuminurie n'est que très rarement retrouvée chez le non -diabétique, ce qui rend ce critère uniquement pertinent pour les personnes atteintes de la condition (**Alberti et Zimmet, 1998 ; Bauduceau et al., 2007**).

Insulino-résistance	et/ou des anomalies de la glycémie
Un diabète de type 2	> 1.26 g/l
Et/ou une hyperglycémie modérée à jeun	6,1 - 7,0 mmol/L (1.10 – 1.25 g/l)
Et/ou une intolérance au glucose	HGPO à 2 heures entre 7,8 et 11,1 mmol/L
Et/ou une glycémie à jeun normale, mais une réponse au clamp hyperinsulinémique euglycémique anormale	Captation du glucose en deçà du quartile inférieur
et au moins deux des critères suivants	
Hypertension artérielle ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur	PA ≥ 140/90 mmHg
Dyslipidémie ou la prise d'un traitement hypolipémiant	TG ≥ 1,7 mmol/L et/ou HDL-C < 0,9 mmol/L (H), < 1,0 mmol/L (F)
IMC	> 30 kg/m <sup>2</sup>
RTH	> 0,90 (H), > 0,85 (F)
Microalbuminurie	Albuminurie ≥ 20 µg/min ; ou Alb/créa ≥ 30 mg/g

### **Tableau IV : Définition du SCM selon l'OMS**

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; PA : pression artérielle ; TG : triglycérides ; HDL-C : High density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ; IMC : indice de masse corporelle ; RTH : Rapport taille sur hanche

## **2.2. La définition NCEP ATP III (2001)**

La définition de la NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III) propose un ensemble de critères similaires à ceux proposés par l'OMS (**Tableau V**). La différence est que, plutôt qu'un composant nécessaire, l'insensibilité à l'insuline est considérée comme l'un des cinq composants dont trois au moins doivent être présents. L'un de ces composants clés est l'obésité abdominale (**NCEP ATP III, 2001 ; Crepaldi et Maggi, 2006**), cette définition ne s'applique pas aux diabétiques et aux hypertendus (**Balkau et al., 2007**) les diabétiques étant exclus de cette définition car considérés comme patients à haut risque cardiovasculaire devant être traités (**Junquero et Rival, 2005**).

Obésité abdominale : Tour de taille	≥ 102 cm (H), ≥ 88 cm (F)
Dyslipidémie	TG ≥ 1,7 mmol/L ; HDL-C < 1,04 mmol/L (H) ; < 1,29 mmol/L (F)
Hypertension artérielle	PA ≥ 130/85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 6,1 mmol/L

**Tableau V: Critères de diagnostic du syndrome SCM selon la définition du NCEPATP-III**

H : Hommes ; F : Femmes ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; PA : pression artérielle.

Cette définition contrairement à l'OMS ou l'EGIR ne prend pas en compte le taux d'insulinémie ou le niveau de sensibilité à l'insuline, cependant, elle a le mérite de permettre son application dans la pratique clinique quotidienne.

Il est important de noter que cette définition du SCM par la NCEPATP-III est celle qui a été retenue par la troisième *Task Force* européenne pour la prévention des maladies cardiovasculaires (**Debacker et al, 2003**). La Task Force, regroupe une série impressionnante de sociétés européennes impliquées à des titres divers dans la lutte contre l'athérosclérose, a reconnu nominalement le SCM comme un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire prématurée alors que les deux premiers consensus de la Task Force en 1994 et 1998 n'en faisaient pas mention.

Ce choix européen dans la définition du SCM ajoute un crédit considérable à celle proposée par le NCEP-ATP III. Ceci est d'autant plus vrai que la définition du SCM proposée par le NCEP-ATP III a également reçu l'aval de la communauté cardiologique lors d'une conférence du *National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association* (**Grundy et al, 2005**).

## **2.3. Définition du SCM par l'European Group for the Study of Insulin Resistance**

La définition de l'EGIR est proche de celle de l'OMS car elle privilégie elle aussi le mécanisme de l'insulinorésistance, et comporte des alternatives (et/ou pour plusieurs critères) ce qui en limite le caractère opérationnel (**Tableau IV**). Cependant, cette définition

européenne exclu de sa définition les personnes diabétiques et considère le diabète de type 2 plutôt comme la conséquence de SCM (Eschwege *et al*, 2005).

UNE HYPERINSULINEMIE A JEUN :	
Insulinémie à jeun	≥ 75 <sup>ème</sup> percentile
ET AU MOINS DEUX DES CRITERES SUIVANTS :	
Une hyperglycémie modérée à jeun	Entre 6,1 et 7,0 mmol/L
Hypertension artérielle systolique ou diastolique ou traitement anti-hypertenseur	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg
Dyslipidémie ou traitement de l'anomalie lipidique	TG ≥ 2,0 mmol/L HDL-C < 1,0 mmol/L
Tour de taille	≥ 94 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)

**Tableau VI : Critères de diagnostic du SCM selon la définition de l'EGIR**

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; TG : triglycérides ; HDL-C : high density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes.

#### **2.4. Définition du SCM par l'American Association of Clinical Endocrinologists**

En 2003, l'A.A.C.E fournit une nouvelle définition du SM (Einhorn *et al*, 2003), envisagé par les auteurs comme le syndrome d'insulinorésistance. Les critères apparaissent comme un compromis entre ceux proposés par les définitions du NCEP-ATPIII et l'O.M.S (Tableau VII).

Cette définition ne permet pas la réalisation d'études épidémiologiques car les critères fournis sont trop imprécis, mais elle a le mérite de laisser une plus grande liberté d'action au clinicien dans son diagnostic.

Hyperglycémie modérée à jeun ou 2h après l'HGPO	6,1 - 7,0 mmol/L ; 7,8 - 11,1 mmol/L
Dyslipidémie	TG ≥ 1,7 mmol/L ; HDL-C < 1,04 mmol/L (H) ; < 1,29 mmol/L (F)
Hypertension artérielle	PA ≥ 130/85 mmHg

**Tableau VII : Critères de diagnostic du syndrome SCM selon la définition de l'AACE**

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; H : Hommes ; F : Femmes ; PA : pression artérielle.

#### **2.5. Définition du SCM par l'American Heart Association**

En 2005, l'A.H.A. publie dans *Circulation*, le journal de l'association, un article qui valide la définition proposée par le NCEP-ATP III mais qui lui apporte quelques modifications (Tableau VIII).

Obésité abdominale : Tour de taille	≥ 102 cm (H) ; ≥ 88 cm (F)
Dyslipidémie ou traitement hypolipémiant	TG ≥ 1,7 mmol/L ; HDL-C < 1,03 mmol/L (H) ; < 1,30 mmol/L (F)
Hypertension artérielle systolique ou diastolique ou traitement anti-hypertenseur	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun ou traitement hypoglycémiant	≥ 5,6 mmol/L

**Tableau VIII : Critères de diagnostic du syndrome SCM selon la définition de l’AHA.**

H : Hommes ; F : Femmes ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; PAS : pression Artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

Concernant le seuil de la glycémie à jeun, il est abaissé à 5,6 mmol/L suite aux nouvelles recommandations de l’*American Diabetes Association* (ADA). De plus, on considère ici que la prise d’un traitement médicamenteux correcteur d’une anomalie lipidique, tensionnelle ou glycémique constitue un critère d’inclusion.

**2.6. Définition du SCM par l’International Diabetes Federation**

La Fédération internationale du Diabète ou IDF regroupe en 2005 un comité d’experts, de différentes spécialités en rapport avec le risque cardiovasculaire et de nationalités différentes, afin de proposer une définition « universelle » du SCM (Alberti et al, 2005).

Pour établir le diagnostic de syndrome métabolique à l’aide de cette définition, le patient devra présenter une obésité centrale ainsi que deux critères parmi lesquels on retrouve ceux proposés par l’AHA, ainsi que les traitements des anomalies qui sont également pris en compte.

L’IDF a donc identifié un besoin de rationaliser les différentes définitions qui avaient été formulées. Ce besoin s’étendait de la pratique clinique à la recherche. La nouvelle définition de l’IDF tient compte de l’évidence croissante que l’adiposité abdominale est commune à chacun des composants du SM. Selon cette nouvelle définition, une augmentation du tour de taille constitue un élément nécessaire au diagnostic du SCM. Cette nouvelle définition de l’IDF inclut pour la première fois des points critiques d’obésité spécifiques aux différents groupes des populations. Des points critiques de tour de taille spécifiques ont été inclus dans la nouvelle définition de l’IDF (Tableau IX) y compris l’origine du continent (Tableau X). En effet, la nouvelle définition repose sur un critère indispensable qu’est l’obésité centrale mesurée grâce au tour de taille. Cependant, cette mesure n’est pas nécessaire si le patient présente un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. De plus, elle propose d’adapter le critère du tour de taille en fonction de l’appartenance ethnique du patient ce qui permet une utilisation pratique de cette définition, tout en gardant en tête les spécificités métaboliques de l’individu en fonction de son ethnique

Obésité centrale	Tour de taille* – propre au groupe ethnique
Hypertriglycéridémie ou traitement hypolipémiant	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL)
Hypocholestérolémie à HDL ou traitement spécifique de ce trouble lipidique	<1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez les hommes <1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez les femmes
Hypertension ou traitement d'une hypertension	Systolic : ≥130 mmHg ou diastolic : ≥85 mmHg
Intolérance au glucose ou diabète de type 2	Glycémie veineuse à jeun ≥5,6 mmol/L (100 mg/dL)

**Tableau IX: Critères de diagnostic du syndrome SCM selon la définition de l'IDF**

\* Si l'IMC est >30kg/m<sup>2</sup>, il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.

Continent	Tour de taille (cm)
Européens	≥ 94 (Homme) ; ≥ 80 (Femme)
Sud-asiatiques	≥ 90 (Homme) ; ≥ 80 (Femme)
Chinois	≥ 90 (Homme) ; ≥ 80 (Femme)
Japonais	≥ 85 (Homme) ; ≥ 90 (Femme)

**Tableau X : Valeurs du tour de taille par rapport à l'origine ethnique**

## 2.7. Harmonisation de la définition du Syndrome Cardiometabolique

En octobre 2009, six sociétés savantes, compétentes dans le domaine du risque cardiovasculaire, se sont regroupées pour établir un état des lieux de la situation concernant l'identification du SCM (**Tableau XI**) et harmoniser sa définition (**Alberti et al, 2009**). Ainsi, l'*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention*, le *National Heart, Lung, and Blood Institute*, l'*American Heart Association*, la *World Heart Federation*, l'*International Atherosclerosis Society* et l'*International Association for the Study of Obesity* sont d'accord sur le fait qu'il faut accorder une plus grande attention aux complications de l'obésité et au SCM.

De plus, malgré les différents opposants de ces intervenants, un consensus a été établi quant à la terminologie et le terme de «SCM» est désormais adopté. Cependant, un désaccord considérable persiste entre les différents groupes d'experts concernant les critères de diagnostic.

Différentes définitions ayant été proposées, cela a conduit à une certaine confusion des cliniciens quant à l'identification des sujets porteurs du SCM. Il existe également une controverse sur le fait de classer le SCM en tant que syndrome à part entière ou bien en tant qu'ensemble de phénotypes non apparentés.

<b>03 Critères parmi les suivants :</b>	
Obésité abdominale : Tour de taille	Selon le groupe ethnique
Dyslipidémie ou traitement de l'anomalie lipidique	TG ≥ 1,7 mmol/L ; HDL-C < 1,00 mmol/L (H) ; < 1,30 mmol/L (F)
Hypertension artérielle ou traitement de l'HTA	PAS ≥ 130 mmHg ; PAD ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun ou traitement de l'anomalie	≥ 5,6 mmol/L

**Tableau XI : Critères diagnostiques du syndrome SCM selon la définition harmonisée de l'OMS**

Concernant les critères de diagnostic, la physiopathologie du SCM reste mal connue et de ce fait la discussion porte sur la place la plus importante à accorder à tel ou tel critère. Cependant, à propos du risque cardiovasculaire, les experts s'accordent sur le rôle des dyslipidémies athérogènes, et concernant le risque de diabète, sur l'importance de l'insulinorésistance, sans pour autant pouvoir relier ces deux risques au niveau des mécanismes physiopathologiques. Finalement, une définition commune a pu être temporairement trouvée, avec toutefois quelques réserves. Le SCM est diagnostiqué lorsque l'individu présente trois critères parmi les cinq. En revanche, la mesure du tour de taille devra tenir compte du groupe ethnique du patient. De plus, les définitions du SCM tiendront compte de l'éthnie des individus (**Tableau X**).

Groupe ethnique	Organisations	Tour de taille
Européides	IDF	≥ 94 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Caucasiens	O.M.S.	≥ 94 cm (H), ≥ 80 cm (F) ≥ 102 cm(H), ≥ 88 cm (F)
États unis, Canadiens, Européens	AHA; Health Canada, European Cardiovascular Societies	≥ 102 cm(H), ≥ 88 cm (F)
Asiatiques (dont japonais)	IDF ; OMS	≥ 90 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Japonais	Japanese Obesity Society	≥ 85 cm (H), ≥ 90 cm (F)
Chinois	Cooperative Task Force	≥ 85 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Moyen orient, méditerranéens, africains subsahariens	IDF	≥ 94 cm (H), ≥ 80 cm (F)
Ethnies d'Amérique centrale et du sud	I.D.F.	≥ 90 cm (H), ≥ 80 cm (F)

**Tableau XII : Tour de taille selon le continent et les définitions du syndrome SCM.**

I.D.F. : International Diabetes Federation ; O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé ; A.H.A. : American Heart Association ; H : Hommes ; F : Femmes.

Ainsi, un nouveau rapport de consultation des experts de l'O.M.S. a été publié en avril 2010 dans la revue *Diabetologia* (**Simmons et al, 2010**), présentant les conclusions des experts qui ont évalué l'utilité du concept de SCM par rapport à quatre domaines clés : la physiopathologie, l'épidémiologie, la clinique et la santé publique. Les conclusions de ce rapport précisent que l'utilité pratique du concept est très limitée et modifie ses recommandations quant aux objectifs des études scientifiques à poursuivre. Le SCM est désigné ici comme une condition pré-morbide plutôt que comme diagnostic clinique, et devra exclure les personnes atteintes de diabète ou de maladies cardiovasculaires.

### **3. Epidémiologie du SCM**

En l'an 2000, le congrès mondial du diabète avait mis un accent particulier sur le SCM en alertant déjà sur l'impact d'une telle épidémie sur la population. Cela place le syndrome et le diabète loin devant le VIH/SIDA en termes de morbidité et de mortalité (**Raoux, 2006**).

Les personnes souffrant du SCM ont un risque cinq fois plus élevé de développer un DT2 (si elles ne l'ont pas déjà) (**Stern et al, 2004**). Elles sont aussi exposées à un risque trois fois plus élevé de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral et à un risque de décès deux fois plus élevé.

Connaître la prévalence de ce syndrome est donc fondamental. À partir des différents paramètres individuels, des définitions multiples utilisées pour définir le SCM, Rantala et al. (**Rentala et al,1999**) ont analysé les variations de prévalence en fonction de dix définitions du syndrome et rapporté des différences considérables dans les prévalences variant de 0,8 % à 35,3 %.

Toutefois, de très nombreux articles américains utilisent les critères NCEP-ATPIII. Ainsi, la prévalence de ce syndrome est considérable puisqu'un Américain sur 4 (24 %) souffre d'au moins 3 des 5 critères répondant à la définition NCEP-ATP III (tour de taille importante, hypertension artérielle, glycémie à jeun excessive, HDL cholestérol bas et triglycérides élevés) (**Ford et al,2002**). En Europe, sa prévalence chez les sujets non diabétiques, est assez importante de l'ordre de 10 à 25% en fonction du sexe et de l'âge (**Balkau et al., 2002 ; Eschwege et Balkau,2003 ; Hu et al.,2004**).

En Afrique, la prévalence est importante selon plusieurs études sur des personnes nondiabétiques, elle y approximativement de 32% (**Kelliny et al.,2008**). En Afrique subsaharienne la prévalence varie bien évidemment selon la définition, elle y est approximativement de 25 % (**Fezeu et al., 2007**).

Une étude réalisée en Tunisie entre 2004 et 2005 retrouvé une prévalence de 31,2% (23,9% chez les hommes et 37,3% chez les femmes) (**Allal-Elasmi et al,2010**). En 2006, une étude en Turquie évalué la prévalence à 33,9% (28% chez les hommes et 39,6% chez les femmes) (**Motlagh et al,2009**)

En Algérie, En 2008, une étude à Tlemcen retrouve syndrome métabolique, selon NCEP-ATP III : 17,4 % et selon la définition IDF : 25,7 % (**Yahia-Berrouiguet et al,2011**)

Une enquête transversale dans une oasis du sud Algérien, retrouvé une prévalence du SCM de 37,4 % (critères NCEP ATPIII), 24,6 % chez les hommes vs 42,8 % chez les femmes. 54,2 % des sujets hypertendus avaient un SCM comparativement aux sujets non hypertendus avec 20,3 % (**Hamida et al, 2015**).

Une autre étude de 2007-2009 à Oran, retrouvait une prévalence du SCM de 20%( 25.9 chez les femmes vs 13.7% chez les hommes) selon les critères NCEP ATP III (**Houti et al,2016**).

#### **4. Les marqueurs du SCM**

Le SCM se caractérise par une constellation d'anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis. Ainsi il associe des anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques qui évoluent en fonction du temps (**Junquero et Rival,2005**).

Quelque soit la définition considérée les marqueurs du SCM sont principalement : l'insulinorésistance, l'obésité principalement abdominale (voir l'obésité), les dyslipidémies et l'HTA.

#### **4.1 L'insulinorésistance**

Voir chapitre I (I.3)

#### **4.2. Les dyslipidémies**

Les anomalies lipidiques observées au cours du SCM ont une responsabilité importante dans l'augmentation du risque cardiovasculaire caractéristique de ces populations. La dyslipidémie du SCM est caractérisée par la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, toutes potentiellement athérogènes.

Les principales anomalies quantitatives sont représentées par l'hypertriglycéridémie, secondaire à une augmentation de la production hépatique des VLDL et à un ralentissement du catabolisme des VLDL et IDL, et la diminution du taux plasmatique de HDL-cholestérol, liée à l'augmentation du catabolisme des HDL.

Les principales anomalies qualitatives comprennent la présence de VLDL de grande taille (VLDL<sub>1</sub>), relativement riches en triglycérides, de LDL petites et denses et un enrichissement en triglycérides des LDL et HDL (**Verges, 2007**).

##### **4.2.1. Dyslipidémie à LDL-cholestérol**

Au cours de l'insulinorésistance qui accompagne le SCM, des anomalies qualitatives des LDL sont observées (**Bastard et al., 2001**). Ces anomalies expliquent au moins en partie l'augmentation du risque cardiovasculaire associé à ce syndrome. Les particules de LDL petites et denses sont plus facilement oxydées et sont considérées comme particulièrement athérogènes (**Bonnet et Laville, 2005**).

##### **4.2.2. Dyslipidémie à HDL-cholestérol**

La diminution du HDL-cholestérol résulterait de plusieurs mécanismes physiopathologiques associés. Tout d'abord, le ralentissement du catabolisme des VLDL entraîne une diminution des particules HDL (**Szapary et Rader, 2004 ; Ginsberg, 2006**). Les HDL pauvres en cholestérol sont ensuite hydrolysées au niveau hépatique par la lipase hépatique et leur apoprotéine A1 est éliminée par le rein. L'augmentation des activités de la CETP, sécrétée en partie par les adipocytes, et de la lipase hépatique pourrait rendre compte de la diminution du HDL cholestérol. L'action des lipases et l'augmentation de production des VLDL explique que la diminution des HDL dans le SCM porte plus particulièrement sur la fraction HDL<sub>2</sub>, fraction la plus riche en cholestérol (**Bastard, 2001 ; Verges, 2001 ; Semenkovich, 2006**).

### **4.2.3. Dyslipidémie à triglycérides**

Comme décrit précédemment (voir insulino-résistance au niveau tissulaire), l'augmentation du flux des AGL au niveau hépatique semble être une des conditions nécessaires à l'élévation des triglycérides et l'augmentation de l'insuline endogène qui est maximale au niveau de la circulation porte, induit l'augmentation de la production des triglycérides et des VLDL (**Pollex et Hegele, 2006**). L'augmentation de synthèse des VLDL et, par conséquent la diminution de leur catabolisme, conduit à une diminution de leur épuration. Cette modification de la clairance de ces particules riches en triglycérides résulte de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase. L'ensemble de ces modifications réalise un cercle vicieux par lequel les AGL, qui ne sont pas captés par les adipocytes, sont utilisés par le foie pour fabriquer des VLDL qui après hydrolyse par la lipase donnent des AGL qui ne sont pas internalisés par les adipocytes (**Verges et al., 2000 ; Bastard, 2001**).

Il est à noter qu'il a été démontré que l'hypertriglycéridémie à jeûn est précoce au cours de l'insulino-résistance et apparaît précédée par une hypertriglycéridémie postprandiale (**Guerci et al., 2000**).

### **4.3. L'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle (HTA) est un des principaux composants du SCM (**Marre et al., 2001 ; Yanai et al., 2008**), il a d'ailleurs été rapporté qu'un tiers des hypertendus présentait ce syndrome (**Cuspidi et al., 2004 ; Schillaci et al., 2004**). L'HTA est retrouvée dans toutes les différentes définitions du SCM (**Grundy et al., 2004**), ce qui souligne le fait qu'elle soit l'un de ces principaux composants.

L'hypertension artérielle étant un des terrains de notre étude, nous développerons ce marqueur dans le chapitre V.

## **5. Tissu adipeux et SCM**

Le tissu adipeux a deux fonctions importantes impliquées dans la régulation de la sensibilité à l'insuline :

- 1) le stockage des AG (lipogénèse) et leur libération (lipolyse),
- 2) la sécrétion d'adipocytokines et d'autres protéines (facteurs de croissance, etc) qui ont un effet local ou systémique.

Il est aussi important de souligner que chaque adipocyte est connecté au réseau vasculaire (**Matsuzawa, 2006**).

Cependant, tous les adipocytes n'ont pas les mêmes fonctions. Leurs propriétés intrinsèques, innées ou acquises et la régulation du fonctionnement (différenciation, adipogénèse, lipolyse,

sécrétion des adipocytokines) 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)
- 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 ...) (**Wajchenberg, 2000**).

Dans le cas de l'obésité, le déséquilibre de la balance énergétique en faveur d'un apport alimentaire élevé par rapport aux dépenses de l'organisme, conduit à un excès de masse grasse et au développement de cette dernière. L'évolution de cet excès peut être la conséquence d'une hyperplasie et d'une hypertrophie des adipocytes ou l'association des deux phénomènes (**Ailhaud, 1997**). La nature des lipides consommés dans l'alimentation peut influencer ces mécanismes de développement du tissu adipeux et être la cause du syndrome métabolique.

Ainsi, lors d'un apport alimentaire lipidique important et permanent, l'adipocyte accumule les graisses et s'hypertrophie. Au delà d'un certain point, cette capacité de stockage est dépassée et il y a alors recrutement de nouveaux adipocytes : *c'est le phénomène d'hyperplasie d'entraînement*. Ce recrutement et cette différenciation ne sont possibles que grâce à l'action de facteurs de transcription activés par les acides gras. En effet, les acides gras alimentaires se comportent comme de véritables hormones adipogéniques capables d'influencer le développement des préadipocytes (comme vu précédemment). Plusieurs études ont démontré cette propriété en utilisant la culture de cellules préadipocytaires immortalisées ou des biopsies de tissus adipeux chez l'homme ou le rongeur (**Ailhaud, 2002**).

En effet, les adipocytes possèdent des récepteurs nucléaires spécifiques aux métabolites d'acides gras, appelés PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*) (**Yogosawa et al, 2012**). Cependant, tous les acides gras ne présentent pas la même potentialité dans l'activation de ces récepteurs (**Ailhaud, 2006**).

En effet, dans le développement du tissu adipeux chez le rat, il a été démontré que des rattes gestantes nourries avec un régime hyperlipidique riche en acides gras saturés, donnaient des rats qui présentaient au sevrage un développement du tissu adipeux blanc de type hyperplasique et hypertrophique. En revanche, lorsque les rattes étaient nourries par un régime enrichi en huile de poisson avec présence d'acides gras polyinsaturés, tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) n'entraînaient pas d'obésité chez les rats nés (**Hassanali et al, 2010**).

### **5.1. Tissu adipeux viscéral et insulino-résistance**

Le tissu adipeux viscéral (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 et des chylomicrons et donc l'entrée des acides gras dans la cellule. De plus, celles-ci disposent d'une enzyme particulière, la 11 $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11  $\beta$  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 (**Zeigler et al, 2007**).

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 représente 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 privilégiée en amont du foie lui fait néanmoins jouer un rôle privilégié, résumé sous le terme de « paradigme portal » de l'insulino-résistance (**Wajchenberg, 2000**).

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 (**Despres et Lemieux, 2006**).

### **5.2. Tissu adipeux viscéral et Adipokines**

La localisation intra-abdominale et viscérale du tissu adipeux, appréciée par le tour de taille, permet d'identifier une population d'individus présentant les caractéristiques du SCM (**Despres et Lemieux, 2006**). Ce groupe de patients obèses est par ailleurs celui chez lequel on observe l'état de résistance à l'insuline le plus sévère. L'implication du tissu adipeux viscéral dans la régulation de la balance énergétique, et de manière plus large dans la physiopathologie du syndrome métabolique, s'explique par deux voies : une altération du métabolisme des acides gras non estérifiés ou libres (AGL) et la production d'adipokines.

Les adipokines ont un rôle d'interface entre l'obésité et les événements moléculaires qui conduisent à la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dyslipémie, l'hypercoagulabilité et les anomalies endothéliales associées à l'athérosclérose (**Matsuzawa et al, 2006**). Parmi les cytokines proinflammatoires sécrétées par le tissu adipeux, le TNF $\alpha$  et les interleukines IL-1 $\beta$

et IL-6 sont les plus prépondérants (**Shoelson et al, 2006**). La production excessive de TNF $\alpha$  observée chez l'obèse, joue un rôle important dans le développement du SCM. Le TNF $\alpha$  stimule la lipolyse, favorisant la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et l'élévation de la pression systolique (**Porter et al, 2002**). Le TNF $\alpha$  module également la production d'autres adipokines. Il augmente ainsi la production d'*interleukine IL-6*, de *leptine*, de *resistine* et diminue celle de l'*adiponectine* (**Hutley et Prins, 2005**). La leptine agit sur la régulation centrale de la balance énergétique en diminuant la prise alimentaire (**Correia et Rahmouni, 2006**). À l'opposé l'adiponectine (**Kadowaki et al, 2006**) dont les taux sanguins sont diminués chez l'obèse, a une action insulinosensibilisante, anti-inflammatoire (production d'IL-10), immunosuppressive sur le système immunitaire et antiathérogène (**Bokarewa et al, 2005**). D'autres adipokines comme la *resistine*, la *visfatine*, l'*omentine*, l'*apeline* ou la *vaspine*, sont potentiellement impliquées dans la physiopathologie du SCM, mais leur rôle est moins clairement établi. En outre le tissu adipeux viscéral favorise les effets thrombogènes (état d'hypercoagulabilité) en produisant le PAIF-1 (*Plasminogen-activator inhibitor factor 1*) (**Shimomura et al, 1996**), prédisposant à l'athérosclérose et au risque cardio-vasculaire.

### **5.3. 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  $\alpha$  et l'IL6 et à une hypoadiponectinémie (**Despres et Lemieux, 2006**).

## **6. Hygiène de vie et SCM**

Le rôle de l'environnement sur l'apparition du SCM et de ces différents marqueurs est bien illustré par la comparaison entre deux groupes de la même ethnie, les Indiens Pimas, le premier vivant en Arizona et le second au Mexique. Ceux vivants en Arizona ont peu à peu quitté leur mode alimentaire ancestral, suite à la colonisation, qui leur apportait peu de graisses et beaucoup d'hydrates de carbone pour arriver à un régime hyperlipidique, l'obésité commença alors à croître pour atteindre pratiquement 80% de la population dont la moitié souffre aussi d'un DT2. Les Pimas du Mexique montrent quant à eux, une prévalence d'obésité et de diabète nettement inférieure. Ces différences dans les conditions d'environnement expliquent certainement en grande partie l'écart impressionnant qui est relevé pour la prévalence du DT2 entre les deux groupes de Pimas qui partagent le même patrimoine génétique (**Ravussin et al., 1994 ; Esparza et al., 2000**).

Le rôle de l'environnement est également bien souligné par les études de populations qui ont migré depuis l'Afrique Noire ou le Sud-Est Asiatique, zones de faible prévalence du DT2, vers les Caraïbes, les USA ou l'Europe et qui deviennent alors à fort risque de DT2 et de maladies cardiovasculaires. De même les arborigènes australiens deviennent obèses quand ils quittent la vie en tribu pour la vie urbaine (**Lacroix, 2004**).

### **6.1. L'alimentation**

La mauvaise hygiène alimentaire est décrite comme étant une des principales causes de l'émergence du SCM et de toutes les pathologies qu'il engendre.

Pour exemple, Il ressort des données disponibles aux Etats-Unis que les boissons avec adjonction de sucres sont en partie responsables de la prise de poids dans ce pays ces dernières décennies. Il existe des preuves scientifiques montrant que, consommé en trop grande quantité, le fructose peut jouer un rôle négatif sur le métabolisme et favoriser l'apparition du syndrome métabolique (**Berneis et Keller, 2006**).

### **6.2. Le tabac**

L'exposition au tabac est un facteur souvent retrouvé chez les sujets présentant un SCM (**Bauduceau, 2005**). Le tabagisme, quelque soit sa forme, est associé à un risque de diabète essentiellement chez les hommes (**Beziaud,2004**) ; ainsi une étude retrouve que le risque de diabète est supérieur pour les gros fumeurs (20 cigarettes/jour) par rapport aux fumeurs légers et il est encore plus faible pour les anciens fumeurs par rapport aux fumeurs actifs, ce qui était compatible avec un phénomène dose-réponse (**Willi,2007**).

### **6.3. Le stress**

Le terme de stress recouvre l'ensemble des réactions de l'organisme face à toute agression. La réponse au stress comprend un hypermétabolisme (augmentation de la consommation d'oxygène, hyperglycémie, hyperlactatémie, catabolisme protéique), une réaction d'hyperactivité cardio-vasculaire et des réactions cliniques telles que tachycardie, tachypnée et hyperleucocytose (**Avignon et al., 2001**).

Les mécanismes impliqués restent incomplètement compris, mais il est fort probable que les cytokines libérées par les macrophages (**Filkins, 1979**) comme le TNF (**Meszaros et al., 1987 ; Evans et al.,1989**) , l'IL1 (**Bird et al.,1990**) et les autres jouent un rôle important. Elles modifient en effet la synthèse, la distribution et l'activité intrinsèque des transporteurs du glucose.

Le stress, via son action sur la capture et le transport cellulaire du glucose, augmente le flux basal de glucose dans les cellules. Permettant ainsi de maintenir la synthèse d'ATP dont le turn-over est accéléré. Théoriquement, le glucose intracellulaire pourrait également être

stocké sous forme de glycogène, mais cette voie apparaît comme diminuée au cours du stress aussi bien dans le muscle que dans le foie (**Avignon et al., 2001**).

#### **6.4. La sédentarité**

La sédentarité constitue à elle seule un facteur de risque important dans la genèse de l'obésité (**Oppert, 2003**) qui est un des principaux marqueurs du SCM.

### **7. Traitement du SCM**

Il faut rappeler que le SCM est asymptomatique (**Junquerot et Rival, 2005**). C'est pour cela que sur un plan thérapeutique il est préférable de centrer la stratégie sur des approches qui améliorent la sensibilité à l'insuline plutôt que de traiter individuellement chaque marqueur du SCM (**Lefebvre et Scheen, 1995**).

Afin de prévenir les manifestations du SCM, la perte de tissu adipeux et non pas obligatoirement de poids devrait être considérée comme le but ultime (**Kevin, 2004**). En effet pour redevenir insulinosensible, la perte de l'excès de tissu adipeux est la priorité (**Hanssel, 2007**). Dans ce cadre il a été montré que l'adoption d'une bonne hygiène alimentaire associée à une reprise de l'activité physique, même modérée, peut suffire à perdre cet excès de tissu adipeux et ainsi améliorer l'insulino-sensibilité (**Gardner et al., 2007**).

#### **7.1. L'alimentation**

L'adoption d'une alimentation à une faible charge glycémique, c'est-à-dire riche en fibres (fruits et légumes), en céréales non raffinées, en protéines maigres (poissons, poulets) avec un bon équilibre lipidique, notamment entre oméga-3 et 6, dépourvue de graisses hydrogénées et de sucres rapides, permet de perdre des graisses adipeuses et de restaurer la sensibilité à l'insuline (**Riccardi et al., 2000 ; Lacroix, 2004**).

Une étude montre que la recherche d'un meilleur mode de vie et l'utilisation de compléments nutritionnels comme le chrome, le magnésium (**Jiang et al., 2002**), le zinc ou les oméga-3 peuvent améliorer les symptômes nuisibles du SCM (**Preuss et al., 2002**). Ceci via l'amélioration de l'insulinosensibilité et la réduction des effets néfastes du stress oxydatif.

#### **7.2. L'activité physique**

Le SCM est en général associé à une sédentarité. L'introduction progressive puis plus intense d'activité peu traumatisante comme la marche à pied a montré une augmentation très significative de l'insulinosensibilité (**Lacroix, 2004**).

## **IV- DIABETE DE TYPE 2**

Le diabète de type 2 (DT2) correspond, dans la nouvelle classification revue récemment sur proposition de l'A.D.A (American Diabète Association) et de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), à l'ancienne terminologie du Diabète non insulino-dépendant (D.N.I.D). Il représente la forme la plus commune de diabète quelque soit la région du monde étudiée. Sa progression extrêmement rapide à l'heure actuelle a conduit l'OMS à parler d'épidémie, ce qui illustre bien le réel problème de santé publique qu'il représente (**Busch-Brafin et Pinget, 2001**).

### **1. Définition**

Anciennement appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), diabète de la maturité, diabète pléthorique, diabète de l'âge, le diabète sucré de type 2 (DT2) est la forme la plus fréquente chez l'adulte. Le DT2 se définit par une élévation chronique de la glycémie au-delà de 1,26 g/l, résultant soit d'un défaut de production d'insuline, ou d'une altération de l'action de l'insuline, ou d'une combinaison des deux phénomènes en même temps. L'insulinorésistance est considérée aujourd'hui comme un signe de pré-diabète (**Hanssel et al, 2007**), mais les défauts de sécrétion d'insuline restent la principale caractéristique physiopathologique du DT2. De plus, bien que le DT2 soit une maladie hétérogène et multifactorielle, la plupart des diabétiques présentent une résistance à l'insuline et un SCM avant l'apparition de leur diabète (**Reaven, 2005b**).

En fait, la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie, la dyslipidémie et l'obésité précèdent l'apparition du diabète de type 2 dans 75 à 85% des cas (**Lebovitz et al, 1999**). L'*American Diabètes Association* (**ADA, 2006**) et l'OMS proposent une classification basée sur l'étiologie du diabète (**Tableau XII**).

<b>Diabète ou troubles de la glycorégulation</b>	<b>Etat nutritionnel</b>	<b>g/L</b>
Diabète	à jeun	$\geq 1.26$
	2h après charge de glucose*	$\geq 2.00$
Intolérance au glucose	à jeun	$< 1.26$
75 g charge en glucose lors de l'HGPO	2h après charge de glucose	$\geq 1.40$
Hyperglycémie modérée à jeun	à jeun	$\geq 1.10$ et $< 1.26$
	2h après charge de glucose	$< 1.40$

**Tableau XIII : Critères pour le diagnostic du diabète selon l'*American Diabetes Association***

### **2- Circonstances de découverte d'un diabète d'un DT2**

Le DT2 est souvent caractérisé de mal insidieux ou silencieux, car il peut être méconnu pendant des années. En effet, le DT2 est une pathologie qui évolue généralement plusieurs années avant d'être diagnostiquée (**Larger, 2001**). Le patient est asymptomatique tant que l'hyperglycémie reste modérée. Le retard diagnostique est estimé à 05 ans en moyenne. La maladie évolue cependant inexorablement jusqu'au stade des complications (**Busch-Brafin et Pinget, 2001**). L'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) a montré

qu'un tiers des nouveaux patients diabétiques présentait une complication liée à la maladie au jour du diagnostic (UKPDS,1991).

La découverte du diabète se fait de manière fortuite (glycosurie dépistée par la médecine du travail), ou lors du bilan d'une personne à risque (parent du 1er degré présentant un diabète de type 2), mais dans certains cas il est découvert à l'occasion d'une complication (Duron et Heurtier,2006).

<p><b>1- Une glycémie à jeun doit être effectuée chez tous les sujets de plus de 45 ans</b> Si glycémie normale, à renouveler tous les trois ans</p> <p><b>2- Une glycémie à jeun peut être effectuée chez les sujets plus jeunes et/ou plus souvent si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Obèses (IMC&gt;27)</li><li>• Apparentés au premier degré à des diabétiques</li><li>• Femmes ayant présenté un diabète gestationnel et/ou ayant donné naissance à un enfant macrosome</li><li>• Les hypertendus</li><li>• Les intolérants au glucose</li></ul>
---

Tableau XIII bis : Critères de dépistage du diabète préconisé par l'A.D.A (American Diabetes Association) et l'A.N.A.E.S (Association Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) (Busch-Brafin et Pinget, 2001).

### **3. Epidémiologie**

Selon l'OMS, le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014.

Au cours des 10 dernières années, la prévalence du diabète a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. En 2012, le diabète était à l'origine de 1,5 million de décès. Un taux de glycémie plus élevé que le niveau optimal a provoqué 2,2 millions de décès supplémentaires en augmentant les risques de maladies cardiovasculaires et d'autres affections (OMS, 2016).

En Algérie, la prévalence du diabète varie selon les régions (Chentli et al,2003), ainsi des études retrouvent une prévalences de 1.3% dans les zones du sud (Belhadj, 2003), 8% dans la région de Sétif (Malek et al, 2001), 14% selon Zaoui et al,2007 et 16% selon Latifa et Kaouel, 2007 dans la région de Tlemcen. L'étude STEPwise réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2005) et l'enquête épidémiologique Tahina réalisée par l'INSP (Institut National de Santé Publique) (INSP, 2007) estiment que la prévalence du DT2 est respectivement de 9 et 7% sur le territoire national.

### **4. La pathogénie du DT2**

La pathogénie du DT2 est complexe et associe trois mécanismes qui semblent dominants:

- **Un trouble de l'insulino-sécrétion** : qualitativement, on observe une diminution du pic de réponse précoce aux aliments, en particulier au glucose et quantitativement, on observe une diminution des capacités insulino-sécrétoires qui se majorent

progressivement dans le temps pour aboutir de façon plus ou moins tardive à une insulinopénie profonde.

- **Des troubles de la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance** : diminution des effets de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (tissus musculaires, tissus adipeux, foie) ;

Ces deux troubles sont présents d'une façon plus ou moins marquée mais toujours associés chez l'ensemble des diabétiques de type 2, toutefois, les troubles de l'insulinosécrétion semblent être les premiers à apparaître dans le temps (**Halimi, 2003**) ;

- Une **augmentation de la libération hépatique de glucose en période post-prandiale** (post-absorptive) est probablement liée à la concentration élevée de glucagon, qui favorise la néoglucogenèse (**Carip, 2004**).

#### **4.1. L'hyperglycémie**

La capacité qu'a l'insuline de stimuler l'utilisation musculaire du glucose et d'inhiber la lipolyse adipocytaire est altérée chez les diabétiques de type 2. Cependant, tant que les cellules  $\beta$  pancréatiques continuent à sécréter de grandes quantités d'insuline, une altération remarquable de l'homéostasie glucidique peut être évitée.

Le passage progressif d'une tolérance normale au glucose et/ou de l'intolérance au glucose au DT2 ne survient que lorsque la fonction insulinosécrétoire diminue au point que les taux circulants d'insuline ne sont plus capables de surmonter l'insulinorésistance du muscle et du tissu adipeux (**Reaven, 1988**).

Par ailleurs, les études ont indiqué le rôle délétère de cette hyperglycémie chronique (**Ceriello, 1998**) : l'hyperglycémie intervient en induisant une cascade d'événements biochimiques qui impliquent différentes voies métaboliques et qui concourent au stress oxydant. Celui-ci participe à la dysfonction endothéliale qui affecte à la fois la microcirculation et les vaisseaux artériels (**Valensi et Cosson, 2006**).

#### **4.2. Les modifications du métabolisme lipidique**

Dans le développement des anomalies lipidiques du diabète de type 2, il est possible de décrire une première étape en relation avec l'insulinorésistance (voir insulinorésistance), caractérisée par une augmentation de production des VLDL, responsable d'une hypertriglycéridémie, et par une augmentation du catabolisme des HDL, induisant une diminution du taux plasmatique de HDL cholestérol (**Verges, 2001**).

Ensuite, survient une deuxième étape en relation avec le déficit relatif en insuline au cours de laquelle, il est observé :

– une diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL, IDL) qui, s'associant à l'augmentation de production des VLDL (déjà notée au stade d'insulinorésistance), majore l'hypertriglycéridémie.

– une diminution du catabolisme des LDL (**Verges et al., 2000**).

La réduction du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et des LDL a pour conséquence une augmentation significative du temps de résidence des VLDL, des IDL et des

LDL. Cette augmentation de temps de résidence des lipoprotéines accroît leur risque d'oxydation et de glycation, ce qui est particulièrement préjudiciable (**Verges, 2005**). La dyslipidémie du DT2 est caractérisée, donc, par la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, toutes potentiellement athérogènes (**Haffner et al., 1998 ; Turner et al., 1998 ; Verges, 2005**).

#### **4.3. Les modifications du métabolisme protidique**

Au cours du diabète de type 2, c'est une augmentation de la GNG qui explique plus de 80% de l'augmentation de la production totale de glucose (**Consoli et al., 1989**).

Chez les patients diabétiques de type 2, la production endogène d'alanine et sa conversion en glucose semblent augmentées (**Darmaun, 2002**). Bien que la production de glutamine ne soit pas augmentée au cours du DT2, le devenir de la glutamine paraît profondément altéré, puisque l'oxydation de glutamine décroît, alors que la conversion de la glutamine en glucose et en alanine augmente respectivement de 100 et 300 % (**Stumvoll et al., 1996**).

## V. L'HYPERTENSION ARTERIELLE

### 1. Définition

L'hypertension artérielle dite essentielle (HTA) est définie par L'OMS dans une population par des chiffres tensionnels  $\geq 140$  mmHg pour la pression artérielle systolique (PAS) ou  $\geq 90$  mmHg pour la pression artérielle diastolique (PAD) et/ou la présence d'un traitement antihypertenseur. L'HTA représente 90% des cas hypertendus (**Herrera-Acosta et al., 2002**) et résulte de l'influence génétique et de divers facteurs de l'environnement (**Bovy et al., 2005**).

L'HTA est souvent associée à de multiples anomalies métaboliques incluant l'intolérance au glucose et la dyslipidémie (hypertriglycémie et hypercholestérolémie). Cette dernière est fortement augmentée à l'état post prandial (**Ryomoto, 2000 ; Laina, 1995**).

CATÉGORIE	SYSTOLIQUE (mm Hg)		DIASTOLIQUE (mm Hg)
Optimale	< 120	et/ou	< 80
Normale	< 130	et/ou	< 85
Normale élevée	130-139	et/ou	85-89
Grade 1	140-159	et/ou	90-99
Grade 2	160-179	et/ou	100-109
Grade 3	$\geq 180$	et/ou	$\geq 110$
Hypertension systolique isolée	$\geq 140$	et	< 90

**Tableau XIV : Classification de l'hypertension artérielle selon l'Organisation Mondiale de la Santé**

### 2. Epidémiologie

L'HTA reste le premier facteur cardiovasculaire de mortalité dans le monde devant le tabagisme et l'hypercholestérolémie. L'HTA est responsable de 7 millions de décès dans les zones développées et 4 millions de décès dans les zones en voie de développement (**Ezzati et al, 2002**).

En 2000, 26,4 % de la population adulte mondiale était hypertendue, pour un nombre total estimé à 972 millions de personnes, soit 333 millions dans les pays développés et 639 millions dans les pays en voie de développement. Pour 2025, les chercheurs ont estimé que 29,2 % de

la population adulte sera hypertendue, soit 1,56 milliards d'individus, pour une augmentation de 60 % en 25 ans (Kearney et al, 2005).

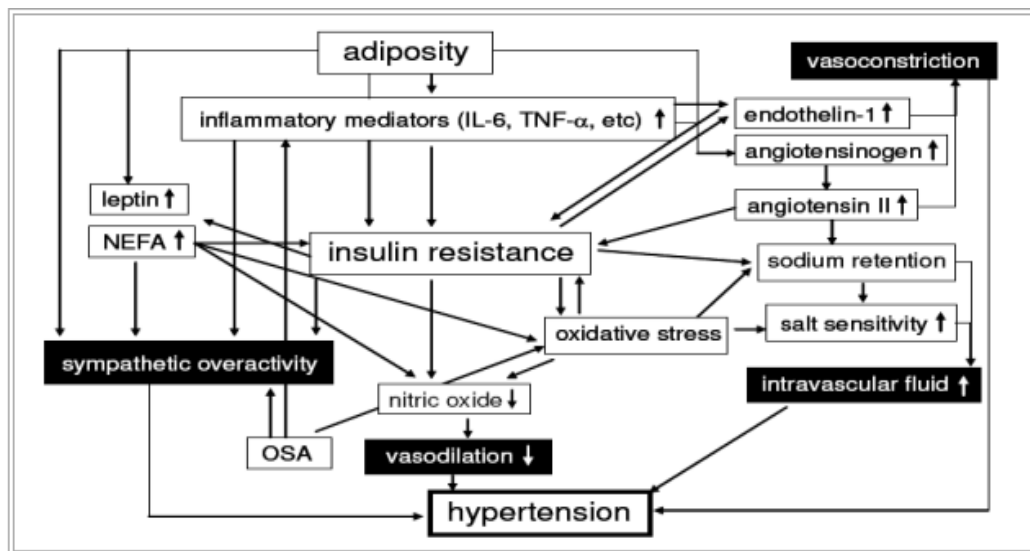
En Algérie, lors des travaux du 12e congrès annuel de la société algérienne d'hypertension artérielle SAHA en 2014, il a été révélé que les statistiques montrent qu'un tiers des Algériens est hypertendu, dont 35% âgés de plus de 20 ans et que dans certaines régions du sud (villes de In Salah et El-Menia) cela atteint les 60% (Nibouche ,2013).

### 3. L'HTA et le SCM

Les liens entre HTA et surcharge pondérale sont connus depuis longtemps : une prise de poids de 10 kg à l'âge adulte multiplie par 2,2 le risque de développer une HTA. En moyenne, il est estimé qu'une prise de poids de 5 kg majore la pression artérielle systolique (PAS) de 5 mmHg environ. Inversement, une perte de poids chez un sujet en surcharge est un des moyens non médicamenteux les mieux reconnus d'abaissement des chiffres tensionnels. Les sujets hypertendus en surcharge pondérale présentent très fréquemment les critères cliniques et biologiques du SCM dont un excès d'adiposité abdominale.

L'existence d'une HTA est retenue dans toutes les définitions proposées pour le SCM comme l'un des critères permettant l'identification clinique de celui-ci.

Le risque cardiovasculaire lié à l'hypertension se trouve nettement majoré dans le cadre du SCM du fait de la coexistence des autres facteurs de risque. Dans une population d'hypertendus, les patients présentant un SCM ont un risque doublé d'événements cardiovasculaires (Paillard,2004).



**Figure 12 : Mécanismes dans le développement de l'HTA au cours du SCM (Yanai et al., 2008).**

IL-6, interleukin-6; NEFA, non-esterified fatty acids; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; OSA, obstructive sleep apnea

### **3.1. L'obésité viscérale**

L'excès de nourriture et l'inactivité physique sont mis en cause dans l'épidémie mondiale croissante de l'obésité. L'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et l'hypertension sont fréquentes chez les personnes obèses (**Kaplan,1989 ; Reaven,1993**).L'obésité viscérale a été mise en cause dans l'apparition de ces troubles(**Fujioka et al,1987**).

### **3.2. L'insulinorésistance**

La résistance à l'insuline est la principale caractéristique physiopathologique du SCM. Plusieurs mécanismes relient la résistance à l'insuline avec l'hypertension dans le syndrome métabolique. Un effet anti-natriurétique de l'insuline a été établi, celle-ci stimulant la ré-absorption du sodium rénal (**Miller et Bogdonoff,1954 ; DeFronzo et al,1975**).

Cet effet anti- natriurétique est préservé et peut être augmenté chez les individus souffrant de résistance à l'insuline, et cet effet peut jouer un rôle important pour le développement de l'hypertension dans le SCM (**Sechi,1999**).

Strazzullo P, et al. a étudié la relation entre le SCM et le transport de sodium au niveau rénal. Dans leur étude, la ré-absorption proximale fractionnaire de sodium était significativement plus élevée chez les individus atteints du SCM, par rapport à ceux sans SCM (**Strazzullo et al,2006**).

Des études in vitro ont montré que l'insuline stimule à la fois la production d'endothéline-1 et son action sur la paroi vasculaire. L'étude in vivo a également démontré que le taux élevé d'insuline sérique est associé à une augmentation de l'endothéline-1 circulant chez les individus sains et chez ceux résistant à l'insuline (**Sarafidis, Bakris,2007**).

### **3.3. L'hyperactivité sympathique**

Le lien entre insulinorésistance et hypertension peut, en partie, être expliqué par l'hyperactivité sympathique.

En réponse à l'alimentation, l'insuline favorise la captation du glucose au niveau du noyau ventro-médian de l'hypothalamus, ce qui favorise la levée de l'inhibition de l'activité sympathique au niveau central. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle important dans la thermogenèse d'adaptation. Le jeûne est associé à une diminution de l'activité sympathique et de la thermogenèse induite, ce qui favoriserait la conservation des calories dans ces conditions. Au contraire, un apport alimentaire excessif est associé à une augmentation de la thermogenèse via le système sympathique, ce qui favoriserait la dissipation des calories excessives.

En présence d'un état d'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie associée favorise cet état d'hyperactivité sympathique de façon indépendante du rôle d'homéostasie. L'hyperactivité sympathique favorise l'hypertension par son effet stimulant au niveau cardiaque (augmentation de la fréquence et du débit cardiaque), vasculaire (vasoconstriction) et rénal

(augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium). Différents arguments montrent que, dans la triade insulino-résistance-hyperactivité sympathique - hypertension artérielle, l'insulino-résistance précède l'hyperactivité sympathique (**Paillard,2004 ; Yanai et al,2008**).

### **3.4. Stress oxydatif et dysfonction endothéliale**

De nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'un dysfonctionnement endothélial : âge, tabac, hypertension, hypercholestérolémie, hyperhomocystéinémie, mais aussi l'hyperglycémie. Les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins régulent à court terme le tonus vasculaire par des effets vasodilatateurs : (i) monoxyde d'azote (NO), prostacycline (PGI<sub>2</sub>), l'EDHF (endothélium derived hyperpolarizing factor), facteur natriurétique (BNP) ;

D'autres parts par des effets vasoconstricteurs : (ii) endothéline 1, PAF (plasminogen activated factor) et les espèces réactives de l'oxygène lors d'un stress oxydant. Le NO induit la relaxation des cellules musculaires lisses de la média en s'opposant aux effets vasoconstricteurs des cytokines proinflammatoires, des radicaux libres et des lipides oxydés.

Plusieurs travaux ont décrit que la dysfonction endothéliale est la première étape du processus d'athérosclérose (**Ross, 1999 ; De Fraigne, 2008**). Il apparaît aussi que différentes composantes du SCM sont aussi des facteurs d'agression de l'endothélium et favorisent la baisse de la biodisponibilité du NO, soit par inhibition de sa synthèse, soit par augmentation de sa consommation (**Ducluzeau et al., 2005**).

### **3.5. Activation du SRAA**

Le SRAA joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle par le biais de la balance électrolytique et du volume plasmatique.

Les modèles animaux transgéniques suggèrent un rôle important du SRAA, et particulièrement de la rénine, dans la genèse de l'hypertension artérielle. Ainsi, des rats transgéniques (**Mullins et al, 1990**) ou des souris (**Ohkubo et al, 1990**) qui surexpriment le gène Ren-2 de la rénine développent une hypertension artérielle sévère. De même, la délétion du gène de l'angiotensinogène chez des souris est responsable d'une hypotension témoignant de l'importance du système rénine-angiotensine aldostérone dans le maintien de la pression artérielle (**Kim et al,1995**).

### **3.6. Facteurs inflammatoires**

Une augmentation de la concentration de la protéine C réactive (CRP) ultrasensible a été rapportée dans des populations d'hypertendus, augmentation de bas grade comparable à celle retrouvée en association au SM. Sur le plan physiopathologique, l'inflammation de bas grade

au niveau artériel favoriserait la lésion de l'endothélium, le blocage de la synthèse d'oxyde nitrique (NO) et la vasoconstriction associée à l'hypertension essentielle. L'inflammation pourrait également "upréguler" les récepteurs à l'angiotensine.

Enfin il a été récemment mis en évidence une sécrétion d'angiotensinogène par les cellules adipeuses (en excès dans le cadre du SCM) (**Paillard,2004**).

Le TNF- $\alpha$  est impliqué dans la physiopathologie de l'hypertension dans le SCM. Le TNF- $\alpha$  stimule la production d'endothéline-1 et d'angiotensinogène (**Brasier et al,1995 ; Kahaleh et Fan,1997**). La concentration sérique de TNF- $\alpha$  a été corrélée positivement avec la pression artérielle systolique et la résistance à l'insuline (**Zinman et al,1999**) par ailleurs une augmentation de la sécrétion de TNF- $\alpha$  a été observée dans les monocytes des patients hypertendus (**Dorffel et al,1999**).

L'IL-6 stimule le système nerveux central et le système nerveux sympathique, ce qui peut entraîner une hypertension (**Papanicolaou et al, 1996 ; Besedovsky et Del Rey, 1996**). En outre, IL-6 induit une augmentation de l'angiotensinogène plasmatique et de l'angiotensine II (**Takano et al, 1993**), conduisant au développement de l'hypertension.

#### **4. L'HTA et le DT2**

L'association DT2 et HTA n'est pas systématique, mais quand elle a lieu elle peut devenir très dangereuse du fait des comorbi-mortalité cumulées. Ces deux pathologies représentent toutes deux des facteurs majeurs de risque cardio-vasculaire (CV) et rénal. Par ailleurs, le DT2 favorise la survenue d'une HTA, par divers mécanismes complexes, tandis que l'HTA est également reconnue comme un facteur de risque de survenue d'un DT2.

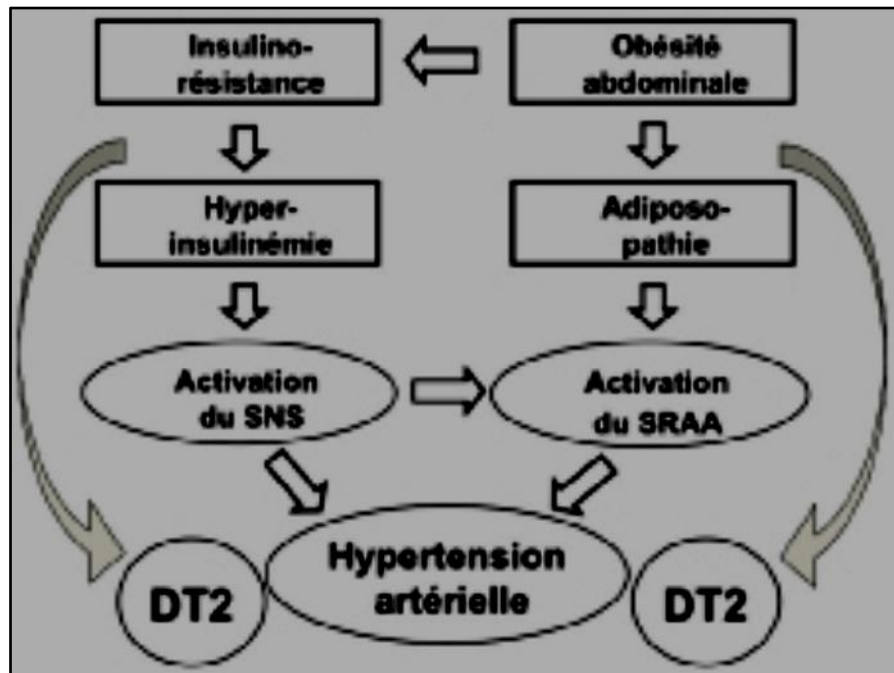
Certaines causes sont communes à l'émergence et l'augmentation de ces deux pathologies en l'occurrence l'obésité et les dyslipidémies. Ces dernières sont révélatrices d'un problème croissant de santé publique, lié à des conditions principalement environnementales, où les habitudes alimentaires occupent une place prépondérante.

Le DT2 et l'HTA sont associées dans 80% de cas (**Ben-Hamouda-Chihaoui et al, 2011**).

En Algérie, la SAHA en 2004 estimait à 71,4% la prévalence de l'HTA chez le diabétique. Parmi les complication du DT2, la macro-angiopathie et l'HTA sont retrouvés dans 40% (**Mimouni et al,2012**) à 73% (**Belhadj et al,2011**) des cas.

La grande majorité des patients DT2 présentent un SCM, combinant outre l'obésité abdominale et l'hyperglycémie, une HTA et une dyslipidémie athérogène (hypertriglycémie et/ou cholestérol HDL abaissé) (**Scheen et Van Gaal, 2005**). Le tissu adipeux périsvécéral est très actif sur le plan métabolique, ce qui peut expliquer les relations fortes entre obésité, diabète de type 2 et HTA (**Kurukulasuriya et al, 2011 ; Dorresteijn et al,2012**). Il est capable de sécréter de nombreuses substances dont certaines sont susceptibles d'activer le SRAA. Par ailleurs, l'insulinorésistance associée à l'obésité abdominale entraîne

chroniquement un hyperinsulinisme qui contribue à activer le système nerveux sympathique (SNS) (Figure 13).



**Figure 13 : Implication du système nerveux sympathique (SNS) et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans l'hypertension artérielle du patient diabétique de type 2 (Scheen et al,2012).**

Comme l'obésité est présente bien avant l'apparition du DT2, l'HTA est fréquemment présente au moment du diagnostic de DT2, dans au moins un tiers des cas et ce, contrairement à ce qui est observé dans le DT1. A terme, avec le vieillissement (rigidité artérielle déjà évoquée, encore aggravée par la présence d'une dyslipidémie) et, éventuellement, la survenue d'une altération de la fonction rénale, environ 80% des patients DT2 finiront par présenter une HTA.

L'HTA du patient DT2 en surpoids ou obèse est généralement assez résistante au traitement. Les mesures hygiéno-diététiques sont évidemment cruciales, mais souvent mal suivies. Diverses études ont montré que la plupart des patients DT2 nécessitent la prescription d'au moins 3 antihypertenseurs pour atteindre les objectifs tensionnels (si ceux-ci sont fixés à un niveau < 130/80 mm Hg) (Krzyszinski et Scheen, 2012).

## **VI. LE REGIME MEDITERANEEN**

### **1. Définition**

Le régime méditerranéen (RMed) est considéré comme un mode alimentaire sain et équilibré. Ceci est particulièrement dû, à la qualité des aliments, ainsi qu'aux fréquences d'ingestion conseillées. Certains aliments sont à consommation journalière : les fruits et légumes, les céréales et autres produits non raffinés et certains féculents. D'autres aliments sont à consommation hebdomadaire : les viandes blanches, les produits de la mer et les œufs. Enfin d'autres aliments à consommation mensuelle (voir occasionnelle) : les viandes rouges, les sucreries et autres. Ce modèle alimentaire, riche en produits frais, à un double avantage d'un point de vue nutritionnel : une faible teneur en acides gras saturés, et une grande richesse en micro-constituants dits protecteurs apportés par les végétaux (**Barnat et Daminens,2003**).

L'UNESCO vient, d'ailleurs, d'inscrire le régime méditerranéen (RMed) au patrimoine culturel immatériel de l'Humanité. Selon cette dernière la diète méditerranéenne est définie comme un ensemble de savoir-faire, connaissances, pratiques et traditions qui vont du passage à table, à la récolte ou la moisson, en passant par la pêche, la conservation, la transformation, la préparation et, en particulier, la consommation des aliments. Cette diète se caractérise par un modèle nutritionnel qui est demeuré constant dans le temps et l'espace et dont les principaux ingrédients sont l'huile d'olive, les céréales, les fruits et légumes frais ou séchés, une proportion limitée de poisson, produits laitiers et viandes, de nombreux condiments et épices, le tout accompagné de vin ou d'infusions, toujours dans le respect des croyances de chaque communauté (**Bonnacio,2012 ; UNESCO,2013**).

Cependant, il ne semble pas exister un régime méditerranéen type mais plutôt des régimes méditerranéens car à chaque pays correspondrait une variante. Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique de l'adhésion à ce type alimentaire (**Barnat et Daminens, 2003**). Malheureusement, on assiste de plus en plus à l'abandon de cette alimentation «traditionnelle» au profit d'une alimentation plus « moderne » et plus délétère (**Must, 1999**).

### **2. Historique**

C'est au début des années 1960 qu'est né le concept « d'alimentation méditerranéenne ». La fameuse « Étude des sept pays » initiée par Ancel Keys a établi des relations entre la mortalité par maladie cardiovasculaire et les habitudes alimentaires de différentes populations (États-Unis, Finlande, Pays-Bas, Yougoslavie, Italie, Japon, Grèce).

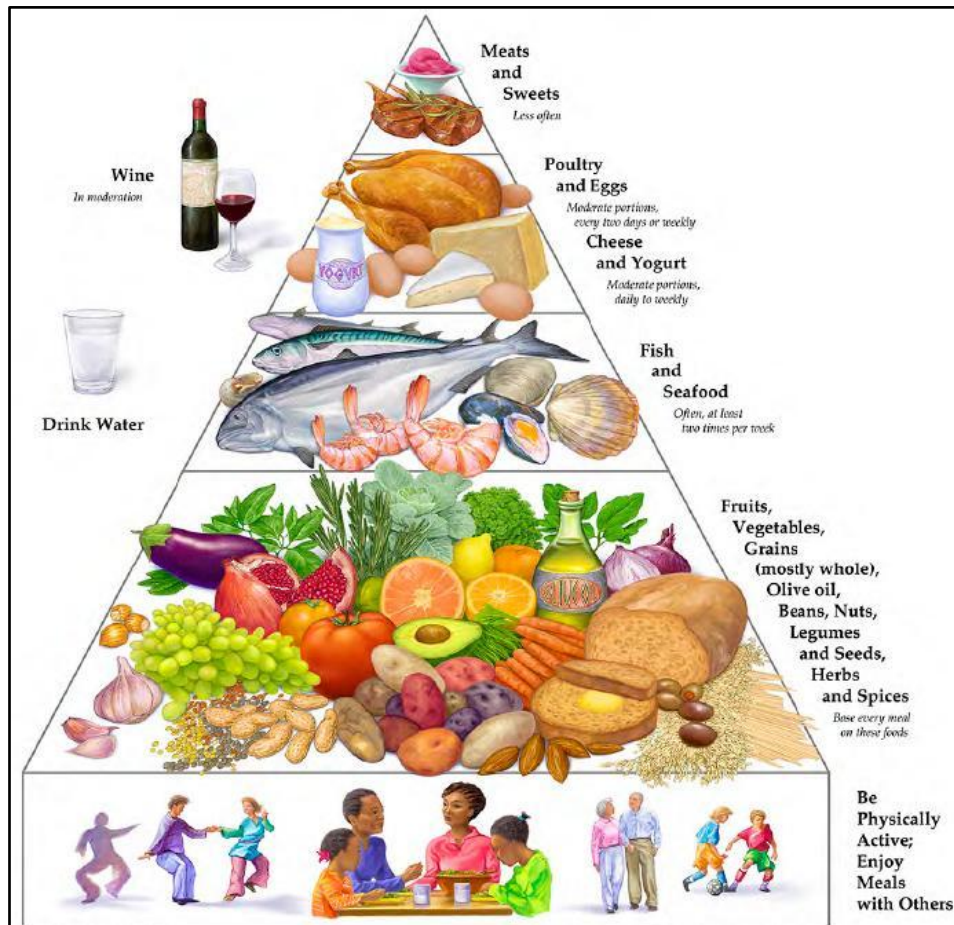
Selon les types alimentaires, les taux de mortalité étaient très variables : 97 % de mortalité cardiovasculaire en Finlande, contre 3,8 % pour la Crète. Le modèle crétois est apparu pour la première fois comme un modèle de prévention nutritionnelle (**Barnat et Daminens,2003**).

En 1988, le bénéfice santé de l'alimentation méditerranéenne a été remis à l'honneur lors de l'étude menée par Serge Renaud à Lyon (*Lyon Heart DietStudy*). Cette étude d'intervention de prévention secondaire conduite sur une population ayant déjà eu un infarctus du myocarde

a montré une baisse de 75 % du nombre de rechutes chez les patients ayant adopté un régime d'inspiration crétoise, par rapport à un régime classique.

En 1991, l'étude Monica (*monitoring cardiovascular disease*) a révélé l'existence d'un gradient nord/sud dans la répartition de la mortalité cardiovasculaire, les habitants du sud de l'Europe bénéficiant d'une incidence de maladies cardiovasculaires plus faible et d'une espérance de vie plus élevée.

À partir de ces observations a été développée, en 1995, la pyramide alimentaire méditerranéenne (**Figure 14**).



**Figure 14 : pyramide alimentaire du régime méditerranéen**

(Willet et al,1995)

### **3. Etat actuel**

Aujourd'hui, le régime méditerranéen, devenu une référence mondiale en termes de bénéfices pour la santé et de longévité, est en pleine mutation dans sa zone d'origine. Ce modèle d'alimentation perd son équilibre nutritionnel en se dégradant vers un modèle d'excès avec l'accroissement des quantités consommées et la consommation immodérée de produits animaux (Padilla,2000 ;Hervieu,2007). Une étude de FAO montre qu'en espace de 40 ans, la

Grèce, l'Italie, l'Espagne, le Portugal, Chypre et Malte ont accru leur apport de calories de 30%. Ces pays, qui étaient plus pauvres que les pays plus au nord, ont utilisé leurs revenus plus élevés pour ajouter un grand nombre de calories issues de la viande et des graisses à un régime alimentaire qui était traditionnellement léger en protéines animales.

D'après la recommandation de l'OMS-FAO les lipides ne doivent pas représenter plus de 30 % de l'apport énergétique journalier total. Mais l'Espagne, la Grèce et l'Italie sont toutes bien au-dessus de cette limite. L'Espagne a enregistré l'augmentation la plus spectaculaire en passant de 25% seulement il y a 40 ans à 40% aujourd'hui. Une prise plus élevée et une dépense inférieure de calorie ont fait que plus de la moitié des populations italiennes, espagnoles et portugaises sont en surpoids. Les trois quarts de la population grecque sont en surpoids ou obèses ce qui fait de la Grèce le pays membre de l'Union européenne avec l'indice de masse corporelle moyen le plus élevé. Une forte augmentation des calories est également observée dans les régimes alimentaires au Proche Orient et en Afrique du Nord (**FAO,2008**).

#### **4. Caractéristiques du régime méditerranéen**

Les atouts santé du régime méditerranéen semblent reposer sur six composantes essentielles : les fruits en abondance, les légumes feuillus et plantes aromatiques variées, les légumes secs, l'huile d'olive, la faible part donnée à la viande et enfin, le vin rouge.

Ce régime apporte des quantités très importantes d'anti-oxydants au travers d'une part, de la vitamine C, des caroténoïdes et des polyphénols des fruits et légumes feuilles et, d'autre part, de la vitamine E et des polyphénols de l'huile d'olive. Il assure, contrairement à la plupart des régimes habituels, un excellent équilibre en acides gras, avec une faible part en acides gras saturés (habituellement fournis par les produits carnés et laitiers), une forte contribution de mono-insaturés (provenant de l'huile d'olive) et une part importante de poly-insaturés, notamment de la famille oméga 3 (assurée par la consommation régulière de légumes feuilles, escargots et poissons).

De plus, les animaux (moutons, chèvres), dont la viande entre de manière épisodique dans leur alimentation, broutent des plantes sauvages et ont une chair plus riche en poly-insaturés que nos animaux nourris de manière plus industrielle.

Enfin, l'index glycémique de ce régime est particulièrement faible, grâce à un apport important en fibres par les fruits et légumes, et à la prédominance de sucres des fruits et légumes secs, dits « lents ».

Équilibre entre différents acides gras, faible index glycémique et richesse en anti-oxydants peuvent en effet être considérés comme les trois piliers d'un régime santé. Les acides gras poly-insaturés avec un bon équilibre entre oméga 6 et oméga 3 sont les garants d'un bon métabolisme lipidique (**Birlouez-Aragon, 2003**).

## **5. Régime méditerranéen et obésité**

Certains chercheurs se sont intéressés à la relation entre adhésion au RMed et prise de poids. En pratique, ce sont les données de plus de 370 000 adultes issus de 10 pays européens qui ont été épluchées, l'idée étant de comparer le poids avant et après un suivi de 5 ans. Un score d'adhésion au RMed compris entre 0 et 18 a été calculé.

Cette étude a montré que le poids des individus ayant une alimentation respectant les principes du régime méditerranéen, c'est à dire avec un score compris entre 11 et 18 reste globalement constant pendant les 5 années de suivi. Ces individus ont par ailleurs 10% de risque en moins d'être en surpoids ou obèse par rapport aux personnes ayant un score d'adhésion bas (compris entre 0 et 6). Selon les auteurs, manger selon les principes du RMed éviterait de prendre du poids au fil du temps (**Romaguera et al,2010**).

Une autre étude recherchait si l'adhésion à un RMed pouvait prévenir l'apparition d'une dysfonction endothéliale chez des sujets obèses. Ainsi, 90 sujets ont été recrutés. Ils souffraient tous d'obésité abdominales mais ne présentaient aucun symptôme ni de maladies cardiovasculaires ni de diabète. Ces personnes ont été réparties en 2 groupes et ont toutes du suivre le régime méditerranéen. L'un des deux groupes a cependant bénéficié des conseils d'un diététicien et la nourriture leur a été fournie.

Au bout de 2 mois, différents paramètres ont été mesurés comme la résistance à l'insuline, la protéine C réactive, qui mesure l'état d'inflammation de l'organisme, ou encore la capacité élastique des vaisseaux.

Les sujets bénéficiant des conseils diététiques et à qui la nourriture a été fournie ont vu différents paramètres comme la tension artérielle, l'élasticité des vaisseaux et la insulino-sensibilité améliorés. Les auteurs ont conclu qu'un suivi du régime méditerranéen, avec l'aide d'un diététicien, permet de prévenir la dysfonction endothéliale et donc à terme les maladies cardiovasculaires et le diabète (**Rallidis et al,2009**).

## **6. Régime méditerranéen et DT2**

De nombreuses études plaident en faveur du régime méditerranéen pour réduire la survenue d'un diabète de type 2. Une étude portant sur 418 sujets non-diabétiques, à haut risque cardiovasculaire, âgés de 55 à 80 ans a été réalisée. Les sujets ont été aléatoirement répartis en 3 groupes : Groupe A : programme nutritionnel allégé en matières grasses (groupe témoin) ; Groupe B : régime méditerranéen, enrichi en huile d'olive (1 litre/semaine) ; Groupe C : régime méditerranéen enrichi en noix (30 grammes par jour).

Les participants pouvaient manger à volonté. Aucun exercice physique ne leur a été imposé.

Après un suivi de 4 ans, les résultats sont édifiants: 17,9% des sujets du groupe A sont devenus diabétiques contre 10,1% pour le groupe B et 11% pour le groupe C.

Après ajustement, les patients des groupes B et C avaient deux fois moins de risque de devenir diabétiques que ceux du groupe A. Les auteurs ont conclu que suivre le régime méditerranéen a permis à ces sujets à haut risque cardiovasculaire de réduire significativement la survenue de diabète de type 2, et ce en l'absence de modification du poids ou de la pratique d'exercice physique par rapport aux sujets suivant une alimentation allégée en matières grasses (**Salas-Salvadó et al,2010**).

Une autre étude espagnole a montré que les personnes suivant scrupuleusement la diète méditerranéenne voyaient leur risque de développer un diabète diminuer jusqu'à 83%.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact d'une alimentation fidèle aux principes du régime méditerranéen sur le risque de développer un diabète auprès d'une population de jeunes adultes en bonne santé. Ce sont ainsi 13 380 personnes qui se sont prêtés à cette expérience pendant une durée moyenne de 4,4 ans. Il leur a été demandé de remplir un questionnaire comportant 136 questions, permettant d'attribuer à chacun d'entre eux un score sur 9 points.

Les personnes suivant modérément la diète méditerranéenne (c'est à dire ayant un score entre 3 et 6) ont vu leur risque de développer un diabète diminuer significativement de 59%. Celles qui se sont davantage appliqués à respecter ces principes d'alimentation (score supérieur à 6) ont vu leur risque diminuer également significativement de 83% par rapport aux personnes ayant obtenu un score inférieur à 3. La conclusion était que de manière générale, une augmentation du score d'adhésion au régime méditerranéen de 2 points résulte en une diminution du risque de survenue de diabète de 35% (**Martínez-González et al, 2008**).

Les recommandations officielles précisent que la prise en charge du diabète de type 2 passe nécessairement par la mise en place d'un régime alimentaire amaigrissant appauvri en glucides, en lipides et en calories chez les patients en surpoids ou obèses. Le changement des habitudes alimentaires est une étape obligatoire dans la prise en charge de la maladie, avant même toute prise de médicament.

Une équipe de recherche italienne a ainsi cherché à évaluer l'impact de mesures alimentaires sur la nécessité, pour un patient à qui l'on vient de diagnostiquer un diabète, de prendre des médicaments antidiabétiques.

215 patients chez qui l'on venait de dépister un diabète de type 2 ont été répartis au hasard dans différents groupes. Et chaque groupe a dû suivre un régime alimentaire bien particulier :

- soit un régime méditerranéen appauvri en glucides (les glucides représentaient moins de 50% des apports journaliers),
- soit un régime appauvri en matières grasses (les matières grasses représentaient moins de 30% des apports journaliers).

Ces patients avaient une HbA1c supérieure à 11%.

Après un suivi de 4 ans, 44% des patients du groupe “régime méditerranéen” ont dû être traités par des médicaments antidiabétiques contre 70% dans le groupe “régime appauvri en matières grasses”. Les patients suivant le régime méditerranéen ont en moyenne perdu plus de poids, ont mieux contrôlé leur diabète et diminué leur risque cardiovasculaire. Les chercheurs ont conclu que comparé à un régime appauvri en matières grasses, le régime méditerranéen a été plus efficace pour retarder la nécessité de prise de médicaments antidiabétiques tout en participant à un meilleur équilibre du diabète et une meilleure prévention des maladies cardiovasculaires (**Esposito et al,2009**).

## **7. Régime méditerranéen et HTA**

L'adoption d'un régime alimentaire méditerranéen est souvent décrite comme une stratégie visant à prévenir ou à gérer l'hypertension. Une recherche a été menée dans le but était d'analyser l'effet des interventions d'au moins 1 an sur les valeurs de pression artérielle à travers une revue systématique et une méta-analyse. L'accent était mis sur les interventions comparant un RMed à un régime pauvre en graisses. Les auteurs ont accédé aux bases de données PubMed et Scopus et les ont consultées jusqu'en mars 2015. Six essais (plus de 7 000 individus) ont été identifiés. La méta-analyse a montré que les interventions visant à adopter un RMed pendant au moins 1 an réduisaient à la fois les taux de PA systolique et de TA diastolique chez les individus ayant une TA normale ou une hypertension légère. Les auteurs concluent qu'il existerait une association positive et significative entre RMed et la PA chez l'adulte mais que d'autres études plus poussées seraient à entamer pour conclure l'adhésion à un RMed pourrait faire baisser significativement la PA (**Nissensohn et al,2016**).

## **8. Régime méditerranéen et maladies cardiovasculaires**

Une méta-analyse effectuée en 2010 a conclu que l'augmentation de deux points de l'adhésion à un score RMed était associée à une réduction de 10% du décès et / ou incidence des maladies cardio- et cérébrovasculaires (**Sofi et al., 2010a**).

De même, l'étude d'intervention PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), a montré qu'un RMed supplémenté avec de l'huile d'olive vierge ou des noix a entraîné une réduction de 30% du risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les personnes à haut risque (mais qui étaient initialement indemnes de MCV), après un suivi médian de 4,8 ans (**Estruch et al.,2013**).

## **9. Evaluation de l'adhésion au régime méditerranéen**

Il existe plusieurs tests d'adhésion au RMed au vu de son intérêt (**Annexe 1**). Ainsi, plusieurs chercheurs ont mis au point des questionnaires plus ou moins détaillés afin de déterminer le degré de suivi d'un RMed selon des scores à déterminer.

Le MDS (The Mediterranean Diet Score) était le premier score diététique utilisé pour quantifier l'adhésion au modèle RMed et d'étudier la relation avec santé (**Trichopoulou et al., 1995**). Le MDS (**annexe1**) a huit caractéristiques alimentaires, un point est attribué aux fortes consommations des composants dit bénéfiques c'est-à-dire (AGMI, AGS, alcool, légumineuses, céréales, fruits et légumes) et pour une faible consommation de composants considérés comme moins sains (la viande, les produits carnés et les produits laitiers). Une variation directe de ce score a été développée par Osler et Schroll (**1997**).

Trichopoulou et al. ont depuis développé deux MDS qui sont des variantes du premier. Reconnaissant que la consommation de poisson est associée à une réduction la maladie coronarienne (**Hu et al., 2002**), le premier score a été adapté pour inclure poisson en tant qu'élément bénéfique (**Trichopoulou et al., 2003**), résultant en un score allant de 0-9 points. Deux ans plus tard, une deuxième variante MDS était créé: le score modifié du régime méditerranéen (MDS modifié) (**Trichopoulou, 2005**). Alors que les deux premiers scores diététiques ont été développés pour une utilisation avec la population grecque, cet indice modifié a été créé pour être utilisé dans les neuf pays participant à l'étude EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Comme la majorité de ces participants pays ne sont pas situés dans le bassin méditerranéen, les AGPI ont également été inclus dans le rapport de la consommation d'acides gras, car ils sont les principales sources de graisses ajoutées insaturées dans les régimes occidentaux et jouent également un rôle protecteur contre certaines pathologies cardiovasculaires (**Trichopoulou, 2005**).

Des variantes de la version 2003 du MDS de Trichopoulou et al. en conséquence a été développé lors de différentes études. Comme par exemple le MDP (Mediterranean Dietary Pattern) (**Sánchez-Villegas et al., 2006**) ou encore le MMDS (Modified Mediterranean Diet Score) (**Toledo et al., 2010**).

D'autres scores uniques ont également été développés, ils contiennent des aliments différents, groupes et / ou systèmes de notation au MDS de Trichopoulou et al. et ses dérivés. Le MAI (The Mediterranean Adequacy Index) a été développé en 1999 pour mesurer les tendances de l'apport alimentaire et nutritif entre 1960 et 1991 des participants italiens à l'étude Seven Countries Study (SCS) (**Alberti-Fidanza et al., 1999**). L'indice est calculé en utilisant le pourcentage de l'énergie quotidienne totale(AET) l'apport des groupes alimentaires (bien que si cette information n'est pas disponible, le MAI peut également être calculé en g / jour par groupe d'aliments). Les groupes alimentaires du MAI ont été légèrement modifié plus récemment (**Alberti et al., 2009**). En utilisant l'MAI, il a été constaté qu'au fil du temps que les italiens ont progressivement abandonné le Régime alimentaire méditerranéen traditionnel de référence (**Alberti-Fidanza et al., 1999; Alberti-Fidanza et Fidanza, 2004**).

Goulet et al. (**2003**) ont élaboré un score global du régime méditerranéen basé sur les composants de la version la plus récente de la pyramide méditerranéenne. Chacune des 11 composantes a été notée entre zéro et quatre points, en fonction des niveaux de consommation. Ce score de régime a été initialement créé pour évaluer l'adhésion à une intervention alimentaire méditerranéenne dans une région non méditerranéenne (population canadienne), et d'après les résultats de cette étude, l'indice était assez sensible pour détecter

les changements dans l'alimentation au cours de l'intervention de la période de trois mois. Un autre avantage de ce score est le niveau de détail fourni pour attribuer des points, par ex. les aliments contribuant aux groupes alimentaires sont expliqués et les portions recommandées sont fournies. Cependant, contrairement à d'autres MDS, ce score n'inclut pas l'alcool en tant que groupe alimentaire.

Le MedDietScore est un autre score alimentaire basé sur la pyramide du RMed pyramide (**Panagiotakos et al., 2006b**). Il comprend 11 groupes alimentaires du RMed (**annexe1**) et utilise des questions de fréquence de consommation de groupe alimentaire, notés entre zéro et cinq points. Ce score varie de 0 à 55 points, avec des valeurs plus élevées signifiant une plus grande adhérence à la diète méditerranéenne. Les auteurs affirment que les scores à plus grande échelle tels que celui-ci sont plus en mesure de fournir des prévisions de santé en utilisant des variables de résultats continus (par exemple des marqueurs biologiques). En effet, des valeurs plus élevées de ce score ont été inversement associées au risque de développer des syndromes coronaires aigus (**Panagiotakos et al., 2006b**), l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'obésité (**Polychronopoulos et al., 2005; Panagiotakos et al., 2007a; Panagiotakos et al., 2007c**), et positivement associé à fort pouvoir anti-oxydant (**Pitsavos et al., 2005; Panagiotakos et al., 2006b**).

Il a d'ailleurs trouvé son utilisation lors d'études telle l'étude ATTICA. Au début de 2001, le premier département de cardiologie de l'Université d'Athènes a mené une enquête sur la santé et la nutrition, l'étude "ATTICA". L'étude est menée dans la province de l'Attica (avec 78% de zones urbaines et 22% des zones rurales), et où Athènes, est la métropole la plus importante. Les objectifs de cette étude étaient les suivants: (a) exploration de plusieurs profils (lipidiques, inflammatoires, etc), sur un échantillon d'hommes et de femmes adultes, (b) explorer les associations entre ces facteurs avec plusieurs données socioéconomiques, style de vie et les caractéristiques psychologiques des participants (c) évaluer la signification pronostique de ces facteurs sur l'incidence maladies coronariennes au moyen d'examens de suivi périodiques des participants après 1, 5 et 10 ans, et (d) évaluer l'adhésion au RMed grâce aux questionnaire MedDietScore en y ajoutant le facteur important du rapport AGMI/AGS > 2 (**Pitsavos et al., 2003**). Un autre avantage de ce questionnaire est de pouvoir être utilisé lors d'études de types observationnelles.

Ces derniers questionnaires d'adhésion sont en général très détaillés et prennent du temps à exécuter sur le terrain, d'autres modèles d'évaluations ont alors vu le jour. Ces derniers sont plus simples, contiennent moins de données et peuvent donc ne pas être aussi précis que les précédemment décrits. Nous citons pour exemple le MEDAS (the Mediterranean Diet Adherence Screener) qui a été développé pour être utilisé dans l'étude PREDIMED, un essai contrôlé randomisé qui comprenait deux interventions diététiques méditerranéennes, l'une complétée avec de l'huile d'olive vierge et l'autre avec des noix mélangées (**Estruch et al., 2006**). MEDAS a été validé en tant que méthode rapide d'évaluation de la conformité avec le RMed l'étude PREDIMED (**Schröder et al., 2011**). Il se compose de 14 articles, chacun marquant zéro ou un, y compris 12 questions sur la fréquence de consommation alimentaire et deux sur la consommation habituelle d'aliments considérés comme caractéristiques du RMed espagnol (**annexe 1**).

PATIENTS  
ET  
METHODES

## **VII. PATIENTS ET METHODES**

### **1. Protocole de l'étude**

Il s'agit d'une large étude bioclinique observationnelle, cas-témoins. Elle a été menée sur deux cohortes de sujets diabétiques selon la présence ou non d'une HTA. Nous avons inclus dans l'étude 507 sujets adultes, dont 251 hommes (H) et 256 femmes (F). L'âge de la cohorte est compris entre 36 et 54 ans. Afin de caractériser notre population, les sujets ont été répartis en 2 groupes appariés selon l'âge et le sexe, avec un sexe ratio H/F = 0,94. Nous avons répertorié 209 sujets diabétiques sans HTA (groupe DT2) et 298 sujets diabétiques avec HTA (groupe DH). Nous avons inclus également dans l'étude cent sujets volontaires, indemnes de toute pathologie et non-fumeurs, formant le groupe des témoins.

Les critères d'exclusion ont concerné les sujets présentant des endocrinopathies, telles que maladie de Cushing, dysthyroïdies, acromégalie, phéochromocytome, insuffisance hypophysaire et insuffisance surrénalienne. De même, ont été exclus les patients traités aux corticoïdes, antidépresseurs, traitement hormonal substitutif et les diabétiques de type 1. Nous avons exclu également les femmes enceintes ou sous œstro-progestatifs.

Les patients diabétiques étaient traités par des antidiabétiques oraux : metformine (Glucophage®) 400±32 mg/24 h, en 1 à 3 prises/jour, associée à une sulfonylurée (Glibenclamide® ou Glinide®) en cas d'échec de la monothérapie à posologie maximale. Les patients diabétiques-hypertendus (groupe DH) étaient soumis à une polythérapie variable, composée de Bêta-bloquant (Sectral® 400 mg/jour), d'inhibiteur calcique (Amlor® 5mg/jour), inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Captopril® 50 mg/j) et diurétique (Moduretic® 5 mg/jour). Aucun patient diabétique ou diabétique-hypertendu n'était insulino-nécessitant. Les doses médicamenteuses étaient stables durant toute l'étude. L'ancienneté du diabète et la présence d'une HTA chez un sujet diabétique étaient variables, entre 5 et 10 ans.

### **2. Fiches de renseignements**

Le recrutement des patients a été effectué dans les structures sanitaires de proximité (polycliniques) rattachées à hôpital Mohamed Seghir Nekache, ex. CHU Ain Nadja d'Alger. L'ensemble des sujets a été suivi dans l'unité d'exploration des maladies métaboliques et cardiovasculaires du service de diabétologie. La consultation avait pour but de (i) procéder à un interrogatoire alimentaire pour savoir si les patients appliquaient ou non les conseils diététiques, (ii) déceler l'existence de pathologies sous-jacentes; (iii) procéder aux mesures anthropométriques (poids corporel, tour de taille, tour de hanches) et un relevé des chiffres tensionnels ; (iv) diagnostiquer l'existence de microangiopathies chez le patient diabétique (fond d'œil, électromyogramme) et de complications macrovasculaires chez le sujet diabétique hypertendu (écho-cardiogramme et écho-doppler des membres inférieurs). La

pression artérielle (PA) a été mesurée en position couchée, à trois reprises et à deux minutes d'intervalles après cinq minutes de repos en utilisant un tensiomètre électronique validé de type Omron 705 CP (*Omron Healthcare Europe BV, Amsterdam, Pays-Bas*) (**O'Brien, 1996**). Les valeurs des PAS et PAD retenues, sont la moyenne des PA au niveau des deux bras. Une fiche de renseignements a été établie pour chaque sujet et un formulaire de consentement éclairé a été signé par l'ensemble des sujets de l'étude. Le protocole clinique fut accepté par le comité d'éthique du ministère de la santé publique Algérienne selon la déclaration d'Helsinki de 1975, révisée en 2008 (<http://www.wma.net>).

### **3. Dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire**

Les facteurs de risque cardiovasculaire ont été évalués à travers les critères qui caractérisent le SCM (**Govindarajan et al, 2005**). Dans cette étude, nous avons adopté la définition de la NCEP/ATPIII (*National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel*) (**NCEP, 2001**). Selon cette définition, un sujet est atteint d'un syndrome cardiométabolique si 03 facteurs de risques cardiovasculaires sont diagnostiqués parmi les cinq. Il s'agit (i) d'une hypertriglycéridémie  $\geq 1,50$  g/L (1,69 mmole/L); (ii) d'une diminution du HDL-cholestérol :  $< 0,40$  g/L (1,04 mmole/L) chez l'homme et  $< 0,50$  g/L chez la femme (1,29 mmole/L); (iii) de l'augmentation de la pression artérielle systolique  $\geq 130$  mmHg et diastolique  $\geq 85$  mmHg; (iv) d'une intolérance au glucose pour une glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/L (6,1 mmole/L); (v) d'une adiposité abdominale, exprimée par le tour de taille ( $>102$  cm chez l'homme et  $>88$  cm chez la femme). L'état d'insulinorésistance a été évalué par le modèle Homa-IR (*Homeostasis Model Assessment-InsulinResistance*), dont l'index est déterminé selon la formule : insuline plasmatique à jeun (mU/L) x glycémie à jeun (mmole/L) / 22,5 (**Matthews et al, 1985**). Les normes de cet index sont fixées entre 0,744 et 2,259 (**Bonora et al, 2003**). L'IMC a été calculé selon la formule de Quételet :  $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (\text{m}^2)$ . Le rapport (RTH) = tour de taille (TT) / tour de hanche (TH) permet d'identifier la nature de l'obésité (androïde ou gynoïde), dont les normes sont fixées à 0,90 pour l'homme et à 0,85 pour la femme (**WHO, 2008**). Le pourcentage de la masse grasse corporelle (MGC) a été calculé selon la formule : % de MGC =  $(1,2 \times IMC) + (0,23 \times \text{âge}) - (10,8 \times S) - 5,4$  où S représente le facteur de correction lié au sexe (**Deurenberg et al, 1991**).

#### **4. Prélèvements sanguins et analyses**

Les prélèvements sanguins ont été effectués à l'état de jeun (12h) en hôpital de jour entre 8h et 9h chez l'ensemble des sujets avant qu'ils ne prennent leurs médicaments.

##### **4.1. Glucose**

*Principe* : L'analyseur automatique Système *SYNCHRON CX* a été utilisé. C'est une méthode enzymatique colorimétrique qui utilise la réaction à l'héxokinase et la glucose 6Pdehydrogenase (G6PDH). Au cours de la réaction, l'héxokinase catalyse le transfert d'un groupe de phosphates de l'ATP au glucose pour former l'ADP et le glucose-6-phosphate. Le glucose-6-phosphate est alors oxydé en 6-phosphogluconate avec réduction du NAD en NADH par l'action catalytique de la G6PDH. Le Système *SYNCHRON CX* distribue automatiquement les volumes d'échantillon et de réactif appropriés dans une cuvette. Le rapport utilisé est un volume d'échantillon pour 100 volumes de réactif. Le système contrôle le changement d'absorbance à 340 nanomètres. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de glucose dans l'échantillon et est utilisé par le système pour calculer et exprimer la concentration de glucose.

*Valeurs normales* : 0,70 et 1,10 g/l.

##### **4.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c)**

*Principe* : Dosage à partir du sang total hémolysé sur l'analyseur *COBAS INTEGRA 400*. Le dosage de HbA1c est un dosage immunoturbidimétrique de type TINIA (Turbidimetric Inhibition ImmunoAssay). Le TTAB (bromure de tétra décyltriméthyl ammonium) réactif hémolytique ne provoquant pas la lyse des leucocytes est utilisé comme détergent. Ainsi les interférences dues aux leucocytes sont éliminées, et le traitement préalable des échantillons pour l'élimination de l'hémoglobine A1c instable n'est pas nécessaire.

###### **Etape1 : Hémoglobine A1c**

*Addition du réactif R1 (tampon/anticorps) à l'échantillon* : La glycohémoglobine (HbA1c) de l'échantillon réagit avec les anticorps anti-HbA1c en formant des complexes antigènes-anticorps solubles.

*Addition du réactif R2 (tampon/polyhaptène) et déclenchement de la réaction* : Les polyhaptènes forment avec les anticorps anti-HbA1c en excès des complexes anticorps-polyhaptène insolubles qui sont mesurés par turbidimétrie.

###### **Etape2 : Hémoglobine**

Après hémolyse, l'hémoglobine libérée est transformée en un dérivé qui possède un spectre d'absorption caractéristique. La mesure est effectuée à deux longueurs d'onde au cours de la phase de préincubation (échantillon + R1). L'utilisation séparée d'un réactif Hb n'est donc pas nécessaire. Le résultat final est exprimé en % d'HbA1c et calculé à partir du rapport

HbA1c/Hb. L'analyseur *COBAS INTEGRA* calcule automatiquement le taux d'HbA1c de chaque échantillon.

*Valeurs normales : 4,8 et 6 %.*

### **4.3. Insuline**

L'insuline a été dosée par électro-chimiluminescence sur Elecsys 2010. *Principe* : L'insuline plasmatique a été dosée sur l'analyseur automatique Système *AxSYME*. Ce dernier mesure la concentration de l'insuline grâce à la méthode immunoenzymatique microparticulaire (MEIA : *Microparticle Ezyme Immunoassay*) qui utilise le principe de liaison par compétition. Les réactifs *AxSYME* insuline et l'échantillon sont pipetés dans l'ordre suivant :

Unité d'échantillonnage :

- L'échantillon et tous les réactifs sont pipetés dans différents puits d'une cartouche de réaction (CR). La CR est immédiatement transférée dans l'unité de traitement ou le pipetage continue avec l'aiguille de traitement.

Unité de traitement :

- Durant l'incubation, l'insuline liant l'anti-insuline aux anticorps forme un complexe antigène-anticorps
- Une partie aliquote du mélange réactionnel est transférée sur la matrice. Les anticorps se lient irréversiblement à la matrice en fibre de verre.
- La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié
- Le conjugué anti-insuline (souris, monoclonal) phosphatase alcaline est distribué sur la matrice
- La matrice est lavée afin d'éliminer tout conjugué non lié.
- Le substrat, du phosphate de méthyl-4-ombelliféryl, est ajouté sur la matrice et le produit fluorescent est mesuré par le système optique MEIA

*Valeurs normales : 2 – 17  $\mu$ U/ml*

### **4.4. Triglycérides**

*Principe* : La détermination des triglycérides sériques a été faite sur analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*. C'est une méthode enzymatique colorimétrique. Cette méthode de dosage repose sur l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et acides gras sous l'action d'une lipoprotéine-lipase. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis

oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit, dans une réaction selon TRINDER, avec l' amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie. L'analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*, calcule automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

*Valeurs normales : 0,60 – 1,30 g/l*

#### **4.5. Cholestérol total**

*Principe* :La détermination du cholestérol total sérique a été faite sur analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*. C'est une méthode enzymatique colorimétrique. La cholestérol-estérase hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4 one-3 avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone (4-AAP) et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. Cette dernière réaction est mesurée à l'aide d'une réaction de TRINDER. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm. L'analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*, calcule automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

*Valeurs normales : 1,60 – 2 g/l*

#### **4.6. Cholestérol-HDL**

*Principe* :La détermination du cholestérol HDL sérique a été faite sur analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*. C'est une méthode enzymatique colorimétrique. En présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran. Il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les Chylomicrons. Ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (env. 40% des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en  $\Delta$ 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm. L'analyseur automatique *COBAS INTEGRA 400*, calcule automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

*Valeurs normales : 0,40 – 0,70 g/l*

#### **4.7. Calcul du cholestérol-LDL**

Le LDL-cholestérol (LDLc) été calculé à partir de la formule de Friedewald appliquée aux sujets avec SCM (Knopfholz et al, 2014). *Méthode* :Le taux du Cholestérol-LDL est déterminé à partir de la formule de Friedewald si les taux de triglycérides sont < 4g/l. Selon la formule :  $LDLc (g/l) = CT - (TG/5 + CT - HDLc)$ . Dans le cas contraire, le LDL-cholestérol est dosé.

*Valeurs normales : 0,39 – 1,54 g/l*

#### **4.8. Protéine C-Réactive ultra-sensible (CRPus)**

La CRP est une protéine sécrétée par le foie, elle a pour rôle de mobiliser les défenses immunitaires de l'organisme avec des mécanismes encore mal connus.

*Principe* :Le dosage de la CRPus a été effectué par immunoturbidimétrie sur l'analyseur Synchron LX®20 PRO. Ce dernier détermine la concentration de la CRPus par un test immunologique immunoturbidimétrique sur particules de latex. La CRPus s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP. Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm. L'analyseur COBAS INTEGRA calcule automatiquement la concentration de chaque échantillon.

*Valeurs normales sont < 6 mg/l.*

#### **4.9. Fibrinogène**

Le fibrinogène a été évalué par la technique chronométrique de Von Clauss (Biolabo, Maizy, France) sur automatisé d'hémostase ACL- TOPTM. Nous avons effectué ce dosage sur les appareils de la ligne STA selon la méthode de Clauss. Un excès de thrombine est mis en présence d'un plasma dilué et le temps de coagulation est mesuré. La valeur logarithmique du temps de coagulation est inversement proportionnelle à la valeur logarithmique de la concentration en fibrinogène. Une courbe d'étalonnage du fibrinogène est générée, et la concentration en fibrinogène des échantillons de plasma de patients est déterminée en se reportant à cette courbe.

#### **4.10. Apolipoprotéine A1 (Apo A1)**

Nous avons utilisé pour ce dosage l'analyseur COBAS INTEGRA 400 avec une méthode immunoturbidimétrique. L'apolipoprotéine A-1 humaine forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique; ce précipité peut être dosé par méthode turbidimétrique à 340 nm.

ApoA<sub>I</sub> doit être < 2.25 (F) ; < 2.16 (H)

Apo Apo A<sub>1</sub>/B<sub>100</sub> (risque athérogène) si < 1,10

#### **4.11. Apolipoprotéine B<sub>100</sub> (Apo B<sub>100</sub>)**

Nous avons utilisé pour ce dosage l'analyseur COBAS INTEGRA 400 avec une méthode immunoturbidimétrique. L'apolipoprotéine B humaine forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique; ce précipité peut être dosé par méthode turbidimétrique à 340 nm.

ApoB<sub>100</sub> doit être < 1.17 (F) ; <1.33 (H)

Apo ApoB<sub>100</sub>/A<sub>1</sub> (risque athérogène) si > 0,90

#### **4.12. Lipoprotéine Lp (a)**

*Principe* :La détermination de la lipoprotéine (a) sérique a été faite sur analyseur automatique Synchron LX®20 PRO. Ce dernier détermine la concentration de la lipoprotéine (a) par un test immunoturbidimétrique sur particules de latex. La lipoprotéine (a) s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-Lp (a). Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm. Les échantillons et les contrôles sont automatiquement prédilués au 1/21 (rapport 1+20) à l'aide d'une solution de NaCl. L'analyseur COBAS INTEGRA calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

*Valeurs normales sont < 300 mg/l (0,3 g/l)*

#### **4.13. Homocystéine**

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré produit par la déméthylation de la méthionine. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque accru de maladies cardiovasculaires. Les techniques de dosage de l'Hcy sont multiples : chromatographie, immunonéphélométrie, immunochimiluminescence ou enzymatique.

*Principe* :Le dosage de l'homocystéine a été effectué sur l'analyseur automatique Immulite 2000 Réf : L2KH02. Ce dernier mesure la concentration de l'homocystéine grâce à la méthode immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA : *Fluorescence Polarization Immunoassay*). L'homocystéine liée (forme oxydée) est réduite en homocystéine libre, qui est à son tour convertie enzymatiquement en S- adénosyl-L-homocystéine(SAH). L'homocystéine, ses formes disulfures ainsi que les formes mixtes protéines-HCY présentes dans l'échantillon sont réduites en HCY libre sous l'action du dithiothréitol(DTT). L'homocystéine libre est convertie en S- adénosyl-L-homocystéine(SAH) en utilisant de la SAH hydrolase et de l'adénosine en excès. Dans les conditions physiologiques, la SAH hydrolase convertit la SAH en homocystéine. L'Adénosine en excès dans la solution de

prétraitement permet de convertir l'HCY en SAH par la SAH hydrolase recombinante. Les réactifs AxSYME homocystéine et l'échantillon sont pipetés dans l'ordre suivant :

Unité d'échantillonnage :

- L'échantillon et tous les réactifs AxSYME homocystéine nécessaires à une série de dosages sont pipetés dans l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits de la cartouche de réaction (CR)
- L'échantillon, la solution de prétraitement, le diluant et la SAH hydrolase sont pipetés dans un puits de la CR pour former le mélange de prédilution. La CR est immédiatement transférée dans l'unité de traitement ou le pipetage continue avec l'aiguille de traitement.

Unité de traitement :

- Une partie aliquote du mélange de prédilution, l'anticorps et le diluant sont distribués dans la cuvette de la CR
- La SAH et le traceur (S-adénosyl-L-cystéine marqué à la fluorescéine) entrent en compétition pour occuper les sites de liaison sur la molécule d'anticorps monoclonal.
- L'intensité de la polarisation de fluorescence est mesurée par le système optique FPIA

*Valeurs normales sont comprises entre 5-15  $\mu$ M*

#### **4.14. Détermination des acides gras plasmatiques**

Les prélèvements de sang ont été effectués sur oxalate de sodium. Les lipides ont été séparés par les méthodes de Folch (**Folch et al, 1957**) et de Dole (**Dole et Meinertz, 1960**) à partir de 0,5 mL de plasma en ajoutant 5 mL d'un mélange chloroforme/méthanol (2:1 v/v) et 1 mL de butyl-hydroxy-toluène 5 % dans le méthanol. L'homogénat est purifié sur papier filtre dégraissé (marque Durieux sans cendre N°114 - 110 m/m). Après la phase d'extraction en phase heptanique, le résidu sec contenant les acides gras a été repris par 50  $\mu$ L d'hexane, 1  $\mu$ L de la solution obtenue a été injecté dans une colonne capillaire de phase stationnaire de polyéthylène glycol, de 30 m de longueur, de 0,32 mm de diamètre intérieur et de 0,5  $\mu$ m d'épaisseur de film.

Principe: Après agitation on ajoute 2 mL d'eau distillée. Le mélange a été centrifugé à 2 500 rpm pendant 10 min à 4 °C. La phase inférieure chloroformique a été évaporée sous un courant d'azote jusqu'à l'état sec. Ces résidus secs ont été dissous dans 200  $\mu$ L d'hexane. Le mélange obtenu a été déposé sur une plaque de silice activée pour séparer les différentes fractions des acides gras plasmatiques. La migration a été réalisée dans une solution contenant l'éther de pétrole, l'éther diéthylique, l'acide acétique glacial (80:20:1 v/v/v). Les fractions

lipidiques ont été révélées par la dichlorofluorescéine (0,02 % dans le méthanol) sous ultraviolet en identifiant les taches correspondant aux différentes fractions de phospholipides, d'acides gras libres, de triglycérides, d'esters de cholestérol par rapport aux standards. La tache des esters de cholestérol a été grattée puis 50 µL d'acide heptadécanoïque à 1 mg/mL sont ajoutés comme un étalon interne. Les acides gras de la fraction d'esters de cholestérol ont été extraits du gel de silice en ajoutant 7 mL d'hexane-diéthyléther (85:15 v/v) et une goutte d'eau distillée. Le mélange a été placé dans une cuve aux ultrasons puis centrifugé. Le surnageant prélevé a été lavé avec 2 mL d'eau distillée pour éliminer toutes traces de dichlorofluorescéine puis par 2 mL de mélange méthanol/eau distillée (1:1 v/v). La phase hexanique a été évaporée sous un courant d'azote jusqu'à l'état sec.

Transméthylation des acides gras estérifiés : La fraction d'esters de cholestérol a été transméthylée en présence de 2,5 mL de mélange toluène/méthanol (2:3 v/v) et 2,5 mL de chlorure d'acétyle à 5 % dans le méthanol. La réaction se fait à 100 °C dans un bain sec pendant 4 heures. Elle a été arrêtée sous l'action d'un jet d'eau froide. Immédiatement, 3 mL d'une solution de carbonate dipotassique à 5 % ont été ajoutés, suivis de 2 mL d'hexane pour l'extraction des esters méthyliques. Après agitation énergique, les tubes ont été centrifugés pendant 10 min à 2 500 rpm pour prélever la phase supérieure hexanique. Pour obtenir un bon rendement, une deuxième extraction par 2 mL d'hexane a été réalisée. Les phases hexaniques ont été rassemblées et évaporées sous un courant d'azote.

L'analyse a été effectuée par chromatographie phase gazeuse (CPG) sur HP5890A (analyseur Hewlett-packard-normal) série II muni d'un détecteur par ionisation de flamme (FID). La colonne était de type HP-Innowax. Le gaz vecteur était l'azote avec un débit de 1 mL/min. Les températures de l'injecteur, du détecteur et de la colonne ont été respectivement de 220 °C, 275 °C et 180 °C. Les acides gras libres non-esterifiés (AGNE) ont été extraits par la méthode de Duncombe (**Duncombe et Rising, 1973**) et évalués par microfluorimétrie sur analyseur KONTRON, Power Supply SFM23.

## **5. Questionnaires utilisés /méthode de collecte des informations nutritionnelles**

Pour chaque sujet, nous avons procédé à une enquête alimentaire grâce à un questionnaire de fréquence (*food-frequency questionnaire* FFQ), une anamnèse complète a également été effectuée afin d'identifier et d'exclure tout trouble du comportement alimentaire ou changement récent d'habitudes alimentaires (mariage, déménagement, etc.).

Le questionnaire de fréquence que nous avons utilisé est basé sur celui établi par la *National Health and Nutrition Examination Survey NHAES* 2005-2006, ce questionnaire a été établi par l'institut national de la santé (*National institute of health NIH*) et l'institut national du cancer (*national cancer institute NCI*) aux Etats Unis, il regroupe 139 questions portant sur 124 aliments (**Tzima et al,2007 ;NIH,2008**). Cependant, au vue de notre population cible, de ses habitudes alimentaires, culturelles ainsi que religieuses quelques modifications ont été

apportées (**annexe 2**) ceci est admis lorsque la population ciblée est différente de celle du questionnaire initial (**Fox et Shepherd ,1990 ; Monnier et al,2001 ; Cade,2002 ;NHANES 2005**). Après modification le questionnaire comprend 106 aliments.

Les familles d'aliments étaient les fruits et légumes, produits laitiers, produits non raffinés, féculents, huiles végétales, viandes rouges et blanches, poissons, œufs, oléagineux, sucreries (boissons sucrées, produits sucrés).

Le score d'adhésion au régime méditerranéen a également été évalué, pour cela nous avons opté pour le MedDietScore utilisé dans des études comme celle de *ATTICAStudy* (**Pitsavos et al,2003 ; Tzima et al, 2007**).

Les résultats de ce questionnaire se situent entre 0 et 55 points (**Tzima et al, 2007**) ; les plus hauts scores indiquant une bonne adhésion. Dans celui-ci, il existe des aliments dit « régime-méditerranéen » et d'autres dit « anti-régime méditerranéen », les fréquences sont établies selon 3 grandes catégories : la consommation quotidienne (ex : fruits), la consommation hebdomadaire (ex : poisson) et mensuelle (ex : viande rouge). Selon Panagiotakos et al (**2006**) un haut score d'adhésion signifie également un bon ratio graisses mono insaturées/ saturées, sachant que dans le RMed le ratio doit être supérieur à 2.

## **6. Logiciel NUTRISURVEY**

Pour notre enquêtenous avons utilisé un logiciel de traitement des données dont la fiabilité a été reconnu par le National Centre for Health Statistics (NCHS) et l'OMS pour des études d'urgence de terrain (**OMS,2009**).

Le logiciel ENA (Emergency Nutrition Assessment) for SMART (Standardized Monitoring and Assessment of Relief and Transitions – Mesure de la Mortalité, du Statut Nutritionnel (et de la Sécurité Alimentaire) en Situations de Crise) est facile à utiliser et comprend des fonctions automatiques d'établissement de rapports. Il permet la réalisation d'enquête standardisée, simplifiée, rapide et transparente et l'amélioration de la qualité des données anthropométriques. Il facilite plusieurs étapes de la réalisation d'une enquête (échantillonnage, analyse des données,etc), ce qui réduit les délais entre la récolte des données et la sortie du rapport. Enfin il permet l'évaluation des apports globaux de nutriments et micronutriment ainsi que celle de l'énergie globale (**Lowe et al,2011 ; Mupere et al,2012 ; Jayawardena et al,2013**).

## **7. Analyse statistique**

Les logiciels utilisés pour la saisie et le traitement des données sont Epi-info version 5<sup>TM</sup> et Statview version 5 (Abacus Concepts<sup>TM</sup>, Berkeley, États-Unis). Les comparaisons non appariées ont été effectuées par le test Anova et le test (*t*) de Student. Le coefficient de corrélation (*r*) de Pearson a été appliqué pour quantifier les associations entre marqueurs du

SCM et les autres paramètres de l'étude, en particulier le ratio des acides gras et les biomarqueurs d'athérogénéicité entre les groupes DT2 et DH *versus* sujets témoins. Les résultats ont été considérés significatifs, très significatifs et hautement significatifs, respectivement si le degré de significativité p est : \*p<0,05 ; \*\*p<0,01 et \*\*\*p<0,001. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  erreur standard à la moyenne (SD), avec un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

# RESULTATS

## **VIII. RESULTATS**

### **1. Profil des marqueurs du syndrome cardiométabolique**

#### **1.1. Statut anthropométrique**

Si on stratifie les sujets de l'étude sur la base de leur indice de masse corporelle (IMC), on remarque que les sujets diabétiques de l'étude sont tous obèses que ce soit dans le groupe des DT2 ou DH (**Tableau XV**).

Cet excès pondéral, avec un IMC > 30kg/m<sup>2</sup> a été enregistré à la fois chez les femmes et chez les hommes, augmenté respectivement de 33 % et de 30% *versus* (*vs*) sujets témoins. La différence est hautement significative (\*\*p<0,001) entre les deux groupes. La même observation a été relevée pour le tour de taille (TT>90cm). Le degré d'adiposité est plus prononcé chez les femmes, par rapport aux hommes (\*\*p<0,001).

Le type d'obésité observé chez les sujets des 02 groupes reflète leur adiposité viscérale, classée de grade I (obésité modérée). Au cours de l'anamnèse, il a été noté une exacerbation de la masse grasse dans les régions abdomino-scapulaire chez les hommes, et abdomino-pelvienne chez les femmes. La corrélation est forte entre l'IMC et le TT chez les sujets du groupe DH, dans les deux sexes (\*\*p<0,001 ; r=+0,77).

Le rapport du TT/TH (RTH) >1 dans les 02 groupes est en faveur d'une adiposité dominante dans la zone centrale, ce qui l'identifie à une obésité abdominale de type androïde.

Comparativement aux sujets témoins, les données liées au % de la MGC (**Tableau XV**) indiquent que le tissu adipeux (TA) est hypertrophié dans les 02 groupes, que ce soit chez les sujets hommes ou chez les femmes. Dans le groupe DH, le degré d'expansion de la MGC atteint son paroxysme (élévation de 77% et 83%, respectivement chez la femme et chez l'homme). La corrélation entre % MGC et IMC est très forte (\*\*p<0,001 ; r=+0,88) dans les deux sexes.

#### **1.2. Intolérance au glucose**

Les données mentionnées dans le **Tableau XVI** révèlent que les patients de l'étude manifestent un état d'hyperglycémie, malgré le traitement par la métformine ( $\pm$  sulfonylurées) à posologie maximale. La glycémie à jeun persiste et est supérieure à 6,11 mmol/L (1,10 g/l) dans les deux groupes de l'étude. Les hyperglycémies les plus élevées ont été enregistrées chez les sujets hypertendus-diabétiques *vs* groupe témoins (\*\*p <0,001). Dans le groupe DH, la glycémie est augmentée de 57 % *vs* groupe DT2. Ces variations glycémiques se répercutent négativement sur les concentrations d'HbA1C, reflet de l'équilibre glycémique à long terme (6-8 semaines).

Les valeurs consignées dans le **Tableau XVI** montrent que l'HbA1C des sujets hypertendus diabétiques est >à 7 %, signe d'un mauvais équilibre métabolique dans ce groupe de patients

vs témoin (\*\*\*) $p < 0,001$ . La corrélation est très positive entre PAS et HbA1C dans les groupes HD ( $r = 0,75$ ).

P/G	Témoins	DT2	DH
Age (ans)	$43 \pm 4^{(F)}$	$43 \pm 2^{(F)}$	$41 \pm 5^{(F)}$
	$45 \pm 3^{(H)}$	$51 \pm 3^{(H)}$	$49 \pm 1^{(H)}$
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$24 \pm 2^{(F)}$	$35 \pm 1^{(F)***}$	$36 \pm 3^{(F)***}$
	$23 \pm 2^{(H)}$	$33 \pm 2^{(H)}$	$32 \pm 1^{(H)***}$
TT (cm)	$77 \pm 2^{(F)}$	$106 \pm 6^{(F)***}$	$111 \pm 5^{(F)***}$
	$73 \pm 1^{(H)}$	$91 \pm 3^{(H)}$	$110 \pm 7^{(H)***}$
RTH	$0,83 \pm 0,03^{(F)}$	$1,09 \pm 0,02^{(F)***}$	$1,11 \pm 0,01^{(F)***}$
	$0,86 \pm 0,01^{(H)}$	$1,03 \pm 0,01^{(H)}$	$1,08 \pm 0,02^{(H)***}$
% MGC	$12,0 \pm 0,61^{(F)}$	$46,6 \pm 0,2^{(F)***}$	$52,01 \pm 0,01^{(F)***}$
	$8,22 \pm 0,60^{(H)}$	$42,1 \pm 0,9^{(H)***}$	$48,22 \pm 0,06^{(H)***}$

**Tableau XV : Répartition des sujets de l'étude selon leur statut anthropométrique, Age et sexe.**

P : Paramètres ; G : Groupe ; H : homme ; F : femme ; DT2 : patients atteints de diabète de type 2 ; DH : patients atteints de DT2+hypertension artérielle ; IMC : Indice de masse corporelle ; TT : Tour de Taille ; RTH : Rapport tour de Taille/tour de Hanche ; MGC : Masse grasse corporelle. Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne ( $X \pm SD$ ). Le degré de significativité est calculé pour un risque d'erreur  $\alpha=5\%$ . La comparaison de moyenne est établie entre les groupes DT2 et DH versus groupe Témoins. \*\*\* :  $p < 0,001$ .

### **1.3. Insulinorésistance**

Un état d'insulinorésistance (IR) est retrouvé chez l'ensemble des sujets (**Tableau XVI**), celui-ci est plus prononcé chez les sujets diabétiques-hypertendus vs témoin (\*\*\*) $p < 0,001$ ). Une très forte corrélation a été trouvée entre le *Homa-IR* et le % MGC dans les 02 groupes vs témoins, plus marqué dans le groupe DH que DT2 ( $r = 0,96$  et  $r = 0,39$ , respectivement). Ce même degré de corrélation a été retrouvé entre le *Homa-IR* et la PAS avec le groupe DH ( $r = 0,87$ ). En outre, une corrélation positive est établie entre le TT et le *Homa-IR*, uniquement chez les sujets hommes du groupe DH ( $r = 0,67$ ). En revanche, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre *Homa-IR* et la PAD dans le groupe DH. De manière similaire, un état d'hyperinsulinisme a été observé chez les patients DT2 et DH, où les concentrations de sécrétion d'insuline évoluent dans le même sens que le degré d'insulinorésistance

(**Tableau XVI** ). Nous avons noté une hypersécrétion d'insuline chez les sujets des groupes DH et DT2 vs témoin (+36 % et + 25 % respectivement, \*\*\*p <0,001).

#### 1.4. Dyslipidémies

Si on examine les données portées sur le **Tableau XVI**, nous constatons que la dyslipidémie retrouvée dans cette étude est mixte par association d'hypercholestérolémie (augmentation du LDL-c et chute du HDL-c) et d'hypertriglycéridémie. Elle touche à la fois les patients des groupes DT2 et DH. Les données révèlent que les triglycérides à jeun sont augmentés dans les 02 groupes, entre 57% et 70 % vs groupe témoin, respectivement (\*\*\*p <0,001). Cependant, c'est dans le groupe DH que la dyslipidémie devient paroxystique. Les concentrations d'HDL-c montrent une diminution sélective (-26%), significative chez les sujets hommes, uniquement dans le groupe DH (\*p<0,05). Il est à noter qu'une forte corrélation est retrouvée entre l'hypertriglycéridémie et le test Homa-IR chez les sujets DH (r = +0,69 ; \*\*P < 0,01). En outre, la fraction lipoprotéique LDL-c montre un trouble chez les 02 groupes de sujets, augmentée respectivement de 34% et de 29% dans les groupes DH et DT2.

P/G	Témoins	DT2	DH
Glycémie (g/L)	0,85 ± 0,02	1,45 ± 0,07**	1,81 ± 0,11 g***
Insulinémie (mU/l)	10 ± 1,7	12 ± 2**	13 ± 2***
Index Homa-IR	2,01 ± 0,09	4,74 ± 0,14***	6,26 ± 0,51***
HbA1c (%)	5,10 ± 0,59	6,33 ± 0,12**	9,21 ± 0,40***
Triglycérides (g/L)	1,02 ± 0,27	1,60 ± 0,19***	1,74 ± 0,23***
Cholestérol (g/L)	1,57 ± 0,11	1,98 ± 0,71***	2,17 ± 0,82***
HDL- Chol (g/L)	0,59 ± 0,02 <sup>(F)</sup>	0,43 ± 0,01 <sup>(F)ns</sup>	0,40 ± 0,01 <sup>(F)*</sup>
	0,48 ± 0,01 <sup>(H)</sup>	0,41 ± 0,02 <sup>(H)ns</sup>	0,38 ± 0,01 <sup>(H)*</sup>
LDL- Chol (g/L)	0,95 ± 0,05	1,35 ± 0,06**	1,43 ± 0,03***
PAS (mm Hg)	121 ± 12	129 ± 6 <sup>ns</sup>	159 ± 3***
PAD (mm Hg)	73 ± 5	80 ± 4 <sup>ns</sup>	98 ± 1***
CRPus (mg/L)	3,5 ± 1,2	5,6 ± 0,1**	7,70 ± 0,6***
Fibrinogène (g/L)	2,97 ± 0,41	3,38 ± 0,13 <sup>ns</sup>	3,42 ± 0,10 <sup>ns</sup>
Microalbuminurie (mg/24h)	14,7 ± 5	29,9 ± 14***	44,8 ± 7***

**Tableau XVI : Caractérisation métabolique, cardiovasculaire et inflammatoire des groupes de diabétiques avec ou sans hypertension artérielle**

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment-Insulinresistance ; TG : Triglycérides ; Chol : Cholestérol ; tHcy : Homocysteine totale ; PAS : Pression artérielle systolique ; PAD : Pression artérielle diastolique. CRP : Protéine C réactive ultrasensible. La comparaison de moyenne est établie entre les groupes DT2 et DH versus groupe Témoins. \* : p<0,05 ; \*\* : p<0,01 ; \*\*\* : p<0,001 ; ns : non significatif.

### **1.5. Pression artérielle et trouble cardiovasculaire**

Les données consignées dans le **Tableau XVI** confirment l'hypertension du groupe DH. Les chiffres tensionnels sont élevés vs sujets témoins, ils sont rehaussés en moyenne de 24 %, malgré leurs traitements antihypertenseurs. Nous avons relevé une évolution chronique du trouble de la pression artérielle (donnée non indiquée), particulièrement systolique, lors du passage de l'HTA isolée au stade d'HTA associée au diabète (groupe DH). Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (**Weisser, 2000**), l'hypertension des sujets du groupe DH peut être classée de grade I, modérée (comprise entre 140/90 et 159/99 mmHg ; PAS/PAD, respectivement). En revanche, les patients DT2 restent normotendus. Ceci met en évidence l'effet délétère de l'association des deux pathologies (DT2 + HTA) par aggravation des troubles vasculo-métaboliques. En outre, nous avons noté parmi les diabétiques-hypertendus (groupe DH), une légère prédominance masculine, cependant elle reste non significative, ceci est peut-être dû à l'âge de notre cohorte féminine qui ne dépasse pas la cinquantaine d'années.

### **2. Profil inflammatoire**

En sus des troubles métaboliques et hémodynamiques qu'on vient de décrire, d'autres désordres se greffent aux précédents ; en l'occurrence, le développement d'un état inflammatoire. En effet, dans les 02 groupes de l'étude, les données mentionnées sur le **Tableau XVII**, indiquent que la CRP us est anormalement élevée (>6 mg/L). Nous avons enregistré un rehaussement de 120% de la CRP dans le groupe DH vs groupe Témoins (\*\*p < 0,001). Dans le groupe DT2, la CRP est modérément augmentée, ce qui signe une inflammation à bas bruit. En revanche, on n'a pas noté de troubles particuliers au niveau du fibrinogène. Dans les 02 groupes de l'étude, ce facteur d'hémostase se maintient dans les normes, inférieur à 4 g/L (**Tableau XVII** ). Dans le groupe DH, la corrélation est positive entre la CRPus et le % de MGC ( $r = 0,67$ ) ; et entre la CRPus et Homa-IR ( $r = 0,58$ ). Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la CRPus et la PAS.

Il est intéressant de noter qu'une forte corrélation négative a été enregistrée entre l'augmentation de la CRP et la diminution du % d'acide arachidonique dans le groupe DH ( $r = -0,84$ ).

### **3. Profil athéro-thrombogène**

Les données portées sur le **Tableau XVII** montrent que le rapport HDL-c/LDL-c est diminué dans les 02 groupes. En revanche, le rapport TG/HDL-c, les concentrations sériques de la Lp(a) et d'homocystéine (Hcy) sont augmentés dans les 02 groupes, mais plus accentués chez les patients DH vs groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Le ratio ApoB<sub>100</sub>/ApoA<sub>1</sub> significativement augmenté dans le groupe DH vs groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Une corrélation positive a été

retrouvée entre Lp (a) et CRPus, et entre Hcy et CRPus ( $r = +0,79$  ;  $r = +0,85$ , respectivement). En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée avec la PAS pour la Lp(a) et l'Hcy. En outre, dans le groupe DH, nous avons observé une corrélation négative entre les concentrations de la Lp(a) et le rapport AGPI/AGS ( $r = -0,59$ ); alors qu'elle est positive avec le rapport AGPI- $\omega 6$ /AGPI- $\omega 3$  ( $r = +0,68$ ). En revanche aucune corrélation n'a été retrouvée entre les 02 rapports d'acides gras et l'hyperhomocystéinémie dans les 02 groupes de diabétiques. Par ailleurs, Les concentrations de microalbuminurie confirment un trouble rénal (microalbuminurie  $> 30$  mg/24h) dans le groupe DH (**Tableau XVII**). Les traces d'albumine perdues dans les urines chez ce groupe sont estimées à 49% vs sujet témoin.

P/G	Témoins	DT2	DH
HDL-c/LDL-c	$0,62 \pm 0,04^{(F)}$	$0,31 \pm 0,01^{(F)**}$	$0,28 \pm 0,02^{(F)***}$
	$0,50 \pm 0,02^{(H)}$	$0,30 \pm 0,03^{(H)**}$	$0,26 \pm 0,01^{(H)***}$
TG/HDL-c	$0,76 \pm 0,01^{(F)}$	$1,65 \pm 0,05^{(F)**}$	$1,90 \pm 0,06^{(F)***}$
	$0,93 \pm 0,02^{(H)}$	$1,71 \pm 0,03^{(H)**}$	$2,02 \pm 0,09^{(H)***}$
ApoA <sub>1</sub> (g/L)	$1,69 \pm 0,03$	$1,38 \pm 0,07^{ns}$	$0,90 \pm 0,05^{***}$
ApoB <sub>100</sub> (g/L)	$0,85 \pm 0,01$	$0,92 \pm 0,08^{ns}$	$0,98 \pm 0,08^{ns}$
ApoB <sub>100</sub> /ApoA <sub>1</sub>	$0,50 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,01^{ns}$	$1,08 \pm 0,06^{***}$
Lp(a) (g/L)	$0,20 \pm 0,07$	$0,44 \pm 0,06^{**}$	$0,83 \pm 0,01^{***}$
tHcy ( $\mu$ mol/L)	$10,41 \pm 0,99$	$14,79 \pm 0,06^*$	$17,01 \pm 0,15^{**}$

**Tableau**

#### **XVII : Profil des biomarqueurs athéro-thrombogènes dans les groupes de diabétiques avec ou sans hypertension artérielle**

LDL /HDL :Lipoprotéine de basse et de haute densité ; ApoB<sub>100</sub>: Apoprotéine de type B ; ApoA<sub>1</sub> : Apoprotéine de type A ; Lp(a) : Lipoprotéine (a). La comparaison de moyenne est établie entre les groupes DT2 et DH versus groupe Témoins. \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$  ; ns : non significatif.

#### **4. Profil lipidique des acides gras**

Les données indiquées dans le **Tableau XVIII** retracent le profil lipidique sérique des différents acides gras (*saturés, mono et polyinsaturés, et non-estérifiés*) dans les deux groupes de l'étude. Nous avons noté que les AGNE sont modérément élevés dans le groupe DT2 (+16%), mais exacerbés dans le groupe DH (+ 65% vs témoins ;  $p < 0,001$ ). De façon concomitante, les acides gras saturés (AGS) totaux sont excessivement élevés dans le groupe DH vs groupe témoin (+111%, \*\*\* $p < 0,001$ ), sans être significativement modifiés dans le groupe DT2 (+19%). En terme de pourcentage, cette augmentation a concerné les AGS : laurique (+65%), myristique (+145%), palmitique (+127%) et stéarique (+71%). Il est à remarquer que c'est le palmitate qui est le plus dominant des AGS chez le sujet diabétique-hypertendu. La fraction des acides gras mono insaturés (AGMI), représentée dans notre étude

par l'acide oléique (C18:1) est significativement diminuée dans le groupe DH (- 48% vs témoin, p <0,001) ; alors qu'elle reste normale dans le groupe DT2.

Concernant les acides gras poly insaturés (AGPI totaux), en terme quantitatif, nous n'avons pas observé de différence entre les groupes DT2 et DH versus groupe Témoins. En terme qualitatif (fractions des AGPI), l'acide linoléique (AGPI- $\omega$ 6) est modérément augmenté chez les sujets DH et DT2 vs Témoin (+29% et +24%, respectivement) ; l'acide linoléique (AGPI- $\omega$ 3) est diminué de moitié dans le groupe DH (-48% vs témoin, p <0,001) et très peu dans le groupe DT2 (-17% vs témoin). De même, l'acide arachidonique (AGPI- $\omega$ 6) est déplété dans les deux groupes (-50% dans le groupe DT2 vs témoin, p <0,01), mais de façon plus marquée dans le groupe DH (-62% vs témoin, p <0,001).

P/G	Témoins	DT2	DH
AGNE ( $\mu$ mol/l)	540 $\pm$ 25	627 $\pm$ 13**	894 $\pm$ 89***
AGS totaux (%)	16,22 $\pm$ 1,63	19,33 $\pm$ 1,24**	34,27 $\pm$ 2,92***
A. Laurique (%)	0,37 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,06*	0,61 $\pm$ 0,03**
A. Myristique (%)	0,40 $\pm$ 0,07	0,55 $\pm$ 0,02*	0,98 $\pm$ 0,04***
A. Palmitique (%)	11,01 $\pm$ 1,02	15,13 $\pm$ 1,05**	25,07 $\pm$ 1,07***
A. Stéarique (%)	4,44 $\pm$ 0,51	3,17 $\pm$ 0,11 <sup>ns</sup>	7,61 $\pm$ 1,78 <sup>ns</sup>
AGMI totaux (%)	29,20 $\pm$ 1,99	23,77 $\pm$ 3,98 <sup>ns</sup>	14,99 $\pm$ 2,33***
AGPI totaux (%)	51,63 $\pm$ 3,23	57,18 $\pm$ 3,08 <sup>ns</sup>	56,47 $\pm$ 8,57 <sup>ns</sup>
A. Linoléique (%)	40,26 $\pm$ 1,66	50,09 $\pm$ 1,99*	51,99 $\pm$ 6,50*
A. Linoléique (%)	1,31 $\pm$ 0,13	1,08 $\pm$ 0,22 <sup>ns</sup>	0,67 $\pm$ 0,13***
A. Arachidonique (%)	10,06 $\pm$ 1,44	6,01 $\pm$ 0,87**	3,81 $\pm$ 1,94***
AGPI/AGS	3,34 $\pm$ 0,55	3,11 $\pm$ 0,38 <sup>ns</sup>	1,72 $\pm$ 0,45***
AGPI- $\omega$ 6/AGPI- $\omega$ 3	29,98 $\pm$ 4,21	52,77 $\pm$ 3,11***	87,54 $\pm$ 6,66***
EPA (%)	2,98 $\pm$ 0,33	1,81 $\pm$ 0,22***	1,25 $\pm$ 0,17***
DHA (%)	2,55 $\pm$ 0,61	2,08 $\pm$ 0,89 <sup>ns</sup>	0,99 $\pm$ 0,03***
EPA+DHA (%)	5,53 $\pm$ 0,94	3,89 $\pm$ 1,11*	2,24 $\pm$ 0,20***

**Tableau XVIII : Profil sérique des acides gras saturés et insaturés dans les groupes de diabétiques avec ou sans hypertension artérielle.**

A : Acide ; AGNE : Acides gras libres non estérifiés; AGS : Acides gras saturés ; AGMI : Acides gras monoinsaturés (représentés par l'acide oléique) ; AGPI : Acides gras polyinsaturés ; EPA : Acide eicosapentaénoïque ; DHA : Acide docosahexaénoïque. Le pourcentage (%) des différents types d'acides gras (saturés et insaturés) a été calculé à partir des AG totaux de la classe correspondante. La comparaison de moyenne est établie entre les groupes DT2 et DH versus groupe Témoins. \* : p<0,05 ; \*\* : p<0,01 ; \*\*\* : p<0,001 ; ns : non significatif.

Pour les AGPI- $\omega$ 3 issus de l'élongation de l'acide linoléique : EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque), on assiste à leur effondrement (somme) dans le groupe DH vs témoin (-60%, \*\*\*p <0,001) et modérément dans le groupe DT2 vs témoin (-30%).

Nous avons observé également que les patients du groupe DH montrent une augmentation significative du rapport acide linoléique (AGPI- $\omega$ 6)/acide linoléique (AGPI- $\omega$ 3) associée à une diminution marquée des % d'acides linoléique et arachidonique. Par ailleurs, nous avons remarqué que le rapport AGPI/AGS est fortement diminué dans le groupe DH (-48% vs témoins, \*\*\*p <0,001) et aucun changement dans le groupe DT2 vs témoin.

De manière parallèle, nous avons relevé un rehaussement du rapport AGPI- $\omega$ 6/AGPI- $\omega$ 3 et une diminution du rapport EPA (AGPI- $\omega$ 3)/acide linoléique (AGPI- $\omega$ 3) dans les deux groupes de patients (**Tableau XVIII**). Dans le groupe DH, nous avons retrouvé une forte corrélation entre la chute du rapport AGPI/AGS et la diminution du rapport HDL-c/LDL-c ( $r=+66$ ). Cette corrélation a été associée également à l'augmentation des rapports ApoB<sub>100</sub>/ApoA<sub>1</sub>, TG/HDL-c ( $r=-0,71$  ;  $r=-0,68$ , respectivement) et les concentrations en Lp(a) dans le groupe DH ( $r = -0,5$ ).

## **5. Résultats du questionnaire de fréquences**

A travers notre étude nous avons cherché à connaître les apports nutritionnels de nos sujets via le questionnaire de fréquence, nous avons également voulu évaluer le taux d'adhésion au RMed (ou son délaissement) grâce au calcul du taux d'adhésion.

Concernant le RMed nous nous sommes principalement intéressés aux rapports entre les différentes classes de lipides alimentaires, ce sont donc ces derniers qui font l'objet de notre analyse. Les apports ont été évalués grâce au logiciel NUTRISURVEY.

### **5.1. Adhésion au régime méditerranéen**

Pour rappel, on estime qu'un sujet adopte un RMed vis-à-vis d'un score d'adhésion au régime RMed, évalué à l'aide du questionnaire MedDietScore. Ce score, qui est un index sans unités, est compris entre 0 et 55 points (**Tzima et al,2007**). Un score <24 signe une faible adhésion au RMed, un score entre 24-27 une adhésion moyenne et >27 une bonne adhésion.

Nos résultats (**Tableau XIX**) retrouvent un score faible pour les deux groupes avec un résultat plus bas chez les DH (19,62). Notons aussi que le score des sujets témoins est à la limite supérieure du score reflétant une adhésion moyenne au RMed.

	Témoins	DT2	DH
Adhésion au RMed	26,42 ± 4,42	21,77 ± 5.50**	19,62 ± 4.45**

**Tableau XIX : scores d'adhésion au RMed chez les sujets de l'étude.**

La comparaison de moyenne est établie entre les groupes DT2 et DH versus groupe Témoins.

\* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$  ; ns : non significatif.

## 5.2- Evaluation des apports lipidiques

La ration calorique quotidienne est plus importante que celle conseillée et ceci dans nos 2 groupes mais principalement chez les DH (femmes et hommes). Rappelons que les rations énergétiques moyennes conseillées sont de l'ordre 2000 Cal/j pour la femme avec activité habituelle et 2700 Cal/j pour homme à activité habituelle (**Dupin,1997**). Une corrélation positive est retrouvée pour entre la ration calorique journalière et IMC pour les 2 groupes DT2 et DH ( $r = +0,76$  ;  $r = +0,80$ ) respectivement (**tableau XX**).

Les résultats concernant la ration lipidique quotidienne est nettement plus élevée chez nos deux groupes vs les témoins. Les DH présente une consommation plus élevée de 16.67% par rapport aux DT2. Par ailleurs, l'ANC en lipides est estimé à 33% des AET (**AFSSA,2010**) nos 2 groupes consomment donc plus de lipides que les normes recommandées(**tableau XX**).

Les différentes données bibliographiques concernant les AGS tendent à montrer qu'à l'heure actuelle les recommandations en matière d'apport en AGS sont difficiles à quantifier, les différentes agences de santé telle l'ANSES considère prudent de maintenir un apport en AGS total inférieurs ou égal à 12 % de l'apport énergétique global (**AFSSA, 2010 ; ANSES,2011**). Nous relevons donc que les besoins sont largement dépassés avec une différence significative entre les groupes, les sujets DH consommant plus que les DT2 (12,84%), **tableau XX**.

Nos résultats indiquent une différence significative dans les apports en acide gras mono-insaturés, les DH ayant la consommation spontanée plus basse (-19,31 %) comparativement

aux DT2. L'ANC des AGMI est estimé en pourcentage des apports énergétiques totaux, celui-ci est de 15 à 20%.

Dans notre étude nous nous intéressons aussi au rapport AGMI/AGS car il s'agit d'un paramètre important dans le RMed, ce dernier doit être supérieur à 2 pour refléter un bon équilibre entre les apports des AGMI par rapport aux AGS. Nos résultats retrouvent un rapport effondré chez nos deux groupes DT2 et DH (respectivement 0,97 et 0,68).

Les apports en ALA sont inférieurs à la norme de 1% des AET (AFSSA,2010) dans les deux groupes elle reste similaire (aucune différence significative n'est noté par rapport aux témoins).

Les données relatives à la consommation des DHA et EPA montrent un apport inférieur aux normes (250mg pour DHA et 250mg pour EPA). Les sujets présentent la consommation la plus faible vs DT2 pour les deux AGPI (132,24 mg pour DHA et 140,04 mg pour les EPA).

Les apports en LA sont nettement supérieurs aux normes recommandées évalués à 4%, les sujets DT2 et DH présentent une consommation spontanée représentant (respectivement 10,24 % et 11,45 % des AET). La différence est hautement significative pour les 2 groupes vs témoins (**tableau XX**).

Le rapport LA/ALA est augmenté chez nos deux groupes vs témoins, ce derniers est très rehaussé signant une forte consommation de LA par rapport au ALA (**tableau XX**).

Apports	Témoins	DT2	DH
Cal/j	2212 ± 312 <sup>(F)</sup> 2501 ± 304 <sup>(H)</sup>	2756 ± 245 <sup>(F)</sup> * 2914 ± 298 <sup>(H)</sup> *	2905 ± 309 <sup>(F)</sup> ** 3126 ± 456 <sup>(H)</sup> **
Lipides g/j	95.5 ± 30.14	115,10 +/- 27,36**	141,99 +/- 42,49***
Apports lipidiques % de la ration globale	29,20 ± 8.70	35,20 +/- 7,97**	42,24 +/- 13,37**
Apports acides gras saturés %AET	8,23 ± 3,22	15,61± 3,62 **	17,91± 5,22**
Apports acides gras monoinsaturés %AET	20.73 ± 5.73	15.22 ± 2.86**	12.28 ± 4.27**
AGMI/AGS	2,51 ± 1,77	0,97 ± 0,79*	0,68 ± 0,81*
Apports en Acide $\alpha$ -linoléique (ALA) % AET	0.61 ± 0.19	0.39 ± 0.16 <sup>ns</sup>	0.41± 0.14 <sup>ns</sup>
Acide docosahexaénoïque DHA mg/j	180 ± 20,12	150,24 ± 14,24*	132,24 ± 12,14**
Acide eicosapentaénoïque EPA mg/j	172,12 ± 14,45	164,14 ± 09,54*	140.04 ± 15,45**
Acide linoléique LA %AET	5 ± 2.2	10,24 ± 4,45***	11,45 ± 3,42 ***
Rapport LA/ALA	8,19 ± 11,57	26,25 ± 27,81*	27,92 ± 24,42*

**Tableau XX : apports des différentes classes de lipides chez les sujets de l'étude.**

A : Acide ; AGNE : Acides gras libres non estérifiés; AGS : Acides gras saturés ; AGMI : Acides gras monoinsaturés (représentés par l'acide oléique) ; AGPI : Acides gras polyinsaturés ; EPA : Acide eicosapentaénoïque ;DHA : Acide docosahexaénoïque ; ALA :Acide  $\alpha$ -linoléique ;LA : acide linoléique . Le pourcentage (%) des différents types d'acides gras (saturés et insaturés) a été calculé à partir des AG totaux de la classe correspondante. La comparaison de moyenne est établie entre les groupes DT2 et DH versus groupe Témoins. \* : p<0,05 ; \*\* : p<0,01 ; \*\*\* : p<0,001 ; ns : non significatif.

# DISCUSSION

## **VIX. DISCUSSION GENERALE**

Une nutrition équilibrée un élément clé de la santé : certaines maladies sont directement liées à ce que l'on mange. Plusieurs diètes dites ancestrales et particulièrement la diète méditerranéenne sont très connues de par leurs effets préventifs et protecteurs.

Ce type de régime alimentaire, comme nous l'avons rappelé, se base sur plusieurs catégories d'aliments à privilégier et d'autres à limiter.

Il assure, contrairement à la plupart des régimes habituels, un excellent équilibre en acides gras, avec une faible part en acides gras saturés (habituellement fournis par les produits carnés et laitiers, peu consommés dans le RMed), une forte contribution de mono-insaturés (provenant de l'huile d'olive par exemple) et une part importante de polyinsaturés, notamment de la famille oméga 3 (assurée par la consommation régulière de légumes-feuilles et poissons).

Les acides gras poly-insaturés avec un bon équilibre entre oméga 6 et oméga 3 sont les garants d'un bon métabolisme lipidique (**Birlouez-Aragon,2003**) et aussi d'une bonne protection vis-à-vis des maladies métaboliques .

Cependant, en Algérie aucune donnée n'existe sur l'influence du ratio des acides gras saturés et insaturés sur la triadesyndrome cardiometabolique - diabète de type 2- hypertension artérielle, mise à part certains travaux sur les patients obèses et diabétiques (**Koceir et al, 2009b**). Les données obtenues montrent que le patient diabétique Algérien est exposé aux mêmes facteurs de risques de morbi-mortalité cardiovasculaires que les autres populations méditerranéennes. Ces facteurs sont essentiellement d'ordre nutritionnel lié à un changement du comportement alimentaire en rapport avec la vie socioprofessionnelle.

Le RMed est aussi un mode de préparations, de partages des repas or la mondialisation et la forte médiatisation des sociétés euro-américaines à travers les médias (télévision, internet, journaux) ont conduit à une mutation culturelle radicale de la population Algérienne. Le changement du mode de vie a affecté beaucoup le comportement alimentaire (**Koceir et al, 2009a**). En effet, la surconsommation alimentaire de type restauration rapide (mode fast-food) où les prises alimentaires sont souvent hypercaloriques, conduit à une surcharge pondérale et une « agression métabolique » affectant l'homéostasie glycémique (**Koceir et al, 2009b**).

Il faut, par ailleurs, souligner que chez les Algériens, nous assistons à des troubles majeurs des habitudes alimentaires (**Koceir, 2009**). En effet, les sujets obèses montrent un trouble du comportement de type hyperphagique, révélé par une forte désinhibition associée à une élévation de la perception de la faim. L'hyperphagie, se traduit par un mode compulsif alimentaire en rapport avec la palatabilité des aliments. La prise alimentaire excessive, répond à un besoin hédonique non physiologique. Elle s'effectue souvent sans qu'il y'ait une sensation de faim. Les obèses consomment et préfèrent les aliments fortement palatables plus que les normaux pondéraux (**Benbaibeche, 2015**). Des études utilisant des échelles d'évaluation de la prise alimentaire, ont montré que les sujets obèses ont des scores

significativement élevés de boulimie et d'alimentation émotionnelle (**Lora-Cortez et al., 2006, Oda-Montecinos et al., 2013**).

Dans l'obésité, la surconsommation alimentaire est due en partie à la réponse excessive ou inappropriée aux aspects hédoniques de la nourriture (**Blundell et al., 2004**). Chez certains obèses les habitudes alimentaires n'ont aucun rapport avec les sensations de faim ou de plénitude, ce qui suggère une altération ou un affaiblissement de la reconnaissance et réponse à ces sensations internes (**Drapeau et al., 2013**).

Les obèses présentent une activation accrue dans les régions cérébrales du système limbique associées à la récompense (amygdale, striatum et cortex orbito-frontal) en réponse à des aliments palatables par rapport aux sujets maigres (**Stice et al., 2010, Nummenmaa et al., 2012**). Une forte association entre désinhibition et degré d'adiposité caractérise les obèses. Des études précédentes ont démontré, l'association entre la désinhibition et l'élévation de l'IMC chez les sujets diabétiques-obèses et hypertendus-obèses (**Hays et Roberts, 2008, Bryant et al., 2012, French et al., 2012**). La désinhibition, élément clé de l'obésité prédit le gain de poids (**Bellisle et al., 2004, Chaput et al., 2009**).

La susceptibilité de prise de poids chez les sujets de notre étude (IMC moyen 34 kg/m<sup>2</sup> chez nos sujets DT2 et DH) implique une alimentation à forte motivation, ou une faible inhibition des signaux homéostatiques qui permettent la prise alimentaire (**Dalton et al., 2013**). Les personnes obèses diabétiques et hypertendues sont hyper-sensibles aux signaux alimentaires. Pour certains auteurs les récepteurs de la dopamine sont diminués, en réponse à une activation excessive par l'élévation de la consommation des aliments palatables (**Berridge et al., 2010; Johnson et Kenny, 2010; Stice et Burger, 2012**).

L'obésité retrouvée chez nos deux groupes est du même degré (obésité degré 1 IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) cependant si on se réfère au %MGC on observe une différence entre les deux groupes, en effet, les DH (hommes et femmes respectivement 48.22% et 52.01%) présentent des chiffres supérieurs aux résultats des DT2 (hommes et femmes respectivement 42.10 % et 46.60 %) que l'on peut expliquer par la présence d'un tissu adipeux plus développé chez les DH. La corrélation entre % MGC et IMC est très forte (\*\*\*) $p < 0,001$  ;  $r = +0,88$ ) dans les deux sexes. Ceci est d'ailleurs confirmé par la mesure du tour de taille.

L'adiposité abdominale, évaluée par mesure du TT, retrouvée chez nos 2 groupes reflète l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral (TAV), regroupant les tissus adipeux omental et mésentérique. Parmi les deux types de TAV, le TA omental a été le plus corrélé au risque cardiovasculaire (**Tarantino, 2007**), décrit par plusieurs études, dont celle de Framingham (**Fox, 2007**). Le TAV abdominal est une source d'un flux important d'acides gras libres non estérifiés (AGNE) circulants, dû à sa richesse en récepteurs  $\beta$  adrénergiques, lipolytiques (**Lafontan, 2013**). En présence d'un état d'insulinorésistance (notre étude), l'activité de la lipoprotéine lipase adipocytaire se trouve réduite, et le captage des AGNE pour leur re-estérification dans les adipocytes se trouve freiné. En fin de processus, l'afflux des AGNE circulants seront canalisés vers le foie via la veine porte, et deviendront des cofacteurs potentiels à l'emballement de la néoglucogénèse (activation de la pyruvate carboxylase)

(**McQuaid, 2011**), ce qui inaugure l'hyperglycémie chronique chez les sujets DT2 et DH confirmée par la mesure de l'HbA1C (respectivement 6.33% et 9.21% Vs témoins 5.10%).

Dans ce contexte plusieurs études ont mis en évidence la relation entre profil lipidique et altération de la glycorégulation et la pression artérielle chez les sujets DT2 et HTA. Plusieurs mécanismes ont été proposés. La mobilisation des lipides est étroitement régulée par des mécanismes synergiques ou complémentaires. Elle est puissamment stimulée par les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et les peptides natriurétiques. Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) stimulent les récepteurs beta1, 2 et alpha 2A adrénergiques des adipocytes et du réseau vasculaire du tissu adipeux. Les peptides natriurétiques (ANP ou BNP) libérés par les cardiomyocytes, surtout pendant l'exercice, sont également capables de stimuler des récepteurs de l'adipocyte. L'insuline, exerce un puissant effet antilipolytique. Les acides gras non estérifiés, libérés au cours de la lipolyse ont des impacts multiples sur les tissus-cibles (muscle, cœur, foie, pancréas, système vasculaire, cœur, rein).

La lipotoxicité est liée aux métabolites secondaires des AGNE tels que les céramides et les diacylglycérols qui s'accumulent dans le cytoplasme et qui vont perturber notablement la signalisation insulinique. Leur accumulation peut résulter d'un défaut d'estérification ou d'hydrolyse des TG intracellulaires. Bien que les mécanismes de la lipotoxicité rénale ne soient pas totalement élucidés, plusieurs travaux ont montré que l'excès d'AGNE est bien connu pour provoquer des dysfonctions des endothéliums vasculaires qui altèrent les fonctions cardiovasculaires dans le DT2 et une insuffisance rénale dans l'HTA, ayant comme cause possible l'état d'insulino-résistance (**Samuel, 2010**).

Les AGNE plasmatiques sont véhiculés par l'albumine ; dans des conditions normales elle véhicule moins d'une molécule d'AGNE par molécule d'albumine alors qu'elle peut atteindre des niveaux de saturation de 5-6 AGNE par molécule en situation d'excès d'AGNE. Dans l'HTA, l'excès d'AGNE est associé à une protéinurie (présence de micro-albuminurie dans notre étude spécialement chez nos sujets DH 44.8 mg/24h Vs 29.9 mg/24h chez les DT2), l'albumine saturée en AGNE est filtrée en excès et réabsorbée par endocytose par les tubules proximaux. Le tubule se sature donc en AGNE dans ces situations de protéinurie. La métabolisation de ces AGNE va générer des métabolites pro-inflammatoires qui vont modifier le phénotype des cellules tubulaires, attirer des cellules immunitaires (macrophages et lymphocytes) et induire une inflammation tubulaire pouvant aller jusqu'à une apoptose (**Kamijo et al, 2002 ;Thomas et al, 2005**).

Comme nous venons de le décrire, les désordres métaboliques, vasculaires et inflammatoires observés chez les patients hypertendus et diabétiques de cette étude sont expliqués en grande partie par les troubles provenant de la masse grasse corporelle, en particulier l'expansion du tissu adipeux abdominal ou viscéral. Ces dysfonctionnements sont corrélés positivement à l'état d'insulinorésistance mais aussi à l'hyperinsulinisme que nous avons retrouvé plus élevés chez les DH vs DT2.

Au niveau vasculaire, l'insulinorésistance conduit à la dysfonction endothéliale, via une baisse de production du monoxyde d'azote (NO) et une augmentation de la production d'endothéline-1, principaux facteurs vasoconstricteurs (**Sarafidis, 2007**), ce qui explique le maintien de la PAS et PAD élevées dans le groupe DH comparativement au groupe DT2 et aux témoins (159/98 mmHg Vs 129/80 mmHg). Le trouble tensionnel observé chez les patients DH se complique par une hyperhomocystéinémie (17.01  $\mu\text{mol/L}$  vs 14.79  $\mu\text{mol/L}$  chez les DT2 et 10.41  $\mu\text{mol/L}$  chez nos témoins) couplée à une élévation de la Lp (a), corrélées fortement aux facteurs d'inflammation (CRP), prédisposant à l'athéromatose (**Kumbhani, 2013**). Notre étude est corroborée par certains travaux effectués en Algérie qui ont montré que la défaillance cardiaque conduit le plus souvent à une insuffisance coronaire avec ou sans infarctus du myocarde (**Boukli, 2010**). L'hyperhomocystéinémie a été associée à la thrombose des sujets hypertendus et diabétiques dans plusieurs études. Le mécanisme par lequel l'hyperhomocystéinémie prédispose à la thrombose artérielle n'est pas entièrement élucidé, mais il consiste notamment en une lésion de la cellule endothéliale, une inhibition de la fibrinolyse, une activation de la voie de la coagulation et une production du collagène par les cellules musculaires lisses.

A la lumière des données de cette étude, il ressort qu'un ensemble d'associations métaboliques et hémodynamiques concourt à expliquer la complication d'un diabète de type 2 en hypertension artérielle (HTA) et ce n'est pas seulement un trouble de la pression artérielle qui se grefferait au trouble de la glycémie, mais il existe également un trouble qui affecte le profil des acides gras. En effet, la perturbation du bilan lipidique propre aux acides gras (AGS, AGMI, AGPI) retrouvé dans cette étude, établit des interactions qui peuvent expliquer les anomalies métaboliques entre sujets diabétiques (groupe DT2) et sujets diabétiques devenus hypertendus (groupe DH). Cet ensemble d'association semble être lié à la formation de produits de glycation avancées ou AGE (*Advanced Glycation End products*) par glycation excessive des protéines (**Song et Schmidt, 2012**), mais également des lipides (**Miyazawa et al, 2012**) ; ce qui explique en partie l'évolution de l'hypertension vers l'athérosclérose (**Vasdev et al, 2007**), et le diabète vers les cardiopathies ischémiques (**Bodiga et al, 2014**).

Il est important de revenir au facteur obésité pour faire le lien entre les différents troubles hémodynamiques et métaboliques observés. En effet, l'étude de Framingham souligne la gravité de l'obésité comme facteur de risque cardiovasculaire primitif majeur impliqué dans la genèse de l'HTA (**Tanamas et al, 2015**). Comme décrit précédemment, l'hypertrophie du tissu adipeux tissu viscéral observé chez les sujets DH, contribue au trouble tensionnel (**Massiera et al, 2001**). Le flux circulant important d'AGNE observé dans le groupe DT2 et DH (respectivement 627  $\mu\text{mol/l}$  et 894  $\mu\text{mol/l}$  Vs 540  $\mu\text{mol/l}$  pour les témoins) est dû à une hyperactivité lipolytique dans ce tissu, vu sa richesse en récepteurs  $\beta$  adrénergiques (**Tchernof et Després, 2013**). Ce flux d'acides gras libres entretient à lui seul un état d'insulinorésistance par altération de la signalisation insulinique (**Samuel et al, 2010**) et comme facteur aggravant l'hypertension (**Guo et al, 2015**).

Certains travaux ont rapporté que l'hyperactivité de la triglycéride lipase adipocytaire et l'inhibition de l'oxydation des AGNE expliquent en partie l'association entre hyperglycémie et hypertension chez le sujet diabétique (**Xu et al, 2011**). En outre, la présence de

microalbuminurie dans le groupe DH (44,8 mg/24h) est en relation avec le transport des AGNE par l'albumine comme nous l'avons détaillé plus en avant. Selon la *National Kidney Foundation* (**McCullough et al, 2013**), une microalbuminurie > 30 mg/24h aggrave les dommages tubulo-interstitiels du rein chez un sujet diabétique hypertendu (**Levey et al, 2003**). De plus, la lipotoxicité des AGNE et la fuite urinaire d'albumine semblent provoquer une inflammation systémique (CRPus très significativement rehaussée de 120% dans le groupe DH vs groupe Témoins), responsable d'une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, particulièrement au niveau rénal (**Gueguen et al, 2012**). L'insulinorésistance (Homa-IR) retrouvée dans le groupe DT2 et encore plus aigüe dans le groupe DH explique le trouble tensionnel par augmentation de la PAS. En effet, l'insuline est impliquée dans les voies de signalisation vasoconstrictives, dont les voies de l'ERK (extracellular signal-regulated kinase), MAPK (mitogen activated phosphate kinase) et ET-1 (endothelin-1) (**Sowers, 2004**). L'état d'insulinorésistance fulminant observé dans le groupe DH explique également le rehaussement de l'hyperglycémie qui se répercute sur l'HbA1C (>7%) via la glycation des protéines qui devient anormale, dont l'hémoglobine (**Borai et al, 2011**).

Concernant la Lp(a), le paroxysme de sa concentration moyenne dans le groupe DH (0,83 g/l) comparativement au groupe DT2 (0,44g/l) et aux sujets témoins (0,20 g/l) peut être expliqué par le trouble rénal (microalbuminurie anormalement élevée dans le groupe DH vs groupe DT2) qui accroît les taux de Lp(a), car elle est éliminée majoritairement par filtration glomérulaire (**Kronenberg et al, 1996**). Les travaux antérieurs de notre laboratoire ont montré que les patients du groupe DH peuvent être atteints du syndrome néphrotique-cardiorénal ou insuffisance coronaire (**Zoubiri et al, 2015**), ce qui aggrave l'hyperLp (a). Dans ce sens, il a été décrit une association entre Lp (a) et HTA via la dysfonction endothéliale rénale par un processus oxydatif qui rend la Lp (a) oxydée et elle conduit au développement de plaques athéromateuses (**Antonicelli et al, 2001**). Au niveau rénal, la Lp (a) oxydée génère d'autres métabolites oxydés via un stress oxydant qui vont inter réagir avec les récepteurs de type Toll (*Toll-like receptors*), impliqués dans la dysfonction vasculaire (**Bjorkbacka, 2006**).

D'anciens travaux ont montré que la Lp (a) peut être séquestrée dans l'espace sub-intimal artériel beaucoup plus que le LDL-c oxydé, et donc conduire à une plus grande athérogénécité (**Walton et al, 1974**). Indirectement la Lp (a) favorise l'installation d'une hypertension artérielle chez un sujet diabétique en diminuant les concentrations de NO, reconnu comme relaxateur endothélial (**Schlaich et al, 1998**). D'autre part, la recrudescence hautement significative de la Lp (a) chez les sujets DH (0.83 g/l) peut être liée également au traitement médicamenteux où la Lp(a) est très peu réduite par les statines (**Takagi et al, 2012**).

L'analyse du profil lipidique propre aux acides gras, semble montrer que ces derniers sont impliqués dans la genèse des troubles hémodynamiques et thrombotiques par deux effets majeurs: (i) un trouble vasculaire lié à la dysfonction endothéliale (vaso-relaxation) et qui altère la régulation de la pression artérielle; et (ii) un état athéro-thrombogène-inflammatoire (agrégation plaquettaire et athérosclérose) qui modifie la fluidité sanguine. Ces deux événements ont été retrouvés dans le groupe DH et à une moindre mesure dans le groupe

DT2. Les acides gras peuvent y contribuer, soit par les effets délétères des AGS dûs à leur forte concentration dans le sang ; ou alors dûs à la déplétion en AGPI protecteurs ; ou probablement, par la synergie des deux effets. Certaines études ont montré que l'aspect quantitatif des AGS consommés en excès dans l'alimentation a été associé à une forte mortalité cardiovasculaire par cardiopathie ischémique (**Keys et al, 1986**), et plus récemment les acides gras trans synthétisés à partir des acides gras insaturés (**De Souza et al, 2015**).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer leurs interactions avec les composantes du syndrome métabolique, particulièrement avec les dyslipidémies mixtes (LDL-c et triglycérides). Les AGS les plus incriminés sont les acides palmitique (C 16 :0) et myristique (C14 :0), car ils augmentent le LDL-c (**Lottenberg et al, 2012**), et diminuent l'activité des récepteurs à LDL par réduction de l'expression d'ARNm de la Clathrine, et modulent l'ApoB (**Bennett et al, 1995**). Dans notre étude, le palmitate représente 25% des AGS sur les 34% du total, ce qui est important, et explique l'hypertriglycéridémie importante observée dans le groupe DH (1,74 g/L). En outre, les AGS entretiennent à eux seuls un état d'insulinorésistance en favorisant l'accumulation de certains dérivés lipidiques, telle que la synthèse de céramides qui entravent la signalisation intracellulaire de l'insuline, essentiellement dans le muscle squelettique (**Strackowski et al, 2004**).

D'autre part, les AGS en diminuant le rapport HDL-c/LDL-c (0.28 chez les femmes DH vs 0.62 chez les femmes témoins et 0.26 chez les hommes DH vs 0.50 chez les hommes témoins), via leur influence sur le rapport AGPI/AGS (retrouvé hautement effondré dans le groupe DH de prêt de 51% vs témoins), favorise un état athéromateux par formation de LDL dense et de petite taille (**Hoogeveen et al, 2014**). Les AGS en induisant un état d'athérosclérose, associent également un syndrome inflammatoire (augmentation de la CRP) qui aggravent davantage les complications cardiovasculaires.

Il a été décrit que le palmitate active les voies pro-inflammatoires intracellulaires dans des cellules endothéliales ombilicales humaines (**Ciapaite et al, 2007**). De plus, le palmitate augmente l'expression de l'interleukine IL6 dans les macrophages et les cellules musculaires (**Weigert et al, 2004**). Il a été également démontré que le palmitate active l'expression du facteur nucléaire de nécrose NF-kB et du TNF $\alpha$  dans des lignées adipocytaires (**Jove et al, 2006**). Néanmoins, il faut souligner que les mécanismes sous-jacents (dont certains viennent d'être décrits) dus aux effets des AGS sont complexes et parfois controversés dans la littérature, car ce n'est pas tous les AGS qui ont un effet athérogène. L'acide stéarique (C 18 :0) par exemple ne modifie pas l'expression du récepteur de LDL. Ceci semble être lié à la sensibilité du stéarate à l'activité de la stéaroyl-CoA désaturase hépatique (SCD1) pour qu'il soit dégradé rapidement en acide gras monoinsaturé (biosynthèse de l'oléate à partir du stéarate), ce qui rend l'acide stéarique très peu incorporé aux triglycérides et n'augmente pas le LDL-c (**Kris-Etherton et al, 2005**).

A l'opposé des AGS, différentes méta-analyses et études épidémiologiques ont démontré le bénéfice des AGPI, principalement, les AGPI $\omega$ -3 (EPA et DHA) comme agents de prévention du DT2 (**Steffen et al, 2015**) et dans les insuffisances cardiaques (**Nagai et al, 2016**). Les effets des AGPI $\omega$ -3 ont été observés en particulier sur les dyslipidémies, le trouble de la

pression artérielle via la production du monoxyde d'azote (**Crandell et al, 2016**), les anomalies de l'hémostase (**Wachira et al, 2014**) et les facteurs de l'inflammation (**Ellulu et al, 2016**).

Dans notre étude, les troubles liés aux composantes du SCM et du statut athéro-thrombogène deviennent plus aigus chez les sujets diabétiques-hypertendus (groupe DH) comparativement aux sujets du groupe DT2 malgré leur traitement anti-hypertenseur et anti-diabétique (sulfonylurées+ metformine). Ceci peut s'expliquer en partie par l'absence d'effets des AGPI. Nous avons retrouvé un effondrement simultané du rapport AGPI/AGS et celui du % des acides linoléique AGPI- $\omega$ 3 (0.67% vs 1.31% chez les témoins soit une diminution hautement significative de 48%) et arachidonique (3.81% vs 10.06% chez nos témoins soit un effondrement hautement significatif de 62%). Cette déplétion est concomitante à une élévation marquée du % de l'acide linoléique (AGPI- $\omega$ 6) qui peut expliquer la forte diminution des dérivés à longue chaîne des AGPI- $\omega$ 3 (EPA+DHA); compte tenu de la compétition entre les 02 AGPI dans les voies de désaturation et d'élongation vis-à-vis des désaturases  $\Delta$ -6 et  $\Delta$ -5 qui interviennent dans les deux voies métaboliques de synthèse des AGPI- $\omega$ 3 et AGPI- $\omega$ 6 (**Zhang et al, 2016**).

Dans cette situation, la surcharge en AGPI- $\omega$ 6 orienterait la voie de synthèse vers l'acide arachidonique (C20:4;  $\omega$ 6). Or, ce dernier a été trouvé fortement diminué dans le groupe DH comparativement aux témoins et au groupe DT2 (3.81% vs 6.01% respectivement). Cette diminution significative peut s'expliquer par une surproduction des facteurs inflammatoires de l'athérosclérose (**Leonarduzzi et al, 2012**). Ce qui nous conduit à prédire que cette déplétion en acide arachidonique peut être due, soit à la production de prostaglandines transformées en thromboxane A2 (*vasoconstricteur et agrégant plaquettaire*) sous l'action de la cyclo-oxygénase (**Erkan et al, 2016**), soit à la synthèse de leucotriènes sous l'action de la 5-lipoxygénase (**Ma et al, 2016**), qui peuvent être associées à un syndrome inflammatoire (CRP élevée). Par ailleurs, de précédents travaux ont montré chez des sujets diabétiques avec ou sans insuffisance coronaire, l'acide arachidonique s'incorpore davantage dans les phospholipides membranaires des plaquettes sanguines (**Tretjakovs et al, 2003**).

Dans ce contexte, le risque d'agrégation plaquettaire augmente et serait susceptible de conduire à un développement de thromboses (**Nabli et al, 2001**). En outre, il est important de rappeler que les patients du groupe DH présentaient une augmentation fulminante de la Lp(a) versus sujets témoins et à une moindre mesure le groupe DT2. Lorsqu'on associe cette observation aux corrélations faites avec l'augmentation du rapport ApoB<sub>100</sub>/ApoA<sub>1</sub>, ceci conforte l'état athéromateux et thrombo-embolique des sujets DH. Il est intéressant de rappeler également que le pic de Lp(a) a été corrélé à l'effondrement du rapport AGPI/AGS et à l'augmentation du rapport AGPI- $\omega$ 6/AGPI- $\omega$ 3. La littérature rapporte très peu de travaux à ce sujet (relation Lp(a)-régime alimentaire), néanmoins le peu d'études récentes qui ont été faites appuient notre argument, par le fait que l'élévation des taux sériques en Lp(a) sont associés à une chute des acides gras insaturés et l'augmentation des saturés (**Haring et al, 2014**).

Indéniablement, la Lp(a) persiste comme un biomarqueur de choix pour prédire le risque de thromboses chez le sujet diabétique et hypertendu (**Descamps, 2015**). Dans notre étude, le rapport nutritionnel lié à la qualité des acides gras peut être considéré au même titre que les autres biomarqueurs cardiométaboliques et athéro-thrombogènes, vu les fortes corrélations retrouvées. Plusieurs études cliniques interventionnelles portant sur la supplémentation AGPI- $\omega$ 3 afin de moduler le ratio AGPI- $\omega$ 6/AGPI- $\omega$ 3 ont prouvé que cette dernière est bénéfique (**Maehre et al, 2015**), ayant plusieurs impacts : atténuation de l'hypertension (**Colussi et al, 2016**), diminution du risque coronarien (**Chowdhury et al, 2014**), prévention de la formation de plaques d'athéromes, et ceci en inhibant la formation d'AGE dans des modèles expérimentaux (**De Assis et al, 2015**) et en inhibant le processus dégénératif du stress oxydant dans la fibrillation auriculaire (**Wu et al, 2015**).

Concernant la relation entre AGS et risque cardiovasculaire, ce n'est pas l'aspect quantitatif qu'il est important de contrôler, mais plutôt le côté qualitatif en identifiant l'origine alimentaire des AGS en terme de quantité consommée. Par exemple les produits laitiers, les fromages et le beurre sont riches en AGS, mais ils n'ont pas été corrélés au risque cardiovasculaire, d'ailleurs il est apparu que certaines populations d'éleveurs, grosses consommatrices de produits laitiers n'ont pas de risque cardiovasculaire accru. Par contre d'autres sources, particulièrement les huiles transformées retrouvées en fast-food (graisses hydrogénées sous forme de margarine) sont susceptibles d'être athérogènes (**Bier, 2016 ;Khosla et Khosla, 2017**). Certaines études ont montré une forte corrélation positive entre l'augmentation des concentrations de Lp (a) et la forte consommation des matières grasses riches en acides trans en rapport avec la présence d'une insuffisance coronaire ; alors que la consommation d'AGS était normale (**Sartika et al, 2016**).

Comme nous l'avons introduit plus haut, un ensemble d'interactions entre troubles vasculaires et désordres métaboliques observés chez le sujet DH semble être liés à la formation excessive de produits de glycation avancées ou AGE (*Advanced Glycation End products*) par réaction de Maillard, qui eux-mêmes interfèrent avec le profil des acides gras. Cette relation a été évoquée à différents niveaux par certains travaux qui ont établi le lien entre AGE et régime alimentaire (**Guilbaud et al, 2016**). En effet, l'accumulation des AGE est associée aux microangiopathies du diabète et des altérations rénales retrouvées chez le sujet hypertendu. Les AGE ne sont pas uniquement produits par l'organisme, mais ils proviennent également de l'alimentation.

Ces dernières années, le développement technologique des additifs alimentaires (*colorants, aromes, agents de textures, anti-oxydants*) se sont montrés potentiellement pourvoyeurs de production des AGE qui altèrent les activités cellulaires. Il est décrit que les AGE consommés, d'origine industrielle, sont plus importants que ceux produits par la glycation protéique (**Sharma et al, 2015**). Les AGE ont été identifiés dans les produits alimentaires qui ont subi des transformations pour leur conservation, après des cuissons à haute température ou par ajout de certains ingrédients qui interfèrent avec l'aliment lors de la cuisson, tel que l'alcool ou la caramélisation (**Goldberg et al, 2004**).

Les AGE d'origine endogène sont issus de la glycation des protéines sériques (*albumine, globulines, hémoglobine*), des protéines de la matrice extracellulaire (*collagène*) et des protéines intracellulaires. Cette voie de production est en rapport avec les effets des dyslipidémies et de l'hyperglycémie, qui eux-mêmes sont modulées par l'insulinorésistance. Alors que, les AGE d'origine exogène, ils sont issus des aliments à index glycémique élevé, les graisses saturées, le fructose rajouté (*formation de fructosamine et de bases de Schiff par glycation du fructose*), la peroxydation lipidique (*fritures*), le sirop de glucose (*transformation de l'amidon de Maïs*), et les édulcorants (*aldéhydes et méthylglyoxal*). A l'opposé, les AGE sont peu produits ou inhibés par la restriction calorique, les probiotiques, les vitamines, les polyphénols des fruits et légumes colorés. Il a été aussi décrit les effets anti-AGE de la créatine et de la carnosine (*nutriments protéiques abondants dans la chair de poisson*), le trans-resveratrol (*phytonutriment du raisin noir qui élimine le méthylglyoxal*) et l'héspéridine (*jus de citron*). Des tentatives pharmaco-nutritionnelles ont été étudiées en utilisant des molécules bioactives bloquant les effets des AGE chez des sujets obèses avec syndrome d'insulinorésistance (**Vlassara et al, 2016**) ou alors avec des prébiotiques chez le sujet diabétique (**Kellow et al, 2014**).

Dans notre étude, les données obtenues à partir du questionnaire alimentaire nous ont dévoilé une forte relation entre RMed et profil lipidique. Pour rappel, ce type de régime est considéré comme un mode alimentaire sain et équilibré. Equilibre entre différents acides gras, faible index glycémique et richesse en anti-oxydants peuvent en effet être considérés comme les trois piliers d'un régime santé. Les acides gras poly-insaturés avec un bon équilibre entre oméga 6 et oméga 3 sont les garants d'un bon métabolisme lipidique. Ils assurent un fonctionnement optimal des membranes cellulaires et du système vasculaire et, par là même, de nos artères et de notre système nerveux. Par ailleurs, consommer des aliments à faible index glycémique constitue le meilleur axe de prévention du diabète et de l'obésité (**Birlouez-Aragon,2003**). Indéniablement, ses effets maintiennent le profil lipidique non perturbé. Cette observation a été retrouvée dans les populations du bassin méditerranéen qui appliquent le régime RMed (**Peñalvo et al, 2015**).

Dans le contexte de ce travail, il est important de reprendre la relation entre profil lipidique des acides gras et régime alimentaire de nos sujets. Notre étude a révélé qu'en plus d'une ration calorique élevée chez nos 2 groupes (corrélée d'ailleurs à l'IMC), un déséquilibre est retrouvé concernant les apports en acides gras particulièrement les acides gras polyinsaturés. Concernant les AGS, la consommation quotidienne dépasse les normes conseillées dans les 2 groupes avec prédominance chez les DH (39,74 g/j chez les DT2 vs 49,66 chez les DH), notons que même les sujets témoins avaient une consommation légèrement supérieure aux normes recommandées, ce qui tend à montrer la tendance de la population en général à consommer gras. Les sources alimentaires principales que nous avons répertoriées, grâce à notre questionnaire, chez le groupe DH (groupe qui présente le plus de complications cardiovasculaires) sont : la margarine (*incorporée dans les viennoiseries, la pâtisserie* et même dans la cuisine quotidienne, les sujets la considérant moins "nocive" que le beurre ou smen (beurre clarifié) , viennent ensuite les viandes grasses (mouton et d'agneau, poulet cuit et consommé avec la peau), les charcuteries (*saucisses, abats*) et la prise alimentaire en

restauration rapide (*Fast-food*). Globalement, il ressort de différentes études qu'un apport excessif en AGS, notamment en acides gras saturés longs (C12-C18), augmente les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, tels que l'hypertriglycéridémie, et surtout le cholestérol-LDL (**Erkkila et al., 2008**), mais aussi la résistance à l'insuline, et donc le risque de diabète de type 2 (**Riserus, 2008**). Les mécanismes sous-jacents sont complexes et parfois controversés, impliquant des altérations du bilan lipidique sanguin (élévation du cholestérol-LDL et des triglycérides), une accumulation intracellulaire de triglycérides, et des modifications de la composition membranaire (**Hermier,2010**).

Concernant les apports en AGMI, la consommation spontanée reste inférieure à celle recommandée (15-20% des AET) pour les DH (12,28 %) et par rapport aux DT2 (15,22%). Chez nos sujets, la source principale des AGMI était l'huile d'olive majoritairement composée d'acide oléique. Celui-ci représente 65 à 80 pour cent des acides gras de l'huile d'olive.

Il est démontré qu'en plus de ses qualités organoleptiques, l'huile d'olive a un indiscutable intérêt dans de nombreux domaines de la médecine et en particulier préventif. Il est maintenant bien admis que l'alimentation méditerranéenne traditionnelle, dans laquelle l'huile d'olive est la source principale de graisse, joue un rôle majeur dans la prévention des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires ischémiques, tels que dyslipidémies, hypertension et diabète. Cet effet peut être constaté en prévention primaire, mais aussi en prévention secondaire de la maladie coronaire (**European atherosclerosis society recommandations,1992**).

De plus, plusieurs études démontrent l'intérêt de la consommation de l'acide oléique. Dans le cadre du syndrome métabolique ainsi que chez les patients diabétiques non insulino-dépendants un régime à prédominance d'acides gras mono-insaturés et relativement riche en graisses (40 % de l'apport calorique total), peut être efficace et plus facile à accepter qu'un régime riche en hydrates de carbone et pauvre en graisses. De plus, il y a un certain nombre de preuves faisant apparaître une amélioration de l'équilibre glycémique évalué par la glycémie, la glycosurie et l'hémoglobine glyquée, avec une diminution des besoins en insuline chez les patients consommant un régime à prédominance d'acides gras mono-insaturés (**Garg et al,1988 ; Jacotot,1997**).

Il y'a peu d'études d'observations spécifiques sur les AGMI (c'est à dire l'acide oléique, essentiellement). Ces études ont pour la plupart été réalisées avec l'huile d'olive (très riche en acide oléique) et suggèrent que l'acide oléique exerce un effet favorable sur le profil lipidique en remplacement d'un excès d'AGS. Cependant, les auteurs s'accordent à dire que l'huile d'olive ne peut pas être réduite à sa richesse en acide oléique car sa fraction insaponifiable et sa fraction soluble exercent des effets majeurs sur la physiopathologie cardiovasculaire (oxydation des lipoprotéines, dysfonction endothéliale, agrégation plaquettaire,etc) (**Visioli et Galli,1998 ; Massaro, et De Caterina,2002 ;Stark et Madar,2002 ;Stark et Madar,2002 ; Vissers et al,2004,Covas et al,2006**). En conséquence il convient de préciser que beaucoup de ces études attribuent aux AGMI (acide oléique) des effets qui pourraient être en fait

attribués à l'huile d'olive ou à certaines caractéristiques du régime méditerranéen (ANAES,2011).

Chez nos sujets la consommation spontanée était en deçà des recommandations pour les DH et dans les limites pour les DT2 et témoins, ceci est principalement dû au prix de cette dernière comparativement aux huiles végétales plus disponibles (tournesol, mélanges de plusieurs huiles). Nos observations concordent avec ceux de l'étude TAHINA qui estimait la consommation moyenne d'huile d'olive à moins d'une fois tous les deux jours (TAHINA, 2005).

Concernant l'apport quotidien moyen en acide  $\alpha$ -linoléique (ALA), aucun des groupes DT2 et DH ne consommait la quantité d'ALA recommandée par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, c'est à dire 1 % des apports énergétiques totaux (AET) (AFSSA,2010), notons que les sujets témoins aussi n'avaient pas une consommation adéquate (0.61%). Le déficit d'apport en ALA s'expliquerait d'une part, par la faible consommation d'huiles végétales (huile de colza, de noix et de soja) et d'oléagineux riches en cet acide gras, d'ailleurs l'étude TAHINA estimait que les oléagineux sont faiblement consommés par les algériens, à raison d'un jour sur 12 en moyenne (TAHINA,2005); et d'autre part, par la faible teneur des produits d'origine animale en ALA.

Quant aux apports moyens en DHA et en EPA, ils sont également inférieurs aux apports conseillés pour ces deux acides gras (250mg/j chacun) dans les 2 groupes mais plus bas chez les DH.

En outre, la faible consommation des poissons riches en oméga 3 (maquereau, thon) explique la carence d'apport en DHA et en EPA, ceci en raison du prix et de la disponibilité, l'étude TAHINA retrouvait d'ailleurs que la consommation de poisson était d'une fréquence de 0.14 fois par jour (TAHINA,2005). Notre questionnaire retrouve le thon en conserve comme 1ere source suivie de la sardine. De plus les sujets diabétiques hypertendus ont tendance à réduire encore plus leurs consommations de poissons (sardines) pensant diminuer l'apport en sel.

En revanche, la consommation importante des huiles de maïs, de tournesol et d'huile de mélange (tournesol,maïs,palme,soja,etc) explique l'excès d'apport en acide linoléique (10,24 % pour les DT2 et 11,45 % pour les DH des AET). Ces huiles étant plus abordables et plus disponibles.

L'excès de consommation des AGS et un faible apport en acides gras monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) contrebalance le ratio AGS/AGMI/AGPI, et devient la cause des dyslipidémies, important facteur de risque CV dans le SCM.

D'ailleurs, les estimations des apports en AGPI oméga 3 et 6, réalisées dans la population générale, ont révélé de grandes variations selon les études et les pays. Toutefois, nos observations concordent avec ceux de la majorité des études réalisées dans le monde. L'étude SU.VI.MAX (Astorg, 2007) menée auprès de 4 884 adultes français, qui ont rempli 10 relevés alimentaires de 24 h sur une période de 2,5 ans, a montré un apport moyen en ALA de 0,38 % de l'AET. Les produits laitiers, les viandes, les volailles et les œufs sont des sources majeures d'ALA, fournissant ensemble plus de 41 % de son apport. Cette étude a révélé des apports moyens en DHA (230±140 mg/j) et en EPA (120±9mg/j) plus élevés que ceux

observés dans notre étude. Ces apports sont fortement corrélés à la consommation de poissons et de fruits de mer qui contribuent par des parts respectives de 72% et 65%. Les poissons gras (sardines, maquereau et thon frais) fournissent à eux seuls 33% des apports en EPA et en DHA.

L'étude TRANSFAIR (**Hulshof et al, 1999**) a comparé les apports en acides gras d'échantillons de populations de 14 pays d'Europe. L'apport moyen en ALA est relativement bas. Chez les français, il est en moyenne de 0,6 (0.27% AET) chez les hommes et de 0,5 g/j (0.22 % des AET) chez les femmes. Il atteint 0,8 g/j (0.36% AET) en Italie, en moyenne 1,4 g/j (0.63% AET) en Suède et 1,8 (0.81 % AET) g/j en Finlande. Des apports plus élevés en ALA ont été observés dans les pays occidentaux (États-Unis, Canada, Europe du nord, Australie) ; ils varient de 0,5 à 0,6 % de l'AET. Au Japon, en particulier, les apports moyens en ALA se rapprochent plus des recommandations. En effet, ils étaient de 1,7–2,2 g/j soit 0,7–1 % de l'AET, en raison de l'usage répandu des huiles de colza et de soja dans ce pays. Quant aux apports en EPA et en DHA, ils étaient de 1000-1500 mg/j d'EPA + DHA chez les hommes et 700-1100 mg/j chez les femmes (**Sugano et Hirahara, 2000**). En Norvège et en Espagne, l'apport moyen en DHA est de l'ordre de 500-700 mg/j. Ces apports élevés en acides gras oméga 3 à longue chaîne s'expliquent par la plus grande consommation de poissons dans les pays scandinaves et en Espagne que le reste de l'Europe.

Les apports les plus bas en ces acides gras ont été observés aux États-Unis, au Canada, en Belgique, en Allemagne et en Australie. L'apport en DHA est de 100 à 200 mg/j dans ces pays (**Ollis et al, 1999**).

Le faible apport en ALA et la consommation assez importante d'acide linoléique expliquent l'élévation importante du rapport LA/ALA chez nos deux groupes (26,25 chez les DT2 et 27,92 chez les DH). Ce rapport est plus élevé que ceux observés dans les études TRANSFAIR (**Hulshof, 1999**), INCA1 (**AFSSA, 2003**) et SU.VI.MAX (**Astorg, 2007**) qui sont respectivement de 13 ; 12,9 et 11. Dans les pays occidentaux (États-Unis, Canada, Europe du Nord, Australie), le rapport est compris entre 6 et 10. Il est moins élevé au Japon, compris entre 4 et 8.

Le rapport LA/ALA est souvent évoqué. En effet, les acides linoléique et  $\alpha$ -linoléique partagent des voies métaboliques communes de désaturation et d'élongation et sont en compétition pour les enzymes assurant leur conversion en leurs produits respectifs : acide arachidonique n-6 et AGPI-LC n-3.

Cependant, une récente étude clinique a montré que le taux de conversion de l'ALA en ses dérivés à longue chaîne était déterminé par les quantités d'ALA et de LA dans les régimes et non pas par le rapport entre ces deux AG (**Vaysse, 2013**). Ainsi, ce rapport n'a pas beaucoup d'intérêt dès lors que les apports en acides linoléique et  $\alpha$ -linoléique sont adéquats. Néanmoins, il prend de l'importance dans les cas de déséquilibre par déficit d'apport en acide  $\alpha$ -linoléique et/ou par excès d'apport en acide linoléique et plus encore s'il s'y ajoute un déficit simultané d'apport en EPA et DHA. Or nos résultats semblent aller dans ce sens, un apport important en acide linoléique et insuffisant en EPA et DHA dans les deux milieux.

De nombreuses études ont démontré que les AGPI oméga 3 ont un effet cardioprotecteur. Parmi celles-ci, une grande étude d'observation a été menée, par des chercheurs scientifiques danois et américains, sur la consommation de poissons et d'AGPI oméga 3 dans le Grand Nord chez les Esquimaux. Cette étude a prouvé que ces derniers sont rarement touchés par les maladies cardiovasculaires grâce à la consommation de poissons et de mammifères marins riches en AGPI. L'analyse du sang a montré que les niveaux de cholestérol et de triglycérides sont nettement plus faibles que ceux de la population danoise dont l'alimentation est principalement basée sur les graisses animales et les laitages (**ANSES, 2011**).

En prévention secondaire, une étude récente menée auprès de 1 014 personnes diabétiques, âgées de 60 et 80 ans et ayant eu un infarctus du myocarde, a démontré les bénéfices cardiovasculaires des acides gras oméga 3. En effet, les participants ont été répartis au hasard en quatre groupes. Dans chaque groupe, les patients devaient consommer 20 g de margarine par jour pendant quarante mois. Trois des margarines utilisées étaient enrichies en acides gras oméga 3 (une margarine contenait 400 mg d'EPA/DHA, la seconde contenait 2 g d'ALA, la troisième contenait 400 mg d'EPA/DHA plus 2 g d'ALA). Le groupe ayant reçu la margarine sans ajout d'acide gras oméga 3 a servi de groupe de contrôle. Les résultats ont montré une réduction des risques de survenue des événements liés aux arythmies ventriculaires et de décès par infarctus du myocarde de 72 % dans le groupe de diabétiques ayant reçu la margarine associant les trois acides gras oméga 3 (**Kromhout et al, 2011**). Il ressort de l'ensemble de ces études, en dépit des imprécisions et des limites méthodologiques, que l'apport en acide  $\alpha$ -linoléique est insuffisant dans de nombreux pays et loin de couvrir les besoins de l'organisme et que le rapport est souvent élevé. Le caractère défavorable d'un rapport élevé est lié à une production accrue d'eicosanoïdes pro-agrégantes (thromboxanes A2) et proinflammatoires (prostaglandines E2 et leucotriènes B4) induite par l'excès d'apport en acides gras oméga 6. En outre, étant donné que les métabolismes des acides gras oméga 6 et oméga 3 font appel aux mêmes enzymes (désaturases et élongases), l'excès d'apport en acide linoléique empêche l'utilisation optimale des acides gras oméga 3 par l'organisme pouvant compromettre la production d'EPA et de DHA à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique.

Ces acides gras à longues chaînes serviront de précurseurs pour la synthèse des prostaglandines antiagrégantes (PG E3) ou neutres (TX A3) et de leucotriènes peu inflammatoires (LTB4) (**AFSSA, 2003 ; Tedgui et Chapman, 2003**). Par ailleurs, un rapport LA/ALA élevé est associé à des altérations de la microvascularisation, une inflammation chronique, une agrégation plaquettaire, des dysfonctionnements endothéliaux et une moindre stabilité de la plaque d'athérome qui est caractérisée par sa vulnérabilité en présence d'un diabète de type 2 avec un risque élevé de thrombose (**Lecerf, 2008**). En outre, chez le diabétique, il existe une diminution de l'activité de la delta 6 désaturase, première enzyme du métabolisme des AG essentiels, et d'un désordre dans la composition des acides gras des phospholipides membranaires entraînant des modifications de la fluidité et de la perméabilité des membranes cellulaires.

Chez le sujet diabétique de type 2, ces anomalies sont impliquées dans la physiopathologie des complications chroniques du diabète et en particulier les maladies cardiovasculaires et la

neuropathie. Ce risque de complications pourrait être majoré chez le diabétique âgé. En effet, certaines études (**Sfar et al, 2010**) ont montré que l'activité de la delta 6 désaturase diminue avec l'âge dans les deux sexes avec une association entre la composition des lipides plasmatiques en acides gras et les habitudes alimentaires en l'occurrence, une augmentation de la concentration en DHA et la consommation de poissons. Une autre étude (**Kassab-Chekir et al, 2004**) a révélé que la composition en acides gras polyinsaturés de la fraction des esters de cholestérol plasmatique notamment le pourcentage de l'acide  $\alpha$ -linoléique chez des diabétiques de type 2 ayant des complications cardiovasculaires est moins important que ceux des diabétiques non compliqués et des sujets témoins.

## **X. CONCLUSION GENERALE**

Il ressort de ce travail de thèse, que la détermination des rapports des classes d'acides gras est importante à connaître pour prévenir les microangiopathies chez le sujet diabétique et les complications vasculaires du tronc artériel chez le sujet hypertendu-diabétique, qui peuvent aboutir à des accidents vasculaires (thromboses, AVC). Les rapports nutritionnels liés à la qualité des acides gras peuvent être associés aux biomarqueurs athéro-thrombogènes, principalement la Lp(a), pour prévenir le risque de thromboses et en conséquence un accident vasculaire.

Nous avons également un faisceau d'arguments scientifiques robustes permettant de penser que le modèle alimentaire méditerranéen protège de nombreuses maladies grâce à ses rapports entre les classes des AG. Toutefois, les conditions d'existence modernes, les modes de production des aliments (agriculture, élevage et industrie) et la détérioration accélérée des environnements marins et terrestres doivent conduire à l'élaboration d'un nouveau type d'alimentation qui soit à la fois proche du modèle méditerranéen traditionnel et adapté (modernisé) à l'époque.

Sur le plan de prise en charge du patient présentant un trouble du profil lipidique des acides gras, il est important de supplémenter en AGPI- $\omega$ 3 et diminuer en certains AGS (conseils diététiques) afin de corriger les rapports AGPI- $\omega$ 6/AGPI- $\omega$ 3 et EPA/DHA pour diminuer la prévalence des troubles vasculaires, en particulier l'ischémie myocardique.

**En perspectives**, il serait intéressant d'explorer différents types de marqueurs qui vont nous permettre d'étudier la physiopathologie de l'athérosclérose. Il s'agit :

- (i) de la dysfonction endothéliale, tels que la dynamique du monoxyde d'azote (NO), la NO synthase et le profil de l'endothéline ;
- (ii) du stress oxydant, en l'occurrence la NADP oxydase, les activités des superoxydes dismutases cytosolique (*SOD-Cu/Zn*) et mitochondriale (*SOD-Mn*) et la glutathion peroxydase (*GPx-Se*) ;
- (iii) de l'angiogenèse (*Inter Cellular Adhesion Molecule* ou ICAM, *vascular cell adhesion molecule* ou VCAM);

- (iv) de l'inflammation cellulaire, telles que les cytokines pro-inflammatoires (*TNF $\alpha$* , *Interleukines IL6, IL2*) et anti-inflammatoires (*IL10*). Enfin, dans les limites des possibilités de notre recherche, nous aborderons les processus athéromateux par l'étude de la culture des cellulaires musculaires lisses (CML) dans différentes conditions expérimentales, recréant un environnement métabolique d'hyperglycémie (*glucose dans le milieu de culture*) et de dyslipidémies (*cholestérol dans le milieu de culture*). En outre, l'étude de physiopathologie du tissu adipeux sera corroboré aux précédentes études par l'exploration du profil des adipokines (*leptine, adiponectine, résistine, visfatine, adiposine*) chez le sujet hypertendu avec ou sans diabète de type 2.



# BIBLIOGRAPHIE

## A

- **Ackman, R.G. 2008a.** Fatty acids in fish and shellfish. In Chow, C.K., ed., *Fatty Acids in Foods and Their Health Implications*, pp. 155-185. CRC Press, London, UK.
- **ADA:** American diabetes association. Standards of medical care in diabetes 2006. *Diabetes Care* **2006**; 29 (Suppl. 1): S4-42
- **Agence française de sécurité sanitaire des aliments AFSSA** relatifs à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras du **1er mars 2010**.
- **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail** .Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras.Rapport d'expertise collective.**mai 2011**
- **Ahima RS, Flier JS.** Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **2000**; Vol. 11, 8: 327-332.
- **Ailhaud G.** Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *Comptes Rendus Biologies*, **2006**; 329: 570-577.
- **Ailhaud G.** Molecular Mechanisms of Adipocyte Differentiation. *Journal of Endocrinology* **1997**; 155: 201-202.
- **Albers, J. J., Tollefson, J. H., Chen, C. H., and Steinmetz, A.,** Isolation and characterization of human plasma lipid transfer proteins , *Arteriosclerosis*, **1984**; 4:49-58.
- **Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM.** Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* **2003**; 108: 161-165.
- **Alberti K.G, Zimmet P.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **1998**; 15: 539-53.
- **Alberti K.G. Grundy SM, Eckel RH.** Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, **2009**; p. *Circulation AHA*. 109.192644.
- **Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.** IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome . A new worldwide definition. *Lancet*, **2005**; 366: 1059-1062.
- **Alberti, A., Fruttini, D. and Fidanza, F.** 'The Mediterranean Adequacy Index: Further

confirming results of validity', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **2009** ;19(1), pp. 61-66.

- **Alberti-Fidanza, A. and Fidanza, F.** 'Mediterranean Adequacy Index of Italian diets', *Public health nutrition*, **2004** ; 7(7), pp. 937-941.
- **Alberti-Fidanza, A., Fidanza, F., Chiuchiù, M.P., Verducci, G. and Fruttini, D.** 'Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend of food and nutrient intake from 1960 to 1991', *European Journal of Clinical Nutrition*, **1999** ;53(11), pp. 854-860.
- **Alessi MC, Bastelica D, Morange P, et al.** Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* **2000** ; 49 : 1374-80.
- **Alessi MC, Piretti F, Morange, et al.** Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue : Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* **1997** ; 46 : 860-7.
- **Allal-Elasmi M1, Haj Taieb S, Hsairi M, Zayani Y, Omar S, Sanhaji H, Jemaa R, Feki M, Elati J, Mebazaa A, Kaabachi N.** The metabolic syndrome: prevalence, main characteristics and association with socio-economic status in adults living in Great Tunis. *Diabetes Metab.* **2010** Jun;36(3):204-8.
- **Amar L, Lepoutre C, Bobrie G, Plouin P-F.** Hypertension artérielle endocrine. *Rev Médecine Interne.* 29 sept **2010**;31(10):697-704
- **Ambrosch, A., Muhlen, I., Kopf, D., Augustin, W., Dierkes, J., König, W., Luley, C., and Lehnert, H.,** LDL size distribution in relation to insulin sensitivity and lipoprotein pattern in young and healthy subjects , *Diabetes Care*, **1998**; 21:2077-2084.
- **Annuzzi, Giovanni, et al.** "Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 18.8 **2008**: 531-538.
- **Antonicelli R., Testa A R., Bonfigli R. Sirolla C.. Pieri C. Marra M . Marcovina S.** Relationship between lipoprotein(a) levels, oxidative stress, and blood pressure levels in patients with essential hypertension. *September 2001*, Volume 1, Issue 3, pp 145–150
- **Arner P.** Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* **1995** ; 27 : 435-8.
- **Arner P.** Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. *Ann Med* **2001**; 33:542-6.
- **Assimacopoulos-Jeannet F, Thumelin S, Roche E, Esser V, McGarry JD, Prentki M.** Fatty acids rapidly induce the carnitine palmitoyltransferase I gene in the pancreatic  $\beta$ -cell line INS-1. *J Biol Chem* **1997**; 272 : 1659-1664.

- **Astorg P, Bertrais S, Laporte F, Arnault N, Estaquio C, Galan P, Favier A, Hercberg S.** Plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids as biomarkers of their dietary intakes: a cross-sectional study within a cohort of middle-aged French men and women. *Eur J Clin Nutr.* **2008** Oct;62(10):1155-61.
- **Avignon A, Picard S.** Lipotoxicité et régulation glycémique. *Diabetes & Metab* **1999**; 25: 275-282.
- **Avignon A., Monnier L.** Insulinosensibilité et situations de stress. *Diabetes Metab* **2001** ; 27 : 233-238.
- **Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, et al.** Associazione diiperlipemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta diabetol Lat* **1967**; 4: 36-41

## B

- **Balkau B, Charles MA.** Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of insulin resistance (EGIR). *Diabet Med* **1999**;16:442-3.
- **Barnat S, Damiens L.** Ou en l'alimentation méditerranéenne 2003 ? Conférence internationale sur les bénéfices santé de l'alimentation méditerranéenne. *Journal de pédiatrie et de puériculture* **2003**;16: 338-48.
- **Barnes DE, Yaffe K.** The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurol.* sept **2011**;10(9):819-28.
- **Bartness TJ, Song CK.** Brain-adipose tissue neural crosstalk. *Physiol Behav* **2007**; 91:343-51.
- **Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP.** The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* **2001**; 50:2384-9.
- **Bastard JP, Hainque B.** Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *Sang Thrombose Vaisseaux* **1995**;7 (6) : 365-74.
- **Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J.** Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **2002**; 87: 2084-2089.
- **Bastard JP, Vigouroux C, Fellahi S, Giral P.** Le syndrome métabolique ou syndrome X, dix ans plus tard. *Sang Thrombose Vaisseaux* **2001** ; 13 (6) : 329-41.
- **Bataille D.** Mécanismes moléculaires de l'insulinosécrétion. *Diabetes Metab* **2002**; 28: 4S7-4S3.
- **Baudler, S., W. Krone, and J.C. Bruning,** *Genetic manipulation of the insulin*

*signalling cascade in mice--potential insight into the pathomechanism of type 2 diabetes.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, **2003**. 17 (3): p. 431-43.

- **Bauduceau B, Vachy E, Mayaudon H, Burnat P, Dupuy O, Garcia C, et al.** Should we have more definitions of metabolic syndrome or simply take waist measurement? *Diabetes & Metab* **2007** ; 33 : 333-339.
- **Beaudeau JL, Delattre P., Therond P., Bonnefont-Rousselot D., Legrand A. et Peynet J.** Composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* **2006**; 21:144-150.
- **Beaufils M.** Hypertension artérielle essentielle et rein. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 21 avr **2010**.
- **Belhadj M, Malek R, Boudiba A, Lezzar E, Roula D, Sekkal F, et al.** DiabCare Algérie. Médecine des Maladies Métaboliques. **2011**;5(Suppl 1):S24-8.
- **Belhadj M, Ousidhoum M, Midoune N, Cherrak A, Aribi S, Bachaoui M.** The prevalence of type 2 diabetes mellitus in Touaregs of South Algeria. *Diabetes Metab* **2003** ; 29 (Suppl 4):4S24.
- **Bellisle F.** Effects of diet on behaviour and cognition in children. Br J Nutr. **2004** Oct;92 Suppl 2:S227-32.
- **Ben Amar J, Dhahri B, Baccar MA, Azzabi S, Aouina H.** Syndrome métabolique et syndrome d'apnées obstructives du sommeil : prévalence et corrélation. Médecine du Sommeil Volume 12, Issue 1, January-March **2015**, Page 31.
- **Benbaibeche H, Haffaf EM, Kacimi G, Oudjit B, Khan NA, Koceir EA.** Implication of corticotropic hormone axis in eating behaviour pattern in obese and type 2 diabetic participants. *British Journal of Nutrition* **2015**. 18:1-7.
- **Benbaibeche H, Haffaf EM, Kacimi G, Oudjit B, Adjroud N, Koceir EA.** Pathophysiological characterization of metabolic syndrome in overweight, obese and type 2 diabetic Algerian subjects: Interest of adipokines as dysmetabolic biomarkers. *Ann Biol Clin (Paris)* **2014**; 72:463-472.
- **Ben-Hamouda-Chihaoui Melika, Kanoun Faouzi, Ftouhi Bouchra, et al.** Évaluation de l'équilibre tensionnel par la mesure ambulatoire de la pression artérielle et étude des facteurs associés à un mauvais contrôle tensionnel chez 300 diabétiques de type 2 hypertendus traités. *Ann Cardiol Angeiol.* **2011**;60(2):71-76.
- **Bennett A.J., Billett M.A., Salter A.M., White D.A.,** Regulation of Hamster Hepatic Microsomal Triglyceride Transfer Protein mRNA Levels by Dietary Fats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* Volume 212, Issue 2, 17 July **1995**, Pages

- **Berg K.** A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* **1963**;59:369-382.
- **Bergman RN, Steil GM, Bradley DC, Watanabe RM.** Modeling of insulin action in vivo. *Annu Rev Physiol*, **1992** ; 54 : 861-883.
- **Berneis K, Keller U.** **L'augmentation de la consommation de fructose responsable du syndrome métabolique?** *Forum Med Suisse* **2006**;6:187–189
- **Berneis, K. K. and Krauss, R. M.,** Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity , *J.Lipid Res.*, 2002; 43:1363-1379.
- **Berridge K.C, Ho C.Y, Richard J, and DiFeliceantonio A.G.** The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res.* **2010 Sep 2; 1350: 43–64.**
- **Besedovsky HO, Del Rey A:** Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* **1996**, **17:64-102.**
- **Beziaud F, Halimi JM, Lecompte P, Vol S, Tichet J.** Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab* **2004**;30 :161-6.
- **Bier DM.** Saturated fats and cardiovascular disease : interpretations not as simple as they once were. *Crit Rev Food Sci Nutr* **2016** ; 56 : 1943-6.
- **Bird T.A., Davies A., Baldwin S.A., Saklatvala J.** Interleukin-1 stimulates hexose transport in fibroblasts by increasing the expression of glucose transporter. *J Biol Chem* **1990**;265:13578-13583.
- **Birlouez-Aragon I.** Le régime crétois. Conférence internationale sur les bénéfices santé de l'alimentation méditerranéenne. *Journal de pédiatrie et de puériculture* **2003**;16: 338-48.
- **Björkbacka H.** Multiple roles of Toll-like receptor signaling in atherosclerosis. October **2006** - Volume 17 - Issue 5 - p 527–533.
- **Bjorntorp P.** Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Atherosclerosis* **1990** ; 10 : 493-6.
- **Blondeau N, Schneider SM.** Les acides gras essentiels de la famille des oméga-3 et la santé de la mère et de l'enfant. Volume 20, Issue 2, June **2006**, Pages 68-72.
- **Blundell JE, Finlayson G.** Is susceptibility to weight gain characterized by homeostatic or hedonic risk factors for overconsumption? *Physiol Behav* **2004**; 82:21–5.
- **Bodiga V.L., Eda SR., Bodiga S.** Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* **2014** Jan;19(1):49-63.

- **Bogan J.S., Hendon N., McKee A.E, Tsao T.S., Lodish H.F.** Functional cloning of TUG as a regulator of GLUT4 glucose transporter trafficking. *Nature* (16 October 2003) 425, 727–733.
- **Boixel C, Dinanian S, Lang-Lazdunski L, Mercadier JJ, Hatem SN.** Characterization of effects of endothelin-1 on the L-type Ca<sup>2+</sup> current in human atrial myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281:H764-73.
- **Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A.** Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005 ; 174:5789-95.
- **Bonaccio M, Iacoviello L, de Gaetano G et al.,** The Mediterranean diet: The reasons for a success. *Thrombosis Research* 129 2012 ; 401–404.
- **Bonnet F, Laville M.** Le syndrome métabolique : définition, épidémiologie, complications. *Spectra biologie* 2005; 145.
- **Bonora E, Capaldo B, Perin PC.** Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The
- **Borai A1, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G.** Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Nov 23;11:158.
- **Boudiba A, Mimouni-Zerguini S.** Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. Soins de santé. *Diabetes Voice* 2008 ; 53: 2.
- **Boukli Hacène L.** Associations des facteurs environnementaux avec le risque de la maladie coronaire à Tlemcen (Algérie). *Ann Cardiol Angéiol* 2010 ; 59:205–208.
- **Bovy C, Delanaye P, Radermecker RP, Hamoir E, Maweja S et Krzesinski JM.** L'hypertension artérielle par excès de minéralocorticoïdes. *Rev Med Liege* 2005; 60: 255-263.
- **Brasier AR, Li J, Wimbish KA:** Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996, 27:1009-1017.
- **Broedl, U. C., Maugeais, C., Millar, J. S., Jin, W., Moore, R. E., Fuki, I. V., Marchadier, D., Glick, J. M., and Rader, D. J.,** Endothelial Lipase Promotes the Catabolism of ApoB-Containing Lipoproteins, *Circ.Res.*, 2004.
- **Brun T, Assimacopoulos-Jeannet F, Corkey Be, Prentki M.** Long chain fatty acids inhibit acetyl-CoA carboxylase gene expression in the  $\beta$ -cell line INS-1. *Diabetes* 1997; 46:393-400.
- **Bruning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D, Kahn CR.** Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 1997 ; 88 : 561-72.

- **Bruun JM, Lihn AS, Verdich CP.** Regulation of adiponectin by adipose tissue derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* **2003**; 285: E527- E533
- **Bryant RA. Simplifying complex PTSD:** comment on Resick et al. (2012). *J Trauma Stress.* **2012** Jun;25(3):252-3; discussion on 260-3.
- **Burger KS, Stice E.** Frequent ice cream consumption is associated with reduced striatal response to receipt of an ice cream-based milkshake. *Am J Clin Nutr.* **2012** Apr;95(4):810-7.
- **Busch-Brafin MS, Pinget M.** Le diabète de type 2. *Médecine nucléaire* **2001** ; 25 (2) :103-114.

## C

- **Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D.** Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires-a review **2002**. *Public Health Nutrition:* 5(4), 567–587
- **Calle EE, Kaaks R.** Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* **2004**; 4:579-91.
- **Capeau, J., [Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance].** *Med Sci (Paris), 2003. 19 (8-9): p. 834-9.*
- **Carip C.** Physiopathologie bases physiopathologiques de la diététique. 2ème ed. Paris: Lavoisier, 2004 : 520p.
- **Carr, M. C., Ayyobi, A. F., Murdoch, S. J., Deeb, S. S., and Brunzell, J. D.,** Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women , *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2002**; 22:667-73.
- **Ceriello A.** Hyperglycaemia: the bridge between non-enzymatic glycation and oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complications. *Diab Nutr Metab* 1999 ; 12 : 42-6.
- **Ceriello A.** The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetic Med* 1998 ; 15 : 188-93.
- **Chamontin B, Poggi L, Lang T, Ménard J, Chevalier H, Gallois H, Crémier O.** Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. *Am J Hypertens.* **1998** Jun;11(6 Pt 1):759-62.
- **Chaput JP, Leblanc C, Pérusse L, Després JP, Bouchard C, Tremblay A.** Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study: have we been barking up the wrong tree? *Obesity (Silver Spring).* **2009** Oct;17(10):1964-70.
- **Chellak S, Bigaillon C, El Jahiri Y, Garcia C, Ceppa F, Mayaudon H, Dupuy O,**

- Chen M., Porte D Jr.** The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab* **1976**; 42: 1168–75.
- **Chen M, Porte D Jr.** The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab.* **1976** Jun;42(6):1168-75.
  - **Chentli F, Azzoug S, Amani MEA, Elgradechi A.** Diabetes mellitus and Ramadan in Algeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* **2013**;17(Suppl1):S295-S298.
  - **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr.** Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension* **2003**; 42:1206-52.
  - **Chowdhury R., Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward H.A, Johnson L. et al.** Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* **2014**;160(6):398-406.
  - **Christin-Maitre S.** Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance. *mt médecine de la reproduction* **2005**; 7(1) :69-72.
  - **Chung, B. H., Segrest, J. P., and Franklin, F.,** In vitro production of beta-very low density lipoproteins and small, dense low density lipoproteins in mildly hypertriglyceridemic plasma: role of activities of lecithin:cholesterol acyltransferase, cholesteryl ester transfer proteins and lipoprotein lipase, *Atherosclerosis*, 1998; 141:209-225.
  - **Ciapaite J, Bakker SJ, Van Eikenhorst G, Wagner MJ, Teerlink T, Schalkwijk CG, Fodor M, Ouwens DM, Diamant M, Heine RJ, Westerhoff HV, Krab K.** Functioning of oxidative phosphorylation in liver mitochondria of high-fat diet fed rats. *Biochim Biophys Acta.* **2007** Mar; 1772(3):307-16.
  - **Clairambault T, Medig C, Bestel J.** Le système cardiovasculaire et sa régulation à court terme par le système nerveux autonome. *Biologie et sante esaim. Proceedings* **2000**; 9: 65-92.
  - **Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al.** Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* **2009**; 361: 2518-2528.
  - **Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **1976**; 16: 31- 41.
  - 
  - **Colussi GL., Catena C., Dialti V., Mos L., Sechi L.A.** The vascular response to vasodilators is related to the membrane content of polyunsaturated fatty acids in hypertensive patients. *Journal of Hypertension: May* **2015** - Volume 33 - Issue 5 - p 993-

1000.

- **Combettes-Souverain, M., and Issad, T.** (1998) *Diabetes Metab* 24(6), 477-489.
- **Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J.** Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989 ; 38: 550-557.
- 
- **Cook DI, Taborsky GJ.**  $\beta$ -cell function and insulin secretion. In: Ellenberg's , Rifkin's *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, Porte D & Sherwin R (eds), Appleton & Lange, Stamford, **1996**, 49-73.
- **Cooper R, Rotimi C.** Hypertension in populations of West African origin: is there a genetic predisposition? *J Hypertens***1994**; 12:215–27.
- **Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL.**The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews***2008**; 29: 777-822.
- **Correia ML, Rahmouni K.** Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab***2006**; 8:603-10.
- **Coughlin Sr, Mawdsley L, Mugarza Ja, Calverley P, Wilding Jp.** Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J***2004**; 25: 735-741.
- **Covas, M. I., Ruiz-Gutierrez, V., De La Torre, R., Kafatos, A., Lamuela-Raventos, R. M., Osada, J., Owen, R. W. & Visioli, F.** Minor components of olive oil: evidence to date of health benefits in humans. *Nutr (2006) Rev*, 64.
- **Cowey S, Hardy R.** The Metabolic Syndrome A High-Risk State for Cancer? *The American Journal of Pathology* **2006**;169 (5) :1505-1522.
- **Crandell J.R, Tartaglia C. & Tartaglia J.** Lipid effects of switching from prescription EPA+DHA (omega-3-acid ethyl esters) to prescription EPA only (icosapent ethyl) in dyslipidemic patients. *Postgraduate Medicine Volume 128*, **2016** - Issue 8.
- **Crepaldi G, Maggi S.** Contexte historique du syndrome métabolique. *Diabetes Voice* **2006** ,51 :8-10.
- **Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A:** Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essentialhypertensives. *J Hypertens***2004**, 22:1991-1998.

## D

- 
- **D'Andrea, S., Guillou, H., Jan, S., Catheline, D., Thibault, J.-N., Bouriel, M., Rioux, V. & Legrand, P.** **2002.** The same  $\Delta 6$ -desaturase not only acts on 18-but also on 24-carbon fatty acids in very-long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochem. J.*, 364: 49-55.

- **Danesh J, Collins R, Peto R.** Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Circulation* **2000**;102:1082-1085.
- **Danser AH, van Kesteren CA, Bax WA, et al.** Prorenin, renin, angiotensinogen, and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts. Evidence for renin binding. *Circulation* **1997** ; **96** : **220-6**.
- **Darmaun D.** Insuline, diabète et métabolisme des acides aminés. Flammarion *Médecine-Sciences-Journées de diabétologie***2002**, 106-114.
- **de Assis A.M Rech A., Da Silva Morronea M, de Bittencourt M.A et al.,** Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids revert renal responses induced by a combination of 2 protocols that increase the amounts of advanced glycation end product in rats. *Nutrition Research* Volume 35, Issue 6, June **2015**, Pages 512-522.
- **De Fraigne JO et Pincemail J.** Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Rev Med Liège***2008**; 63: 10-19.
- **De Souza RJ., Mente A, Maroleanu A, Cozma A.I., Ha V., Kishibe T, et al.,** Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* **2015**;351:h3978
- **Debacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K.** Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal***2003**; 24 : 1600-9.
- **DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ.** The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest.* **1975**;55:845–855.
- **DeFronzo Ra, Tobin Jd, Andres R.** Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* **1979**, 237, E214-E233.
- **Delarue J, Laville M, Romon M.** Utilisation des substrats énergétiques. *Cah. Nutr. Diét***2004**, 39 (5): 360-364.
- **Descamps O. S.** La lipoprotéine (a) renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire. *louvain med* **2015**; 134 (7): 349-360
- **DespresJP, Lemieux I.** Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature***2006**; 444:881-7.
- **DeurenbergP, Westrate JA, Seidell JC.** Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr***1991**; 65: 105-11.
- **Di Rienzo Fa, Hudson Rr.** An evolutionary framework for common diseases: the ancestral – susceptibility model. *Trends Genet* 2005; 21: 596-601.

- **Dole Vp, Meinertz H.** Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. *J Biol Chem.* **1960** Sep;235:2595-9.
  
- Duncombe WG, Rising TJ.** Quantitative extraction and determination of nonesterified fatty acids in plasma. *J Lipid Res.* **1973** Mar;14(2):258-61.
  
- **Dorffel Y, Latsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR:** Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* **1999**, 34:113-117.
  
- Dorresteijn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev*, 2012, 3, 17-26.
  
- **Drapeau V, Blundell J, Gallant A, Arguin H, Després J-P, Lamarche B.** Behavioural and metabolic characterisation of the low satiety phenotype. *Appetite* **2013**; 70:67–72.
  
- **Ducruzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, Pugeat M.** Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with poly-cystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2003**;88:3626–3631.
  
- **DUNAIF A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc Rev* **1997**, 18 : 774-800
  
- **DURON F, HEURTIER A.** Epidémiologie, clinique et traitement des diabètes. Cours d'endocrinologie Université Paris VI **2006**.
  
- **Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH.** American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice* **2003**; 9: 237-252.
  
- **Eisenberg, S.,** High density lipoprotein metabolism, London : Arnold, Hodder Headline Group, **1999** 71-85.
  
- **Ellulu MS, Khaza'ai H, Rahmat A, Patimah I, Abed Y.** Obesity can predict and promote systemic inflammation in healthy adults. *Int J Cardiol.* **2016** Jul 15;215:318-24.
  
- **Eriksson J, Taimela S, Koivisto Va.** Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 125-35.
  
- **Erkan L.G, Guven G., Altinbas B., Niaz N, Yalcin M.** The effects of centrally injected arachidonic acid on respiratory system: Involvement of cyclooxygenase to thromboxane signaling pathway. *Respiratory Physiology & Neurobiology* Volume 225, May **2016**, Pages 1-7
  
- Erkkila A., de Mello V.D., Riserus U., Laaksonen D.E., 2008. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog Lipid Res* 47, 172-187.

- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–23.
- **Eschwege E, Balkau B.** Metabolic syndrome or insulin resistance syndrome. Recent epidemiological data. *Ann Endocrinol* **2003**, 64 (Suppl), 1S32-1S36.
- **Eschwege E.** Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? *Annales d'Endocrinologie* **2005**; 66: 1S32-1S44.
- **Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, Giugliano D.** Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* **2009** Sep 1;151(5):306-14.
- **Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R.M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M.A., Sorlí, J.V., Martínez, J.A. and Martínez-González, M.A.** 'Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet', *New England Journal of Medicine*, (**2013** 368(14), pp. 1279-1290.
- **European atherosclerosis society recommendations**, *Nutr, Metab Cardiovasc Dis* (1992). 2 : 113-56.
- **Evans Da, Jacob D.O., Wimore D.W.** Tumor necrosis factor enhances glucose uptake by peripheral tissues. *Am J Physiol*, **1989**, 257: R1182-R1189.
- **Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ;** Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* **2002** Nov 2;360(9343):1347-60.
- **F**
- **Fardet A, Boirie Y.** Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutr Rev.* **2013 Oct**;71(10):643-56.
- **Fedou C, Brun Jf Et Mercier J.** Intérêt et prescription de l'exercice physique dans le diabète de type 2. *Medical Cup* 2002.
- **Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO.** The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol* **1977**; 106:284-285.
- **Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R.** Insulin resistance in essential hypertension. *The New England Journal of Medicine* **1987**; 317: 350-357.
- **Ferrannini E.** insulin résistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus : problems and prospects. *Endocr Rev* **1998**; 19: 477-90.

- **Fezeu L, Balkau B, Kengne Ap, Sobngwi E, Mbanya Jc.** Metabolic syndrome in a sub-Saharan African setting: central obesity may be the key determinant. *Atherosclerosis* **2007** ; 193(1):70-76.
- **Filkins J.P.** Insulin-like activity (ILA) of a macrophage mediator on adipose tissue glucose oxidation. *J Reticuloendothel Soc*, 1979, 25:591-595.
- **Folch J, LEES M, STANLEY S.** A simple method for isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem.* **1957** May;226(1):497-509.
- **Ford ES, Giles W, Dietz WH.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **2002** ; 287 : 356
- **Ford DA.** Alterations in myocardial lipid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Prog Lipid Res* **2002**;41:6-26.
- **Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U.** Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* **2007**; 116: 39-48.
- **Fox T., Shepherd R.** Evaluation of a questionnaire to measure dietary fibre intake. *Nutrition research*, **1990**, Vol. 10, pp. 847-857
- **French SD, Green SE, O'Connor DA, McKenzie JE, Francis JJ, Michie S, Buchbinder R, Schattner P, Spike N and Grimshaw JR.** Developing theory-informed behaviour change interventions to implement evidence into practice: a systematic approach using the Theoretical Domains Framework. *Implementation Science* **2012**;7:38
- **Friedman MI.** Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr* **1995**; 62, 1096S-1100S
- **Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S.** Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism.* **1987**;36:54-59.

## G

- **Gagné, C. and Gaudet, D.,** Les dyslipoprotéïnémies : L'approche clinique, Québec : 1997. 157p.
- **Garg A, Bonanome A, Grundy SM et al.** Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. (**1988**). *N Engl J Med*, 319 : 829.
- **Gaw, A and Hobbs, H. H.,** Lipoprotein(a), London : Arnold, Hodder Headline Group, 1999 87-109.

- **Ginsberg Hn.** Review: efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*2006; 91:383-392.
- **Ginsberg, H. N., Dixon, J. L., and Goldberg, I. J.,** VLDL/LDL cascade system : assembly, secretion and intravascular metabolism of apoprotein B-containing lipoproteins, London : Arnold, Hodder Headline Group, 1999 55-70.
- **Girard J.** Acides gras et cellule  $\beta$ . *Diabetes & Metab* **2000** ; 26 :6-9.
- **Girard J.** Fondements physiopathologiques du diabète de type II. *La revue du praticien*1999; 49: 22-9.
- **Girard J.** Role des acides gras libres dans la secretion et l'action de l'insuline: mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine sciences* 2003, 19, n° 8-9 : 827-833.
- **Girard J.** The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: Concept and physiological functions. *Diabetes & Metabolism*2008; 34: 550–559.
- **Gisir database.** *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*2008; 18: 624-631.
- **Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C.** Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur J Prev Cardiol.* avr **2012**;19(2):213- 20.
- **Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H.** Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* **2004** Aug;104(8):1287-91.
- **Gonzalez ML, Waxman FJ.** Glomerular deposition of immune complexes made with IgG2a monoclonal antibodies. *J Immunol*2000;164:1071-7.
- **Goulet, J., Lamarche, B., Nadeau, G. and Lemieux, S.** 'Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma 300 lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women', *Atherosclerosis*, **2003** ;170(1), pp. 115-124.
- **Govindarajan G., Whaley-Connell A., Mugo M, Stump C, Sowers JR.** The Cardiometabolic Syndrome as a Cardiovascular Risk Factor. **December 2005** Volume 330, Issue 6, Pages 311–318.
- **Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS.** Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension* **1995**; 26: 193-198.
- **Griendling KK, Fitzgerald GA.** Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II: animal and human studies. *Circulation*2003; 108:2034–2040.
- **Griendling KK, Ushio-Fukai M.** Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. *Regul Pept* **2000**; 91:21-7.

- **Grimsgaard S, Bonaa K H, Hansen J B, and Nordøy A.** Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr* September **1997** vol. 66 no. 3 649-659.
- **Groop L, Orho-Melander M.** The dysmetabolic syndrome. *J Int Med* 2001; 250: 105-20.
- Groupe nutrition du Comité permanent interorganisations, et Groupe de travail sur l'estimation des besoins, le suivi et l'évaluation du Comité permanent de la nutrition Note d'information sur la mise en oeuvre des Normes de croissance pour l'enfant définies en 2006 par l'OMS pour les programmes de nutrition d'urgence pour les enfants âgés de 6-59 mois, mars 2009
- **Grundy Sm, Brewer Hb Jr, Cleeman Ji, Smith Sc Jr, Lenfant C,** American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* **2004**, 109:433-438.
- **Grundy SM, Brewer JR. HB, Cleeman JI.** Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* **2004**; 109: 433-8.
- **Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti Jf.** "Positive and negative regulation of glucose uptake by hyperosmotic stress," *Diabetes & Metabolism* **2003**;29 (6): 566-575.
- **Gueguen Y, Rouas C., Leblond F.A.** Les biomarqueurs d'atteinte rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. Volume 8, Issue 3, June **2012**, Pages 146-155
- **Guerci B, Verges B, Durlach V, Hadjadj S, Drouin P, Paul JI.** Relationship between altered postprandial lipemia and insulin resistance in normolipidemic and normoglycose tolerant obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **2000**, 24, 468-478.
- **Guilbaud A , Niquet-Leridon C , Boulanger E , Tessier F.J.** How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body? *Foods* **2016**, 5, 84.
- **Guize L., Pannier Thomas F., Bean K., Jégo, Benetos A.** Syndrome métabolique et maladies cardiovasculaires. *Actualités. Archives of Cardiovascular Diseases*. Volume 101, Issue 9, September 2008, Pages 577-583.
- **Gunstone, F.D.** 1999. Fatty acid structure. In F.D. Gunstone, J.L. Harwood and F.B. Padley, eds. *The Lipid Handbook*, pp. 1-19. Second Edition, Chapman and Hall, London, UK.
- **Guo SX, Yan YZ, Mu LT, Niu Q, He J, Liu JM, Li SG, Zhang JY, Guo H, Rui DS.** Association of Serum Free Fatty Acids with Hypertension and Insulin Resistance among Rural Uyghur Adults in Far Western China. *Int J Environ Res Public*

*Health* 2015; 12:6582-90.

## H

- H.Dupin. Pratique diététique courante, C.thoulon Page , 5ème ed, Masson,1997.4
- **Haffner Sm, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **1998**;339:229-34.
- **Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP.** Insulin- resistance prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitivite prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* **2000**; 101, 975-980.
- **Halimi S.** Le diabète de type 2 ou diabète non insulinodépendant (DNID) (223b), Corpus Médical–Faculté de Médecine de Grenoble, **2003** : 11p.
- **Halvatsiotis P.G., Turk D., Alzaid A., Dinneen S., Rizza R.A., Nair K.S.** Insulin effect on leucine kinetics in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* **2002**;15: 136-42.
- **HamidaF, Atif ML, Temmar M, Chibane A, Bezzaoucha A, Bouafia MT.** Prévalence de l’hypertension artérielle dans l’oasis d’El-Menia, Algérie, et profil métabolique de la population. *Ann Cardiol Angéiol* **2013**; 62:172–178.
- Hamida F., M. Temmar, M. Lamine Atif, A. Chibane, M.-T. Bouafia.Syndrome métabolique: prévalence et caractéristiques clinico-biologiques dans une population du Sahara algérien *Diabetes & Metabolism* ,March 2015Volume 41, Supplement 1, Page A65
- **Hansel B, Giral P, Peres G, Alliot F, Bruckert E.** Comment j’éduque le patient ayant un syndrome métabolique ? *La Lettre de la NSFA* **2007**; n°28.
- **Harani H, Oussadou L, Bellahcene Z, Zenati A, Koceir EA.** Syndrome d’insulinorésistance et diabète de type 2 : Evaluation du traitement. *Journal Algérien de Médecine* **2007** ; no 3 et 4, vol. 66.
- **Haring B, Wyler von Ballmoos MC, Appel LJ, Sacks FM** Healthy Dietary Interventions and Lipoprotein (a) Plasma Levels: Results from the Omni Heart Trial. *PLoS ONE* **9,2014**; (12): e114859.
- **Hassanali Z, Aametaj BN, Field CJ, Proctor SD, Vine DF.** Dietary supplementation of n-3 PUFA reduces weight gain and improves postprandial lipaemia and the associated inflammatory response in the obese JCR: LA-cp rat. *Diabetes Obes Metab* **2010**; 12:265.
- **Hays NP, Roberts SB.** Aspects of eating behaviors "disinhibition" and "restraint" are

related to weight gain and BMI in women. *Obesity* (Silver Spring). **2008 Jan;16(1):52-8.**

- **Henri M.** Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose. *Sciences agricoles. Université de Grenoble*, **2011**. Français
- **Hermans MP, Amoussou-Guenou KD.** La résistance à l'insuline en tant que facteur de risque cardio-vasculaire. *LouvainMed***2003**; 122: S268-S271.
- **Hermier D.** Impact métabolique des acides gras saturés/insaturés. *Innovations Agronomiques* 10 (**2010**), 11-23.
- **Herrera-Acosta J, Tapia E, Sánchez-Lozada LG, Franco M, Striker LJ, Striker GE, Hill KE., Xia Y, Akesson B, Boeglin ME, Burk RF.** Selenoprotein P concentration in plasma as an index of selenium supplemented Chinese subjects. *J Nutr***1996**; 126:138-14523.
- **Hervieu, B.** « Dix enjeux pour l'agriculture en Méditerranée ». *Cahiers Agricultures* vol 16 (no 4) (juillet-août **2007**), p. 247-250.
- **Hesler, C. B., Swenson, T. L., and Tall, A. R.,** Purification and characterization of a human plasma cholesteryl ester transfer protein , *J.Biol.Chem.*, **1987**; 262:2275-2282.
- **Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl Aa.** Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health* **2007**, 7:220.
- **Hillier TA, Rousseau A, Lange C, Lepinay P, Cailleau M, Novak M.** Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal components analysis: the D.E.S.I.R. Cohort. *Diabetologia* **2006**; 49:1528–35.
- **Hodgson M., Wahlqvist M. L., Boxall J.A., Balaz N.D.** Platelet trans fatty acids in relation to angiographically assessed coronary artery disease Jonathan. *Atherosclerosis* **1996** ; 147 I54.
- **Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hoehn KL, Knotts TA, Siesky A, Nelson DH, Karathanasis SK, Fontenot GK, Birnbaum MJ, Summers SA.** Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* **2007** Mar;5(3):167-79.
- **Hong Y, Jin X, Mo J.** Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality.results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of Internal Medicine***2007**; 262: 113-122.

- **Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, Couper D, Virani SS, Kathiresan S, Boerwinkle E, Ballantyne CM.** Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2014** May;34(5):1069-77.
- **Houti L, Hamani-Medjaoui I, Lardjam-Hetraf SA, Ouhaibi-Djellouli H, Chougrani S, Goumidi L, Mediene-Benchekor S.** Prevalence of Metabolic Syndrome and its Related Risk Factors in the City of Oran, Algeria: the ISOR Study. *Ethn Dis.* **2016** Jan 21;26(1):99-106.
- **Hu F.B.** 'Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology', *Current Opinion in Lipidology*, **2002** ; 13(1), pp. 3-9.
- **Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K.** Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch intern med***2004** ; 164 : 1066-1076.
- **Hulshof KF, van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C, Hermann-Kunz E, Kesteloot H, Leth T, Martins I, Moreiras O, Moschandreas J, Pizzoferrato L, Rimestad AH, Thorgeirsdottir H, van Amelsvoort JM, Aro A, Kafatos AG, Lanzmann-Petithory D, van Poppel G.** Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *Eur J Clin Nutr.* **1999** Feb;53(2):143-57.
- **Hurt-Camejo, E., Camejo, G., and Sartipy, P.,** Phospholipase A2 and small, dense low-density lipoprotein , *Curr.Opin.Lipidol.*, **2000**; 11:465-471.
- **Hutley L, Prins JB.** Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci***2005**; 330:280-9.

## I

- **Illouz F, Fressinaud P, Ducluzeau P-H.** Prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique, *MT Cardio* **2006** ; 2 (2) 165-73.
- **Ingelsson E, Sundström J, Ärnlöv J Et Al.** Insulin Resistance and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA* **2005**;294(3):334-341.
- **INSP.** Mortalité générale. Projet TAHINA. Institut national de santé publique Alger. Algérie 2007 ; 1–20. Organisation Mondiale de la Sante. Mesure des facteurs de risque des maladies non Transmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEPwise de l'OMS.*OMS2005* ; Alger.
- **Ishiki M, Klip A.**Minireview: recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners. *Endocrinology.* **2005** Dec;146(12):5071-8. Epub 2005 Sep 8.

## J

- **Jacotot B.** Intérêt nutritionnel de la consommation de l'huile d'olive. Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 4, Numéro 5, 373-4, Septembre - Octobre **1997**, Dossier : Huile d'Olive : production et marché.
- **Jayawardena R, Byrne NM, Soares MJ, Katulanda P, Yadav B and Hills AP.** High dietary diversity is associated with obesity in Sri Lankan adults: an evaluation of three dietary scores. *BMC Public Health*. **2013**, 13:314
- **Jensen MD.** Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity* (Silver Spring) **2006**; 14 (Suppl 1):20S-4S.
- **Jiang R, Manson Jae, Stampfer Mj, Et Al.** Nut and Peanut Butter Consumption and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *JAMA* **2002**; 288 (20):2554-2560.
- **Jiang, X. C., Moulin, P., Quinet, E., Goldberg, I. J., Yacoub, L. K., Agellon, L. B., Compton, D., Schnitzer-Polokoff, R., and Tall, A. R.,** Mammalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA , *J.Biol.Chem.*, **1991**; 266:4631-4639.
- **John K. Wachira , Mark K. Larson ,William S. Harris.** n-3 Fatty acids affect haemostasis but do not increase the risk of bleeding: clinical observations and mechanistic insights. *BJN*, Volume 111, Issue 9 14 May **2014** , pp. 1652-1662
- **Johnson PM, Kenny PJ.** Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci*. **2010** May;13(5):635-41.
- **Jonas J.C., Plant T.D., Gilon P., Detimary P., Nenquin M., Henquin J.C.** Multiple effects and stimulation of insulin secretion by the tyrosine kinase inhibitor genistein in normal mouse islets. *British Journal of Pharmacology* **1995**, 114. 872-880.
- **Jové M, Planavila A, Sánchez RM, Merlos M, Laguna JC, Vázquez-Carrera M.** Palmitate induces tumor necrosis factor-alpha expression in C2C12 skeletal muscle cells by a mechanism involving protein kinase C and nuclear factor-kappaB activation. *Endocrinology*. **2006** Jan;147(1):552-61.
- **JUNIEN C, GALLOU-KABANI C, VIGE A, GROSS MS.** Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *Med sci*. **2005** ; 21 : 396-404.
- **Junquero D, Rival Y.** Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s)? *Medecine/sciences***2005**; 21 : 1045-53.

## K

- **Kaaks R.** Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer CausesControl* **1996**;7:605-25.
- **Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K.** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin*

*Invest*2006; 116:1784-92.

- **Kahaleh MB, Fan PS:** Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* **1997**, 15:163-167.
- **Kahn CR.** Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* **1978; 27: 1893-1902.**
- **Kahn Cr.** Signalisation de l'insuline et mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance. In: Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion Médecine-Sciences**1999 ; 125-141.**
- **Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, Hirata Y, Goto A, Fujita T, And Omata M .**Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney International*, Vol. 62 (**2002**), pp. 1628–1637.
- **Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG.** Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol***2012;32(7):1732-41.**
- **Kaplan NM.** The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* **1989;149:1514–1520.**
- **Karam JH.** Pancreatic hormones and diabetes mellitus. hypoglycemic disorders In: Basic & Clinical Endocrinology, Greenspan FS, Stewler GJ eds, Appleton & Lange, **1997**, pp 595-679.
- **Kassab-Chekir A , Ferchichi S , Kerkeni M , Hammemi S , Hammemi M , Laradi S , Miled A .**Cholesterol ester fatty acid composition in Tunisian type 2 diabetics with and without cardiovascular complications.*Annales de Biologie Clinique* , Sep **2004**, 62(5):555-562.
- **Katagiri H, Yamada T, Oka Y.** Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res.* **2007;101:27–39.**
- **Kawahito S, Kitahata H, Oshita S.** Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol***2009; 15:4137-42.**
- **Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et coll.** Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* **2005 ; 365 : 217-23.**
- **Kehlenbrink S, Tonelli J, Koppaka S, Chandramouli V, Hawkins M, Kishore P.** Inhibiting gluconeogenesis prevents fatty acid-induced increases in endogenous glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab***2009; 297:E165-73.**
- **Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, Simoneau JA, Jadali F, Fredrickson A, Beattie J, Theriault R.** The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest***1996;**

97: 2705-13.

- **Kelliny C, William J, Riesen W, Paccaud F, Bovet P.** Metabolic syndrome according to different definitions in a rapidly developing country of the African region. *Cardiovascular Diabetology* **2008** ; 7:27.
- **Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM.** Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* **2014** Apr 14;111(7):1147-61.
- **Kerkeni M, Added F., Ben Farhat M., Miled A., Trivin F., Maaroufi K.** Hyperhomocysteinaemia and parameters of antioxidative defence in Tunisian patients with coronary heart disease. *Ann Clin Biochem,* **2008**; 45:193-8.
- **Kevin E. Kip, PhD.** Clinical Importance of Obesity Versus the Metabolic Syndrome in Cardiovascular Risk in Women. A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Circulation* **2004**; 109: 706-713.
- **Keys A., Mienotti A., Karvonen MJ., Aravanis C., Blackburn H et al.** The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *American Journal of Epidemiology*, Volume 124, Issue 6, 1 December 1986, Pages 903–915.
- **Khan Na.** Inflammation et immunité : implications dans l'obésité et le diabète de type 2. *OCL* 2006 ;13 (5) :343-351.
- **Khan R, Buse J, Ferrannini E, Stern M.** The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* **2005**;28:2289-2304.
- **Khosla I, Khosla GC.** Saturated fats and cardiovascular disease risk: A review. *J Clin Prev Cardiol* **2017**;6:56-9
- **Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, et al.** Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA* **1995** ; 92 : 2735-9.
- **Kim S, Iwao H.** Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* **2000** ; 52 : 11-34.
- **Knopfholz J., Disserol C.C.D, Pierin A.J, Schirr F.L, Streisky L, Takito L.L ,Ledesma P.M, Faria-Neto J.R, Olandoski M, da Cunha C.P, Bandeira A.M.** Validation of the Friedewald Formula in Patients with Metabolic Syndrome. *Cholesterol.* Volume 2014 (2014),, 5 pages.
- **Koceir EA<sup>(a)</sup>, Benbaïbeche H, Haffaf M, Kacimi G, Oudjit B.** Primary evaluation of the behaviour eating disorder in obese and type 2 diabetic Algerian subjects. *Ann Biol Clin* **2009**; 67: 307-13.
- **Koceir EA<sup>(b)</sup>, Benbaïbeche H, Haffaf M, Kacimi G, Oudjit B.** EA. Metabolic syndrome and hormonal interaction in obese and type 2 diabetic Algerian subject. The behaviour eating disorder impact. *Ann Biol Clin* **2009**; 67: 315-23.

- **Koceir EA.** Primary evaluation of antioxidant status oligomineral patient with type 2 diabetes Algeria: special interest manganese and chromium. *Ann Biol Clin* **2012**; 70:669-677.
- **Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P.** Metabolic syndrome and sleep apnea. *HIPPOKRATIA* **2008**, 12, 2: 81-86.
- **Krauss R.M., Siri P.W.** Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* **2004**; 33:405-15.
- **Kris-Etherton PM, Griel AE, Psota TL, Gebauer SK, Zhang J, Etherton TD.** Dietary stearic acid and risk of cardiovascular disease: intake, sources, digestion, and absorption. *Lipids*. **2005** Dec;40(12):1193-200.
- **Kromhout D, Geleijnse JM, Menotti A, Jacobs DR Jr.** The confusion about dietary fatty acids recommendations for CHD prevention. *Br J Nutr*. **2011** Sep;106(5):627-32.
- **Kronenberg F., Utermann G., Dieplinger H.** Lipoprotein(a) in renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. Volume 27, Issue 1, January **1996**, Pages 1-25.
- **Krzesinski JM, Scheen AJ.** Quelles cibles tensionnelles viser chez le patient diabétique de type 2 ? *Rev Med Liège*, 2012, 67, 51-56.
- **Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Crowley K.** Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J* **2013**; 34:1204-14.
- **Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Crowley K, Goto S, Ohman EM, Bakris GL, Perlstein TS, Kinlay S, Bhatt DL.** Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J*. **2013** Apr;34(16):1204-14.
- **Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, et al.** Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*, **2011**, 95, 903-917.

## L

- **Lacroix B.** Le syndrome plurimétabolique d'insulinorésistance. *Nutranews Science, Nutrition, Prévention et santé* ; aout 2004 : 16p.
- **Lafontan M.** Fat mass expansion, fatty acids and adipokines: metabolic markers and risk factors for cardiovascular pathologies. *Ann Pharm Fr* **2013**; 71: 13-26.
- **Lafontan M.** Rein, tissu adipeux, adipocytes-quelles nouveautés? *Néphr Thérap* **2011**;7:69-79.
- **Lagrost, L., Gambert, P., Dangremont, V., Athias, A., and Lallemand, C.,** Role of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in the HDL conversion process as evidenced by using anti-CETP monoclonal antibodies , *J.Lipid Res.*, **1990**; 31:1569-1575.

- **Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, Van De Werve G, Fantus IG, Giacca A.** Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2003**; 284, E863-73.
- **LamriL, Gripiotis E, Ferrario A.** Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Global Health***2014**; 10:11.
- **Larger E.,Rufat P., Dubois-Laforgue D.,Ledoux S.** Insuline et prise de poids mythe ou réalité ?. *Diabetes Metab* **2001**;**27**, 5S23-5S27.
- **Latifa BH, Kaouel M. Cardiovascular risk factors in Tlemcen (Algeria) Sante.** **2007**;**17**:153–8.
- **Lavoie JL, Sigmund CD.** Minireview : overview of the renin-angiotensin system – an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* **2003** ; **144** : **2179-83**.
- **Law MR, Morris JK, Wald NJ.** Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *The BMJ.* **2009**;338.
- **Le Roith D, Zick Y.**Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care.* **2001** Mar;**24**(3):588-97
- **Lecerf JM.** Acides gras et risque cardiovasculaire. Première partie : apport lipidique total, acides gras saturés acides gras et maladies cardiovasculaires. *Méd. Nut.*, **2008**, 44, 4 : 149-160
- Legrand P, Bourre JM, Descomps B, Durand G, Renaud S. Lipides. In : Apports nutritionnels conseillés. Paris : Tec et Doc. Lavoisier, 2001 : 64-82
- **Lemieux I, Pascot A, Couillard C.** Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small dense LDL) in men. *Circulation***2000**; 102: 179-84.
- Leng, Y., H.K. Karlsson, and J.R. Zierath, *Insulin signaling defects in type 2 diabetes.* *Rev Endocr Metab Disord*, 2004. **5** (2): p. 111-7.
- **Leonarduzzi G, Gamba P, Gargiulo S, Biasi F, Poli G.** Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* **2012** Jan 1;**52**(1):19-34.
- **Levey A.S; Coresh J,Balk E; Kausz A.T; Levin A,Steffes M.W; Hogg R.J; Perrone RD; Lau J; Eknoyan G.** National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.*Ann Intern Med.* 2003;**139**(2):137-147
- **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*

Lond Engl. 14 déc 2002;360(9349):1903- 13.

- **LIN H-F, BODEN-ALBALA B, JUO SH, et al.** Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 2005; 48: 2006-12.
- **Lopaschuk, G.D., Ussher, J.R., Folmes, C.D., Jaswal, J.S. and Stanley, W.C.** Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.*, **90**, 207-258 (2010).
- **Lora-Cortez I, Saucedo-Molina TdJ.** Conductas alimentarias de riesgo e imagen corporal de acuerdo al índice de masa corporal en una muestra de mujeres adultas de la Ciudad de México. *Salud Mental* **2006** ; 29:60–7.
- **Lottenberg AM, Afonso Mda S, Lavrador MS, Machado RM, Nakandakare ER.** The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* **2012** Sep;23(9):1027-40.
- **Lovejoy J.C., Champagne C.M., Smith S.R., DeLany J.P., Bray J.A., Lefevre M, Denkins Y.M., Rood J.C.** Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipid fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance. *Metabolism* January **2001** Volume 50, Issue 1, Pages 86-92.
- **Lowe NM, Ellahi B, Bano Q, Bangash SA, Mitra SR, Zaman M.** Dietary calcium intake, vitamin D status, and bone health in postmenopausal women in rural Pakistan. *J Health Popul Nutr.* **2011** Oct;29(5):465–470
- **Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, Montagna P, Cirignotta F.** Staging of heavy snorers' disease. A proposal. *Bull Eur Physiopathol Respir* **1983**; 19: 590-594.
- **Luyckx FH, Scheen AJ.** Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* **2004** ; 19 : 188-194.

## M

- **Ma Y., Bao Y., Wang S., Li T., Chang X., Yang G., Men Y.** Anti-Inflammation Effects and Potential Mechanism of Saikosaponins by Regulating Nicotinate and Nicotinamide Metabolism and Arachidonic Acid Metabolism. *Inflammation.* August **2016**, Volume 39, Issue 4, pp 1453–1461.
- **Mackay K, Starr JR, Lawn RM, Ellsworth JL.** Phosphatidylcholine hydrolysis is required for pancreatic cholesterol esterase- and phospholipase A2-facilitated cholesterol uptake into intestinal Caco-2 cells. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 13380-9.
- **Maehre H.K, Jensen I.J, Elvevoll E.O, Eilertsen KE.**  $\omega$ -3 Fatty Acids and Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms and Dietary Relevance. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 22636-22661.

- **Malaisse WJ.** Hormonal and environmental modification of islet activity. *In* DF. Steiner and N Freinkel : Handbook of Physiology, section 7 ; *Endocrinology. Endocrine Pancreas***1972**, 237.
- **Malek R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A, Bendib W.** Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabetes Metab***2001**; 27:164-71.
- **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.** Practice Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 21 juill **2013**;34(28):2159- 219.
- **Mann Gv, Shaffer Rd, Anderson Rs, Sandstead Hh.** Cardiovascular disease in the Masai. *J Atheroscl Res* **1964**, 4, 289-312.
- Marion Henri. Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-d'eoxy-6-iodo-D-glucose. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2011. Fran,cais.
- **Marre M, Collet C, Moisan C, Stevenin C, Larger E.** Insulinosensibilité, pression artérielle et maladies cardiovasculaires. *Diabetes Metab***2001** ; 27 (2 Pt 2) : 229-232.
- **Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M.** Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* **2008** Jun 14; 336(7657):1348-51.
- **Massaro, M. & De Caterina, R.** Vasculoprotective effects of oleic acid: epidemiological background and direct vascular antiatherogenic properties. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (**2002**), 12,42-51.
- **Massiéra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulange A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M.** Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.* **2001** Dec;15(14):2727-9.
- **Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I.** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem***1999**; 32:595-603.
- **Mather K, Kwan F, Corenblum B.** Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* **2000** ; 73 : 150-6.
- **Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, **2006**, 3(11):e442.
- **Matsuzawa Y.** The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett***2006**;

580:2917-21.

- **Matsuzawa Y.** Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **2006**;3:35-42.
- **Matthews Dr, Hosker Jp, Rudenski As, & Al.** Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. **1985**, 28, 412-419.
- **Matthias BS, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB.**C-Reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes, *Diabetes Care* 2004; 27, 889-894.
- **Mcclain Da, Crook Ed.** Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* **1996** ; 45 :1003-9.
- **McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C (eds):** ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 13-29
- **McQuaidSE, Hodson L, Neville MJ.** Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* **2011**; 60: 47-55.c
- **Menard J, Bouhnik J, Clauser E, Richoux JP, Corvol P.** Biochemistry and regulation of angiotensinogen. *Clin Exp Hypertens A* 1983 ; 5 : 1005-19.
- **Mercadier JJ.** A second angiotensin-converting enzyme for the heart? *Med Sci (Paris)***2003**;19:141-3.
- **Meszaros K., Lang C.H., Bagby G.J., Spitzer J.J.** Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage-rich tissues. *Biochem Biophys Res Com*, **1987**, 149: 1-6.
- **Michel F, Ambroisine ML, Duriez M, Delcayre C, Levy BI, Silvestre JS.** Aldosterone enhances ischemia-induced neovascularization through angiotensin II-dependent pathway. *Circulation* **2004**;109:1933-7.
- **Mikines K. J., Sonne B., Farrell P. A., Tronier B., Galbo H.** Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* Published 1 March **1988** Vol. 254 no. 3, E248-E259.
- **Miller JH, Bogdonoff MD.** Antidiuresis associated with administration of insulin. *J Appl Physiol*. **1954**;6:509–512.
- **Mimouni S, Baghous H, Boudiba A.** Algiers: The 9th Congress of Maghrebina Federation of Endocrinology and Diabetology; **2012**. Nov 23-25, Epidemiological study of cardiovascular complications in diabetes mellitus.
- **Miyazawa T, Nakagawa K, Shimasaki S, Nagai R.** Lipid glycation and protein

glycation in diabetes and atherosclerosis. April **2012**, Volume 42, Issue 4, pp 1163–1170.

- **Monnier L, Colette C, Percheron C, Pham TC, Sauvanet JP, Ledevhat C, Vialettes B.** Evaluation alimentaire en pratique courante: comment concilier rapidité, simplicité et fiabilité? *Diabetes Metab* **2001**,27,388-395.
- **Montague CT, O’Rahilly S.** The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* **2000**; 49:883-8.
- **Montecucco F, Steffens S, Mach F.** Insulin Resistance: A Proinflammatory State Mediated by Lipid-Induced Signaling Dysfunction and Involved in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators of Inflammation* **2008**.
- **Moore, S.A., Hurt, E., Yoder, E., Sprecher, H. & Spector, A.A.**1995. Docosahexaenoic acid synthesis in human skin fibroblasts involves peroxisomal retroconversion of tetracosahexaenoic acid. *J. Lipid Res.*, 36: 2433-2443.
- **Motlagh B, O'Donnell M, Yusuf S.** Prevalence of cardiovascular risk factors in the Middle East: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* ,2009; 16: 268–280
  
- **Moussard C.** **Biochimie structurale et métabolique COURS 2006 ;13 :153-165.**
- **Mozaffarian D, Micha R, Wallace S.** Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* **2010** Mar 23;7(3).
- **Mulder H, Holst Ls, Svensson H, Degerman E, Sundler F, Ahren B, Rorsmna P, Holm C.** Hormone-sensitive lipase, the rate-limiting enzyme in triglyceridehydrolysis is expressed and active in beta-cells. *Diabetes*, **1999**, 48, 228-232.
- **Mullins JJ, Peters J, Ganten D.** Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. *Nature* **1990** ; 344 :541-4.
- **Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ.** Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* **2007** Aug;28(5):463-91.
- **Muniyappa, R., H. Chen, R. Muzumdar, F.H. Einstein, X. Yan, L.Q. Yue, N. Barzilai, and M.J. Quon.** **2009.** Comparison between Surrogate Indexes of Insulin Sensitivity/Resistance and Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Estimates in Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*
- **Mupere E, Parraga IM, Tisch DJ, Mayanja HK and Whalen CC.** Low nutrient intake among adult women and patients with severe tuberculosis disease in Uganda: a cross-sectional study *BMC Public Health.* **2012**, 12:1050
- **Must, A.,** The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 282: 1523-1529, **1999**.

## N

- **N. Nabli, M. Slimene, A. Bouslama, A. Omezzine, S. Laradi, I. Garcia, J. Drai, E. Barnier, E. Boughzala, M. Hammami, A. Miled, A. Revol.** Le rapport arachidonate sur acides gras saturés des stérines et des phospholipides circulants peut-il être un témoin du risque de sténose coronarienne? Etude dans une population tunisienne. Volume 59, numéro 6, Novembre - Décembre **2001**.
- **Nagai T, Honda Y, Sugano Y, Nishimura K, Nakai M, Honda S, Iwakami N, Okada A, Asaumi, Takeshi Y, Noguchi T, Kusano K et al.** Circulating Omega-6, But Not Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *PLoS One*. **2016**; 11(11).
- **Nakazaki M., Kakei M., Koriyama N., Tanaka H.** Involvement of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in free radical-mediated inhibition of insulin secretion in rat pancreatic beta-cells. *Diabetes*, **1995**; 44: 878-883.
- **National Academy Press, Food and nutrition board of the institute of medicine.** Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: **2001**. [www.nutrisci.wisc.edu](http://www.nutrisci.wisc.edu).
- **National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI).** NHANES food frequency questionnaire, **2008**. Bethesda, MD.
- **NCEP:** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **2001**; 285: 2486-97.
- **Nelson D.L, Cox M.M.** Lehninger Principles Of Biochemistry **2008** ; 17 :647-672.
- Nibouche D, santé mag 2014.
- **Nicolosi RJ, Rogers EJ.** Regulation of plasma lipoprotein levels by dietary triglycerides enriched with different fatty acids. *Med Sci Sports Exerc*. **1997** Nov;29(11):1422-8.
- **Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L.** The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Educ Behav*. **2016** Jan;48(1):42-53.
- **Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ.** Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr* **1999**; 19, 379-406.
- **Nummenmaa L, Glerean E, Viinikainen M, Jääskeläinen L.P, Hari R, and Sams M.** Emotions promote social interaction by synchronizing brain activity across individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2012** Jun 12; 109(24): 9599–9604.

O

- **O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M.** Evaluation of three devices for self measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* **1996**; 1:55-61.
- **O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al.** Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. août **2016**;388(10046):761- 75.
- **Oda-Montecinos C, Saldaña C, Andrés A.** Eating behaviors are risk factors for the development of overweight. *Nutrition Research* **2013**; 33:796–802.
- **Ohkubo H, Kawakami H, Kakehi Y, et al.** Generation of transgenic mice with elevated blood pressure by introduction of the rat renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci USA* **1990** ; 87 : 5153-7.
- **OMS:** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* **2005**.
- **Oppert Jm,** Sédentarité et obésité ;Annales de l'Institut Pasteur. Actualités. **2003**, n 15 : 51-63
- **Orci L.** The insulin factory: a tour of the plant surrounding and a visit to the assembly line. *Diabetologia*, 1985, 28, 528-546.
- **Orho-Melander M.** Le syndrome métabolique : génétique, style de vie et origine ethnique. *Diabetes voice* 2006 ; 51 : 21-24.
- **Osler, M. and Schroll, M.** 'Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community', *International Journal of Epidemiology*, **1997**,26(1), pp. 155-159.
- **Oufkir, M.** Hy-Result® software : e-health applied to therapeutic education of the hypertensive patient, thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecin , UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES Faculté de Médecine PARIS DESCARTES Dirigée par M. Le Dr Postel-Vinay Nicolas. **2017**, 91p.

P

- **Packard, C. J. and Shepherd, J.,** Physiology of the lipoprotein transport system : an overview of lipoprotein metabolism, London : Arnold, Hodder Headline Group, 1999 17-30.
- **Padilla M, Oberti B, Lebeche R, Bricas N, Dury S, Khaldi R.** Individual partner final report. In: Epidemiological transition and health impac in North Africa: *TAHINA project: final report* **2006**; p. 147-158. INCO-MED FP6 Tahina.
- **Padilla, M.** L'alimentation méditerranéenne : une et plurielle. In PADILLA, Martine, OBERTI, Bénédicte. Alimentation et nourritures autour de la Méditerranée. Paris : Éd. Karthala ; Montpellier : CIHEAMIAM, **2000**. 264 p. (Economie et développement).

- **Paillard F.** Syndrome métabolique et hypertension artérielle. De la physiopathologie au traitement. *La Lettre du Cardiologue* - n° 377 - septembre **2004**.
- **Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C:** Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006, 16:559-68.
- **Panagiotakos, D., Kalogeropoulos, N., Pitsavos, C., Roussinou, G., Palliou, K., Chrysohoou, C. and Stefanadis, C.** 'Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids', *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **2009** ; 60(SUPPL. 5), pp. 168-180.
- **Panagiotakos, D.B., Miliatis, G.A., Pitsavos, C. and Stefanadis, C.** 'MedDietScore: A computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **2006a** ; 83(1), pp. 73-77.
- **Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Arvaniti, F. and Stefanadis, C.** 'Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore', *Preventive Medicine*, **2007a** ; 44(4), pp. 335- 340.
- **Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Skoumas, Y. and Stefanadis, C.** '{A figure is presented}The Association between Food Patterns and the Metabolic Syndrome Using Principal Components Analysis: The ATTICA Study', *Journal of the American Dietetic Association*, **2007b** ; 107(6), pp. 979-987.
- **Panagiotakos, D.B., Polystiopi, A., Papairakleous, N. and Polychronopoulos, E.** 'Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus', *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **2007c** ; 16(2), pp. 331-337.
- **Paolisso G, Gambardella A, Amato L, Tortoriello R, D'amore A, Varrichio M, D'onofrio F.** Opposite effects of short-and long-term fatty acid infusion on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetologia*, **1995**, 38, 1295-1299.
- **Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, Gold PW, Deuster PA, Chrousos GP:** Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* **1996**, 271:E601-605.
- **Pathak A, Mounier-Vehier C, Bousquet P, El Ghazi J-L, Boutouyrie P.** Hypertensions artérielles d'origine médicamenteuse ou toxique - Fiche technique de la SFHTA. **2015**
- **Paul JL, Baudin B.** Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue Francophone des laboratoires* **2009** ; 409 :41-50.
- **Pedersen O.** Genetics of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999 ; 107

:113-8.

- **Pellegrin M, Mazzolai L, Berthelot A et Laurant P.** Dysfonction endothéliale et risque cardiovasculaire. L'exercice protège la fonction endothéliale et prévient la maladie. *Science & Sports* **2008** ; 24 : 63-73.
- **Peñalvo JL, Oliva B, Sotos-Prieto M, Uzhova I, Moreno-Franco B, et al.** Greater Adherence to a Mediterranean Dietary Pattern Is Associated With Improved Plasma Lipid Profile: the Aragon Health Workers Study Cohort. *Rev Esp Cardiol.* **2015**;68:290-7 - Vol. 68 Num.
- **Pereira LO, Lancha AH Jr.** Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *Prog Biophys Mol Biol.* **2004** Jan;84(1):1-27.
- **Pickup JC.** Inflammatory markers and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* **2006**; 8:1-6.
- **Pitsavos C., Panagiotakos D.B, Chrysohoou C. and Stefanadis C.,** Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003, 3:32.
- **Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Tzima, N., Chrysohoou, C., Economou, M., Zampelas, A. and Stefanadis, C.** (2005) 'Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study', *American Journal of Clinical Nutrition*, 82(3), pp. 694-9.
- **Pollex RI, Hegele Ra.** Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:482-9.
- **Pollex RI, Hegele Ra.** Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **2006**;3:482-9.
- **Polychronopoulos, E., Panagiotakos, D.B. and Polystipiotti, A.** 'Diet, lifestyle factors and hypercholesterolemia in elderly men and women from Cyprus', *Lipids in Health and Disease*, 4, **2005**.
- **Popkin, B. M.** Reducing meat consumption has multiple benefits for the world's health. *Archives of Internal Medicine*, **2009** ; 169(6), 543-545
- **Porter MH, Cutchins A, Fine JB, Bai Y, DiGirolamo M.** Effects of TNFalpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J Lab Clin Med* **2002**;139:140-6.
- **Portha B, Serradas P, Bailbé D, Suzuki K, Goto Y, Giroix MH.** Beta-cell insensitivity to glucose in the GK rat, a spontaneous nonobese model for type II diabetes. *Diabetes.* **1991** Apr;40(4):486-491.
- **Portha B.** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule B pancréatique, *Encycl-Méd-Chir, Endocrinologie-Nutrition* **1996**; 10-362-E-10,10p.

- **Postic C.,Dentin R., Girard J.** Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis.*Diabetes Metab* 2004;30: 398-408.
- **Potier de Courcy G, Frelut ML, Fricker J, Martin A et Dupin H** . Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-308-A-10, **2003**, 32 p.
- **Pownall, H. and Gotto, A. M., Jr.,** Structure and dynamics of human plasma lipoproteins, New York : Oxford University Press Inc., 1999 3-15.
- **Preuss H.G.**et al. Protective effects of a novel niacin-bound chromium complex and a grape seed proanthocyanidin extract on advancing age and various aspects of syndrome X. *Ann. N. Y. Acad. Sci.***2002**; 957: 250-9.
- **Proud C.G.** Regulation of protein synthesis by insulin. *Biochemical Society Transactions* Apr 01, **2006**,34(2)213-216.
- **Pueyo ME, N'diaye N, Michel JB.**Angiotensin II-elicited signal transduction via AT1 receptors in endothelial cells. *Br J Pharmacol***1996**; 118: 79-84.

## R

- **Raatz SK, Bibus D, Thomas W, Kris-Etherton P.** Total fat intake modifies plasma fatty acid composition in humans.*J Nutr.* **2001** Feb;131(2):231-4.
- **Rabasa-Lhoret R, Laville M.** *Diabetes Metab* **2001** ; 27 (2 Pt 2) : 201-208.
- **Rallidis LS, Lekakis J, Kolomvotsou A, Zampelas A, Vamvakou G, Efstathiou S, Dimitriadis G, Raptis SA, Kremastinos DT.**Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr.* **2009** Jun 10.
- **Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.** The glucose fatty acid cycles: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet***1963**; 13:785-9.
- **Rantala AO, Kauma H, Lilja M, et al.** Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* 1999 ; 245 : 163-74.
- **Raoux F.** Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie. *mt cardio*, vol. 2, n° 2, mars-avril **2006**
- **Rask E, Walker Br, Söderberg S.** Tissue specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3330-6.
- **Rask-Madsen C,Kahn CR.** Tissue specific insulin signalling,metabolic syndrome ,

and cardiovascular disease. *Arterioscler Throm Vasc Biol.* **2012**;32: 2052-2059.

- **Ravussin E, Valencia Me, Esparza J, Bennett Ph, Schulz Lo.** Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* **1994**; 17: 1067-1074.
- **Reaven G.M.** Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Medica* **2005b**; 47: 201-210.
- **Reaven GM, Chen YD, Golay A, Swislocki AL, Jaspan JB.** Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **1987**; 64, 106-10.
- **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993;44:121–131
- **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607.
- **Redgrave, T. G.,** Chylomicrons, London : Arnold, Hodder Headline Group, 1999 31-54.
- **Riccardi G. et al.** Dietary treatment of the metabolic syndrome, the optimal diet. *Br. J. Nutr.* **2000** ; 83 (1): S143-8.
- **Riserus U.,.** Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2008**11, 100-105.
- **Robert H. H, Raymond O.S, David R.J and Gray S.K.** *Principles of biochemistry, Third Edition* . A Pearson Company ed. **2002**: Prentice-Hall inc.
- **Romaguera D, Norat T, Vergnaud AC, Mouw T, May AM, Agudo A, Buckland G, Slimani N, Rinaldi S, Couto E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC et al.,** Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr.* **2010**.
- **Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Primeas RG.** Méthodes d'enquête sur les maladies cardiovasculaires. *Genève, Eds de L'OMS* **1984** ; 56:1-92.
- **Rosenthal M.D, Glew R.H.** *Medical Biochemistry : Human Metabolism In Health And Disease* **2009** ; **10** :141-161.
- **Ross R.** Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* **1999**; 340:115-126.
- **Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X.** The metabolically obese, normalweight individual revisited. *Diabetes* **1998**; 47: 699-713.
- **Ryomoto K, Suzuki M, Kanazawa A, Hasegawa M, Kimura Y, Yamamura T.** Hyper-apobetalipoproteinemia with compositional abnormality of LDL and IDL, a characteristic lipoprotein alteration in essential hypertension. *Am J Hypertens* **2000**; 13: 617-624.

## S

- **Sako Y, Grill V.** A 48 h lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and  $\beta$ -cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* **1990**; 127:1580-1589.
- **Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E.** Reduction in the Incidence of Type 2-Diabetes with the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus Nutrition Intervention Randomized Trial. *Diabetes Care*. **2010**.
- **Saltiel AR, Kahn CR.** Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. **2001** Dec 13;414(6865):799-806.
- **Samson W.:** Physiologie appliquée à la médecine, Flammarion, 5ème édition ,**1980**.
- **Samuel VT1, Petersen KF, Shulman GI.** Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. **2010** Jun 26;375(9733):2267-77.
- **Sánchez-Rodríguez MA, Martínez-Cruz M, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM., Santangelo C, Masella R, Rivellese AA.** Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis***2008**; 18:531-8
- **Sánchez-Villegas, A., Bes-Rastrollo, M., Martínez-González, M. and SerraMajem, L.** (2006) 'Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: The SUN cohort', *International Journal of Obesity*, 30(2), pp. 350-358.
- **Sarafidis PA, Bakris GL.** Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab*. **2007**;92:379–385.
- **Sartika CR, Wijaya A, Lukito W , As'ad W.** Central Obesity, Inflammation and Angiogenesis in Adult Men. *Cell death in therapy*. *Cell death in therapy*, ISSN (Online) 2353-7817.
- **Saunders E.** Hypertension in African-Americans. *Circulation***1991**; 83:1465–7.
- **Scheen A.J, Philips JC ,Krzyszinski JM,** Hypertension et diabète :à propos d'une association commune mais complexe. *Rev Med Liège* 2012; 67 : 3 : 133-138
- **Scheen Aj, Lefèbvre Pj.** Insulin action in man. *Diab Metab* 1996; 22: 105-110.
- **Scheen AJ, Van Gaal LF.** Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, 60, 566-571.
- **Scheen AJ.** Le concept d'insulinosensibilité. *Diabetes Metab* 2001 ; 27 : 193-200.
- **Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E:** Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am*

*CollCardiol* 2004, 43:1817-1822.

- **Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F.** Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *Hypertension*. 1 févr **2000**;35(2):580- 6.
- **Schlaich MP , John S, Matthias A, Langenfeld RW.,Lackner K.J, et al. Does Lipoprotein(a) Impair Endothelial Function?** *Journal of the American College of Cardiology* **Volume 31, Issue 2, February 1998, Pages 359-365.**
- **Schmitz C, Gotthardt M, Hinderlich S, et al.** Normal blood pressure and plasma renin activity in mice lacking the renin-binding protein, a cellular renin inhibitor. *J Biol Chem* **2000** ; 275 : 15357-62.
- **Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, Ros E, Salaverriá I, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Gómez-Gracia E, Lahoz C, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI.** A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011 Jun;141(6):1140-5.
- **Sechi LA.** Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. *J Hypertens*. **1999**;17:1229–1237.
- **Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C, et al.** Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 1 avr **2010**;31(7):883-91.
- **Semenkovich Cf.** Insulin resistance and atherosclerosis. *J. Clin. Invest* **2006** ;116:1813-1822.
- **Sharma C, Kaur A, Thind S, Singh B, Raina S.** Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol*. **2015** Dec; 52(12): 7561–7576.
- **Shimabukuro M, Zhou Yt, Levi M, Unger Rh.** Fatty acid-induced beta cell apoptosis : a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci*, **1998**, 95, 2498-2502.
- **Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T.** Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* **1996**; 2:800-3.
- **Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB.** Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* **2006**; 116:1793-801.
- **Shulman GI.** Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106 : 171-6.
- **Sidiropoulos Pi, Karvounaris Sa, Boumpas Dt.** Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Research*

& *Therapy* 2008, 10:207.

- **Simmons RK, Alberti KG, Gale E.** The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600-605.
- **Singh M, Mensah GA, Bakris G.** Pathogenesis and Clinical Physiology of Hypertension. *Cardiol Clin.* nov 2010;28(4):545- 59.
- **Siri-Tarino PW, Krauss RM.** Diet, lipids, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Aug;27(4):323-8.
- **Société Française d'Hypertension Artérielle. Recommandations de la SFHTA : Prise en Charge de l'HTA résistante. 2013.**
- **Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G.F. and Casini, A. (2010a)** 'Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis', *American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), pp. 1189-1196.
- **Song F, Schmidt AM.** Glycation and insulin resistance: novel mechanisms and unique targets? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Aug;32(8):1760-5.
- **Sonia Sfara S, El Henia J, Laporte F, Braham H, et al.** Trace element status and fatty acids metabolism during healthy ageing: An example of a population from the Tunisian eastern coast. *Experimental Gerontology.* Volume 47, Issue 3, March 2012, Pages 243-249.
- **Sowers JR.** Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 May;286(5):H1597-602.
- **Sprecher, H.** The roles of anabolic and catabolic reactions in the synthesis and recycling of polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002. 767: 79-81.
- **Stark, A. H. & Madar, Z.** Olive oil as a functional food: epidemiology and nutritional approaches. *Nutr Rev*, 2002, 60, 170-6.
- **Steffen B.T, Steffen L.M., Zhou X., Ouyang P., Weir N.L and Tsai M.Y.** n-3 Fatty Acids Attenuate the Risk of Diabetes Associated With Elevated Serum Nonesterified Fatty Acids: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* 2015 Jan; dc141919
- **Stein DT, Esser V, Stevenson BE.** Essentiality of circulating fatty acids for glucose stimulated insulin secretion in the fasted rat. *J Clin Invest*, 1996, 97, 2728-2735.
- **Steinber HO, Chaker H, Leaming A, Johnson A, Brechtel G, Baron AD.** Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implication for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-2610.
- **Steinberg Ho, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron**

**Ad.**Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance.*J Clin Invest.* **1996** Jun 1;97(11):2601-10.

- **Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al.** Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* **2004** ; 27 : 2676-81.
- **SticeE, YokumS, BlumK,and BohonC.** Weight Gain is Associated with Reduced Striatal Response to Palatable Food.*J Neurosci.* **2010** Sep 29; 30(39): 13105–13109.
- **Straczkowski M1, Kowalska I, Nikolajuk A, Dzienis-Straczkowska S, Kinalska I, Baranowski M, Zendzian-Piotrowska M, Brzezinska Z, Gorski J.** Relationship between insulin sensitivity and sphingomyelin signaling pathway in human skeletal muscle. *Diabetes.* **2004** May;53(5):1215-21.
- **Strawford, A., Antelo, F., Christiansen, M. & Hellerstein, M.K.** Adipose tissue triglyceride turn over, de novo lipogenesis, and cell proliferation in humans measured with 2H2O. **2004.** *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 286: E577-E588.
- **Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, Barba G, Siani A, Iacone R, D'Elia L, Russo O, Versiero M, Farinaro E, Cappuccio FP.** Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens.* **2006**;24:1633–1639.
- **Sugaya T, Nishimatsu S, Tanimoto K, et al.** Angiotensin II type 1a receptor-deficient mice with hypotension and hyperreninemia. *J Biol Chem* **1995** ; 270 : 18719-22.
- **Szapary Po, Rader Dj.** The triglyceride- high-density lipoprotein axis: an important target of therapy? *Am. Heart J* 2004; 148:211-221.

## T

- **Takagi H., Umemoto T.** Atorvastatin decreases lipoprotein(a): A meta-analysis of randomized trials. January 26, **2012**Volume 154, Issue 2, Pages 183–186
- **Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Ohtani R, Okamoto H:** Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammationinduced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol.***1993**, 45:201-206.
- **Takata Y, Osawa H, Kurata M.** Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension***2008**; 51: 534-539.
- **Tall, A. R., Costet, P., and Wang, N.,** Regulation and mechanisms of macrophage cholesterol efflux , *J Clin Invest*, 2002; 110:899-904.
- **Talmud, P. J., Edwards, K. L., Turner, C. M., Newman, B., Palmen, J. M., Humphries, S. E., and Austin, M. A.,** Linkage of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene to LDL particle size: use of a novel tetranucleotide repeat within the CETP promoter , *Circulation*, **2000**; 101:2461-6.
- **Tanamas SK, Wong E, Backholer K, Abdullah A, Wolfe R, Barendregt J, Peeters**

- A. Duration of obesity and incident hypertension in adults from the Framingham Heart Study. *J Hypertens* **2015**; 33:542-5.
- **Tarantino G, Lobello R, Scopacasa F, Contaldo F, Pasanisi F, Cirillo M, De Caterina M, Conca P, Terracciano D, Gennarelli N, Ariello M, Mazzeo C, Grimaldi E, Macchia V.** The contribution of omental adipose tissue to adipokine concentrations in patients with the metabolic syndrome. *Clin Invest Med.* **2007**;30(5):E192-9.
  - **Tchernof A, Després JP.** Pathophysiology of human visceral obesity:an update. *Physiol Rev* **2013**; 93: 359-404.
  - **Temmar M, Labat C, Benkhedda S, Charifi M, F, Bouafia MT.** Prevalence of arterial hypertension in In-Salah. *J Hypertens***2003**; 19:1948–53.
  - **TemmarM, Labat C, Benkhedda S, Charifi M, Thomas F, Bouafia MT.** Prevalence and determinants of hypertension in Algerian Sahara. *J Hypertens***2007**; 25:2218–26.
  - **Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N et al.** Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory  $\beta$  cell hyperplasia in response to high-fat diet–induced insulin resistance. *J. Clin. Invest*2007; 117:246–257
  - The state of food and agriculture, FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, Rome, **2013** ; ISSN 0081-4539.
  - **Thomas S.M., Viberti G.C.** Cardiovascular risk in diabetic kidney disease: A model of chronic renal disease.**2005** Volume 68, Supplement 98,Pages S18–S20
  - **Thomas, L.H., Olpin, S.O., Scott, R.G. & Wilkins, M.P.** Coronary heart disease and the composition of adipose tissue taken at biopsy. *Human Nutr.: Food Sci.* **1987**. Nutr., 41F: 167-172.
  - **Toledo, E., Carmona-Torre, F.D., Alonso, A., Puchau, B., Zulet, M.A., Martinez, J.A. and Martinez-Gonzalez, M.A.** 'Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension: 6-year follow-up of the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) prospective cohort', *Public Health Nutrition*, (**2010**) 13(3), pp. 338-349.
  - **Torjesen Pa, Birkeland Ki, Anderssen Sa, Hjermann I, Holme I, Urdal P.** Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome.*Diabetes Care* **1997**; 20 : 26-31.
  - **Traxer O, Safar H, Daudon M, Haymann JP.** Metabolic syndrome, obesity and urolithiasis. *Prog Urol***2006**;16:418-20.
  - **Tretjakovs P., Kalnins U., Dabina I, rglis E A.Dinne I. et al .**Nitric Oxide Production and Arachidonic Acid Metabolism in Platelet Membranes of Coronary Heart Disease Patients with and without Diabetes.*Med Princ Pract* **2003**;12:10–16.
  - **Trichopoulou, A., Bamia, C. and Trichopoulos, D.** 'Anatomy of health effects of

Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study', *BMJ* (Online), (2009) 339(7711), pp. 26-28.

- **Trichopoulou, A., Bamia, C. and Trichopoulos, D.** 'Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece', *Archives of Internal Medicine*, (2005) 165(8), pp. 929-935.
- **Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C. and Trichopoulos, D.** 'Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population', *New England Journal of Medicine*, (2003) 348(26), pp. 2599-2608
- **Trichopoulou, A., Kouris-Blazos, A., Wahlqvist, M.L., Gnardellis, C., Lagiou, P., Polychronopoulos, E., Vassilakou, T., Lipworth, L. and Trichopoulos, D.** 'Diet and overall survival in elderly people', *British Medical Journal*, (1995) 311(7018), pp. 1457-1460.
- **Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S.** Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* **2003**; 52: 2882-2887.
- **Turner Rc, Millns H, Neil Haw, et al.** for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* **1998**;316:823-8.
- **Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos D.B et al.** Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and bloodpressure levels, in overweight and obese people; The Attica study. *Lipids in Health and Disease* **2007**, 6:22.

## U

- **UK prospective diabetes study (UKPDS).** VIII: Study design, progress and performance. *Diabetologia* **1991** ; 34 (12) : 877-890
- **Unger RH, Orci L.** The role of glucagon in diabetes. *Compr Ther* **1982**; 8: 53-9.
- **Unger RH,** The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* **2003**; 65: 333-47.
- **Unger RH, Zhou YT, Orci L.** Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1999** ; 96 : 2327-32.
- **Unger RH.** Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* **1995**; 44: 863-70.

## V

- **Vague J.** Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. **1947**. *Obes Res* 1996;4: 201–3.

- **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. **1956.*Nutrition* 1999;15: 89–91.**
- **Valensi P, Cosson E.** Physiopathologie des complications du diabète. Réalités Cardiologiques • N° 213 – Cahier 1 • Janvier **2006**.
- **Vaysse C.** Etat des lieux des données disponibles sur le rôle des oméga-3 dans la prévention de l'obésité. *Lipidnutri+* Bulletin d'informations scientifiques Septembre-octobre **2013** / Numéro 19.
- **Vemuri, M. & Kelley, D.S.** The effects of dietary fatty acids on lipid metabolism. In Chow, C.K., ed. *Fatty Acids in Foods and their Health Implications*, **2008**. pp. 591-630.
- **Verges B.** Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab* **2001**; 27: 223-227.
- **Verges B.** Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Volume 21, Issue 1, March **2007**, Pages 9–16
- **Vigouroux C, Capeau J.** Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance. *Medecine therapeutique Endocrinologie et insulino-resistance* 2002 ;4(2) :85-91.
- **Vigouroux C, Magre J, Desbois-Mouthon C, Lascols O, Cherqui G, Caronm, Capeau J.** Syndromes d'insulino-résistance majeure : clinique et physiopathologie. *Sangthrombose vaisseaux* 2001; 13.
- **Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, Price WJ, Jahn LA, Leong-Poi H, Barrett EJ.** Mixed meal and light exercise each recruit muscle capillaries in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **2006** Jun;290(6):E1191-7.
- **Virkamäki A, Ueki K, Kahn Cr.** Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 931-43.
- **Visioli, F. & Galli, C.** The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev*, (**1998**) ,56, 142-7.
- **Vissers, M. N., Zock, P. L. & Katan, M. B.** Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. *Eur J Clin Nutr*, (**2004**), 58, 955-65.
- **Vlassara H, Cai W, Tripp E, Pyzik R, Yee K, Goldberg L, Tansman L, Chen X, Mani V, Fayad ZA, et al.** Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. **2016** Oct;59(10):2181-92.
- **VT, Petersen KF, Shulman GI.** Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* **2010**; 375:2267-77.

- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
- **Walton K.W. Hitchens J., Magnani H.N., Khan M.** A study of methods of identification and estimation of LP(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidaemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* **Volume 20, Issue 2, September–October 1974, Pages 323-346**
- **Weigert C, Brodbeck K, Staiger H, Kausch C, Machicao F, Häring HU, Schleicher ED.** Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappaB. *J Biol Chem.* **2004 Jun 4;279(23):23942-52.**
- **Wellen Ke, Hotamisligil Gs.** Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest* 2005 ;115:1111-9.
- **Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT.** Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003 ;20: 255-68.
- **White MF.** IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2002**; 283: E413-22.
- **White, P.J.** Fatty acids in oilseeds (vegetable oils). In Chow, K.C. ed. *Fatty Acids in Foods and their Health Implications*, **2008**. pp. 227-262. CRC Press, New York, NY.
- **WHO Consultation.** *Diabetic Medicine*, **1998**; 15: 539-553.
- **Wilcox G.** Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev* 2005, 26: 19-39.
- **Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D.** Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* **1995 Jun**;61(6 Suppl):1402S-1406S
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(22):2654-64
- **Williams CM, Salter A.** Saturated fatty acids and coronary heart disease risk: the debate goes on. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **2016 Mar**;19(2):97-102.
- **Wood, J.D., Enser, M., Richardson, R.I. & Whittington, F.M. 2008.** Fatty acids in meat and meat products. In Chow, C.K., ed. *Fatty Acids in Foods and their Health Implications* pp. 87-107. CRC Press, London, UK.
- **World Health of Hypertension. A global brief on hypertension [Internet]. WHO. 2013 .**
- World Health Organization - NCD Country Profiles , 2011.
- Wu, Y., Helt, J.C., Wexler, E., Petrova, I.M., Noordermeer, J.N., Fradkin, L.G., Hing, H. Wnt5 and Drl/Ryk gradients pattern the Drosophila olfactory dendritic map. *J. Neurosci.* **2014** ; 34(45): 14961--14972.

X

- **Xu S, Yang G, Yang M, Li S, Liu H, Li L.** Elevated adipose triglyceride lipase in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension. *Am J Med Sci* **2011**; 342:452-5.
- **Yahia-Berrouiguet A., M. Benyoucef, K. Meguenni, M. Brouri.** Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des Maladies Métaboliques* Volume 5, Issue 4, Supplement 1, August **2011**, Pages 42–48 Hors-série 3: 1ères Rencontres Franco-Algériennes en diabétologie.
- **Yanai H, Tomono Y, Ito K, Et Al.** The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal* **2008**, 7:10.
- **Yen, F. T., Deckelbaum, R. J., Mann, C. J., Marcel, Y. L., Milne, R. W., and Tall, A. R.,** Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by monoclonal antibody. Effects on cholesteryl ester formation and neutral lipid mass transfer in human plasma, *J.Clin.Invest*, 1989; 83:2018-2024.
- **Yogosawa S, Mizutani S, Ogawa Y, Izumi T.** Activin Receptor-like Kinase 7 Suppresses Lipolysis to Accumulate Fat in Obesity Through Downregulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  and C/EBP $\alpha$ . *Diabetes* **2013**; 62:115-23.

Z

- **Zaoui S, Biémont C, Meguenni K.** Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen (Western Algeria) *Sante*. **2007**;17:15–21.
- **Zecchin, H.G., et al.,** *Insulin signalling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance--the obese middle-aged and the spontaneously hypertensive rats.* *Diabetologia*, **2003**. 46 (4): p. 479-91.
- **Zhang W, Yang B, Zhang J, Cui L, Ma J, Chen C, Ai H, Xiao S, et al.** Genome-wide association studies for fatty acid metabolic traits in five divergent pig populations (2016). *Scientific Reports* 6, Article number: 24718
- **Zhou Yp, Grill Ve.** Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest.* **1994**, 93,870-876.
- **Ziegler O, Quilliot D.** Drug treatment of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes & metab* **2000**; 26 Suppl 3: 34-41.
- **Ziegler O., Trebea A., Tourpe D., Böhme P., Quilliot D et Guerci B.** Tissu adipeux Viscéral : rôle majeur dans le syndrome métabolique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. Volume 42, Issue 2, April **2007**, Pages 85-89

- **Zierath JR, Kawano Y.D.**The effect of hyperglycaemia on glucose disposal and insulin signal transduction in skeletal muscle. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Volume 17, Issue 3, September **2003**, Pages 385-398.
- **Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG:** Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**, 84:272-278.
- **Zoubiri H, Haffaf EM, Kacimi G, OudjitB, Adjroud N, Koceir EA.** Cardiometabolic and Cardiorenal syndromes interactions in Algerian diabetic-hypertensive patient: Interest of predictive multi-biomarkers strategy to renal dysfunction. *Ann Biol Clin (Paris)* **2015**;73: 443 – 53.

**Sites internet**

<http://who.int/campaigns/world-health-day/2016/en/>

[http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/)

[www.sfhta.eu](http://www.sfhta.eu)

<https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884>

<http://www.fao.org/Newsroom/fr/news/2008/1000871/index.html>

[http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes2005-2006/nhanes05\\_06.htm](http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes2005-2006/nhanes05_06.htm)

## LISTE DES TRAVAUX PRESENTES ET PUBLIES A L'APPUI DE CETTE THESE

### PUBLICATION INTERNATIONALE

**A.F Bennacer**, EM. Haffaf, G. Kacimi, B. Oudjit, EA. Koceir.

Association of Polyunsaturated / Saturated Fatty Acids to Metabolic Syndrome Cardiovascular Risk Factors and Lipoprotein (a) in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients. *Ann Biol Clin.* 2017; **74(2):233-43**.

### PROCEEDING

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Metabolic syndrome and type 2 diabetes: risk factor screening in Algerian subject with or without diabetic family related. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 26 (Suppl. 1), 1-122, **2012**. onlinelibrary.wiley.com

### COMMUNICATIONS INTERNATIONALES PRESENTEES

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Impact des habitudes alimentaires sur l'index glycémique des sujets obèses et diabétiques de type 2. Colloque international sur la génétique des maladies rares, des maladies complexes et de leurs méthodes d'approche, 17-18 Mai **2014**, sidi Fredj, Alger.

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Habitudes alimentaires et syndrome métabolique : impact de la diminution de la consommation d'aliments à index glycémique élevé sur le risque de développer un diabète de type 2 chez des sujets obèses algériens. *1<sup>er</sup> congrès international de la Société Algérienne de Nutrition*, Oran, 5 et 6 Décembre **2012**.

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Metabolic syndrome and type 2 diabetes: risk factor screening in Algerian subject with or without diabetic family related. *Congrès International de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique*

4 au 6 Avril, Dijon, France, **2012**

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Dépistage du risque d'émergence d'un diabète de type 2 chez le sujet algérien descendant de diabétiques. *4<sup>èmes</sup> Journées Internationales de Diabétologie de Constantine (JIDC)*. Palais de la culture Malek Haddad, Constantine, 14-16 mai **2010**

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, A. Zenati, EA. Koceir.

Syndrome d'insulinorésistance et diabète de type 2 : dépistage et recherche de facteur de risque chez le sujet Algérien. *1<sup>er</sup> Congrès International de Biologie Clinique*, 2-3 mai **2009**, *Alger*

### COMMUNICATIONS NATIONALES

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Habitudes alimentaires et diabète de type 2 chez des sujets obèses algériens : impact du syndrome métabolique et d'une alimentation à index glycémique élevé. *VII<sup>ème</sup> Journées de l'ATRSS*, 4-5 octobre 2014, Bechar.

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Syndrome métabolique et diabète de type 2 : Screening de facteurs de risque au sein de sujets algériens avec ou sans antécédents familiaux de parents diabétiques. *VII<sup>ème</sup> Journées de l'ATRSS*, 4-5 octobre 2014, Bechar.

**A.F Bennacer**, EM. Haffaf, G. Kacimi, B. Oudjit, EA. Koceir.

Habitudes alimentaires et régime méditerranéen : évaluation des apports en acides gras mono-insaturés et saturés chez le sujet Algérien vivant en milieu urbain et rural. *VIII<sup>ème</sup> journées du LBPO*, Mars 2014, USTHB, Alger.

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Habitudes alimentaires et diabète de type 2 chez des sujets obèses algériens: impact du syndrome métabolique et d'une alimentation à index glycémique élevé. *39<sup>ème</sup> anniversaire de la création de l'USTHB*, 21 - 25 avril 2013.

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Habitudes alimentaires chez des sujets diabétiques de type 2 algériens : impact de l'index glycémique. 7<sup>ème</sup> journée du LBPO, FSB/USTHB, Janvier **2013**

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Diabète de type 2 et prédisposition génétique: Cas de certaines familles Algériennes

37<sup>ème</sup> Anniversaire de l'USTHB – 22 au 26 Avril **2012**

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, A. Zenati, B. Oudjit, EA. Koceir.

Obésité et diabète de type 2 dans la population algérienne : Importance de corrélérer l'insulinorésistance aux habitudes alimentaires et l'évaluation du bénéfice santé du régime type méditerranéen. 6<sup>ème</sup> journée du LBPO, FSB/USTHB, Alger, 19 et 20 Janvier **2011**

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Dépistage du diabète de type 2 chez le sujet algérien avec ou sans antécédents familiaux: importance de corrélérer l'insulinorésistance aux hormones du stress énergétique. 5<sup>ème</sup> journées du LBPO, FSB/USTHB, Alger, novembre **2009**

**A.F Bennacer**, G. Kacimi, EM. Haffaf, B. Oudjit, EA. Koceir.

Dépistage du diabète de type 2 chez le sujet Algérien avec ou sans antécédents familiaux. 34<sup>ème</sup> anniversaire de la création de l'USTHB-FSB, Alger, 21-26 avril, **2009**

## ANNEXE 1

### SCORES D'ADHESION AU REGIME MEDITERANEEN

#### Calculation of the Mediterranean Score

Food Group	Score 0	1	2	3	4
Whole grains	<1 portion/day	1-2 portions/day	3-4 portions/day	5-6 portions/day	≥7 portions/day
Vegetables	<1 portion/day	1 portion/day	2 portions/day	3 portions/day	≥4 portions/day
Fruit	<1 portion/day	1 portion/day	2 portions/day	3 portions/day	≥4 portions/day
Legumes, nuts & seeds	<0.5 portions/day	0.5 portions/day	1 portion/day	2 portions/day	>2 portions/day
Olive oil, olives & olive oil margarines	<1 time/day	1 time/day	2 times/day	3 times/day	≥4 times/day
Milk & dairy products	<1 portion/day or > 4 portions/day	4 portions/day	Not awarded	1 portion/day	2-3 portions/day
Fish & seafood (not breaded)	Never	<1 portion/week	1 portion/week	2 portions/week	≥3 portions/week
Poultry (not breaded)	Never	<1 portion/week	1 portion/week or ≥4 portions/week	2 portions/week	3 portions/week
Eggs	≥7/week	Not awarded	5-6/week	Not awarded	0-4/week
Sweets	≥7 times/week	5-6 times/week	3-4 times/week	1-2 times/week	<1 time/week
Red meat/ processed meat	≥7 portions/week	5-6 portions/week	3-4 portions/week	1-2 portions/week	<1 portion/week

#### Mediterranean Score (Goulet et al., 2003)

## Calculation of the MedDietScore

Foods	Frequency of consumption (servings/month)					
	Never	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Non-refined cereals	0	1	2	3	4	5
Potatoes	0	1	2	3	4	5
Fruits	0	1	2	3	4	5
Vegetables	0	1	2	3	4	5
Legumes	0	1	2	3	4	5
Fish	0	1	2	3	4	5
Red meat and products	5	4	3	2	1	0
Poultry	5	4	3	2	1	0
Full fat dairy products (cheese, yoghurt & milk)	5	4	3	2	1	0
Use of olive oil in cooking (times/week)	Never 0	Rare 1	<1 2	1-3 3	3-5 4	Daily 5
Alcoholic beverages (ml/day, 100ml = 12g ethanol)	<300 5	300 4	400 3	500 2	600 1	>700 or 0 0

LE MedDietScore (Panagiotakos et al., 2006b)

## ANNEXE 2

### Questionnaire de fréquences (*National Health and Nutrition Examination Survey NHAES 2005-2006*, modifié)

Nom :

Prénoms :

Age au moment de l'étude :

Marié :

Nombre d'enfants :

Tabas :

Alcool:

Profession :

Antécédents médicaux :

Traitements en cours :

Ménopause :

IMC :

Tour de taille :

Tour de hanches :

Adresse :

TEL :

CE QUESTIONNAIRE EST PROPRE A CETTE ETUDE

### SUCRES ET FECULENTS

- Pour chaque aliment consommé, donnez la fréquence de consommation par semaine (sem) ou jour (j) ?

Aliments	FREQUENCE	Portion	AVEC MAIN	REPONSE
<b>SUCRES ET FECULENTS</b>				
BISCOTTES	SEM	2		
PAIN BLANC	J	Une tranche =35g= 1/6 d'une baguette Une baguette = 7portions		
PAIN TRADITIONNEL SEMOULE	SEM	1/8 kesra = 35g		
PAIN COMPLET	SEM	Une tranche =35g		
PAIN HAMBURGER	SEM	1/2		
CEREALES (MAIS,FRIK, cereales petit dej sucrées)	SEM	1/2 TASSE CUITES OU 125 ml	1/2 POING	
PATES BLANCHES (pates, rechta, chekhchoukha...)	SEM	1/2 TASSE CUITES OU	1/2 POING	

		125 ml		
PATES COMPLETES	SEM		½ POING	
RIZ BLANC	SEM	1/3 TASSE CUIT	½ POING	
RIZ COMPLET	SEM	1/3 TASSE CUIT	½ POING	
POIS-CHICHES (en poudre karentita et dans les plats)	SEM	1/3 TASSE CUITS	½ POING	
LENTILLES	SEM	½ TASSE CUITES OU 125 ml	½ POING	
HARICOTS BLANCS /KABY	SEM	½ TASSE CUITES OU 125 ml	½ POING	
POIS CASSES	SEM	½ TASSE CUITES OU 125 ml	½ POING	
POMMES DE TERRE	SEM	1 grosse ou ½ moyenne ou ½ TASSE PUREE	½ POING	
CROISSANTS /PETIT PAIN	SEM	1		
GATEAUX (FARINE BLANCHE)	SEM	unité		
SUCRE BLANC	J	cc		
BISCUITS	SEM	unité		
BONBONS	SEM	unité		
BOISSONS SUCREES	SEM	verres		
CHOCOLAT (TTE SORTES)	SEM	Tablette de 100g		
MIEL	SEM	cc		
CONFITURE	SEM	cc		
COUSCOUS BLANC	SEM	1/3 TASSE CUIT	½ POING	
COUSCOUS BRUN (orge ou blé complet)	SEM	1/3 TASSE CUIT	½ POING	

### **FRUITS**

- Combien de fruit mangez-vous par jour ? (portion)
- Parmi ces fruits, quand il sont disponibles (saison, moyens) , lesquels consommez-vous ? quelle portion journalière ?

<b>Aliments</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>Portion</b>	<b>REPONSE</b>
BANANE	J	1 MOYENNE	
DATTES	J	¼ TASSE 60ML	
KIWI	J	1	
POIRES	J	1	
POMMES	J	1	
PECHES	J	1	
ABRICOTS	J	3 petits ou 2moyens	
FIGUES	J	2 moyennes	
FRAISE	J	½ TASSE	
MELON	J	½ TASSE OU 125 ml	

PASTEQUE	J	½ TASSE OU 125 ml	
PRUNE	J	1	
RAISIN	J	½ TASSE	
CLEMENTINES	J	2	
ORANGE	J	1	
GRENADE	J	1	
ABRICOT SEC	J	½ TASSE	
FIGUES SECHES	J	¼ TASSE OU 60ml	

### LEGUMES

- Combien de légumes mangez-vous par jour ? (portion)
- Parmi ces légumes, quand ils sont disponibles (saison, moyens), lesquels consommez-vous ? quelle portion journalière ?

LEGUMES	FREQU	PORTION	REPONSE
AIL	J	1 GOUSSE	
ARTICHAUT	J	1	
AUBERGINE	J	1	
BETTERAVE	J	CRUE 1 TASSE / CUITE ½ TASSE	
CAROTTE	J	1	
CHOU VERT	J	1 TASSE CRUE	
CITRON	J	1	
CITROUILLE	J	½ TASSE	
CONCOMBRE	J	1 MOYEN OU ½ TASSE	
COURGETTE	J	1	
EPINARD	J	1 TASSE CRUE	
FENOUIL	J	½ TASSE	
HARICOTS VERTS	J	½ TASSE	
OIGNONS	J	1 MOYEN	
POIVRONS	J	½ POIVRON	
TOMATE	J	½ TASSE OU 1 MOYENNE	
LAITUE	J	1 TASSE	
NAVET	J	½ TASSE	

- Quelle est le type de cuisson (ou non) que vous privilégiez ? (crus, à la vapeur, en sauce jwaz, four avec suppléments : béchamel, crème fraiche, fromage..) ?

### Viande ,derives et oeufs

- Pour chaque aliment consommé, donnez la fréquence de consommation par semaine (sem) ou jour (j) ?

VIANDES ET DERIVES	FREQUE	PORTION	EQU MAIN	REPONSE
BŒUF	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
ABATS	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
MOUTON	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
ABATS	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
PRODUITS DERIVES	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
POULET	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
DINDE	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
POISSON	SEM	75g ou ½ TASSE	1paume	
ŒUFS	SEM	2		

**Huiles , matières grasses et oléagineux**

- Pour chaque aliment consommé, donnez la fréquence de consommation par semaine (sem) ou jour (j) ?

<b>HUILES ET GRAISSES</b>				<b>REPONSE</b>
BEURRE	J	CC ou 5ml	Bout de pouce	
MARGARINE	J	CC ou 5ml	Bout de pouce	
HUILE D'OLIVE	J	CS ou 15ml	Un pouce	
HUILE TOURNESOL	J	CS ou 15ml	Un pouce	
HUILE SOJA	J	CS ou 15ml	Un pouce	
HUILE PALME	J	CS ou 15ml	Un pouce	
HUILE MAIS	J	CS ou 15ml	Un pouce	
AUTRES	J	CS ou 15ml	Un pouce	
SMEN	J	CC ou 5ml	Bout de pouce	
MAYONNAISE	J	CC ou 5ml	Bout de pouce	
CACAHUETTES	SEM	CS ou 15Ml	Un pouce	
OLIVES	SEM	CS ou 15Ml	Un pouce	
NOIX	SEM	CS ou 15Ml	Un pouce	
NOISETTES	SEM	CS ou 15Ml	Un pouce	
PISTACHES	SEM	CS ou 15Ml	Un pouce	
Msemen ,mhadjeb	SEM	1		
khfef	SEM	1		

**Lait et dérivés**

- Pour chaque aliment consommé, donnez la fréquence de consommation par semaine (sem) ou jour (j) ?

<b>LAIT ET DERIVES</b>	<b>FREQU</b>	<b>PORTION</b>	<b>EQU MAIN</b>	<b>REPONSE</b>
Lait entier liquide	J	Une tasse		
Lait entier poudre	j	½ TASSE POUDRE OU 1 TASSE DILUEE		
Lait ½ écrémé	J	1 TASSE		
Lait écrémé	J	1 TASSE		
Fromage portion	J	1portion		
Fromage blanc atartiner	J	50g	½ PAUME	
Cheddar	Sem	50g	½ PAUME	
Gruyère	Sem	50g		
Camembert	Sem	50g		
Autres	Sem	50g		
Lait soja	Sem	UNE TASSE		
Dérivés soja	Sem	50g		
Raib	Sem	1 TASSE		
Lben	Sem	1 TASSE		
Crème fraîche	Sem	¾ TASSE		
Yaourt écrémé	Sem	1 (100g)		
Yaourt ½ écrémé avec sucre	Sem	1 (100g)		
Yaourt entier avec sucre	Sem	1 (100g)		
Crèmes dessert	Sem	1 (100g)		

DECRIRE UNE JOURNEE TYPE (ou RAPPEL DE 24H)

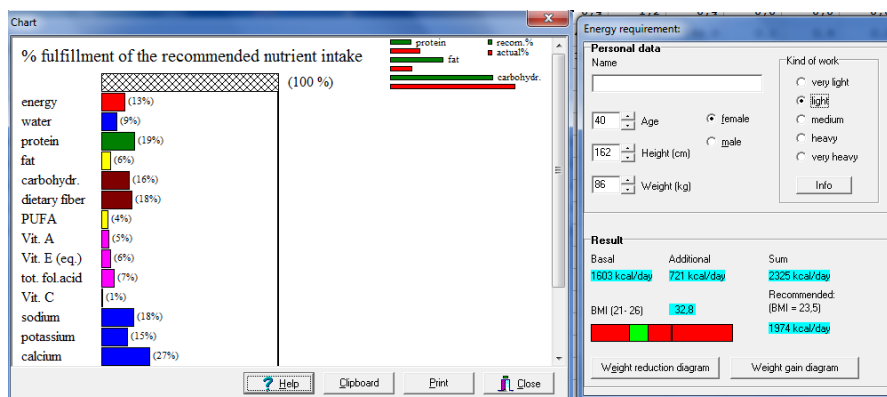
MATIN /COLLATION/DEJEUNER/COLLATION/DINER

# ANNEXE 3

## Exemple résultat NUTRISURVEY2007

Profil : femme âgée de 40 ans , IMC = 32.8 kg/m<sup>2</sup>

Analyse du petit déjeuner type : lait demi écrémé 200ml/café 20 g/ 60g pain blanc /15g beurre/15g confiture d'abricot industrielle



### Analysis of the food record

Food	Amount	energy	carbohydr.
Wholemealbread	60 g	112,7 kcal	22,5 g
Bean coffee (beverage)	20 g	0,4 kcal	0,1 g
Cow'smilkpartiallyskimmedboiled	200 g	98,9 kcal	10,0 g
Buttermilk	15 g	5,4 kcal	0,6 g
Apricot jam	15 g	40,8 kcal	9,9 g
Sugar	4 g	16,2 kcal	4,0 g

Mealanalysis: energy 274,5 kcal (100 %), carbohydrate 47,1 g (100 %)

### Result

Nutrient content	analysed value	recommended value/day	percentage fulfillment
energy	274,5 kcal	1974,2 kcal	14 %
water	242,7 g	2700,0 g	9 %
protein	11,4 g(17%)	58,3 g(12 %)	20 %
fat	3,9 g(13%)	67,0 g(< 30 %)	6 %
carbohydr.	47,1 g(70%)	281,8 g(> 55 %)	17 %
dietaryfiber	5,3 g	30,0 g	18 %
alcohol	0,0 g	-	-
PUFA	0,4 g	10,0 g	4 %
cholesterol	12,4 mg	-	-
Vit. A	36,2 µg	800,0 µg	5 %

Vit. E (eq.)	0,7 mg	12,0 mg	6 %
tot. fol.acid	29,2 µg	400,0 µg	7 %
Vit. C	1,2 mg	100,0 mg	1 %
sodium	369,4 mg	2000,0 mg	18 %
potassium	531,4 mg	3500,0 mg	15 %
calcium	274,6 mg	1000,0 mg	27 %
magnesium	61,3 mg	310,0 mg	20 %
phosphorus	348,1 mg	700,0 mg	50 %
iron	1,8 mg	15,0 mg	12 %
zinc	2,3 mg	7,0 mg	34 %
glucose	0,1 g	-	-
fructose	0,1 g	-	-
butyric C4,0	0,1 g	-	-
middle FA	0,1 g	-	-
lauric C12,0	0,1 g	-	-
oleic C18,1	0,9 g	-	-
myristic C14,0	0,3 g	-	-
long FA	3,3 g	-	-
short FA	0,2 g	-	-
palmitic C16,0	0,9 g	-	-
arachin C20,0	0,0 g	-	-
stearic C18,0	0,3 g	-	-
sat. FA	2,1 g	-	-
m.uns.f.acids	1,1 g	-	-
linoleni C18,3	0,1 g	-	-
linolic C18,2	0,3 g	-	-
docosahe C22,6	0,0 g	-	-
eicosape C20,5	0,0 g	-	-