

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI BOUMEDIENE
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de **MAGISTER**
En : Sciences de la nature

**Spécialité : Physiologie et Physiopathologie Endocrinienne et
Métabolique**

Par : M^{elle} **BENNACER Amira-Fatma**

Sujet

**SYNDROME METABOLIQUE D'INSULINORESISTANCE
ET DIABETE DE TYPE 2 :**

Dépistage et recherche de facteurs de risques chez le sujet algérois
apparenté ou non à une famille de diabétiques.

Soutenu publiquement, Le 06 Juillet 2009, devant le jury composé de :

Mme F. KHAMMAR, Professeur, FSB, USTHBPrésidente
Mr EA. KOCEIR, Maître de conférences, FSB, USTHB.....Directeur de thèse
Mme Z. HAMOULI, Maître de conférences, FSB, USTHBExaminatrice
Mr B. OUDJIT, Professeur en médecine, HCA , Ain-Nâadja.....Examineur

SYNDROME METABOLIQUE D'INSULINORESISTANCE ET DIABETE DE TYPE 2 :

Dépistage et recherche de facteurs de risque chez le sujet Algérois apparenté ou non à une famille de diabétiques.

Introduction : Il est admis que la pathogénie du diabète de type 2 (DT2) est d'origine plurifactorielle. Divers travaux incriminent le syndrome métabolique d'insulinorésistance (SMIR) comme la principale cause de l'écllosion du DT2. En Algérie, les chiffres épidémiologiques estiment la prévalence du DT2 à 7,3% (3 millions de diabétiques) sans compter ceux qui ne sont pas dépistés. L'apparition du DT2 chez le sujet peut être lié ou non à des antécédents familiaux. Les facteurs génétiques peuvent être associés ou non aux facteurs d'environnement. **Objectifs :** le but de cette étude est (i) d'isoler les facteurs de risque du DT2 par l'exploration des marqueurs du SMIR ; (ii) Etablir la relation entre ces facteurs de risque et l'hérédité du diabète dans la famille ; (iii) Corréler les marqueurs du SMIR aux hormones de contre-régulation et du stress énergétique (axes corticotrope, thyrotrope et somatotrope) ; et (iv) Influence des règles hygiéno-diététique sur la prévention du diabète devant un terrain de prédisposition. **Méthodologie :** 100 sujets non diabétiques liés ou non à des antécédents parentaux de DT2 ont été inclus dans l'étude: 43 présentant un SMIR avec antécédents de DT2 chez l'un ou les deux parents (SMAD), 27 présentant un SMIR sans antécédents de DT2 chez les parents (SMNA) et 30 ne présentant pas de SMIR mais ayant un antécédent de DT2 chez l'un ou les deux parents (SSMAD). 10 volontaires sains (T) ont participé à l'étude. Toute l'étude a été menée sur 12 mois au niveau du service de diabétologie de l'HCA. L'étude a porté à la fois sur l'aspect clinique et biologique. Le dépistage du diabète a été réalisé par le test d'HGPO. Les paramètres métaboliques (glucose, statut lipido-athérogène, statut rénal, statut hépatique, statut ionique et la fructosamine) ont été dosés par spectrophotométrie. L'insuline, peptide-C, FT4, TSH, ACTH, cortisol et GH par radioimmunologie. L'évaluation de l'insulinorésistance selon le modèle HOMA, déterminée selon la formule : $\text{insuline (mU/l)} \times \text{glycémie (mmole/l)} / 22,5$. L'IMC (*Indice de Masse Corporelle*) est calculé selon la formule de Quételet ($\text{Poids (kg)/Taille (m)}^2$). L'évaluation du risque de développement d'un DT2 est réalisée grâce au test FINDRISK. Les données sont exprimées en moyenne \pm SEM (*Standard Error Means*). Le test t de Student est appliqué pour le calcul du degré de signification entre les valeurs moyennes. ***p < 0,001 : hautement significatif. **Résultats :** La glycémie à jeun est normale dans les trois groupes, en moyenne de 0,90 g/l ; cependant le test d'HGPO à 2 heures est perturbé, mais reste dans les normes. Dans les groupes SMAD et SMNA, on retrouve un hyperinsulinisme éloquent (> 25 $\mu\text{U/ml}$) et à une moindre mesure dans le groupe SSMAD. Les taux d'insulinémie sont augmentés respectivement de 72%, 66% et 57%. Le modèle du HOMA confirme un état d'insulinorésistance aigu (79%, 75% et 65% d'élévation respective). Une dyslipidémie à triglycérides n'a été observée que dans le groupe SMNA (> 1,30 g/l), et une dyslipidémie à HDL n'a été identifiée que chez les femmes du groupe SMAD (< 0,39 g/l). La cortisolémie est anormalement rehaussée dans les groupes SMAD, SSMAD et SMNA comparativement au sujet témoin de l'étude (respectivement 275, 283 et 294 nM/l vs 179 nM/l) ; alors que les taux d'ACTH sont diminués (respectivement 24, 20 et 21 pg/ml vs 50 pg/ml chez le témoin). Cet excès de cortisol circulant semble ne pas provenir de la glande surrénale, mais plutôt du tissu adipeux (*décrit dans la littérature*). Les concentrations en GH sont très diminuées dans les 3 groupes (respectivement de 0,95 ; 1,32 et 2,09 mU/l vs 4 mU/l chez le témoin de l'étude). La différence est très significative. Les scores au test FINDRISK sont nettement améliorés dans les trois groupes après 06 mois d'application de règles diététiques et d'activité physique. **Conclusion :** Notre étude semble confirmer que la prédisposition génétique au DT2 n'est pas le seul facteur déterminant, mais les facteurs d'environnement le sont aussi, mis en évidence par les marqueurs du SMIR. Cette étude nous a dévoilés les mêmes altérations métaboliques et endocriniennes chez les sujets dépistés, qu'ils présentent un ou plusieurs facteurs de risque du SMIR avec ou sans appartenance à une famille de diabétiques. En définitive, il apparaît que la présence du SMIR chez un individu est le principal facteur de risque aggravant l'apparition du DT2, beaucoup plus que le facteur héréditaire. Enfin, nous avons démontré que de simples mesures hygiéno-diététiques pouvaient significativement réduire le risque de développer un diabète chez des sujets à risque (métaboliquement insulinorésistants et non obèses).

Mots clés: Dépistage du DT2, hérédité du DT2, syndrome d'insulinorésistance, Cortisol, hormones thyroïdiennes, GH, ACTH

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I- PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	1
II- RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	2
A- RÉGULATION DE LA GLYCEMIE	2
1-NOTION D'INDEX GLYCEMIQUE.....	2
2-METABOLISME HEPATIQUE DU GLUCOSE.....	3
3-REGULATION DE LA GLYCEMIE : PRISES PRANDIALES, CYCLE GLUCOSE/ACIDE GRAS ET EPARGNE GLUCIDIQUE.....	4
a- La période absorptive.....	4
b-La période post-absorptive	4
c- Période de jeûne court.....	5
4-HORMONES INTERVENANT DANS LA REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE.....	6
a- L'insuline.....	6
a-1- Structure de l'hormone.....	6
a-2- Signalisation.....	7
a-3-Sécrétionde l'insuline.....	8
a-4-Action de l'insuline sur le métabolisme glucidique.....	9
a-4-1-Action de l'insuline au niveau du foie.....	9
a-4-2-Action d l'insuline au niveau du muscle.....	9
a-4-3-Action de l'insuline au niveau du tissu Adipeux.....	9
b- Le glucagon.....	9
c- Le cortisol.....	9
d- La GH.....	10
e- L'adrénaline	10
B- RÉGULATION DU MÉTABOLISME DES LIPIDES.....	10
1- RAPPELS SUR LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE.....	10
a- Les chylomicrons.....	10
b- Les VLD et IDL.....	10
c- Les LDL.....	11
d- Les HDL.....	11
2- RÔLE DE L'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES.....	12
a- Insuline et tissu adipeux.....	12
b- Insuline et VLDL.....	12
c- Insuline et LDL.....	12
d- Insuline et HDL.....	12
C- RÉGULATION DE LA RÉPARTITION GRAISSEUSE CORPORELLE.....	12
1- LE TISSU ADIPEUX.....	12
a- Généralités.....	12
b- Rappels sur la lipogenèse et la lipolyse.....	13
b-1- la lipogenèse	13
b-2- La lipolyse.....	13
2- L'OBÉSITÉ	14
a- Définition	14
b- Causes Génétiques.....	14
3- CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA RÉPARTITION GRAISSEUSE	15
4 - LES SECRETIONS DU TISSU ADIPEUX	16

a- Adipokines et homéostasie cardiovasculaire	16
b- Adipokines et insulino-résistance.....	17
c- Adipokines et insulinosensibilité.....	17
III- PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2.....	18
A- DÉFINITION.....	19
B- CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE D'UN DIABÈTE DE TYPE 2.....	20
C- EPIDEMIOLOGIE.....	20
D- LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE DE TYPE 2.....	21
1- L'HYPERGLYCÉMIE.....	21
2- LES MODIFICATIONS DU METABOLISME GLUCIDIQUE.....	22
3- LES MODIFICATIONS DU METABOLISME LIPIDIQUE.....	22
4- LES MODIFICATIONS DU METABOLISME PROTIDIQUE.....	22
E- ÉVOLUTION DU DT2.....	22
F- LES COMPLICATIONS DU DT2.....	22
1- LES COMPLICATIONS AIGUES METABOLIQUES.....	23
2- LES COMPLICATIONS CHRONIQUES DEGENERATIVES.....	23
G- LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2.....	23
1- LE REGIME DIETETIQUE.....	23
2- L'ACTIVITE PHYSIQUE.....	23
3- LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DU DT2.....	24
a- Les biguanides : Metformine.....	25
b- Les thiazolidinediones (TZD).....	25
c- L' Insulinothérapie.....	25
H- GENETIQUE DU DT2	25
III- LE SYNDROME MÉTABOLIQUE D'INSULINORESISTANCE.....	27
A- HISTORIQUE	27
B- DEFINITIONS DU SMIR.....	27
C- ÉPIDÉMIOLOGIE DU SMIR.....	30
D- LES MARQUEURS DU SMIR.....	31
1- L'INSULINORESISTANCE.....	31
a- Résistance au niveau cellulaire.....	31
b- Résistance au niveau tissulaire.....	32
b-1- Effet des AGL à court terme.....	33
b-2- Effet des AGL à long terme.....	33
b-3- Résistance au niveau de l'organisme	33
c- Insulino-résistance : cas des sujets métaboliques obèses de poids normal.....	35
2- LES DYSLIPIDEMIES.....	37
a- Dyslipidémie à LDL-cholesterol.....	37

b- Dyslipidemie a HDL- cholesterol.....	37
c- Dyslipidemie à TG.....	37
3- L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	37
E- SYNDROME METABOLQUE ET PATHOLOGIES HUMAINES.....	38
1- LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES.....	38
2- LES ANOMALIES DE LA FIBRINOLYSE.....	38
3- LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES.....	39
4- L'APNEE DU SOMMEIL OBSTRUCTIVE.....	39
5- CANCERS.....	39
F- SMIR ET GÉNÉTIQUE.....	39
1- IDENTIFICATION DES GENES IMPLIQUE DANS LE SMIR... ..	40
2- IMPLICATION DES GENES DANS LA REPARTITION GRAISSEUSE.....	41
3- IMPLICATION DES GENES DANS LA SENSIBILITE A L'INSULINE.....	41
G- SMIR ET HYGIÈNE DE VIE.....	41
1- L'ALIMENTATION.....	42
2- LE TABAC	42
3- LE STRESS.....	42
4- LA SÉDENTARITÉ	42
H- TRAITEMENT DU SMIR	42
1- L'ALIMENTATION.....	43
2- L'ACTIVITE PHYSIQUE	43
3- TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	43
 SUJETS ET METHODES	
I- CONTEXTE CLINIQUE	44
A- LES SUJETS DE L'ETUDE.....	44
B- RECRUTEMENT DES SUJETS DE L'ÉTUDE.....	44
II- MESURES ANTHROPOMETRIQUES.....	45
III- MESURES HEMODYNAMIQUES	45
IV- LES ANALYSES BIOLOGIQUES.....	45
V- METHODES D'ANALYSES.....	47

A- PARAMETRES BIOCHIMIQUES.....	47
B- PARAMETRES HORMONAUX.....	47
1- L'INSULINE.....	48
2- LE PEPTIDE C.....	49
3- L'ACTH.....	49
4- LE CORTISOL.....	50
5- LA TSH.....	51
6- LA FT4.....	52
7- LA GH.....	53
VI- ÉVALUATION DU RISQUE DE DEVELOPPER UN DT2.....	54
VII- L'ANALYSE STATISTIQUE.....	54
RESULTATS ET DISCUSSION	
CHAPITRE I : APPROCHE D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ LE SUJET ALGÉRIEN: Importance d'évaluer les marqueurs du syndrome métabolique d'insulino-résistance.....	55
CHAPITRE II : DEPISTAGE DU DIABETE DE TYPE 2 ET HORMONES DU STRESS ENERGETIQUE: Impact du cortisol, de l'ACTH, des hormones thyroïdiennes et de la GH chez le sujet algérien avec ou sans antécédents familiaux.....	75
CHAPITRE III: APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PAR LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES SUR LA PREVENTION DU DT2	82
CONCLUSION GENERALE.....	92
PERSPECTIVES.....	93
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	94
INDEX DES FIGURES	
INDEX DES TABLEAUX	
ANNEXES	

Les travaux qui font l'objet de cette présente thèse ont été réalisés au sein de l'équipe de BIOENERGETIQUE ET METABOLISME INTERMEDIAIRE, 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 Dr EA. KOCEIR, en étroite collaboration avec le Pr B.OUDJIT, chef du service de diabétologie de l'Hôpital Central de l'Armée de Ain-Nadja (HCA) ainsi qu'avec le laboratoire de Biochimie (Pr.G. KACIMI) et le service de médecine nucléaire (Pr.EM. HAFFAF).

I- PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

Il est bien admis que la pathogénie du diabète de type 2 (DT2) est d'origine plurifactorielle. De nos jours, le DT2 représente réellement une épidémie mondiale. En termes de morbi-mortalité, le diabète engendre des complications vasculaires dégénératives importantes et par conséquent un coût financier élevé aux assurances maladies.

A l'échelle de notre planète, plus de 200 millions de personnes sont aujourd'hui touchées et selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ce chiffre devrait atteindre 400 millions d'ici 2030 (**Figure 1**). En Algérie, les chiffres épidémiologiques relatifs au DT2 sont estimés à 7,3% de la population, ce qui revient à 3 millions de diabétiques, sans compter ceux qui ne sont pas encore dépistés.

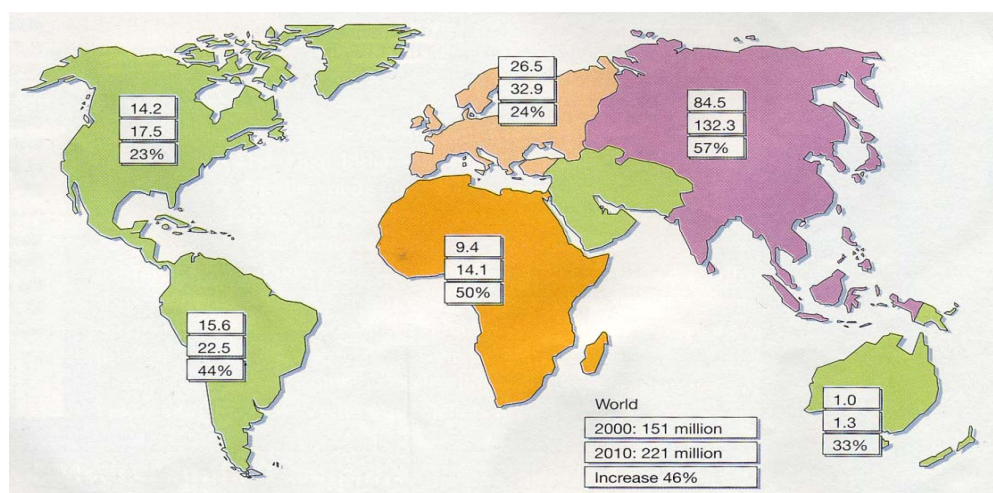


Figure 1: Le diabète de type 2 : une épidémie mondiale (Visten *et al.*, 2009)

Le syndrome métabolique d'insulinorésistance (SMIR) est classé comme l'une des causes primitives la plus incriminée dans l'émergence du DT2. Le SMIR peut être défini comme une perturbation de nombreuses fonctions de l'organisme incluant de façon variable, des anomalies métaboliques, lipidiques, glucidiques et vasculaires dans un contexte de stress oxydant, d'inflammation infraclinique et d'insulinorésistance (HANSSEL *et al.*, 2007).

L'approche thématique de cette recherche est à la fois clinique (hygiéno-diététique et thérapeutique) et biologique (étude du SMIR) chez le sujet algérien prédisposé à devenir diabétique.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés uniquement au DT2, pas aux autres types de diabète (DT1, diabète iatrogène, diabète lié aux endocrinopathies, diabète MODY).

Le but de cette étude est (i) d'isoler les facteurs de risque du DT2 par l'exploration des marqueurs du SMIR ; (ii) Etablir l'existence d'une relation entre ces facteurs de risque et l'hérédité du diabète dans la famille ; (iii) Corréler les marqueurs du SMIR aux hormones de contre-régulation et du stress énergétique (axes corticotrope, thyroïdienne et somatotrope) ; et (iv) Observer l'influence des règles hygiéno-diététique sur la prévention du diabète devant un terrain de prédisposition.

II- RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Les nutriments sont des substances simples ou complexes mais bien caractérisés au plan chimique et ayant des activités métaboliques communes (**CARIP, 2004**). La couverture des besoins énergétiques de l'homme est principalement assurée par deux classes de nutriments : les glucides et les lipides, les protéines aussi participent à un moindre degrés mais de façon plus complexe (**LEVERVE, 2005**).

A- RÉGULATION DE LA GLYCEMIE

Le glucose est le substrat énergétique le plus rapidement utilisable par les cellules de l'organisme. La glycémie est soumise à une régulation stricte, en effet, celle-ci étant toujours en balance entre un état nourri et un état de jeun, cette régulation a pour but le maintien d'une glycémie quasi-constante (état euglycémique). Ainsi, la glycémie est déterminée par l'équilibre entre glucose venant des apports exogènes, des réserves endogènes et celui consommé par les tissus de l'organisme.

Le glucose ingéré lors d'un repas est absorbé au niveau de l'intestin grêle, puis passe dans le système porte jusqu'au foie où une partie (environ 30%) est captée par les hépatocytes puis métabolisée. Le reste (environ 70%), passe dans la circulation systémique pour être utilisé par des tissus périphériques, essentiellement les muscles (**GUILLERMIN SPAHR, 2004**) à ce moment, la glycémie s'élève temporairement. L'élévation de glycémie dépend de la nature des glucides ingérés, de la taille du repas et de la teneur en lipides et protéines (**DELARUE et al., 2004**).

1- NOTION D'INDEX GLYCEMIQUE

L'index glycémique (IG) est une méthode de classement des aliments d'après leur réponse glycémique post-prandiale en comparaison à un aliment de référence (pain blanc). C'est un moyen de hiérarchiser les aliments sur une échelle en fonction de leur capacité à augmenter la glycémie après ingestion (**NATEL, 2003 ; RADULIAN et al., 2009**). L'IG a été introduit initialement dans le concept thérapeutique de l'alimentation chez les diabétiques de type 1 par Otto de Brême et plus tard par Jenkins et son équipe. Nous devons la description de l'IG aux travaux de Jenkins, qui avait comparé la réponse glycémique de différents aliments contenant 50 g d'hydrates de carbone à celle de 50 g de glucose. L'IG représente l'aire sous la courbe située au-dessus du niveau de la glycémie à jeun deux heures après la prise de l'aliment, exprimée en % du standard (**JENKINS et al., 2002**).

L'IG d'un aliment est influencé par le mode de préparation du repas (par exemple mise en purée, cuisson à la vapeur, etc.) et par les autres macronutriments. Les protéines et les fibres

retardent la résorption des hydrates de carbone et modifient de ce fait l'IG (BERNEIS et KELLER, 2006).

2- METABOLISME HEPATIQUE DU GLUCOSE

Le foie possède ce rôle unique dans l'organisme de pouvoir assurer dans toutes les circonstances, la fourniture de glucose suivant les besoins et ceci à court et à long terme. En fait, le foie est capable :

- De capter le glucose apporté par la circulation porte assuré par transporteur GLUT2 et d'en stocker l'excès sous forme de glycogène (glycogénogenèse); et aussi inversement, de mobiliser du glucose à partir de glycogène (glycogénolyse) (DELARUE *et al.*, 2004) ;
- De transformer un certain nombre de substrat non glucidique en glucose (gluconéogenèse ou GNG) où se retrouvent différentes voies : glucose/lactate/glucose ; glucose/alanine/glucose ; glucose/glycérol/glucose (POSTIC *et al.*, 2004) ;
- De synthétiser de novo des lipides c'est la liponéogenèse : glucose/acétyl-CoA/acide gras (via voie du malonyl CoA) ;
- D'intervenir via les transaminases dans l'aminonéogenèse : acide aminé/acide tricarboxylique du cycle de Krebs/acide aminé.

En raison de la présence de la glucose 6 phosphatase, le foie devient alors le seul tissu capable de contrôler le niveau de la glycémie (Figure 2).

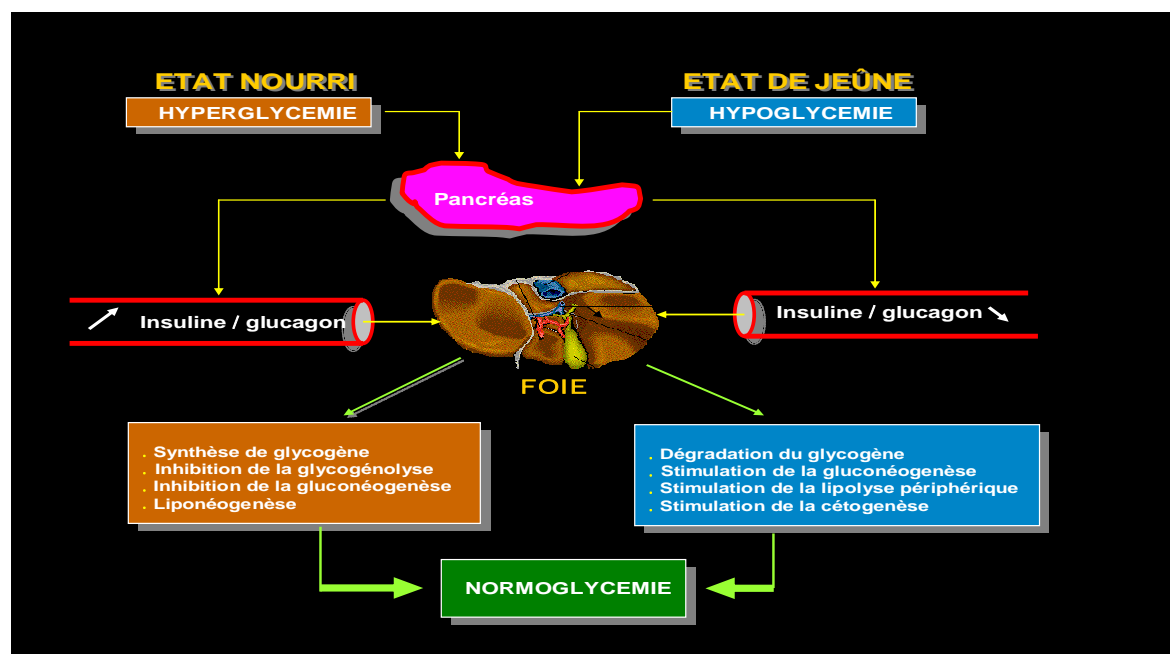


Figure 2 : Rôle du gradient hormonal insuline/glucagon dans le contrôle de la glycémie : états de nourri et état de jeûne. (SAMSON, 1980)

3- REGULATION DE LA GLYCEMIE : PRISES PRANDIALES, CYCLE GLUCOSE/ACIDES GRAS ET EPARGNE GLUCIDIQUE

Chez l'homme la prise alimentaire est soumise à un rythme circadien : se succèdent ainsi durant une journée des périodes absorbatives (**figure 3**) et post-absorbatives, où prédominent la glycogénogenèse et lipogenèse corrélées à l'hyperphagie. Et une période de jeun court, la nuit, où prédomine la glycogénolyse et la lipolyse corrélées à l'hypophagie. La disponibilité des substrats (glucose et AGL) varie donc selon cette rythmicité.

Ainsi, l'alternance hyperglycémie-lipogenèse/hypoglycémie-lipolyse reflète l'homéostasie de la glycorégulation dépendante de l'action de l'insuline.

a- La période absorbative

Lors de cette phase dite aussi «ingestive» les substrats arrivent en abondance dans l'organisme. Le glucose sert d'abord à renouveler le stock de glycogène hépatique et musculaire, puis à la synthèse de triglycérides (lipogenèse), ces étapes sont insulino-dépendantes (**BASTARD et al., 1995**). Les lipides seront stockés dans le tissu adipeux. Les acides aminés, provenant des protéines du repas, servent essentiellement à la synthèse protéique (**figure 3**).

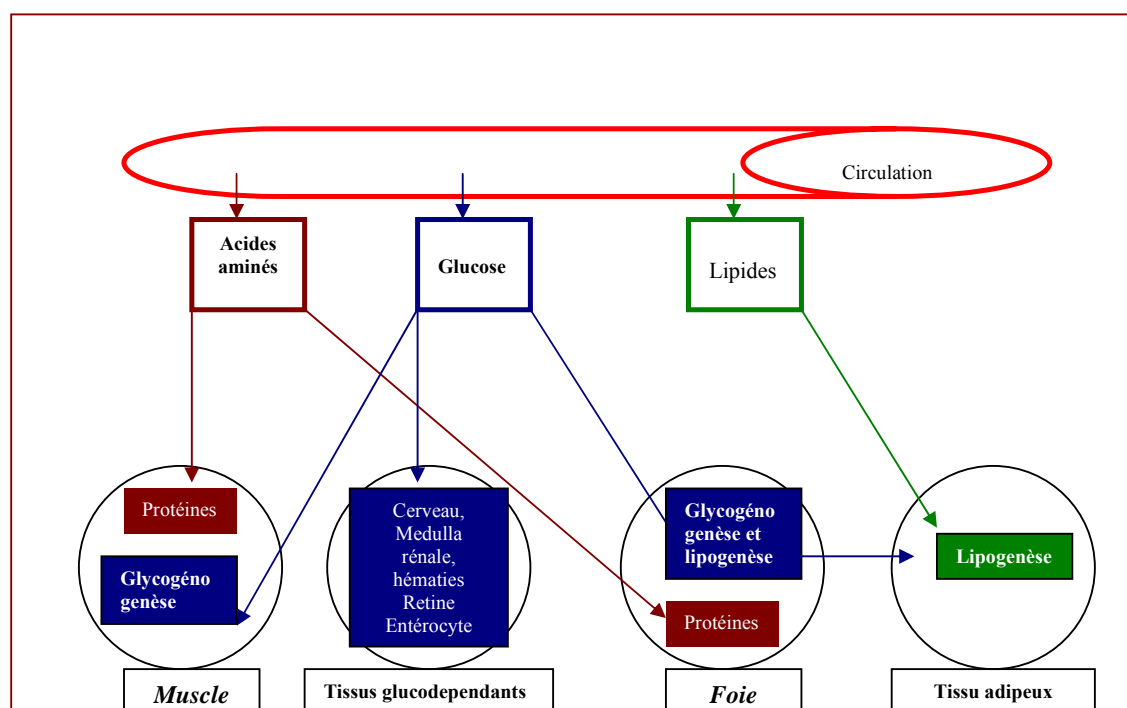


Figure 3 : Flux de substrat en période absorbative

b- La période post-absorbative

En période post-absorbative, ou post-prandiale, c'est le foie qui assure le maintien d'un état eu-glycémique premièrement via dégradation des réserves de glycogène (glycogénolyse). Puis au fur et à mesure la GNG prend le relais, celle-ci assurera donc partiellement puis totalement la production hépatique de glucose et ceci dans le but de maintenir un apport continu en

glucose principalement pour les tissus glucodépendants et qui sont non insulino-dépendants (cerveau, médulla rénale, rétine, hématies, entérocytes). On assiste également à une lipolyse dans le tissu adipeux et à un début d'utilisation d'AGL par le muscle.

c- Période de jeûne court

Lors de cette phase, la production du glucose est assurée uniquement par la GNG hépatique. C'est à ce niveau que l'implication des *mécanismes lipostatiques* dans le contrôle de la glycémie, et donc de la notion de compétition entre substrats énergétiques, est la plus visible.

En effet, les données biochimiques révèlent que les acétyl CoA issus de la β -oxydation des acides gras ne peuvent s'oxyder que dans le cycle de Krebs en présence d'oxaloacétate. Or, ce dernier ne peut être produit que par le glucose et à une moindre mesure par certains acides aminés. Ceci rend donc les acides gras tributaires du glucose pour fournir leur énergie (*les graisses brûlent au feu des sucres*).

RANDLE et *al.*, (1963), ont démontré l'existence d'un cycle d'épargne glucidique, glucose/acide gras ou « cycle de Randle » pour expliquer la relation inverse existant entre l'oxydation des glucides et l'oxydation des lipides. Lorsque l'organisme voit ses apports et ses réserves en glucides réduits, il devient vital de conserver le glucose pour les tissus glucodépendants.

Dans ces situations, le flux des acides gras mobilisés à partir du tissu adipeux (lipolyse périphérique) sera augmenté. Le muscle squelettique n'étant pas glucodépendant, mais insulino-dépendant, l'oxydation des acides gras au niveau mitochondrial produit des quantités importantes d'acétyl-CoA. Ces derniers inhibent la pyruvate déshydrogénase (**Figure 4**).

La conversion du pyruvate (issu de la glycolyse) en acétyl-CoA est bloquée et sera déviée vers la voie de l'oxaloacétate (début de la voie de la GNG) sous l'action de la pyruvate carboxylase. Parallèlement, le citrate est fortement produit, ceci qui est dû à la condensation de l'acétyl-CoA avec l'oxaloacétate.

Cet effet aura pour conséquence une inhibition de la glycolyse en bloquant la phosphofructokinase (PFK). Le fructose 6P sera accumulé et il inhibera à son tour la conversion du glucose 6P en glucose (**Figure 4**).

Cette cascade de réactions aura pour but final l'épargne du glucose sanguin, en évitant sa dégradation par les tissus insulinosensibles (muscle, foie, tissu adipeux) et en l'orientant plutôt vers les tissus glucodépendants (essentiellement le tissu nerveux). Sans cette fine régulation métabolique de la GNG, l'organisme bascule fatalement dans l'hypoglycémie.

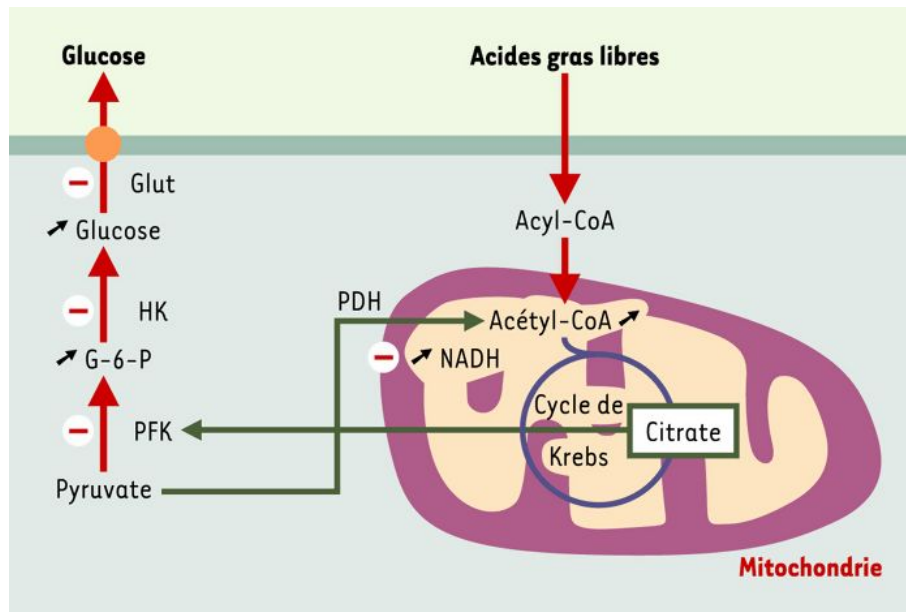


Figure 4 : Le cycle « glucose-acides gras » de RANDLE (RANDLE *et al.*, 1963)

4- HORMONES INTERVENANT DANS LA REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Au niveau du métabolisme glucidique il existe des étapes limitantes qui sont capables d'influencer le flux glycogénique ou glycolytique. En effet, dans le foie, ces deux voies sont en miroir. Ceci se retrouve aussi dans l'arsenal enzymatique qui établit 3 étapes dites irréversibles et qui assurent un flux unidirectionnel :

Glucokinase (GK) ----- Glucose 6 phosphatase (G6P)
 Phosphofruktokinase (PFK)----- Fructose-1-6-phosphatase(F1,6diP)
 Pyruvate kinase(PK)-----Phosphoenolpyruvate carboxylase (PEPCK)

Il se forme ainsi une boucle métabolique au niveau des 3 étapes enzymatiques appelées « cycles futiles ». Ces derniers sont déterminants dans la régulation hépatique de la glycémie. Ils sont régulés par les substrats (acides aminés) , les co-facteurs (ATP,C O2,NADH2, Acides gras) et par les hormones.

a- L'insuline

a-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 β 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**).

a-2- Signalisation

Le récepteur de l'insuline, activé par la liaison de l'hormone, s'auto-phosphoryle, il recrute à la membrane les protéines substrats, qu'il phosphoryle sur des résidus tyrosine spécifiques, leur permettant alors d'être reconnues par des protéines contenant une séquence d'acides aminés particulière appelée module SH2 (*src homology 2*). Les protéines substrats appartiennent à deux familles jouant des rôles différents dans la transmission du message hormonal (**VIGOUROUX et al., 2001**).

La principale est la famille des IRS (*insulin receptor substrate*), qui sont cytosoliques et peuvent, une fois activées par le récepteur, se relocaliser dans d'autres compartiments cellulaires, y adressant ainsi le message insulinaire (**figure 5**). Ainsi l'enzyme phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) est activée par sa liaison aux IRS et phosphoryle des lipides membranaires. Cette phosphorylation permet d'activer d'autres enzymes, dont les protéines kinases PKB (ou Akt) et PKC ζ , qui sont des sérine/thréonine kinases.

Ce mécanisme est impliqué dans l'augmentation du transport du glucose sensible à l'insuline, assuré par la translocation membranaire des vésicules chargées du transporteur de glucose GLUT4 dans le muscle et le tissu adipeux. La PI3K est aussi le médiateur de l'insuline pour la stimulation de la synthèse de glycogène dans le foie et le muscle. Cet effet passe d'une part, par l'activation de la protéine phosphatase PP1 qui stimule l'activité de la glycogène synthase en la déphosphorylant et, d'autre part, par l'inactivation de la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3, enzyme qui inactive la glycogène synthase), assurée par une sérine phosphorylation induite par la PKB. Plusieurs isoformes d'IRS participent à la transduction du signal insulinaire. Des études ont montré que c'est l'IRS2 qui prédominerait dans le métabolisme glucidique, en particulier dans le foie (**VIGOUROUX et al., 2001**). Par ailleurs, l'IRS-1 et 2 sont maintenant considérées comme les protéines les plus importantes dans le métabolisme glucidique, ceci après démonstration de l'effet de leur inactivation sur la genèse d'une insulino-résistance importante (**MONTECUCCO et al., 2008**).

La deuxième famille de protéines substrats activées par le récepteur de l'insuline est celle des protéines Shc. Une fois phosphorylée, Shc recrute Grb2, protéine à domaine SH2 associée à Sos, facteur d'échange de nucléotides à guanine, qui transloque à la membrane et active Ras et la cascade des MAP kinases, surtout importante pour la différenciation et la croissance cellulaires activées dans certaines cellules par l'insuline (**VIGOUROUX et al., 2001**).

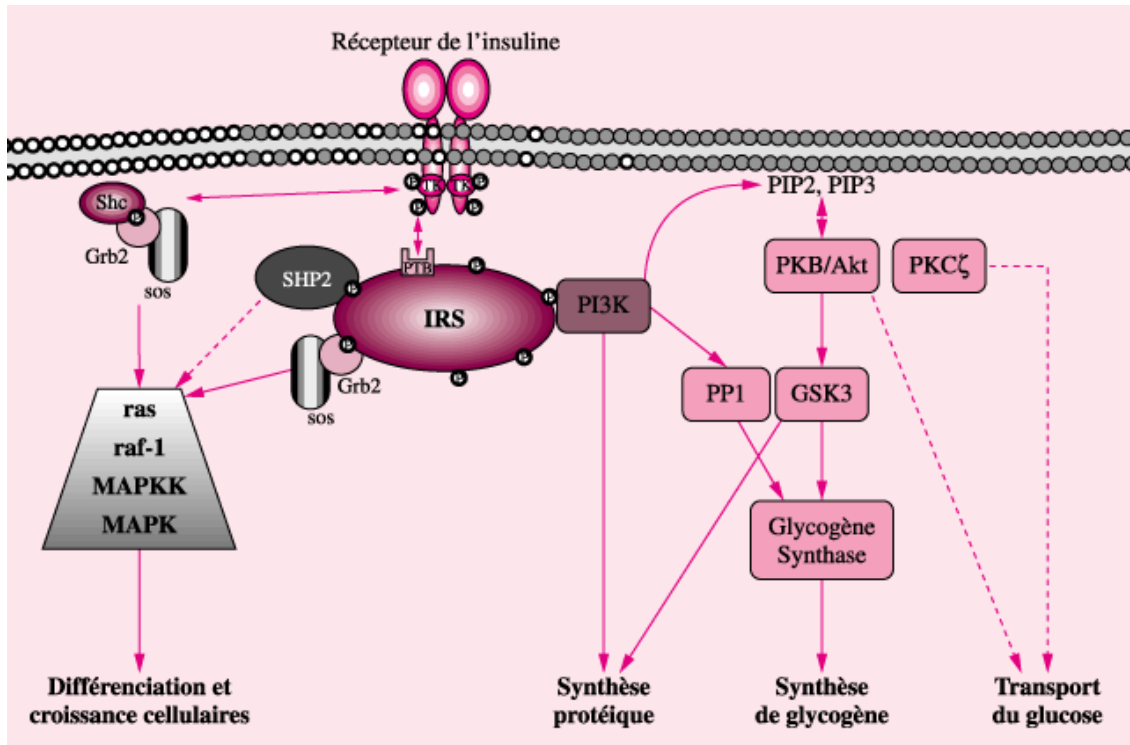


Figure 5 : Figure Schéma simplifié des voies de signalisation initiées par l'insuline

(VIGOUROUX *et al.*, 2001) .

SH2 : src homology 2 ; IRS :insulin receptor substrate ; PI3K : phosphatidylinositol 3 kinase ; PKB (ou Akt) et PKCzeta : protéines kinases, GSK-3 : glycogène synthase kinase 3 ; Grb2 : protéine à domaine SH2 associée à Sos : facteur d'échange de nucléotides à guanine,PIP2 : phosphatidylinositol biphosphate ; PIP3 : phosphatidylinositol triphosphate, MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

a-3 – Sécrétion de l'insuline

La sécrétion d'insuline en provenance de la cellule β des îlots de Langerhans est régulée majoritairement par l'entrée de glucose *via* ses transporteurs. Le métabolisme intracellulaire du glucose induit une augmentation du rapport ATP/ADP qui élève le degré de fermeture de canaux ioniques membranaires à potassium (K^+) sensibles à l'ATP (canaux KATP), fermeture qui augmente la concentration intracellulaire de K^+ , déclenchant une dépolarisation de la membrane qui induit, à son tour, une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'entrée consécutive de calcium ionisé (Ca^{2+}) déclenche alors l'extrusion des grains de sécrétion d'insuline et donc la sécrétion de l'hormone (BATAILLE, 2002).

En 24H, la sécrétion totale d'insuline, sous un régime standard riche en sucres, est estimée à 60 ± 15 UI (KARAM, 1997 ; KRUSZYNSKA *et al.*, 1987). 50% de l'insuline est captée par le foie dès son premier passage dans la circulation alors que le peptide C et la proinsuline sont uniquement éliminés par voie rénale (REGEUR *et al.*, 1978; KRUSZYNSKA *et al.*, 1987). Il faut savoir que près de 6% du peptide C produit par le pancréas est excrété intact dans l'urine (KRUSZYNSKA *et al.*, 1987).

Etant donné que la proinsuline et le peptide C ne sont pas captés par le foie leurs demi-vies sont plus longues (respectivement 90 mn et 20-30 mn contre 3-5 mn pour l'insuline) (KRUSZYNSKA *et al.*, 1987 , GALLOWAY *et al.*,1992 ; KARAM, 1997).

La sécrétion de l'insuline est caractérisée par une double pulsativité : une pulsativité rapide, de haute fréquence réglée toutes les 15 minutes, qui est une propriété biologique intrinsèque de la cellule β , et des oscillations lentes de 90 à 120 minutes qui semblent répondre aux boucles de régulation glucose-insuline.

a-4- Action de l'insuline sur le métabolisme glucidique

Après charge orale de glucose, le débit d'oxydation maximal, quelque soit la quantité de glucose ingéré, est de 4 mg/kg/min ; cette augmentation est liée à l'oxydation du glucose au niveau des tissus insulino-dépendants (foie, muscle et tissu adipeux) grâce à la présence d'insuline (DELARUE *et al.*, 2004).

a-4-1- Action de l'insuline au niveau du foie

Au niveau du foie, l'insuline a plusieurs actions:

- Stimulation de la pénétration massive du glucose dans le foie par activation des transporteurs et son utilisation immédiate, cette action est faite via la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate, sous action de la glucokinase, qui est contrôlée par l'insuline ;
- Stimulation de la voie de la glycogénogenèse par activation de la glycogène synthétase et inhibition de la glycogène phosphorylase ;
- Inhibition la néoglucogénèse par inhibition des deux enzymes qui commande cette voie.

a-4-2- Action de l'insuline au niveau du muscle

Dans le muscle, au repos, l'insuline stimule le transport du glucose et la synthèse du glycogène en activant la glycogène synthétase (DELARUE *et al.*, 2004). Pendant l'exercice musculaire, l'utilisation du glucose ne dépend pas de l'insulinosécrétion car le glucose n'est plus dans ces conditions, le substrat majeur, ceux sont les AGL (FEDOU *et al.*, 2002).

a-4-3- Action de l'insuline au niveau du tissu adipeux

L'insuline augmente la captation globale adipocytaire du glucose par stimulation de la LPL et diminue la lipolyse.

b- Le glucagon

C'est l'hormone antagoniste de l'insuline. Elle est sécrétée par les cellules α des ilots de Langerhans lors des états d'hypoglycémie. Cette hormone augmente les concentrations sanguines de glucose et d'AGL en stimulant la production d'AMPc et en activant la protéine kinase A dans le foie et le muscle, ce qui induit une glycogénolyse hépatique et musculaire ainsi qu'une augmentation de la lipolyse et la libération d'AGL par le tissu adipeux (JACOTOT *et CAMPILLO*, 2003).

c- Le cortisol

C'est une hormone glucocorticoïde sécrétée par le cortex surrénal, sous contrôle de l'ACTH hypophysaire. C'est une hormone hyperglycémiant, elle agit via plusieurs actions : effet anti-insulinique, synthèse accrue d'enzymes de la GNG et dégradation importante des

protéines musculaires libérant des acides aminés glucoformateurs (**JACOTOT et CAMPILLO, 2003**).

d- La GH

La GH, ou somatotrophine, est une hormone de nature essentiellement anabolisante, sécrétée par l'antéhypophyse. Au niveau métabolique, l'hormone de croissance augmente la libération des AGL épargnant ainsi le glucose. De même, elle favorise la glycogénolyse hépatique et la néoglycogénèse et possède des effets anti-insuliniques.

e- L'adrénaline

Hormone sécrétée par la médullosurrénale sous l'effet de l'hypoglycémie, de l'hypoxie et de stimuli nerveux (stress), elle provoque une élévation de la glycémie et des AGL en stimulant la production d'AMPc et en activant la protéine kinase A ; tout comme pour le glucagon, ceci provoque une glycogénolyse hépatique et musculaire ainsi qu'une augmentation de la lipolyse et la libération d'AGL par le tissu adipeux.

B- RÉGULATION DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

1- RAPPELS SUR LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Les lipoprotéines ont en charge le transport plasmatique des lipides, insolubles en milieu aqueux. Les lipoprotéines sont composées d'un cœur lipidique hydrophobe (esters de cholestérol, triglycérides) et d'une surface hydrophile constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines (apo) (**VERGES, 2001**).

Les lipoprotéines sont définies selon leur densité en **chylomicrons**, lipoprotéines de très basse densité **VLDL** (Very Low Density Lipoprotein), lipoprotéines de densité intermédiaire **IDL** (Intermediate Density Lipoprotein), lipoprotéines de basse densité **LDL** (Low Density Lipoprotein) et lipoprotéines de haute densité **HDL** (High Density Lipoprotein).

Les lipoprotéines sont soumises à un remaniement permanent (**KWITEROVICH, 2000**) au sein d'un processus dynamique lié au métabolisme lipidique qui comprend : le transport des graisses exogènes, le transport et la transformation des graisses endogènes et le retour du cholestérol des cellules périphériques vers le foie appelée par les Anglo-Saxons *reverse transport* (**FIELDING et FIELDING, 1995**). Ces trois pôles sont très intriqués et le déséquilibre de l'un d'entre eux retentit sur les deux autres (**figure 6**).

a- Les chylomicrons

Les chylomicrons, sont responsables du transport des lipides d'origine alimentaire (**figure 6**). Les chylomicrons sont majoritairement composés de triglycérides (TG) .Dans le plasma, ces derniers sont très rapidement hydrolysés sous l'action de la LPL (**VERGES, 2001**).

b- Les VLDL et IDL

Les VLDL sont sécrétées par le foie et composées majoritairement de TG (**CARIP, 2004**) hydrolysés par la LPL. Au cours de cette hydrolyse progressive des TG, une partie de la surface des VLDL (comprenant des phospholipides et des apolipoprotéines C et E) est transférée aux HDL. Cette cascade métabolique donne naissance aux IDL, lipoprotéines

de plus petite taille et moins riche en triglycérides (**figure 6**). Ces dernières vont soit être captées au niveau du foie, soit subir la poursuite de l'hydrolyse des TG aboutissant ainsi à la formation des LDL (**VERGES, 2001**).

c- Les LDL

Les LDL représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. Les LDL sont responsables du transport de 65 à 70% du cholestérol. Les LDL se fixent alors par l'intermédiaire de l'apolipoprotéine B100 sur des récepteurs spécifiques, localisés majoritairement sur les hépatocytes et à moindre mesure sur les autres cellules de l'organisme (**VERGES,2001 ; CARIP,2004**).

d- Les HDL

Les HDL naissantes pauvres en cholestérol sont sécrétées par le foie. Dans la circulation, les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Les HDL vont capter du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme (**figure 6**). Les particules HDL vont ainsi progressivement augmenter de taille donnant naissance aux HDL3 puis aux HDL2. Au sein des HDL, la LCAT (*Lecithine Cholesterol Acyl Transferase*) transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié, qui migre au centre de la lipoprotéine. Les HDL2 chargés en cholestérol sont captés par le foie pour y être métabolisés (**VERGES, 2001**). Le rôle majeur des HDL est donc de provoquer l'efflux du cholestérol des cellules périphériques et d'assurer son transport vers le foie, lieu de son catabolisme (cycle des acides biliaires) (**GUINCHARD-FOULON, 2003**).

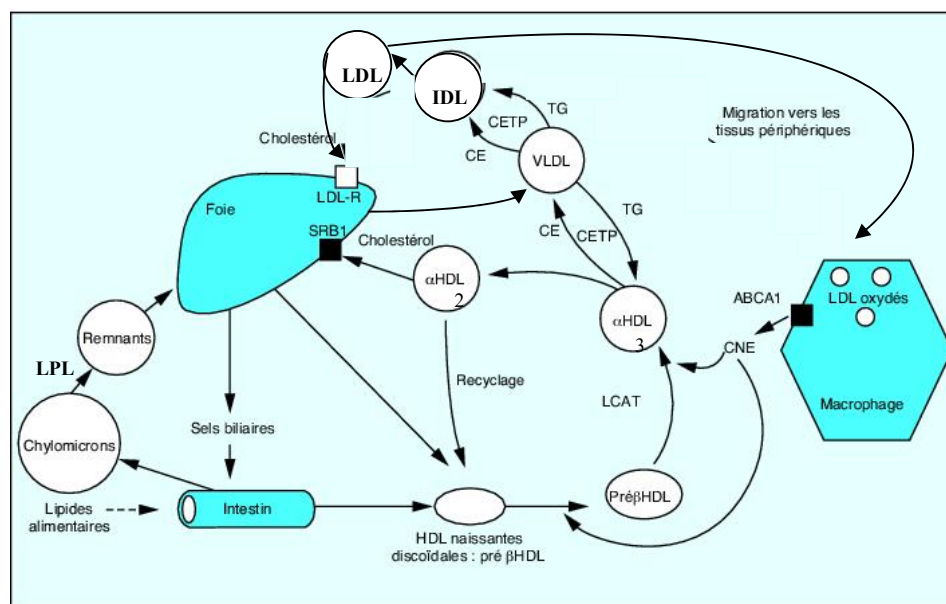


Figure 6 : Le métabolisme lipidique (modifié).
(GUINCHARD-FOULON, 2003).

LCAT :lecithine cholesterol acyl transferase. **CETP** : cholesteryl ester transfer protein. **LDL-R** : récepteur du LDL-cholestérol. **SRB1** :scavenger receptor B1. **TG** : triglycérides ; **CE** : cholestérol estérifié ; **CNE** : cholestérol non estérifié. **ABCA1** : Adenosine triphosphate binding cassette protein.

2- RÔLE DE L'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

L'insuline, qui est l'hormone pivot dans la sphère glucidique, joue aussi un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides. En effet, elle module l'activité de plusieurs enzymes clés du métabolisme lipidique et intervient dans la production et le catabolisme des lipoprotéines. C'est ainsi qu'en pathologie humaine, toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, s'accompagnera d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant pleinement au développement accéléré de lésions athéromateuses (VERGES, 2005).

a- Insuline et tissu adipeux

L'insuline est un puissant inhibiteur de la lipase hormono-sensible (voir tissu adipeux). L'insuline agit en inhibant l'adénylatecyclase, réduisant ainsi l'activité de la lipase du tissu adipeux. Elle a donc, un effet anti-lipolytique, qui favorise le stockage des triglycérides dans l'adipocyte et réduit le déversement d'AGL dans la circulation (YKI-JARVINEN ET TASKINEN, 1988 ; VERGES, 2001).

b- Insuline et VLDL

L'insuline inhibe la production hépatique de VLDL. Cet effet a bien été mis en évidence *in vitro* où il est observé, sous l'effet de l'insuline, une diminution de la sécrétion d'apoB des VLDL dans des hépatocytes de rats (JACKSON *et al.*, 1990) et dans des cultures d'hépatocytes humains (SALHANICK *et al.*, 1991). Elle réduit la production de VLDL, non seulement en diminuant le taux d'AGL dans la circulation (limitant ainsi les substrats nécessaires à la formation des VLDL), mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte (MALMSTROM *et al.*, 1998).

c- Insuline et LDL

L'insuline favorise le catabolisme des LDL. En effet, il est observé, sous insuline, une augmentation d'activité des LDL récepteurs (CHAIT *et al.*, 1979 ; MAZZONE *et al.*, 1984 ; KRAEMER *et al.*, 1994 ; STREICHER *et al.*, 1996 ; VERGES 2001).

d- Insuline et HDL

L'insuline intervient dans le métabolisme des HDL, elle est un activateur de la lécithine cholestéryl acyl transférase (LCAT). Par ailleurs, l'insuline apparaît moduler l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL (VERGES, 2001).

C- REGULATION DE LA REPARTITION GRAISSEUSE CORPORELLE

1- LE TISSU ADIPEUX

a-Généralités

Le tissu adipeux est composé de 20 à 40 milliards d'adipocytes matures chez l'homme (NYS, 1999). L'augmentation de la masse adipeuse peut se faire par hypertrophie (augmentation de la taille) ou par hyperplasie (augmentation du nombre) des adipocytes (NYS, 1999 ; JO *et al.*, 2009).

Chez le fœtus humain, le tissu adipeux blanc apparaît dès le deuxième trimestre de grossesse au niveau des joues, des épaules, du cou et des reins. La formation des adipocytes est maximale au cours de la première année de la vie et à la puberté. Cependant, le développement du tissu adipeux avec hypertrophie et hyperplasie reste possible à tout âge (sous régime riche en glucides et/ou lipides) (NYS, 1999 ; AILHAUD et HAUNER, 2002).

Au cours de ces dernières années les travaux sur la biologie du tissu adipeux ont connu une avancée spectaculaire. C'est ainsi que la découverte des activités sécrétoires de l'adipocyte est venue s'ajouter à la capacité déjà bien établie d'accumuler et de mobiliser les TG, les rétinoides et le cholestérol (NYS, 1999 ; DESRUISSEAU et al., 2007). Le tissu adipeux stocke des TG et les libère, en cas de besoin (jeûn, activité physique, lutte contre le froid et agressions variées), après hydrolyse, sous forme d'AGL et de glycérol. C'est aussi un tissu dont on découvre à peine les nombreuses fonctions endocrines (NYS, 1999 ; CASTEILLA et DANI, 2006).

b- Rappels sur la lipogénèse et la lipolyse

b-1- la lipogénèse

La lipogénèse est définie comme étant la synthèse de TG à partir du glucose et AGL (NYS, 1999 ; LAFONTAN, 2003). Les AGL circulants peuvent provenir des chylomicrons (VERGES, 2005), qui seront rapidement hydrolysés sous l'action de la LPL. La LPL est une enzyme présente à la surface de l'endothélium vasculaire qui hydrolyse les TG des chylomicrons mais également ceux des VLDL permettant ainsi le captage des AGL par l'adipocyte (BASTARD et al., 2001 ; JACOTOT et CAMPILLO, 2003). Enfin, les AGL peuvent aussi provenir d'une synthèse *de novo* dans l'adipocyte à partir du glucose et du pyruvate (NYS, 1999 ; YAGYU et al., 2003).

La lipogénèse se fait essentiellement en 04 étapes (NYS, 1999) :

- 1- l'hydrolyse des lipides circulant par la LPL.
- 2- la pénétration puis l'estérification des AGL dans le tissu adipeux.
- 3- le transport du glucose par des transporteurs spécifiques (les GLUT)
- 4- La synthèse des TG.

Pour finir, il est à noter que l'absence de LPL (génétique ou acquise) entraîne l'accumulation de chylomicrons dans le plasma. D'ailleurs, des anomalies de l'activité de LPL sont impliquées dans différents processus pathologiques tels que l'obésité, certaines dyslipoprotéinémies et l'athérosclérose (NYS, 1999 ; JACOTOT et CAMPILLO, 2003).

b-2- La lipolyse

Dans certaines situations de déficit énergétique ou de stress, lorsque les TG de réserve sont hydrolysés, l'adipocyte libère des acides gras et du glycérol. Ce phénomène est contrôlé par la lipase hormonosensible (LHS) qui est, comme son nom l'indique, sous contrôle hormonal (BASTARD et al., 2001 ; LAFONTAN, 2003). Parmi les nombreuses hormones qui régulent l'activité de cette lipase se trouve l'insuline, l'adrénaline, le glucagon, la leptine et les stéroïdes sexuels.

2- L'OBESITE

a- Définition

L'obésité touche aujourd'hui environ 300 millions de personnes dans le monde. L'augmentation de la masse adipeuse est le premier caractère phénotypique de l'obésité (NYS, 1999 ; JO *et al.*, 2009).

On est confronté au problème de l'obésité quand le stockage, essentiellement sous forme de TG, dépasse de très loin les capacités de mobilisation et d'utilisation des lipides stockés (LAFONTAN, 2000). La constitution d'une obésité peut donc être la conséquence :

- d'un excès d'apport alimentaire,
- d'une réduction des dépenses énergétiques, surtout celles de l'activité musculaire,
- d'une diminution des dépenses par des mécanismes orientant le métabolisme intermédiaire vers des voies énergétiques plus économiques.

Les deux premiers facteurs sont les causes de l'obésité exogène, tandis que le troisième serait prépondérant dans les obésités « endogènes » ou génétiques.

L'obésité a pour conséquence l'engendrement, notamment, de maladies cardiovasculaires et de diabète, elle est d'ailleurs un des marqueurs du SMIR.

b- Causes Génétiques

L'obésité est une maladie multifactorielle dont certaines formes sont purement génétiques et dont les formes les plus nombreuses (> 90-95%) sont polygéniques.

- **Obésités monogéniques**

Les cas où un défaut unique entraîne l'obésité sont rares. Ces obésités sont très sévères et débutent généralement dans l'enfance. Moins de 100 individus dans le monde, sont concernés par la mutation de l'un des 5 gènes suivants : la leptine, le récepteur de la leptine, la POMC, la proconvertase 1 (enzyme de maturation des hormones, dont l'insuline et la POMC), le récepteur hypothalamique aux mélanocortines (MC4R).

- **Obésités polygéniques**

De nombreux gènes interviennent dans la susceptibilité à l'obésité commune, dite multifactorielle. Plus de 250 gènes ont été décrits, dont les variations ont un impact sur l'obésité et/ou ses complications.

Il existe de manière certaine une prédisposition génétique (liée à de multiples gènes et non à un seul), qui rend un individu donné, ou une famille d'individus donnés, plus exposés à l'obésité dans un certain contexte d'environnement.

c- Evaluation de l'obésité

L'excès de masse grasse est le plus souvent évalué par :

- taille et poids : la taille et le poids constituent les mesures de base, elles doivent faire partie de tout examen clinique.

- Indice de Quételet (IMC) : la seule formule officiellement reconnue est l'indice de Quételet (IQ) également appelé *indice de masse corporelle* ou *body mass index (BMI)*. La formule est :
$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m)}$$

L'OMS a proposé les limites définissant le «surpoids» (IMC: 25-30), l'obésité (IMC:30-40) et l'obésité massive ou morbide (IMC > 40).

- Périmètre abdominal et rapport taille/hanches : la circonférence de la taille doit être mesurée au niveau du tour de taille le plus petit et celle des hanches au niveau du tour de hanches le plus grand (ASCHWELL *et al.*, 1978).

Il existe deux types d'obésité :

- l'obésité gynoïde, qui accumule la graisse au niveau des hanches et des cuisses (plus fréquente chez la femme).
- l'obésité androïde, qui concentre le tissu adipeux au niveau abdominal et viscéral (plus fréquente chez l'homme et la femme après 50 ans).

3- CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA REPARTITION GRAISSEUSE

La localisation et la répartition de la masse graisseuse , au niveau du corps, est directement corrélée avec les pathologies consécutive à l'obésité comme le syndrome métabolique d'insulinorésistance, les maladies cardiovasculaires, et le DT2 (EVANS *et al.*, 1984 ; VAGUE,1999 ; COLBERG *et al.*,1995 ; BROCHU *et al.*,2000 ; NASHIMURA *et al.*,2008). C'est ainsi que la répartition graisseuse oriente vers une pathologie spécifique. On distingue l'obésité androïde (à risque métabolique) de l'obésité gynoïde (aux conséquences mécaniques) (CAREY, 1998 ; NYS, 1999 ; BUYSSCHAERT, 2006 ; SCHEN *et al.*, 2007).

L'hérédité et le sexe semblent jouer des rôles primordiaux dans la régulation de la répartition du tissu adipeux chez l'homme. D'autres facteurs comme l'exercice physique, le régime alimentaire et certains médicaments peuvent moduler cette répartition (BASTARD *et al.*, 2001).

Ainsi, il est démontré que les adipocytes selon leur localisation ont des spécificités établies concernant la sensibilité hormonale en particulier à l'insuline, les réponses métaboliques, l'apoptose ou la sécrétion de nombreuses molécules (MONTAGUE *et O'RAHILLY*,2000). Il semble bien évident, donc, que la répartition du tissu adipeux obéisse tout aussi bien aux facteurs génétiques, qu'environnementaux (alimentation, activité physique) mais surtout à l'interaction entre les deux (COMUZZIE *et ALLISON*, 1998 ; BARSH *et al.*,2000 ; ALMIND *et KAHN*, 2004 ; MARTI *et al.*,2008).

Plusieurs études ont mis en évidence les différences métaboliques existants entre les adipocytes de différentes localisations : le tissu adipeux au niveau fémoral par exemple est considéré comme un tissu de soutien, on y retrouve des adipocytes très peu actifs métaboliquement; au niveau du tissu adipeux sous-cutané abdominal, on retrouve les adipocytes ayant un métabolisme intermédiaire, enfin, c'est au niveau viscéral qu'on retrouve les adipocytes les plus métaboliquement actifs (MONTAGUE *et O'RAHILLY*, 2000 ;BASTARD *et al.*, 2001).

Ces particularités sont expliquées par des différences dans l'expression des facteurs de transcription et des protéines impliquées dans les fonctions adipocytaires principalement la lipogenèse et la lipolyse (**BASTARD et al.,2001**), les productions et sensibilités hormonales (qui sont généralement variables selon le site et le nombre de récepteurs) semblent expliquer en partie ces différences, par exemple, le tissu adipeux viscéral est plus riche en récepteurs aux glucocorticoïdes et aux androgènes (**MONTAGUE et O'RAHILLY,2000 ; WAJCHENBERG,2000**).

En ce qui concerne la sensibilité à l'insuline, les adipocytes viscéraux sont plus résistants aux effets antilipolytiques de l'hormone, ce qui favorise la lipolyse (**BASTARD et al., 2001**) c'est ainsi que l'excès de tissu adipeux viscéral est fortement lié à la notion d'insulinorésistance (**TABATA et al.,2009**).

4 - LES SECRETIONS DU TISSU ADIPEUX

Le tissu adipeux a toujours été considéré que comme un organe de stockage et de mobilisation des graisses, cependant, depuis 1994, date de découverte d'un peptide sécrété par les adipocytes et jouant un rôle essentiel dans la régulation hypothalamique du poids corporel appelé « leptine », le tissu adipeux est reconnu comme étant un véritable organe endocrine (**ZHANG et al.,1994 ; CAMPFIELD et al.,1995 ; FLIER,1995 ;CASTEILLA et DANI,2006**).

En effet, peu à peu on a découvert plusieurs autres peptides bioactifs, produits par ce tissu, qui exercent des effets autocrines, paracrines et/ou endocrines. Parmi ces substances, appelées adipocytokines ou adipokines, on peut citer la leptine, l'angiotensinogène, l'angiotensine II, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), l'adiponectine, la résistine, l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et les prostaglandines (**AHIMA et FLIER,2000 ; GAILLARD,2003 ; GUERRE-MILLO,2004 ; DESRUISSEAUX et al.,2007**).

L'adipocyte et ses sécrétions sont impliqués dans plusieurs processus physiologiques (**DESRUISSEAUX et al., 2007**), cependant, ils interviennent également dans la physiopathologie. Il a été démontré que les altérations du tissu adipeux observées dans l'obésité par exemple, affectent la production de plusieurs facteurs adipeux sécrétés et dans la mesure où l'obésité est associée à l'hypertension artérielle, aux complications thrombotiques, métaboliques et cardiovasculaires, aux réactions inflammatoires et aux atteintes du système immunitaire, il a été suggéré que le tissu adipeux participerait à ces complications via ses sécrétions, plusieurs études viennent, d'ailleurs, étayer ses interrelations (**GAILLARD,2003 ; WEISBERG et al., 2003 ; XU et al.,2003 ; GUERRE-MILLO,2004 ; HERMAN et KAHN,2006 ; KADOWAKI et al.,2006 ; KASUGA,2006 ; NISHIMURA et al.,2008**), nous les résumons comme suit :

a- Adipokines et homéostasie cardiovasculaire

- **Angiotensinogène et angiotensine II** : L'angiotensinogène ainsi que les différentes enzymes nécessaires à sa conversion en angiotensine II sont toutes produites dans le tissu adipeux humain (**GAILLARD, 2003**). Elles sont augmentées au cours de l'obésité, elles sont impliquées dans la genèse de l'HTA qui y est associée (**KARLSSON et al.,1988 ; ENGELI et al.,2000 ; AILHAUD, 2002 ; GUERRE-MILLO,2004**).

- **L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)** : Les concentrations du PAI-1 sont élevées chez les patients obèses. Ces concentrations élevées sont responsables, par leur effet

inhibiteur de la fibrinolyse, de l'augmentation du risque thrombotique et qui à son tour participe à l'émergence des complications cardiovasculaires rencontrées chez les obèses (ALESSI *et al.*, 1997,2000 ; CRANDALL *et al.*,2000).

b- Adipokines et insulino-résistance

Le tissu adipeux produit un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires dites « offensives » (XU *et al.*, 2003 ; WEISBERG *et al.*,2003 ; MATSUZAWA,2006). Dans l'obésité il existe une accumulation de macrophages dans le tissu adipeux ce qui va dans le sens de l'augmentation de la sécrétion de ces cytokines (XU *et al.*, 2003 ; WEISBERG *et al.*,2003 ; CANCELLO *et al.*, 2004).

-TNF alpha : Plusieurs études montrent que les taux plasmatiques de TNF α sont positivement corrélés à l'insulino-résistance, où il fut démontré aussi que le TNF α altère le signal de l'insuline dans les cultures cellulaires et *in vivo* (HOTAMISLIGIL *et al.*,1993 ;1997 ; UYSAL *et al.*, 1997 ; STEPHENS *et al.*, 1997 ; MOHAMED-ALI *et al.*, 1998 ; COPPACK, 2001 ; GUERRE-MILLO, 2004 ; DESRUISSEAUX *et al.*,2007).

-La résistine : La résistine a la capacité d'induire une insulino-résistance sévère chez la souris (STEPPAN *et al.*, 2001 ; 2002). Ces effets semblent être les mêmes chez l'humain cependant, le récepteur de la résistine et les mécanismes de transduction post-récepteurs ne sont pas encore totalement connus (Mc TERNAN *et al.*, 2002).

c- Adipokines et insulino-sensibilité

- L'Adiponectine : L'adiponectine exerce plusieurs effets ; sur le métabolisme glucidique, lipidique, elle agit sur le muscle et a des effets anti-athérogènes. Ses concentrations plasmatiques sont très diminuées en cas d'excès adipeux et sont encore plus basses chez l'obèse diabétique (SHERER *et al.*, 1995; HOTTA *et al.*, 2001 ; KADOWAKI *et al.*, 2006), elles sont donc inversement proportionnelles à l'importance de la masse adipeuse et positivement corrélées à la sensibilité à l'insuline (BERG *et al.*, 2002 ; STEFAN *et al.*, 2002 ; CANCELLO *et al.*, 2004.) Ce qui revient à dire qu'une diminution des taux d'adiponectine induit une insulino-résistance (YAMUCHI *et al.*, 2001 ; YANG *et al.*, 2001).

-La leptine : La leptine (du grec « leptos », minceur) est une hormone anorexigène sécrétée majoritairement par le tissu adipeux et plus modérément par d'autres organes comme le placenta, le muscle et le cerveau (ZHANG *et al.*, 1994 ; GAILLARD,2003 ; CANCELLO *et al.*,2004).Le gène qui exprime la leptine est appelé « gène *ob* » (ZHANG *et al.*, 1994 ; TARTAGLIA *et al.*,1995). La leptine est l'hormone adipoctaire la plus étudiée, elle intervient dans plusieurs processus physiologiques (thermogenèse, immunité), elle a, également, des effets sur la prise alimentaire (signal d'adiposité) et sur la reproduction (MAFFEI *et al.*, 1995 ; CONSIDINE *et al.*,1996 ; HARRIS, 2000 ; PRALONG *et GAILLARD*, 2001).

De nombreux signaux transmettent au cerveau des informations sur le statut des réserves d'énergie contribuant ainsi au contrôle de la balance énergétique et au maintien d'un poids relativement stable. Parmi ces signaux se trouvent la leptine et l'interleukine 6 d'origine adipeuse, l'insuline et l'amyline d'origine pancréatique. Ces facteurs circulent en proportion de la masse graisseuse. Il est bien établi, au moins pour la leptine et l'insuline, que ces

molécules sont transférées de la circulation vers le cerveau où elles induisent/répriment des circuits neuronaux clés qui contrôlent la prise alimentaire et la dépense énergétique (CANCELLO *et al.*, 2004). Ainsi, un niveau de leptinémie élevé s'accompagnera d'une diminution de la consommation alimentaire, la leptine réduit la sécrétion d'insuline, augmente la lipolyse adipocytaire via la lipase hormonosensible et active la β -oxydation des acides gras au niveau mitochondrial (CHAPELOT *et al.*, 2000).

Dans l'obésité, l'insulinorésistance a été reliée à une résistance à la leptine (SHIMABUKURO *et al.*, 1997 ; MUOIO *et al.*, 1997).

Divers travaux ont montré que les glucocorticoïdes et l'ACTH modulent la sécrétion de leptine (SPINEDI *et al.*, 1998) et que celle-ci exerce un effet inhibiteur sur l'activité des glandes surrénales (PRALONG *et al.*, 1998 ; KRUSE *et al.*, 1998). Les glucocorticoïdes stimulent l'expression et la production de leptine alors que les taux élevés d'ACTH les inhibent (GAILLARD *et al.*, 2000).

III- PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

Avant de présenter la physiopathologie du DT2, il est important de rappeler qu'il existe plusieurs types de diabète sucré, mais le type 2 reste selon l'OMS, l'affection la plus répandue dans le monde et secondairement le type 1. Les autres types de diabète sucré sont minimes. L'ensemble de ces types de diabète est résumé dans le tableau I.

Tableau I : Différents types de diabète sucré et leurs caractéristiques étiologiques (OMS, 2008)

TYPE DE DIABETE	CARACTERISTIQUES
Diabète de type 1 ou anciennement insulinodépendant (destruction des cellules β avec carence absolue en insuline)	Lié au système immunitaire (anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline) Idiopathique (cause non connue)
Diabète de type 2 ou anciennement non-insulinodépendant	spectre variable, insulino-résistance, déficit insulino-sécrétoire relatif
Diabète de type 2 avec défauts génétiques de la fonction des cellules β	MODY 3 : Chromosome 12, HNF1 α MODY 2 : Chromosome 7, défaut de glucokinase MODY 1 : Chromosome 20, HNF4 α Mutation de l'ADN mitochondrial
Diabète de type 2 avec défauts génétiques de l'action de l'insuline	Insulinorésistance de type A Diabète lipoatrophique Léprechaunisme Syndrome de Rabson-Mendenhall
Diabètes pancréatiques	Pancréatites Pancréatectomie Cancer du Pancréas Mucoviscidose Hémochromatose Pancréatite fibrocalceuse

Diabète lié à des endocrinopathies	Acromégalie Syndrome de Cushing Glucagonome Pheochromocytome Hyperthyroïdie Somatostatine Hyperaldostéronisme primaire
Diabète induit par des médicaments ou le traitement est à long terme (diabète iatrogène)	Vacor Pentamidine Acide nicotinique Glucocorticoïdes Hormones thyroïdiennes Diazoxide Agonistes β adrénergiques Diurétiques thiazidiques Diphénylhydantoïne Interféron α
Diabète induit par des toxines	Infections à certains bacilles Rubéole congénitale Cytomégalovirus
Diabète gestationnel	Hyperglycémie transitoire liée à l'insulinorésistance de l'état de gestation
Syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète	Syndrome de Down (trisomie 21) Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Syndrome de Wolfram Syndrome de Lawrence-Moon-Biedel-Bardet Syndrome de Prader-Willi-labhart Ataxie de Friedreich Dystrophie myotonique (Steinert) Porphyries Chorée de Huntington

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 et concerne environ 180 millions de personnes au niveau planétaire. 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**).

A- DÉFINITION

Le diabète est un ensemble de désordres métaboliques caractérisés par une hyperglycémie chronique résultant d'un déficit absolu ou relatif en insuline et/ou d'une résistance tissulaire à l'insuline. Dans le DT2, la sécrétion d'insuline existe mais elle se révèle inadaptée aux besoins métaboliques. Elle peut être insuffisante ou inefficace, par la diminution de la sensibilité des tissus à son action (**CARIP, 2004**).

Le diagnostic du diabète est posé (OMS ,1998) si :

1. Le sujet présente des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée) et une glycémie au hasard $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) ; ou
2. La glycémie à jeun (aucun apport calorique depuis au moins 8 h) est $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) ; ou
3. La glycémie est $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) deux heures après l'ingestion de glucose (75 g) au cours d'une HGPO (Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale).

B- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE D'UN DIABETE DE TYPE 2

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**). Les critères de dépistage dans la population sont portés dans le tableau suivant :

TABLEAU II : Critères de dépistage du diabète préconisé par l'A.D.A (American Diabètes Association) et l'A.N.A.E.S (Association Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé) (**BUSCH-BRAFIN et PINGET, 2001**)

1- Une glycémie à jeun doit être effectuée chez tous les sujets de plus de 45 ans

Si glycémie normale, à renouveler tous les trois ans

2- Une glycémie à jeun peut être effectuée chez les sujets plus jeunes et/ou plus souvent si :

- Obèses (IMC>27)
- Apparentés au premier degré à des diabétiques
- Femmes ayant présenté un diabète gestationnel et/ou ayant donné naissance à un enfant macrosome
- Les hypertendus
- Les intolérants au glucose

C- EPIDEMIOLOGIE

En 2000, plus de 151 millions de personnes dans le monde étaient diabétiques. Il est projeté qu'en 2010, 221 millions de personnes seront diabétiques et que ce chiffre atteindra les 324 millions en 2025 (**ZIMMET et al., 2005**).

En Europe, on estime à 21 millions le nombre de diabétiques de type 2 (**HALIMI et al., 2006**). La prévalence du DT2 et de l'obésité est particulièrement élevée aux Etats Unis spécialement, dans la population noire américaine, avec une incidence du DT2 plus élevée de 60% chez les hommes et de 100% chez les femmes par rapport à la population blanche (**BASCIANO et al., 2005**).

En Afrique Noire, une étude réalisée en 1988 au Niger et en Côte d'Ivoire, a montré que le DT2 était largement majoritaire, correspondant à 82% des cas (**PAPOZ et al., 1998**).

En Algérie, une enquête, réalisée en 1990 par l'institut national de santé publique (INSP), et ayant porté sur un échantillon représentatif de la population algérienne, montre que le diabète occupe la 4e place dans les maladies non transmissibles (**BELHADJ et al., 2005**). Au début des années 1990 la prévalence du DT2 dans la wilaya d'Alger avoisinait les 2 % (**BEZZAOUCHA, 1992**). En 1995, une étude révèle un taux relevé à 8,7 % (**KEMALI et al., 1995 ; MALEK et al., 2001**).

Enfin, la dernière étude *STEPwise*, réalisé par l'OMS en 2003 dans deux wilayas (Sétif et Mostaganem), situe la prévalence du DT2 en Algérie à 7,3% (**BOUDIBA et MIMOUNI-ZERGUINI, 2008**).

D- LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

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

1- **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.

2- **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**) ;

3- 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**).

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 (**REAVEN, 1988**). Cependant, tant que les cellules β 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**) : elle contribuerait au développement des complications cardio-vasculaires ; elle serait toxique par des réactions de glycation (**CERIELLO, 1999**) ; elle participerait à l'émergence du stress oxydatif (**VIRALLY et al., 2000**) et enfin, elle altérerait les fonctions endothéliales (**HALLER, 1997**).

2- LES MODIFICATIONS DU METABOLISME 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 (**HAYASHIBE et al., 2000 ;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**).

3- LES MODIFICATIONS DU METABOLISME 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 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**).

E- ÉVOLUTION DU DT2

L'évolution spontanée du diabète se fait vers l'apparition de complications à divers degrés de gravité. Dans le DT2 l'évolution vers des complications dégénératives souvent avec insuffisances multiviscérales est plus lente que dans le type 1 (**CARIP, 2004**).

F- LES COMPLICATIONS DU DT2

Les complications du diabète peuvent être classées en deux grandes catégories : les complications aiguës ou métaboliques et les complications chroniques ou dégénératives.

1- LES COMPLICATIONS AIGUES METABOLIQUES : elles regroupent :

- L'acidose du diabétique
- Le coma hyperosmolaire
- L'acidose lactique
- L'hypoglycémie

2- LES COMPLICATIONS CHRONIQUES DEGENERATIVES

- La microangiopathie : regroupe la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et la neuropathie diabétique.
- La macroangiopathie : regroupe l'atteinte coronaire, les accidents vasculaires cérébraux et l'arthrite des membres inférieurs.

G- LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2

Une des principales informations de l'étude UKPDS est la démonstration du rôle délétère de l'hyperglycémie et du bénéfice des traitements hypoglycémisants : l'amélioration de l'équilibre glycémique permet de réduire le risque de survenue de la microangiopathie. Ces données justifient le dépistage et la correction précoces des anomalies de la glycorégulation, dans le but d'éviter la microangiopathie et l'évolution vers l'insulino-requérance. La correction des facteurs de risque cardiovasculaires amendables représente l'autre volet essentiel de traitement du DT2. Un contrôle tensionnel apporte un bénéfice important à la fois pour prévenir et stabiliser la microangiopathie et la macroangiopathie. Le contrôle des anomalies lipidiques et l'arrêt du tabac jouent un rôle dans la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire des diabétiques de type 2 (**HALIMI et al., 2006**).

1- LE REGIME DIETETIQUE

De nombreux auteurs ont montré que 80 % des DT2 ont une surcharge pondérale avec prédominance de l'obésité viscérale (**HALIMI, 2003**).

La première démarche, dans ce traitement du DT2, repose sur une prise en charge nutritionnelle adaptée, progressive et négociée, afin d'obtenir la meilleure adhérence du patient à ses nouvelles habitudes alimentaires. Et dans la plupart des cas, cette prise en charge nutritionnelle est basée sur une restriction calorique.

De nombreuses études ont montré que la diminution de l'apport calorique augmentait la sensibilité à l'insuline. Donc, s'il y a surcharge pondérale, même légère, surtout si cette surcharge est de type androïde, une perte de poids devra être envisagée. De nombreux auteurs préconisent une perte de poids modérée, cependant, il faut une perte de poids \geq à 5 % du poids initial pour obtenir une baisse significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) (**ZIEGLER et QUILLIOT, 2000**).

2- L'ACTIVITE PHYSIQUE

La littérature fait état des nombreux effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le diabétique de type 2 : amélioration de l'insulinosécrétion et des glycémies à jeun (**BUSCH-BRAFIN et PINGET, 2001**) et effet protecteur vis-à-vis du risque vasculaire (**BRUN et al., 1997**). Dans le diabète avéré, la pratique régulière d'un exercice physique apporte également des bénéfices, tant en termes de contrôle métabolique, qu'en termes de complications et de pathologies associées (**FEDOU et al., 2002**).

3- LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU DT2

En 2005, le marché mondial du diabète était d'environ 28 milliards de dollars, dont les deux tiers concernaient les médicaments. En 2011 ces derniers pèseront à eux seuls entre 21 et 25 milliards de dollars. Non seulement le nombre de patients diabétiques augmente considérablement, mais lorsqu'ils utilisent des monothérapies, ces patients doivent en général passer à des multithérapies au bout de trois ans. Cela explique pourquoi il existe une demande croissante. Il faut savoir que le diabète représente entre 5 et 10 % des budgets de santé des pays développés (REVEST *et al.*, 2006).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par des mesures hygiéno-diététiques (MHD), qui doivent être poursuivies à toutes les étapes. L'HbA1C, qui reflète l'équilibre des trois derniers mois, est le paramètre de référence. L'objectif sera fixé pour chaque patient par rapport à son espérance de vie et au contexte psychosocial (BUSCH-BRAFIN et PINGET, 2001 ; VIOLETT *et al.*, 2007).

Le recours aux antidiabétiques oraux (ADO) a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie donc quand l'HbA1c dépasse les 6 %. Les différentes étapes de traitement, définies dans les recommandations Afssaps/HAS (HALIMI *et al.*, 2006) pour le diabète découvert à un stade précoce, sont rappelées dans le **tableau III**.

TABLEAU III : Etapes thérapeutiques dans la prise en charge du DT2

Etapes thérapeutiques	Traitements
ETAPE 1 Mesures hygiéno-dietetiques (MHD)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction des graisses alimentaires, des sucres raffinés et de l'alcool - Intervention d'un diététicien et éducation si nécessaire - Activité physique : 3h par semaine au moins
ETAPE 2 Monothérapie initiale + MHD hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque	<ul style="list-style-type: none"> - metformine en 1^{ère} intention : seuil de prescription 6% - IAG : si metformine mal tolérée ou contre-indiquée et hyperglycémie post-prandiale -seuil de prescription 6% - Insulinosécreteurs : si hyperglycémie plus marquée et patient à risque d'hypoglycémie plus faible- seuil de prescription 6,5%
ETAPE 3 Bithérapie + MHD hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque	<ul style="list-style-type: none"> - metformine + insulinosécreteurs en 1^{ère} intention : hyperglycémie plus marquée et patient à risque hypoglycémique plus faible - metformine + glitazone : si obésité androïde mais moindre recul pour le rapport bénéfice/risque - Insulinosécreteurs + glitazone si tolérance ou contre-indication de la metformine - Metformine + IAG - Insulinosécreteurs + IAG : si glycémie post-prandiale élevée mais moindre efficacité
ETAPE 4 HbA1C > 7% malgré bithérapie et MHD	<p>Trithérapie : metformine + insulinosécreteurs + glitazone Ou Insuline + metformine +/- autres ADO sauf glitazone</p>
Etape 5 HbA1C > 8% malgré trithérapie et MHD	<p>Insulinothérapie + metformine +/- autres ADO sauf glitazone</p>

IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases

ADO : antidiabétiques oraux

Plusieurs classes de médicaments sont ainsi utilisées dans le traitement du DT2 : Les biguanides, les IAG (acarbose, miglitol), les insulinosécréteurs (sulfonurées, glinides), les TZD. Nous détaillerons seulement ceux utilisés également dans le traitement du pré-diabète (voir traitement du SMIR).

a- Les biguanides : La metformine

La metformine diminue l'absorption intestinale du glucose, diminue la production hépatique de glucose et augmente la réceptivité tissulaire à l'insuline (**CARIP, 2004**). Il s'agit de l'agent de premier choix pour tous les patients diabétiques de type 2 obèses. Cette recommandation s'appuie sur les résultats de l'étude UKPDS (**UKPDS, 1998**), laquelle démontre que le sous-groupe de patients obèses traités avec la metformine ont connu une diminution significative du risque d'événements et de mortalités cardiovasculaires par rapport aux patients sous insuline ou sulfonylurée, et ce, avec une plus petite prise pondérale, un faible coût et un risque hypoglycémique minime (**LONG, 2003**).

b- Les thiazolidinediones (TZD)

Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones agissent efficacement sur le diabète en diminuant la glycémie et augmentant la sensibilité à l'insuline (**DURAN-SANDOVAL et al., 2003**). Plusieurs explications théoriques suggèrent que le traitement par TZD du diabète de type 2 pourrait offrir un avantage dans le maintien de la fonction cellulaire β . Les TZD, réduisent les taux d'AGL chez les DT2 (**REAVEN, 2001**). De plus, les adipocytes produits en réponse aux TZD sont plus petits, et donc plus sensibles à l'action de l'insuline (**KAHN et al., 2000**). D'ailleurs, les TZD semblent réprimer l'expression du gène du TNF α dans le tissu adipeux (**GUERRE-MILLO, 2004**). Ils inhibent très significativement l'expression et la sécrétion de résistine et augmentent l'expression de l'adiponectine (**MAEDA et al., 2001 ; MAEDA, 2001 ; COMBS et al., 2003 ; GAILLARD, 2003 ; KADOWAKI et al., 2006**).

c- L'Insulinothérapie

Le diabétique de type 2, a une sécrétion d'insuline augmentée en raison de sa faible efficacité au niveau périphérique, et en conséquence, les capacités sécrétoires du pancréas s'épuisent au terme d'une quinzaine d'années : il devient très difficile de maintenir la glycémie à un niveau acceptable. La solution qui s'impose alors, est le recours inévitable à l'insulinothérapie (**PAPOZ, 2001**). Tous les essais ont montré que le contrôle glycémique était meilleur sous insulinothérapie combinée, soit à des sulfamides, soit à de la metformine. La mise à l'insuline doit se faire dans le cadre d'une éducation convenable. Les objectifs glycémiques (glycémie à jeun et HbA1c) doivent être régulièrement réévalués et l'insulinothérapie adaptée selon les objectifs et la tolérance : prise de poids, épisodes hypoglycémiques (**CHARBONNEL et al., 2001**).

H- GENETIQUE DU DT2

La plupart des diabètes de type 2 sont vraisemblablement secondaires à des troubles polygéniques (**HALIMI, 2003**). Des études ont indiqué que la prédisposition héréditaire est importante dans le DT2 : lorsque l'un des parents est diabétique, le risque pour les enfants est de 30 %, lorsque les deux parents sont diabétiques, le risque est d'environ 50 %. La prédisposition génétique favoriserait l'insulinorésistance musculaire, la répartition androïde des graisses, et possiblement une défaillance en partie programmée de la cellule bêta insulinosécrétrice (**DURON et al., 2006**).

Il semble selon les observations de plusieurs travaux que le DT2 apparaisse au sein de familles dans lesquelles certains traits génétiques, bénéfiques pour la survie dans des conditions difficiles (nourriture réduite, milieu physique hostile, etc) ont été peu à peu "sélectionnés" comme des caractéristiques avantageuses. Les sujets portant ces caractères résistent à la dénutrition, peuvent réaliser par exemple, des exercices éreintants sans souffrir d'hypoglycémie. Par contre, ces personnes "programmées pour la survie en conditions hostiles", vont, si elles vivent à l'Occidentale, c'est à dire en mangeant trop et en ne bougeant pas assez, évoluer très lentement vers le DT2.

On commence donc à bien comprendre qu'il n'y a pas "un gène prédisposant au diabète de type 2". Il y a au contraire une vaste palette de modifications génétiques qui peuvent, en se combinant, favoriser cette prédisposition à la survie en conditions hostiles et au diabète en conditions de confort et d'abondance (**FEDOU et al., 2002**).

De nombreux gènes candidats ont été étudiés, et ceci afin d'identifier le ou les gènes majeurs de susceptibilité au diabète de type 2 "commun". Ces études ont d'abord concerné des gènes tels celui codant pour IRS1, le gène de la glycogène synthétase musculaire, la *Fatty Acid Binding Protein 2* (FABP2) ou encore le gène codant le récepteur β_3 adrénergique. Ces études d'ailleurs, ont mis en évidence soit une association avec le DT2, mais non validée dans d'autres populations, soit une association avec des traits phénotypiques reliés au diabète de type 2, mais non confirmée dans des cohortes familiales.

En revanche, les études de criblage du génome et la mise en évidence récente d'une association entre le DT2 et le gène codant la calpaïne 10 (dont le gène est situé au niveau du *locus* de *NIDDM1*) sont plus probantes. Ainsi, un polymorphisme du gène codant la calpaïne 10 (UCSNP-43 substitution d'une guanine par une adénosine au niveau de l'intron 3 du gène de la calpaïne 10) a été mis en évidence chez des Mexicano- Américains et des sujets finlandais appartenant à la *Botnia study* (**HORIKAWA et al., 2000**). Cette découverte met en avant une nouvelle voie qui peut contribuer au développement du DT2. La calpaïne 10 est une protéase non lysosomiale exprimée dans de nombreux tissus et notamment les muscles, le foie et le pancréas. **BAIER et al. (2000)** ont étudié cette mutation chez 720 Indiens Pima et n'ont pas mis en évidence d'association forte entre le DT2 et cette mutation. En revanche, les individus qui présentaient la mutation à l'état homozygote présentaient une glycémie à jeun plus élevée et une sensibilité périphérique à l'insuline plus faible que ceux qui ne présentaient pas le polymorphisme. Toutefois, les auteurs de cette étude, concluent que le polymorphisme du gène de la calpaïne 10 est probablement un gène de prédisposition au DT2, mais dont l'influence chez les Indiens Pima est faible.

Dernièrement, **VIONNET et al. (2000)** ont publié une étude de criblage du génome chez des centaines d'individus appartenant à des familles de diabétiques. Une association entre un nouveau *locus* de susceptibilité au niveau du chromosome 3q27 et un diabète ou une intolérance au glucose a été mise en évidence dans un sous-groupe de patients atteints d'un diabète dont l'âge lors du diagnostic était inférieur à 45 ans.

Cette étude a, également, confirmé une association entre le diabète et un *locus* situé au niveau du chromosome 1q. Cette association entre le diabète de type 2 et le *locus* 1q21-q24 semble représenter une région d'intérêt marquée notamment du fait de sa reproductibilité dans plusieurs populations (**PINGET et al., 2002**).

Les travaux concluent majoritairement sur le fait que la présence de facteurs génétiques est nécessaire pour créer la susceptibilité génétique à développer une maladie comme le DT2, cependant dans la majorité des cas les anomalies génétiques agissent comme agent de susceptibilité et fragilisent la cellule β face à des agressions notamment métaboliques.

III- LE SYNDROME MÉTABOLIQUE D'INSULINORÉSISTANCE

A – HISTORIQUE

Il y a environ 250 ans, bien avant la description du syndrome métabolique d'insulinorésistance (SMIR), 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^{ème} 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' (**CREPALDI et MAGGI, 2006**).

B- DEFINITIONS DU SMIR

Le syndrome métabolique continue de faire l'objet de multiples débats et controverses, cela est principalement dû à ses multiples définitions (**BAUDUCEAU et al., 2007 ; GUIZE, 2007 ; MOEBUS et al., 2007, BALKAU et al., 2007**). En effet, l'OMS (1998,1999), l'EGIR (1999), la NCEP ATP III (2001), l'ACE (2002), l>IDF (2005), l'AHA/NHBLI (2004, 2005) sont les principaux organismes de santé qui se sont succédés dans la définition du SMIR (**tableau IV**).

Ainsi le SMIR a été nommé tour à tour 'Syndrome plurimétabolique', 'syndrome X', 'quatuor mortel', 'syndrome de l'insulinorésistance', 'syndrome dysmétabolique' puis finalement simplement 'syndrome métabolique' (**CREPALDI et MAGGI, 2006 ; MOEBUS et al., 2007**). Toutefois, dans toutes ces définitions, l'insulinorésistance reste le trouble majeur du syndrome métabolique et est incriminée dans la genèse du DT2 des affections cardiovasculaires et même à d'autres pathologies, tel que le syndrome polykystique ovarien (**VOLEK, 2005**).

Tableau IV: Les différentes définitions du syndrome métabolique d'insulinorésistance

OMS 1999	EGIR 1999	NCEP ATP III 2001
1- <u>Diabète</u> ou <u>intolérance au glucose</u> ou <u>insulinorésistance</u> avec deux autres critères suivants :	1- <u>Résistance à l'insuline</u> ou <u>hyperinsulinémie</u> (sujet diabétique exclu) et deux des critères suivants :	3 des critères suivants : 1- <u>Glycémie</u> à jeun > 6,1 mmol/l (1,10g/l)
2- <u>Microalbuminurie</u> Clairance de l'Albumine urinaire >20 µg/min Et /ou Albumine / Créatinine ≥ 30 mg/g	2- <u>Glycémie</u> à jeun > 6,1mmol/l (1,10g/l)	2- <u>Hypertriglyceridemie</u> TG >1,7 mmol/l (1,50g/l)
3- <u>Dyslipidémie</u> - Triglycérides > 1,7mmol/l (1,50g/l) <i>et/ou</i> - HDL < 0,9mmol/l (0,35g/l) H < 1 mmol/l (0,39g/l) F	3- <u>Dyslipidemie</u> - TG > 2mmol/l (1,80g/l) <i>et/ou</i> - HDL < 1 mmol/l (0.40 g/l) <i>et/ou</i> - traitement medical	3- <u>Taux d'HDL</u> diminué <1,04mmol/l (0.40 g/l) H <1,29mmol/l (0.50 g/l) F
4- <u>Hypertension artérielle</u> - Pression artérielle >140/90mmHg <i>et/ou</i> - traitement médical	4- <u>Hypertension artérielle</u> - Pression artérielle >140/90 mmHg <i>et/ou</i> - traitement médical	4- <u>Hypertension artérielle</u> - Pression artérielle >130/85 mmHg
5- <u>Obésité</u> - IMC > 30Kg/m ² <i>et/ou</i> - RTH > 0,90 H > 0,85 F	5- <u>Obésité abdominale</u> TT> 94cm H > 80cm F	5- <u>Obésité abdominale</u> TT> 102 cm H > 88cm F
IDF (2005)	AHA/NHBLI (2005)	
1- <u>Obésité abdominale</u> > 94 cm H > 80cm F Plus deux critères :	3 des critères suivants : 1- <u>Glycémie</u> à jeun > 6,1 mmol/l (1,10g/l)	
2- <u>Glycémie</u> >1g/l	2- <u>Hypertriglyceridemie</u> TG >1,7 mmol/l (1,50g/l) <i>et/ou</i> traitement médical	
3- <u>TG</u> > 1,70 mmol/l (1,50g/l)	3- <u>Taux d'HDL</u> diminué <1,04mmol/l (0.40 g/l) H <1,29mmol/l (0.50 g/l) F	
4- <u>HDL</u> < 1,29 mmol/l (0,50 g/l) H < 1,04mmol/l (0,40 g/l) F	4- <u>Hypertension artérielle</u> - Pression artérielle >130/85 mmHg <i>et/ou</i> - traitement médical	
5- <u>Hypertension artérielle</u> Pression artérielle ≥ 130/ 85 mmHg	5- <u>Obésité abdominale</u> TT> 102 cm H > 88cm F	

TG : triglycérides ; HTA : hypertension arterielle ; TT : tour de taille ;H :homme ;F :femme

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 métabolique, mais diffèrent sur les seuils et sur certains critères (HAFFNER *et al.*, 1990 ; BALKAU et CHARLES 1999 ; LEMIEUX *et al.*, 2000 ; FORD *et al.*, 2002 ; HILDRUM *et al.*, 2007). Nous les résumons comme suit :

1- La définition OMS (1999)

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 (voir tableau IV).

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).

2- La définition EGIR (1999)

Les critères de l'EGIR (*European Group for the Study of Insulin Resistance*) comprennent uniquement les sujets non diabétiques. Ces derniers ont un SMIR, s'ils présentent un hyperinsulinisme à jeun associé à deux autres facteurs (tableau IV). L'EGIR se base essentiellement sur le tour de taille et l'hypertriglycéridémie (dont le seuil est plus élevé par rapport à celui de l'OMS) pour identifier le SMIR (BALKAU et CHARLES, 1999 , BALKAU *et al.*, 2007).

3- 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. 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).

Il est très important de souligner que pour la NCEP-ATPIII, le critère tour de taille est ethniquement dépendant (BALKAU *et al.*, 2007).

Tableau V : Limites du tour de taille selon la NCEP-ATP III

Ethnie	TT homme	TT femme
Américain du nord	< 102 cm	< 88cm
Européen	< 94 cm	< 80cm
Asiatique du sud	< 90 cm	< 80cm
Chinois	< 90 cm	< 80 cm
Japonais	< 85 cm	< 90 cm
Américain du centre et du sud	Même recommandation que le sujet asiatique du sud	Même recommandation que le sujet asiatique du sud
Africain -Sud Sahara	Même recommandation que l'Européen	Même recommandation que l'Européen
Méditerranéen et Arabe	Même recommandation que l'Européen	Même recommandation que l'Européen

4- La définition AHA/NHBLI (2005)

La définition **AHA/ NHBLI** (*American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute*) est dérivée de celle de NCEP ATP III 2001 (**GRUNDY et al., 2005**). Les modifications apportées en 2005 ont très discrètement abaissées, les seuils de la circonférence abdominale (car ils étaient strictement > 102cm chez les hommes et >88cm chez les femmes), le seuil de glycémie a été abaissé à 1g/l (il été de 1,10g/l), enfin les sujets traités pour dyslipidemies et pour HTA ont été inclus (**GUIZE, 2007**).

5- La définition IDF (2005)

La définition de l'IDF (*International Diabetes Federation*) est la plus récente, celle-ci met l'accent sur l'obésité abdominale (**ALBERTI et al., 2005**). Cette définition modifie fondamentalement les associations minimales requises pour définir le syndrome puisqu' elle impose la présence de l'obésité abdominale dont les seuils sont abaissés (par rapport à NCEP ATP III), ainsi que ceux de la glycémie et enfin elle inclut les patients diabétiques et traités (**GUIZE, 2007**).

C – ÉPIDEMIOLOGIE DU SMIR

La prévalence du SMIR dépend de plusieurs paramètres : sa définition, l'année de l'étude, l'âge et le sexe de la population, ce qui ne facilite pas les analyses entre pays et entre continents (**CAMERON et al., 2004 ; ECKEL et al.,2005**). En constante augmentation, elle pose un problème majeur de santé publique et représente un fardeau socio-économique pour les systèmes de santé. Fortement dépendante de l'âge de la population étudiée, elle risque également de progresser avec l'allongement de l'espérance de vie (**JUNQUERO et RIVAL, 2005**).

Aux Etats-Unis, le syndrome métabolique concerne globalement 30 % de la population (**JUNQUERO et RIVAL, 2005**). 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,2003 ; HU et al.,2004**).

En Afrique, la prévalence est importante selon plusieurs études sur des personnes non diabétiques, 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**).

D- LES MARQUEURS DU SMIR

Le SMIR 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 SMIR sont principalement : l'insulinorésistance, l'obésité principalement abdominale (voir l'obésité), les dyslipidémies et l'HTA.

1- L'INSULINORESISTANCE

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 SMIR, 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**).

a- Résistance au niveau cellulaire

Dans la cellule, la résistance à l'insuline peut toucher chacune des étapes (**SCHEEN et al., 1996 ; COMBETTE-SOUVERAIN et al., 1998 ; 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**).

- **Étape 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**).

- **Étape récepteur** : Il a été décrit, dans de rares cas (acanthosis nigricans, lépréchaunisme), 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 (**COMBETTE-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 HOTAMISLIGIL ,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**).

b- 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**).

b-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 β 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 β 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'Intralipidet et d'héparine pour maintenir la concentration plasmatique en AGL élevée , à la 6^{ème} heure, l'insulinosécrétion en réponse au glucose était augmentée. Elle était diminuée à la 24^{ème} heure de maintien de concentration plasmatique élevée en AGL (PAOLISSO et al., 1995).

b-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 (McCain 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 ZHOU, 1999 ; RASK-MADSEN et al., 2005).Ce concept peut être étendu au muscle et au foie (GIRARD, 2000).

Mis à part leurs effets métaboliques, les AGL sont capables de modifier l'expression de gènes codant pour des enzymes intracellulaires. Ces effets s'effectuent via des récepteurs nucléaires appelés PPARS .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, *peroxysome proliferator response elements*) (GIRARD, 2000 ; STIENSTRA et al., 2006). 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).

b-3- Résistance au niveau de l'organisme

Dans certains cas pathologiques d'autres tissus, autre que le tissu adipeux, peuvent accumuler des triglycérides. Cette stéatose altérerait leur fonction :

- **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 $\mu\text{g}/\text{flot}$. 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 ; POITOUT et al., 2006**).

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^*). 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 ; HA et LEE, 2000 ; BONNEFONT-ROUSSELOT, 2002 ; EVANS et al., 2003 ; CERIELLO, 2003 ; MARITIM et al., 2003**), ce qui a été également expliqué par d'autres auteurs (**GIRARD,2000 ;ROLO et PALMEIRA, 2006**).

- **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 (**BJÖRNTORP, 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.

- **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 (voir régulation de la glycémie).

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 (**WIRNSPERGER, 1994 ; 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).

- **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).

c- Insulinorésistance : cas des sujets métaboliquement obèses et de poids normal

Il est décrit dans la littérature, dès 1981, l'existence de sujets « métaboliquement obèses et de poids normal » ou MONW (*metabolically obese normal weight*) (RUDERMAN *et al.*, 1981;1982).

Ces sujets, malgré un IMC normal présentent des anomalies métaboliques dont une hyperinsulinémie et/ou une insulinorésistance associés ou non à d'autres troubles. Ces personnes présentent donc un certain nombre des marqueurs du SMIR sans pour autant être dépistés à cause de leur poids corporel faussement rassurant (BECK *et al.*, 2008). Ils sont donc autant exposés au risque de DT2 que de maladies cardiovasculaires.

En 1998, Ruderman et son équipe ont analysé de façon détaillée les facteurs potentiellement liés à la résistance à l'insuline chez les individus de poids normal et, afin d'identifier ces sujets, ils ont proposé une grille comportant 22 critères et un système de score pondéré (**figure 7**) ainsi, une relation est suggérée entre le score obtenu et la prévalence de la résistance à l'insuline : les sujets sans surpoids (IMC < 27) mais dont le score est supérieur ou égal à 7 sont considérés comme MONW. Cependant, cette grille n'est toujours pas incorporée dans la pratique clinique.

	Points
Présence de maladies associées ou anormalités biochimiques	
Hyperglycémie :	
Diabète de type II	4
Tolérance au glucose altérée	4
Diabète gestationnel	3
Glycémie à jeun altérée (6,1-7,0 mg/dL)	2
Hypertriglycémie à jeun :	
Triglycérides > 1,7 mmol/L / HDL - C < 0,9 mmol/L	3
Triglycérides > 1,7 mmol/L	2
Triglycérides > 1,1 – 1,7 mmol/L	1
Hypertension artérielle :	
Pression artérielle > 140/90 mmHg	2
Pression artérielle 125 - 140/85 - 90 mmHg	1
Ovaires polycystiques	4
Maladies cardiovasculaires prématurées (avant 60 ans)	3
Acide urique (> 8 mg/dL)	2
Histoire familiale (parenté au premier degré) :	
Diabète de type II ou tolérance au glucose altérée	3
Hypertension artérielle (avant 60 ans)	2
Hypertriglycémie	3
Maladies cardiovasculaires prématurées (avant 60 ans)	2
Présence de facteurs prédisposants :	
Petit poids à la naissance (< 2,5 kg)	2
Sédentarité (< 90 min exercice aérobie/sem)	2
Surpoids ou adiposité centrale (maximum de 4 points)	
Gain de poids : > 4, 8 ou 12 kg après 18 ans (femmes), 21 ans (hommes)	1-3
IMC : 23 – 25, 25 – 27 kg/m ²	1, 2
Tour de taille (cm) :	
71 – 76 > 76 (femmes)	1, 2
86 – 91 > 91 (hommes)	1, 2
Groupe ethnique à risque	1-3

Figure 7: Grille et échelle de notation suggérée en 1998 par Ruderman et *al.* pour l'identification des sujets métaboliquement obèses de poids normal (*MONW*).

Les données qui sont disponibles dans la littérature sur les sujets *MONW*, bien qu'elles soient très fragmentaires, confirment que l'intuition de Ruderman et son équipe était fondée et que parmi les sujets dont l'IMC est inférieur à 25 ou 27, un pourcentage non négligeable (de 5 à 45 % selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique ainsi que selon les critères retenus pour les identifier) présente un profil métabolique altéré (**CONUS et al., 2006**).

Des données extraites de l'étude Framingham sont venues, par ailleurs, conforter l'existence de ces sujets. Cette étude montre, pour la première fois, vu son importance, que par rapport aux sujets dont l'IMC est < 25 mais sans anomalie métabolique, les sujets *MONW* ont quatre à cinq fois plus de risques de développer un diabète de type II sur une période de sept ans, et deux à trois fois plus de risques de présenter des problèmes cardiovasculaires sur une période de 11 ans (**CONUS et al., 2006**).

2- LES DYSLIPIDEMIES

L'insulinorésistance s'associe à des anomalies précoces du métabolisme lipidique alors que la glycémie demeure encore normale. Tout comme celles décrites pour le DT2, les

anomalies observées sont : une augmentation des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol (VERGES, 2001, BASTARD et al., 2001) ainsi qu'une élévation de la concentration plasmatique des VLDL et IDL et la présence de LDL petites et denses (BONNET et LAVILLE, 2005).

a- Dyslipidémie à LDL-cholesterol

Au cours de l'insulinorésistance, des anomalies qualitatives des LDL sont observées (BASTARD et al., 2001). Ces anomalies expliquent au moins en partie l'augmentation du risque cardiovasculaire associé au SMIR. Les particules de LDL petites et denses sont plus facilement oxydées et sont considérées comme particulièrement athérogènes (BONNET et LAVILLE, 2005).

b- Dyslipidémie à HDL-cholesterol

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 SMIR porte plus particulièrement sur la fraction HDL2, fraction la plus riche en cholestérol (BASTARD, 2001 ; VERGES, 2001 ; SEMENKOVICH, 2006).

c- Dyslipidémie à triglycérides

Comme décrit précédemment (voir insulinorésistance 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'insulinorésistance et apparaît précédée par une hypertriglycéridémie postprandiale (GUERCI et al., 2000).

3- L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Depuis longtemps, les observations cliniques et expérimentales ont démontré que les élévations de la pression artérielle (PA) induisaient un risque d'atteinte cérébrale,

d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, de cécité par oedème papillaire, et d'insuffisance coronarienne (MARRE *et al.*, 2001).

L'hypertension artérielle (HTA) est un des principaux composants du SMIR (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 toute les différentes définitions du SMIR (GRUNDY *et al.*, 2004), ce qui souligne le fait qu'elle soit l'un de ces principaux composants.

L'élévation de la pression artérielle est fortement corrélée à l'obésité abdominale et à l'insulinorésistance, Ferrannini apporta la plus éclatante démonstration d'une relation entre pression artérielle et insulino-sensibilité lorsqu'il a mis en évidence, à l'aide de la technique du clamp euglycémique hyperinsulinique, chez des sujets non diabétiques non obèses, que la sensibilité à l'insuline était réduite chez les sujets hypertendus par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (FERRANNINI *et al.*, 1987, 1997 ; MARRE *et al.*, 2001).

L'hyperinsulinémie peut augmenter la pression artérielle par plusieurs mécanismes (BARON *et al.*, 1994 ; BASTARD *et al.*, 2001): l'insuline stimulerait l'activité nerveuse sympathique ; l'insuline induirait une augmentation de la réabsorption tubulaire distale du sodium, l'hyperinsulinémie diminue la synthèse du NO ce qui abaisse fortement la relaxation endothéliale et favorise l'augmentation de la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire (SAKKINEN *et al.*, 2000), enfin, certaines expérimentations ont révélé que l'insuline jouerait un rôle de facteur de croissance en stimulant la croissance des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Tous ces mécanismes participeraient à divers degrés d'importance à l'émergence de l'HTA en présence d'une insulinorésistance.

E- SYNDROME METABOLIQUE ET PATHOLOGIES HUMAINES

Il est bien établi que le SMIR induit l'émergence de pathologie tels que le DT2 et les pathologies cardiovasculaires, hormis celles-ci, il est maintenant prouvé qu'il participerait aussi dans la genèse d'autres états pathologiques.

1- LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

Les sujets non diabétiques présentant à la fois une insulinorésistance et un hyperinsulinisme compensateur sont particulièrement exposés à développer des complications cardiovasculaires ; pour exemple, l'obésité abdominale multiplie par 20 le risque de maladie coronarienne (REAVEN, 2001 ; HU *et al.*, 2004 ; INGELSSON *et al.*, 2009).

Plusieurs études telles l'étude Framingham ont mis en évidence que la présence du SMIR augmentait significativement le risque cardiovasculaire quelque soit le sexe (ISOMAA *et al.*, 2001 ; LAKKA *et al.*, 2002 ; HU *et al.*, 2004 ; BONNET *et al.*, 2005).

2- LES ANOMALIES DE LA FIBRINOLYSE

Le système fibrinolytique est un processus physiologique de régulation anti-thrombotique, il permet la destruction du caillot de fibrine dès qu'il a cessé d'être utile à l'hémostase. Ce caillot insoluble est ainsi transformé en produits de dégradation de la fibrine, solubles, qui sont éliminés dans la circulation. L'hypofibrinolyse, qui est considérée comme un facteur de risque pour le développement des maladies cardiovasculaires, est la conséquence d'une augmentation des concentrations circulantes d'un inhibiteur de la fibrinolyse, le PAI-1 (BASTARD, 2001). Or, comme vu précédemment (voir sécrétions du tissu adipeux) les

concentrations du PAI-1 sont augmentées en cas d'insuliorésistance (ALESSI et al., 1997,2000) ce qui explique les anomalies de la fibrinolyse souvent associées au SMIR.

3- LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie fréquente chez la femme pré-ménopausée (DUNAIF, 1997 ; VIGOUROUX et CAPEAU, 2002). La principale anomalie est l'absence de sélection du follicule dominant, ce qui entraîne l'accumulation de petits follicules, une anovulation et une hyperandrogénie (CHRISTIN-MAITRE, 2005).

Ce syndrome est souvent accompagné d'une insulino-résistance et d'une hyperinsulinémie (WILCOX, 2005). Les causes de l'insulino-résistance sont mal connues, cependant, des anomalies du récepteur de l'insuline et de ses voies de transduction ont été évoquées (DUNAIF, 1997). Plusieurs études mettent en évidence l'augmentation du risque cardiovasculaire et de survenue d'un diabète chez les femmes souffrant d'un SOPK, ces risques sont hautement corrélés à l'insulino-résistance et à l'hyperinsulinisme (MATHER et al.,2000 ; CHRISTIN-MAITRE,2005).

4- L'APNÉE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL

L'apnée obstructive du sommeil se définit par une respiration difficile pendant le sommeil, ronflement et interruptions momentanées de la respiration (LUGARESI et al., 1983 ; CREPALDI et MAGGI, 2006).

Des études ont montré que l'apnée du sommeil peut être une des manifestations du SMIR (COUGHLIN et al., 2004 ; REAVEN,2004), en effet la prédominance d'une adiposité viscérale et l'insulino-résistance qui l'accompagne semblent être les principaux facteurs induisant cette obstruction (KOSTOGLU-ATHANASSIOU et ATHANASSIOU, 2008).

5- CANCERS

L'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie qui l'accompagne semblent être impliqués dans les étiologies de certains cancers, tel celui du colon, de l'endomètre, probablement aussi dans celui du pancréas et du rein (CALLE et al., 2004) ainsi que dans celui du sein (REAVEN,2004). Des études épidémiologiques à grande échelle montrent bien que le SMIR, de part ses marqueurs, représente un facteur de risque accru de développement de certains types de cancers (COWEY et HARDY, 2006). Plusieurs mécanismes sont incriminés, les taux excessifs d'insuline circulants génèrent des ROS, augmentent la production de certains facteurs et hormones (IGF, adipokines, oestrogènes) et créent un déséquilibre dans les systèmes endocriniens et d'oxydo-réduction ainsi que le dérèglement de la balance énergétique ; ceux-ci intervenant dans l'angiogénèse, la prolifération cellulaire, la migration et dans l'inhibition de l'apoptose, leurs modifications peuvent être inductives de cancers (KAAKS, 1996 ; COWEY et HARDY, 2006).

F- SMIR ET GÉNÉTIQUE

Au cours des siècles derniers, ponctués par des guerres et des périodes de famines, les gènes humains ont progressivement évolué pour permettre aux organismes de survivre à ces conditions difficiles, ils constituent ce qu'on appelle « le génotype économe ». Ceux sont ces gènes que nous avons reçu en héritage, même si le mode de vie actuel est très différent, nous

avons donc adopté un style de vie pour lequel nous ne sommes pas programmés (**JUNIEN et al., 2005 ; ORHO-MELANDER, 2006**). Il est en effet démontré que notre organisme est programmé pour une activité physique régulière et une alimentation pauvre en calories (**ORHO-MELANDER, 2006**). S'ajoutent à cela des altérations épigénétiques au cours du développement fœtal et post-natal (**JUNIEN et al., 2005**). Ce choc entre gènes ancestraux et effets de la modernisation entraîne l'épidémie mondiale du SMIR ; celui-ci aurait donc plusieurs causes complexes, qui impliquent des interactions métaboliques, hormonales, génétiques et comportementales (**LIN et al., 2005**).

1- IDENTIFICATION DES GENES IMPLIQUES DANS LE SMIR

Des études de cohortes réalisées sur des jumeaux, des études de ségrégation familiale et d'hérédité appuient clairement la thèse de la base génétique pour le syndrome métabolique et ses composants (**LIN et al., 2005**) , cela serait expliqué par l'existence de facteurs génétiques dits de « susceptibilité ». Il existe donc une influence génétique sous-jacente dans les composants du SMIR et aussi dans leur association, pour exemple le HDL cholestérol affiche le plus haut taux d'hérédité estimé de 50 % à 60%, alors que la pression artérielle affiche le plus bas estimé de 6% à 18% (**LIN et al., 2005**).

Il faut savoir que l'étude du risque génétique de développement d'un SMIR est très difficile. En effet les méthodes utilisées pour identifier les gènes responsables d'une maladie héréditaire rare ne peuvent être applicables dans la recherche de syndromes ou de maladies complexes comme le SMIR et le diabète (**GROOP et ORHO-MELANDER, 2001**) ; c'est pour cela que la réalisation d'études d'association au niveau du génome, avec au moins 500 000 polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) couvrant l'ensemble du génome humain, qui a été rendu possible il n'y a que quelques années, pourraient, dans un avenir proche, permettre d'évaluer avec plus de précisions le nombre de gènes impliqués.

Un polymorphisme nucléotidique simple (SNP) est une variation de la séquence d'ADN qui se produit lorsque un seul nucléotide (A,T,C ou G) de la séquence génomique est altéré. Pour qu'une variation soit considérée comme un SNP, elle doit se produire chez au moins 1 % de la population. Les chercheurs estiment que certains SNP pourraient prédisposer certaines personnes à une condition ou influencer leur réaction à un médicament. Etant donné que les SNP ne changent pas beaucoup d'une génération à une autre, ils peuvent être suivis relativement facilement dans le cadre d'études sur la population (**DI RIENZO et HUDSON, 2005**).

D'autres études se sont penchées sur l'identification de gènes intervenant dans l'obésité commune et plus particulièrement les gènes des signaux de l'adiposité (**CANCELLO et al., 2004**). Elles ont conduit à l'identification d'associations entre phénotype de l'obésité et des variants génétiques (SNP) localisés dans les gènes codants pour les signaux d'adiposité telle que la leptine (**CLEMENT et al., 2002**). Il a aussi été montré qu'une surexpression d'enzymes clés dans le métabolisme glucidique, la PEPCK et la G6phosphatase, induisent une insulino-résistance *in vivo* et une perturbation de l'homéostasie glucidique et lipidique (**POSTIC et al., 2004**).

Tout ceci, reflète le large éventail de scénarios d'évolution qui est à la base du risque génétique de développer le SMIR (**DI RIENZO et HUDSON, 2005**).

2- IMPLICATION DES GENES DANS LA REPARTITION GRAISSEUSE

Il existe aussi des pistes permettant d'incriminer les déterminants génétiques dans la régulation de la répartition du tissu adipeux (**BASTARD et al., 2001**). Ainsi, ils interviendraient dans la différenciation, la sensibilité hormonale principalement à l'insuline, les réponses métaboliques, l'apoptose ou encore dans la sécrétion de certaines molécules par l'adipocyte (**MONTAGUE et O'RAHILLY, 2000**). L'impact d'un déterminisme génétique repose sur des observations familiales dont celles montrant que le poids d'enfants adoptés est davantage en relation avec celui des parents biologiques qu'avec celui des parents adoptifs (**BUYSSCHAERT, 2001**).

3- IMPLICATION DES GENES DANS LA SENSIBILITE A L'INSULINE

Des études, familiales et sur des paires de jumeaux, ont montré que la sensibilité à l'insuline est en partie, déterminée génétiquement (**CARMELLI et al., 1994**). Par ailleurs, chez des descendants de parents diabétiques de type 2, une résistance à l'action de l'insuline a pu être mise en évidence avant l'apparition de perturbations de l'environnement métabolique (**DeFRONZO, 1997**).

Ces anomalies peuvent survenir par le biais de changement dans la séquence, le taux d'expression ou la fonction de chacune des nombreuses protéines impliquées dans le réseau intracellulaire de l'action de l'insuline (**COMBETTES-SOUVERAIN et ISSAD, 1998 ; KAHN, 1999**).

G- SMIR ET HYGIÈNE DE VIE

Le rôle de l'environnement sur l'apparition du SMIR 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**).

1- L'ALIMENTATION

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

2- LE TABAC

L'exposition au tabac est un facteur souvent retrouvé chez les sujets présentant un SMIR (**GESLAIN-BIQUEZ et al.,2003 ; 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**).

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**).

4- LA SEDENTARITE

La sédentarité constitue à elle seule un facteur de risque important dans la genèse de l'obésité qui est un des principaux marqueurs du SMIR.

H- TRAITEMENT DU SMIR

Il faut rappeler que le SMIR 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 SMIR (**LEFEBVRE et SCHEEN, 1995**).

Afin de prévenir les manifestations du SMIR, 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**).

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 SMIR (**PREUSS *et al.*, 2002**). Ceci via l'amélioration de l'insulinosensibilité et la réduction des effets néfastes du stress oxydatif.

2- L'ACTIVITE PHYSIQUE

Le SMIR 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**).

3- LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Au-delà des interventions hygiéno-diététiques, qui restent les plus efficaces en terme d'amélioration des effets délétères des marqueurs du SMIR (**TORJESSEN *et al.*, 1997 ; ERIKSSON *et al.*, 1997 ; BAUDUCEAU *et al.*, 2007**), la plupart des traitements actuels sont focalisés sur un seul facteur de risque, et ne satisfont pas réellement le besoin médical : à ce jour aucun traitement ne cible directement le SMIR. En effet, certaines classes d'antidiabétiques, d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs ont prouvé leur efficacité en prévention secondaire, mais chacune dans son indication respective (**JUNQUEROT *et al.*, 2005**). Ainsi, par exemple, pour lutter contre l'insulinorésistance deux classes de familles médicamenteuses sont utilisées : les biguanides dont le chef de file est la metformine et les TZD (**ILLOUZ *et al.*, 2006**). Pour l'obésité, ceux sont des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (sibutramine) et des inhibiteurs de l'absorption des graisses (orlistat) qui sont utilisés mais leurs effets secondaires les rendent difficiles à prescrire à grande échelle.

Pour que le SMIR puisse être une indication thérapeutique spécifique, il faudrait identifier ses mécanismes physiopathologiques, harmoniser sa définition, démontrer l'efficacité clinique de certaines molécules et, probablement, développer de nouvelles entités dotées d'un mécanisme d'action multimodale (**JUNQUEROT *et al.*, 2005**). Quelques nouvelles approches sont évoquées, qui pourraient constituer une avancée décisive parallèlement à certains résultats positifs obtenus dans les études *Field* et *Proactive* relatives à l'utilisation de modulateurs PPAR.

I- CONTEXTE CLINIQUE

A- LES SUJETS DE L'ÉTUDE

Dans notre étude nous avons inclus 100 sujets non diabétiques, d'apparence saine (aucune pathologie connue), et 10 sujets sains classés en témoins.

A-1- GROUPE DES NON DIABÉTIQUES APPARENTÉS AU PREMIER DEGRÉ A UN OU PLUSIEURS DIABÉTIQUES

Ce groupe est formé de 73 sujets apparentés directement (au premier degré) avec un ou plusieurs diabétiques de type 2, il se subdivise en deux sous-groupes :

A-1-a- LE GROUPE SMAD

Ce groupe est formé de 43 sujets (23 femmes et 20 hommes) présentant un syndrome métabolique d'insulinorésistance (selon les critères de l'OMS, 1999).

A-1-b- LE GROUPE SSMAD

Ce groupe est formé 30 sujets (17 femmes et 13 hommes) ne présentant pas de syndrome métabolique d'insulinorésistance selon les mêmes critères.

A-2- GROUPE DES NON DIABÉTIQUES PRÉSENTANT UN SMIR NON APPARENTÉS A DES DIABÉTIQUES

Ce groupe est formé 27 sujets (20 femmes et 07 hommes) non apparentés à des diabétiques de type 2 (aucun antécédent familial de DT2) présentant un syndrome métabolique d'insulinorésistance (selon les critères de l'OMS, 1999),

Chez les 100 sujets de l'étude aucune maladie chronique n'était reconnue, tous présentaient un bon état de santé général. Leurs âges variaient entre 19 et 65 ans.

A-3- GROUPE DES TÉMOINS SAINS

Dix volontaires sains ont été recrutés comme sujets témoins (5 femmes et 5 hommes), leur état de *bonne santé* a été confirmé par les résultats des différents bilans sériques.

B- RECRUTEMENT DES SUJETS DE L'ÉTUDE

Le recrutement des sujets s'est déroulé toute la semaine sur une période de 03 mois à partir de la consultation de diabétologie du Pr OUDJIT et au niveau du service lui-même, nous recrutons directement les descendants des ces patients diabétiques (venus en consultation ou hospitalisés). En ce qui concerne les sujets de l'étude non apparentés aux diabétiques, ils ont été recrutés au niveau du personnel hospitalier ainsi que dans les familles des diabétiques (belles-filles, gendres, etc).

Les sujets de l'étude étaient tous volontaires, les critères d'inclusion étaient le lien de parenté direct avec un ou plusieurs diabétiques (tous sont des descendants directs de diabétiques type

2) pour les 73 sujets apparentés ; l'obésité et la non apparentée à des diabétiques pour les 27 sujets non apparentés.

II-MESURES ANTHROPOMETRIQUES

Les mesures anthropométriques ont concerné la mesure du poids corporel sur un pèse-personne, le tour de taille et le tour de hanche à l'aide d'un mètre-ruban couturière et la taille sur toise.

Le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est compris dans cette étude. Son calcul a été établi selon la formule de QUETELET: $IMC = \text{Poids (kg)}/\text{Taille (m}^2\text{)}$.

Le calcul du rapport tour de taille sur tour de hanches (RTH) nous renseigne sur la distribution du tissu adipeux et donc sur le type d'obésité androïde ou gynoïde. C'est d'ailleurs un des critères d'identification du SMIR selon la définition de l'OMS. Selon celle-ci un RTH > 0,85 chez la femme ou > 0,90 chez l'homme désigne une obésité androïde.

III- MESURES HEMODYNAMIQUES

Cette étude a fait l'objet d'un cycle tensionnel et de la mesure de la fréquence cardiaque. Ce cycle représente la mesure de la pression artérielle systolique et diastolique. La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été relevées au tensiomètre (sphygmomanomètre).

IV- LES ANALYSES BIOLOGIQUES

Pour les besoins de l'étude différents paramètres métaboliques et hormonaux ont été dosés.

A- CONDITIONS DE DEROULEMENT DE L'ETUDE

En hôpital de jour, les sujets se présentent, au niveau du service de diabétologie de l'HCA, le matin entre 7h30 et 8 h, à jeun. Ils sont pris en charge par le staff de l'équipe de recherche concerné par l'étude (biologiste, infirmiers, médecin).

Afin de minimiser les effets du stress, les sujets prennent place dans une salle d'attente confortable réservée pour l'étude, ils se reposent pendant au moins une demi-heure avant que l'étude ne démarre. Préalablement, tous les sujets de l'étude ont été mis au courant du but de cette recherche et ils ont largement collaboré.

L'étude débute en général à partir de 8h30. A ce moment, un prélèvement de sang est effectué à jeun. Les sujets prennent, alors, 250 ml d'une solution glucosée à 30% (75 g de glucose), deux heures après, le dosage de la glycémie est effectué grâce à un auto-analyseur sur prélèvement sanguin capillaire.

Le test d'HGPO est un test dynamique de diagnostic du diabète "douteux" utilisé quand la glycémie à jeun est comprise entre 1,10 et 1,25 g/l, c'est à dire à la limite de la tolérance au glucose. Dans le cas de notre étude, les test d'HGPO a été utilisé même si le sujet présentait une glycémie à jeun normale, comprise entre 0,70 et 0,99 g/l. Notre objectif est de dépister

une intolérance au glucose primitive et très précoce, en rapport avec lien familial au diabète de type 2.

Les valeurs de la glycémie au t120 et leur signification sont notées dans le **tableau VI**.

TABLEAU VI : Les normes de l'HGPO

	Glycémie (G) au temps 120mn
Normal	$G < 1,4 \text{ g/l}$
Anomalie de la tolérance au glucose	$1,4 < G < 2 \text{ g/l}$
Diabète	$G \geq 2 \text{ g/l}$

Pendant ces deux heures, les différentes mesures anthropométriques et hémodynamiques sont prises. Le questionnaire est alors rempli avec chaque sujet.

L'ensemble des sujets a bénéficié d'un bilan biologique sérique. Nous avons évalué différents paramètres biochimiques et hormonaux que nous avons regroupés en statuts : **statut de la glycorégulation** (cycle glycémique, fructosamine, Insuline, Peptide-C), **statut lipido-athérogène** (triglycérides, cholestérol total, HDLc, LDLc), **statut de la fonction hépatique** (transaminases, γ -GT, bilirubine directe, bilirubine totale), **statut de la fonction rénale** (créatinine, urée, acide urique, protéines totales), **statut ionique** (calcium, phosphore). Le **statut de l'insulinorésistance** a été évalué par le Modèle HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). Le **statut hormonal** (ACTH, GH, TSH, FT4, et cortisol).

B- CONDITIONS DE PRELEVEMENT

Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez des sujets à jeun depuis 12 heures, au niveau du service de diabétologie. Le sang a été prélevé sous garrot au niveau du pli du coude à l'aide d'un système « *vacutaner* ». Les tubes sont immédiatement acheminés vers les laboratoires (Biochimie et médecine nucléaire) où le sang prélevé est centrifugé en moyenne à 2500 tours/min pendant 15 minutes. Le sérum est alors prélevé, si le dosage n'est pas effectué dans les heures qui suivent il est conservé à -20°C .

La nature des tubes à prélèvements diffère selon le dosage du paramètre à analyser : des tubes avec anticoagulant (EDTA) ; ou sans, appelés aussi « *tube sec* » et des tubes gélosés.

- *tube* avec anticoagulant (EDTA) pour l'ACTH ;

- *tube gélosé* pour les paramètres sériques suivants : glucose, triglycérides, cholestérol total et ses fractions : HDL et LDL, urée, créatinine, acide urique, transaminase (ASAT), γ -GT, bilirubine, calcium, phosphore et fructosamine.

- *tube sec* (sur sérum) pour l'insuline, le peptide-C, la TSH, la FT4 et la GH.

V- METHODES D'ANALYSES

Différentes méthodes sont utilisées :

A - PARAMETRES BIOCHIMIQUES

- **Le glucose, les lipides** (triglycérides, cholestérol total, les lipoprotéines LDL, HDL), les paramètres métaboliques des **fonctions rénales et hépatiques**, ont été dosés par spectrophotométrie (Automates COBAS 6000 et INTEGRA 400)

Les normes du laboratoire de biochimie sont les suivantes :

Tableau VII : Normes du laboratoire de biochimie de l'HCA (Pr. KACIMI)

Paramètres	Normes utilisées	Equivalent g/l
Glucose à jeûn	3.61- 6.11 mM/l	0.65 – 1.09 g/l
Urée	2.83 - 8.83 mM/l	0.16 – 0.53 g/l
Créatinine	44 -124 µM/l	4.92 - 14 mg/l
Protéines totales	60.0 - 84.0 g/l	inchangé
Bilirubine Totale	3.4 - 24.0 µM/l	1.989 - 14 mg/l
Bilirubine directe	0.00 – 6.84 µM/l	0.00 - 4 mg/l
Acide urique	179 - 417 µM/l	30 - 70 mg/l
Cholestérol	3.23 – 5.43 mM/l	1.25 – 2.14 g/l
HDL-c	0.500 - 1.560 mM/l	1.29 - 4.03 g/l
LDL-c	1.00 – 4.00 mM/l	0.39 – 1.54 g/l
Triglycérides	0.34 – 2.26 mM/l	0.29 – 1.97 g/l
TGO	5 – 50 U/l	inchangé
GGT	8.0 – 43.0 U/l	inchangé
Fructosamine	0.190 – 0.310 mM/l	inchangé

UI : unité internationale

- **la fructosamine**, est un marqueur du contrôle glycémique au même titre que l'HbA1C, elle permet une estimation des moyennes de glycémie des quinze jours précédents le prélèvement. Son dosage est effectué via une évaluation de la glycation des protéines à durée de vie courte comme l'albumine (**GUILLERMIN SPAHR, 2004**). La fructosamine se formant comme suit :

Glucose+ albumine → aldimine (base de Schiff labile) → fructosamine (1-amino-1 desoxy-fructose)

La fructosamine est déterminée par méthode colorimétrique selon la technique de **FLUCKIGER et al. (1982)**.

B- PARAMETRES HORMONAUX

Tous les dosages hormonaux reposent sur des techniques immunoradiologiques. La radioactivité est mesurée à l'aide d'un scintillateur gamma réglé sur la mesure de l'iode 125. Il est à noter que des échantillons de contrôle sont utilisés dans chaque série de dosage pour s'assurer de la qualité des résultats obtenus. Ces échantillons contrôles sont traités de la même façon que les prélèvements à doser.

1- L'INSULINE

Ce dosage est effectué par méthode radioimmunologique à l'aide d'une trousse INSULIN-CT MP Biomédicals.

a- **Principe** : Le principe du dosage repose sur la compétition entre l'insuline marquée à l'iode 125 et l'insuline contenue dans les standards ou les échantillons à mesurer, vis-à-vis d'un nombre donné et limité de sites anti-corps anti-insuliniques fixés sur la phase solide (tubes revêtus). A la fin de la période d'incubation, l'excès de traceur est aisément éliminé par une étape d'aspiration. La quantité d'insuline marquée liée à l'anticorps est inversement proportionnelle à la quantité d'insuline non marquée présente dans l'essai.

b- **Réactifs** : Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 100 tubes :

- tubes revêtus : contenant du sérum anti-insuline de porc fixé au fond du tube
- I-Insuline (lyophilisé) : Insuline porcine marquée à l'iode 125, tampon phosphate, albumine bovine et azote de sodium.
- Standards 0 : Tampon, EDTA, albumine bovine et conservateur.
- 6 Standards : Insuline porcine, tampon, EDTA, albumine bovine et conservateur.
- 2 Contrôles : Insuline, tampon, EDTA, albumine bovine et conservateur.
- Solution tampon : tampon, sérum de cheval et azote de sodium.

c- **Protocole** : Tous les réactifs doivent être amenés à température ambiante (18-25°) au moins 30 minutes avant leur utilisation. La distribution des réactifs dans les tubes revêtus s'effectue également à température ambiante. Le dosage nécessite les groupes de tubes suivants :

- Groupe standard T pour la détermination de l'activité totale.
- Groupes standard pour l'établissement de la courbe d'étalonnage.
- Groupe témoin pour les contrôles.
- Groupe des échantillons à doser.

Le protocole comprend les étapes suivantes :

- Distribution de 100 µl de standards, de contrôle ou d'échantillons dans les tubes revêtus correspondants.
- Addition de 900 µl d'insuline marquée à l'iode 125 pré-diluée dans tous les tubes.
- Mélange du contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex.
- Incubation de 18 h à 18-25° après recouvrement des tubes avec film plastique (parafilm)
- Elimination de la solution par aspiration (sauf tubes T).
- Addition de 4 ml d'eau distillée (sauf les tubes T).
- Aspiration de la solution (sauf tube T).
- Mesure de la radioactivité liée aux tubes revêtus grâce au scintillateur gamma.

d- **Valeurs attendues** : Les valeurs obtenues nous ont permis à la fois de mesurer l'insulinémie à jeun pour chaque sujet mais également de calculer le degré d'insulinorésistance grâce à la formule du *HOMA* : $\text{insuline (mU/l)} \times \text{glycémie (mmole/l)} / 22,5$.

Les valeurs normales d'insuline à jeun : 4,3 à 19,9 µUI/ml.

Les valeurs normales du *HOMA* : 1, à 2,6

2- LE PEPTIDE C

a- **Principe** : Le dosage est effectué grâce à une trousse IRMA-C-PEP Technogenetics, il repose sur le principe « sandwich » sur phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre deux sites antigéniques différents du peptide C. Le premier est fixé sur la phase solide (tube revêtu), le second marqué à l'iode 125 est utilisé comme traceur. Les molécules du peptide C présents dans les standards ou les échantillons à tester sont prises en « sandwich » entre les deux anticorps. L'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage, il ne reste donc plus sur le tube revêtu que le complexe anticorps fixé/antigène/anticorps marqué. La radioactivité liée au tube est proportionnelle à la quantité du peptide initialement présente dans l'essai.

b- **Réactifs** : Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 100 tubes :

- Tubes revêtus : contenant un anti-corps monoclonal anti-peptide C fixé au fond du tube
- Anti-peptide C I125: Anticorps monoclonal anti-peptide C marqué à l'iode 125, tampon, azoture de sodium, protéines bovine, colorant rouge.
- Standards 0 (lyophilisé) : Sérum bovin et azoture de sodium.
- 6 Standards (lyophilisé) : Sérum bovin, peptide C humain, azoture de sodium.
- 2 Contrôles (lyophilisé): Sérum humain , peptide C humain et azoture de sodium.
- Solution de lavage : solution concentrée. Tampon, tween 20 et azoture de sodium

c- **Protocole** : Les mêmes conditions que celle du dosage de l'insuline doivent être réunies (température ambiante et groupes de tubes).

Le protocole comprend les étapes suivantes :

- Distribution de 50 µl de standards, de contrôle ou d'échantillons dans les tubes revêtus correspondants.
- Addition de 100 µl d'insuline marquée à l'iode 125 pré-diluée dans tous les tubes.
- Mélange du contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex.
- Incubation de 2 h à 18-25° sous agitation (250-300 rpm)
- Elimination de la solution par aspiration (sauf tubes T).
- Addition de 1 ml de la solution de lavage (sauf les tubes T).
- Elimination de la solution par aspiration (sauf tubes T).
- Addition de 1 ml de la solution de lavage (sauf les tubes T).
- Elimination de la solution par aspiration (sauf tubes T).
- Mesure de la radioactivité liée aux tubes revêtus grâce au scintillateur gamma.

d- **Valeurs attendues** : Les normes sont de 0.35 à 1.17 nmol/ml

3- L'ACTH

a- **Principe** : Le dosage de l'hormone corticotrope est effectué par méthode radioimmunologique avec une trousse ELSA-ACTH Cisbio . Il s'effectue sur plasma prélevé sur EDTA, il est indispensable d'utiliser des tubes en plastique ou en verre silicone autrement l'ACTH se fixe dans le tube. Les échantillons sont immédiatement centrifugés à froid. Le dosage repose sur le principe de la technique « sandwich » sur phase solide (comme décrite pour le peptide C). Les molécules à tester d'ACTH présentes dans les échantillons seront donc

prises en « sandwich » entre les deux anticorps. La radioactivité liée à l'ELSA, mesurée grâce au scintillateur gamma, est alors proportionnelle à la quantité d'ACTH initialement présente dans l'échantillon.

b- **Réactifs** : Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 96 tubes :

- ELSA : Anticorps monoclonaux anti-ACTH fixés sur l'ELSA immobilisée au fond du tube
- Anti-ACTH I125: Anticorps monoclonal anti-ACTH marqué à l'iode 125, tampon, albumine bovine, azoture de sodium, immunoglobulines d'animaux non immunisés, colorant rouge.
- 6 Standards (lyophilisés): Sérum de veau et ACTH 1-39 humaine synthétique.
- Contrôle (lyophilisé) : ACTH 1-39 humaine et sérum de veau.
- Diluant (lyophilisé) : plasma humain normal.
- Tween 20 : solution concentrée à diluer.

c- **Protocole** : Les mêmes conditions que celle du dosage de l'insuline doivent être réunies (température ambiante et groupes de tubes).

Le protocole comprend les étapes suivantes :

- Distribution de 200 µl de standards, de contrôle ou d'échantillons dans les tubes ELSA correspondants.
- Addition de 100 µl d'anti-ACTH marqué dans tous les tubes ELSA.
- Mélange du contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex.
- Incubation de 20 h à 18-25°
- Elimination de la solution par aspiration (sauf tubes T).
- Addition de 3 ml de la solution de lavage (sauf les tubes T).
- Elimination de la solution par aspiration (sauf tubes T).
- Addition de 3 ml de la solution de lavage (sauf les tubes T).
- Elimination de la solution par aspiration (sauf tubes T).
- Mesure de la radioactivité liée à l'ELSA grâce au scintillateur gamma.

d- **Valeurs attendues** : Valeurs normales : <60pg/ml

4- **LE CORTISOL**

a- **Principe** : Le dosage du cortisol est réalisé par méthode radioimmunologique grâce à une trousse CORT-CT2. Le dosage repose sur le principe de la compétition entre le cortisol marqué et le cortisol contenu dans les standards ou les échantillons à mesurer, vis-à-vis d'un nombre donné et limité de sites anticorps anti-cortisol fixés sur la phase solide (tubes revêtus). A la fin de la période d'incubation, l'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage. La quantité de cortisol marqué lié à l'anticorps est inversement proportionnelle à la quantité de cortisol non marqué présent dans l'essai.

b- **Réactifs** : Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 100 tubes :

- Tubes revêtus : Anticorps polyclonal de lapin anti-cortisol fixé au fond du tube.
- Cortisol I125: cortisol marqué à l'iode 125, tampon tris, thimerosol, NaN₃ et colorant rouge.
- 6 Standards (lyophilisés): Sérum humain, azoture de sodium et kathon.

c- **Protocole** : Les mêmes conditions que celle du dosage de l'insuline doivent être réunies (température ambiante et groupes de tubes).

Le protocole comprend les étapes suivantes :

- Distribution de 20 µl de standards pré-dilués, de contrôle ou d'échantillons dans les tubes correspondants.
- Addition de 500 µl d'anti-cortisol marqué dans tous les tubes y compris les T .
- Mélange du contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex.
- Incubation de 2 h à 37° après recouvrement par parafilm
- Elimination de la solution par retournement et tapotement des tubes retournés sur du papier absorbant (sauf tubes T).
- Addition de 1 ml d'eau distillée (sauf les tubes T) et agitation manuelle.
- Elimination de la solution par retournement et tapotement des tubes retournés sur du papier absorbant (sauf tubes T).
- Mesure de la radioactivité liée à l'ELSA grâce au scintillateur gamma.

d- **valeurs attendues** : Valeurs normales : De 8h à 10h : *154 à 638 nmol/l*

5- LA TSH

a- **Principe** : Le dosage de la thyrotrophine est réalisé par méthode radioimmunologique grâce à une trousse RIA-gnost hTSH Cisbio. Le dosage repose sur le principe du test « sandwich » à une étape. Au cours de ce test, il se forme un complexe entre l'anticorps anti-TSH (monoclonal, souris) fixé sur la paroi du tube, la TSH contenue dans l'échantillon et l'anticorps anti-hTSH marqué à l'iode 125. Une fois la réaction effectuée, la partie libre du traceur est éliminée par décantation (ou aspiration) et rinçage. La fraction de traceur spécifiquement fixée sur les tubes revêtus d'anticorps est mesurée à l'aide du compteur gamma.

b- **Réactifs** : Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 100 tubes :

- Tubes revêtus : contenant un anti-corps monoclonal anti-TSH de souris.
- Anti-TSH I125: Anticorps monoclonal anti-TSH marqué a l'iode 125, tampon, azoture de sodium, albumine bovine.
- 7 Standards : Sérum humain, albumine bovine, azoture de sodium.
- 2 Contrôles : Sérum humain, albumine bovine et azoture de sodium.
- réactifs de lavage

c- **Protocole** : Les mêmes conditions que celle du dosage de l'insuline doivent être réunies (température ambiante et groupes de tubes).

Le protocole comprend les étapes suivantes :

- Distribution de 200 µl de standards, de contrôle ou d'échantillons dans les tubes correspondants.
- Addition de 100 µl d'anti-TSH marqué dans tous les tubes.
- Agitation du contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex pendant 2h.
- Addition de 1 ml de tampon de lavage dans chaque tube.
- Elimination par aspiration ou décantation.
- Rinçage avec 1 ml d'eau distillée.
- Mesure de la radioactivité des tubes grâce au scintillateur gamma.

d- Valeurs attendues : Les valeurs normales sont de 0.1 à 4 µUI/l

6- LA FT4

a- **Principe :** La trousse RIA-gnost FT4 Cisbio permet de doser la T4 libre au moyen de tubes revêtus d'anticorps et selon une technique en deux étapes. L'échantillon de sérum est tout d'abord incubé avec un anticorps polyclonal lié à la phase solide, puis éliminer par décantation. Au cours de la deuxième étape, après incubation avec le traceur pour FT4, la fraction non liée est décantée et mesurée. Pendant l'incubation du sérum, il se fore des équilibres entre la T4 et les protéines de liaisons naturelles ainsi qu'un équilibre avec l'anticorps. La décantation de l'échantillon avant l'addition du sérum avant addition du traceur, permet d'éviter que les protéines de liaisons naturelles comme la thyrobinding protein (TBP T4) ou encore l'albumine influencent la réaction du traceur. La structure de ce dernier a été modifiée de sorte que, en comparaison avec la T4, il présente une immuno-réactivité plus élevée vis-à-vis de l'anticorps (traceur réactif). On obtient ainsi une évolution optimale de la courbe, d'une grande précision, et ce en présence d'une faible concentration de l'anti-corps lié à la phase solide. La faible quantité d'anti-corps permet de mesurer la FT4 pratiquement sans modifier la constante d'équilibre.

b- **Réactifs :** Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 100 tubes :

- Solution tampon de traceur FT4 marqué à l'iode 125.
- 7 Standards : sérum humain et azoture de sodium.
- 1 Contrôle : sérum humain et azoture de sodium.
- tampon d'incubation.

c- **Protocole :** Les mêmes conditions que celle du dosage de l'insuline doivent être réunies (température ambiante et groupes de tubes).

Le protocole comprend les étapes suivantes :

- Distribution de 100 µl de standards, de contrôle ou d'échantillons dans les tubes correspondants.
- Addition de 1000 µl de tampon d'incubation dans tous les tubes.
- Agitation du contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex pendant 30mn à une vitesse de 300 tr/min.
- Décantation puis élimination du reste du liquide adhérent au bord des tubes en tapotant sur papier absorbant ou par aspiration.
- Addition de 1000 µl de solution de traceur pour la FT4 marquée, dans chaque tube.

- Agitation pendant 1 h.
- Décantation en laissant les tubes retournés sur du papier absorbant pendant 2 à 5 minutes. Elimination du reste liquide adhérant au bord des tubes en tapotant sur papier absorbant ou par aspiration.
- Mesure de la radioactivité des tubes grâce au scintillateur gamma.

d- **Valeurs attendues** : Les valeurs normales : *6.35 à 18.9 pg/ml*

7- **LA GH**

a- Principe : Le dosage de l'hormone de croissance est effectué grâce à la trousse hGH-RIACT Cisbio. Celui-ci repose sur le principe de la technique « sandwich » sur phase solide. Ainsi à la fin des différentes étapes, il ne reste plus sur le tube revêtu que le complexe anticorps/antigène/anticorps marqué.

b- **Réactifs** : Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 100 tubes :

- Tubes revêtus : anticorps monoclonal anti-hcg fixé au fond du tube
- traceur : anticorps monoclonal anti-hcg fixé marqué à l'iode 125, tampon, albumine bovine, azoture de sodium, immunoglobulines de souris non immunisées.
- Standard 0 : sérum de veau.
- 7 Standards : hGH humaine hautement purifiée, sérum de veau.
- 1 Contrôle : hGH humaine hautement purifiée, sérum de veau.
- tween 20 : solution concentrée.

c- **Protocole** : Les mêmes conditions que celle du dosage de l'insuline doivent être réunies (température ambiante et groupes de tubes).

Le protocole comprend les étapes suivantes :

- Distribution de 50 µl de standards, de contrôle ou d'échantillons dans les groupes de tubes correspondants.
- Addition de 300 µl de traceur dans chaque tube.
- Incubation 2 heures à température ambiante (18-25°C) sous agitation (400 rpm).
- Lavage des tubes revêtus de la façon suivante :
 - Aspiration le plus complètement possible du contenu de chaque tube.
 - Addition de 3 ml de solution de lavage dans chaque tube, attendre 5 minutes et les vider à nouveau.
 - Renouvellement cette opération une autre fois.
- Aspiration finale qui doit être la plus complète possible afin de ne pas avoir de volume résiduel.
- Mesurer la radioactivité liée au tube revêtu à l'aide d'un scintillateur gamma.

d- **Valeurs attendues** : les valeurs normales sont de *0 à 11 mUI/l*

VI- ÉVALUATION DU RISQUE DE DEVELOPPER UN DT2

Pour la dernière partie de l'étude nous avons voulu évaluer le risque de développer un DT2 chez un certain nombre de nos sujets avant et après qu'ils aient bénéficié de recommandations hygiéno-diététiques. Pour cela nous avons utilisé le test du FINDRISK.

Ce test est souvent utilisé dans les grandes études épidémiologiques comme dans l'étude D.E.S.I.R (*data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome*) de l'équipe de **BALKAU et al. (2008)**. Il contient plusieurs items et selon le score il peut indiquer le niveau de risque de survenue d'un DT2 dans les 10 ans (voir annexe).

Au début des années 2000 une action de prévention du diabète initiée par l'université d'Helsinki et appelée D.E.Plan (*Diabetes in Europe- Prevention using lifestyle, Physical Activity and Nutritional intervention*), fut lancée. Elle réunissait 26 équipes de 16 pays différents. La première phase pour cette action était de pouvoir détecter les sujets présentant un risque accru de développer un DT2 dans les 10 ans. C'est ainsi qu'une équipe finlandaise grâce à l'étude DPS (*Diabetes Prevention Study*) a mis au point un questionnaire d'évaluation du risque de DT2 : le « findrisk » (**LINDSTRÖM et al., 2003**).

VII- L'ANALYSE STATISTIQUE

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (*Standard Error Means*). Le test t de Student est appliqué pour le calcul du degré de signification entre les valeurs moyennes. Les sujets sont comparés aux sujets témoins et entre-eux. La comparaison est faite grâce au logiciel *statistica 6*.

Le degré de significativité est mesuré selon le p sur la table :

p< 0,001.....	*** hautement significatif
p<0,01.....	** très significatif
p<0,05.....	* significatif
p>0,05.....	non significatif

CHAPITRE I : APPROCHE D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ LE SUJET ALGÉRIEN: Importance d'évaluer les marqueurs du syndrome métabolique d'insulino-résistance.

1- PREDISPOSITION AU DT2 : Facteur âge

Les sujets de l'étude sont des adultes dont l'âge varie, en moyenne, entre 25 et 45 ans, comparativement aux témoins, nos sujets sont relativement plus jeunes (**Tableau VIII**), l'âge des SSMAD étant le plus bas (**figure 8**).

TABLEAU VIII : Evaluation de l'âge des différents groupes de l'étude

Groupe	Age
T	42,5 ± 1,5
SMAD	36,25± 2,17
SSMAD	29,04±2,6
SMNA	40,82±4,14

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Metabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Dans notre étude, il ressort nettement que l'âge des sujets présentant un SMIR (groupes SMAD et SMNA) se situe dans la tranche d'âge de 35-45 ans. Le SMIR survient donc à un âge relativement jeune, cette observation est déjà décrite par plusieurs auteurs dans la littérature. En effet, ce phénomène d'apparition (de plus en plus fréquent chez les jeunes adultes 25-35 ans) de ce syndrome avec excès pondéral est particulièrement inquiétant (**VANHALA et al., 1998 ; JUNQUEROT et RIVAL,2005**), car il fait craindre à court ou à moyen terme une recrudescence de l'épidémie des maladies rattachées à cet état telles les pathologies cardio-vasculaires et ce, chez des sujets de plus en plus jeunes (**SCHEEN,2001**).

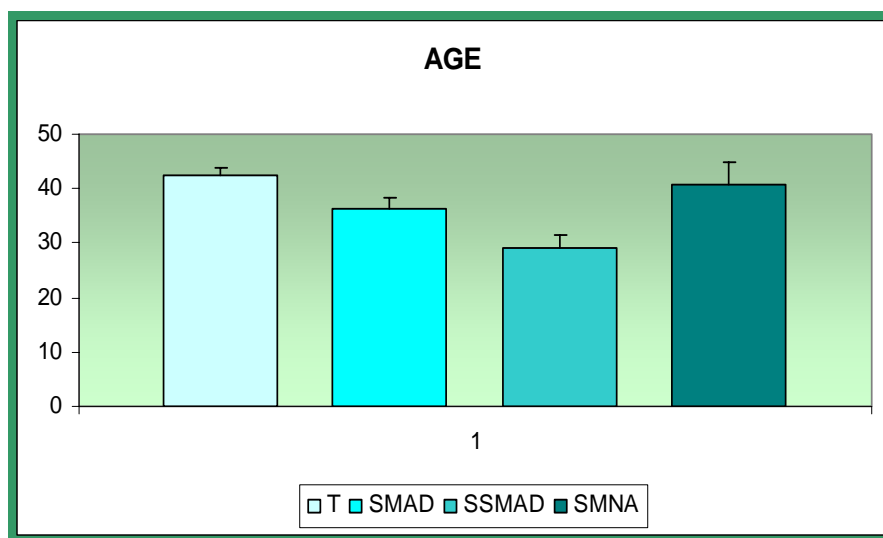


Figure 8 : Evaluation de l'âge des groupes de l'étude

2- Prédisposition au DT2 : facteur anthropométrique

L'évaluation du statut anthropométrique est faite grâce à l'IMC, le tour de taille et le rapport taille/hanche.

TABLEAU IX : Évaluation de l'IMC chez les différents groupes de l'étude

	Témoins	SMAD	SSMAD	SMNA
IMC (Kg/m²)	23.84±1.17	29.96±0.50	22.98±0.63	30.88±0.74

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. **IMC** : indice de masse corporelle

Si on examine les données de l'IMC observées chez nos différents groupes (**tableau IX**, **figure 9**), on note l'existence d'un excès pondéral à type d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) chez les SMAD et SMNA. En effet, nous observons une augmentation significative de l'IMC chez ces deux groupes Vs témoins, respectivement de 19 % et 23 % alors que les SSMAD restent normopondéraux.

- SMAD /SSMAD

La différence est hautement significative, les sujets SMAD souffrent d'obésité alors que les SSMAD ont un IMC normal (**figure 9**).

- SMAD / SMNA

Il n'existe pas de différence, les sujets de ces deux groupes présentent une obésité à degré égal (**figure 9**).

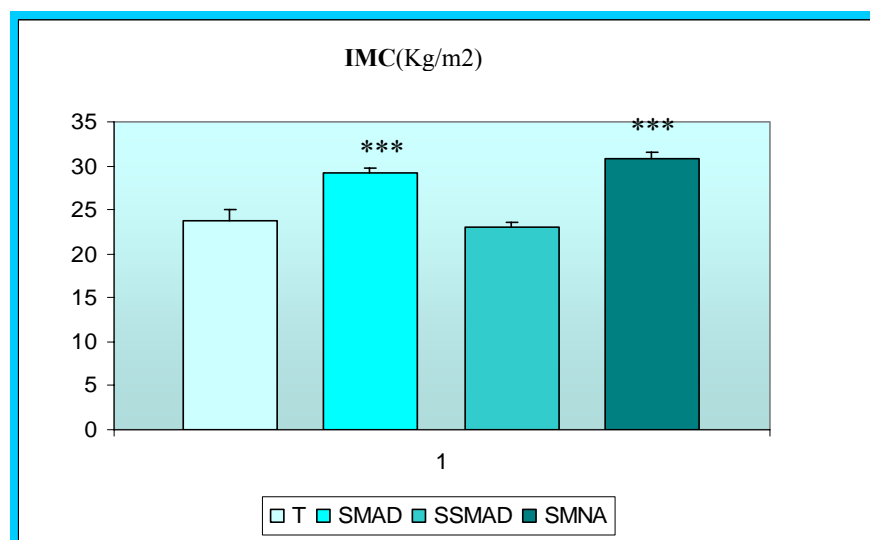


Figure 9 : Evaluation de L'IMC chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU X: Evaluation du tour de taille chez les différents groupes de l'étude

	T- F	T- H	SMAD-F	SMAD-H	SSMAD-F	SSMAD-H	SMNA-F	SMNA-H
TT (cm)	77.83± 4.93	89.08± 1	97.39± 1.36	97.25± 1.93	77.97± 2.14	81.30± 3.27	99.30± 2.17	101.57± 2.92

T: Témoin ; SMAD: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; SSMAD : Sans Syndrome métabolique Apparentés Directs SMNA: Syndrome Métabolique Non Apparentés.TT : tour de taille

TABLEAU XI : Evaluation du RTH chez les différents groupes de l'étude

	T- F	T- H	SMAD-F	SMAD-H	SSMAD-F	SSMAD-H	SMNA-F	SMNA-H
RTH	0.85± 0.03	0.90± 0.05	0.90± 0.01	0.93± 0.01	0.78± 0.01	0.80± 0.01	0.89± 0.02	0.96± 0.04

T: Témoin ; SMAD: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; SSMAD : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs SMNA: Syndrome Métabolique Non Apparentés.RTH : rapport tour de taille sur tour de hanches

Selon l'EGIR, la NCEP ATP III (sujet arabe et méditerranéen) et l'IDF, l'obésité abdominale se définit par un tour de taille supérieur à 80cm chez la femme et à 94 cm chez l'homme. En se basant sur cette définition, les femmes SMAD et SMNA présentent donc une obésité abdominale, comparativement aux femmes témoins, leur TT est augmenté respectivement de 20% et 22%, la différence est significative. Les femmes SSMAD conservent un TT normal par rapport aux femmes témoins et aux limites admises (**Tableau X et XI, figure 10 a**).

Chez les hommes, une observation quasi similaire est notée, mais à un moindre degré d'importance, en effet, les hommes SMAD et SMNA présentent une obésité abdominale si on se réfère à l'IDF et à l'EGIR, cependant comparativement aux hommes témoins l'élévation du TT est respectivement de 8% et 12%. Les hommes SSMAD quant à eux ne présentent pas de signes d'obésité viscérale.

Si on se rapporte au RTH, chez les femmes SMAD et SMNA une légère augmentation est observée Vs témoins (5% et 4% respectivement) alors que les F-SSMAD présentent le même rapport que les femmes témoins de l'étude (**tableau XI, figure 10b**).

Chez les hommes SMAD et SMNA la même observation est notée, le rapport n'est pas significativement élevé par rapport au hommes témoins (3% et 6% respectivement), les hommes SSMAD ont un rapport normal.

Cependant, il est à rappeler que selon l'OMS ce rapport est représentatif d'une obésité abdominale s'il est supérieur à 0,85 chez la femme et 0,90 chez l'homme. Ainsi, si on se réfère à cette définition les sujets SMAD et SMNA présentent une obésité abdominale avérée alors que ceux du groupe SSMAD n'en présentent pas.

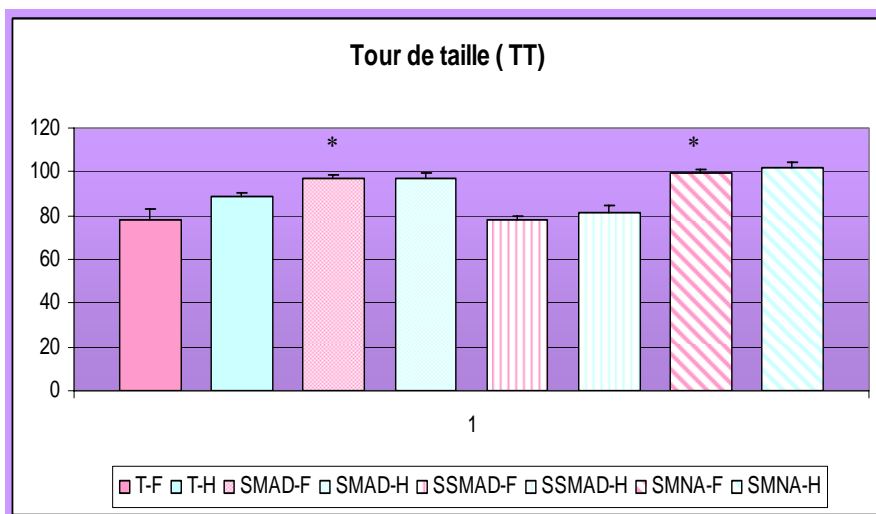


Figure 10 a : Evaluation du TT chez les différents groupes de l'étude

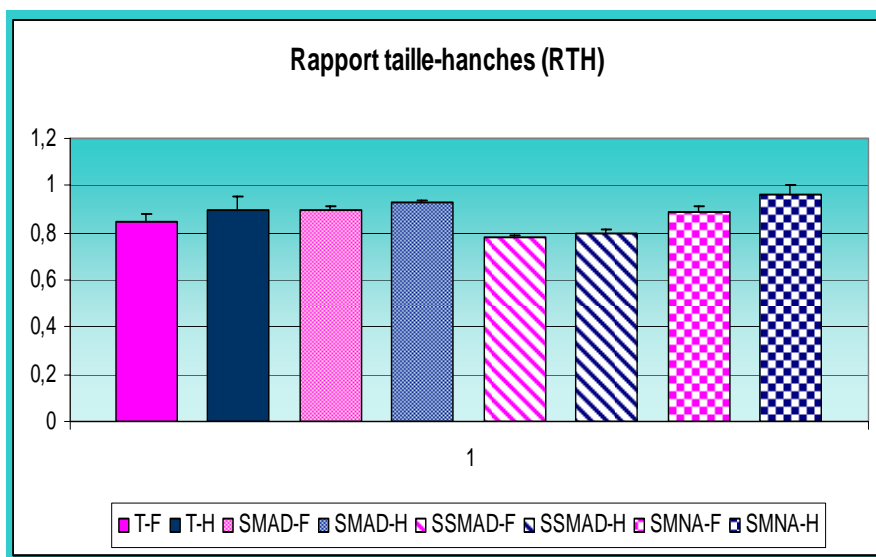


Figure 10b : Evaluation du RTH chez les différents groupes de l'étude

Nous arrivons donc à cette constatation : à savoir que les groupes SMAD et SMNA présentent une obésité à prédominance viscérale, et ce quelque soit le paramètre d'évaluation utilisé (IMC,TT et/ou RTH) ; nous observons également que la fréquence de cette obésité est plus élevée chez la femme ce qui concorde avec les résultats de plusieurs études telle : l'étude *Data from Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome* ou D.E.S.I.R (BALKAU et al., 2003).

Cependant, il est bien admis maintenant que l'IMC n'est pas le meilleur indicateur de l'obésité, il a été démontré que pour un poids égal, des obèses avec une distribution androïde de la graisse présentent un risque plus élevé de morbi-mortalité dû aux conséquences

métaboliques, que les sujets à distribution gynoïde (GAILLARD,2003 ;CREPALDI et MAGGI, 2006).

Le tour de taille reste donc le meilleur outil d'identification de l'obésité (SARAH et al.,2008).

D'après ces résultats, nous pouvons avancer l'idée que les sujets SMAD et SMNA présentent une insulino-résistance, en effet, il existe une excellente corrélation entre le TT et l'insulinémie (BAUDUCEAU,2005 ; TABATA et al.,2009). L'obésité viscérale est d'ailleurs considérée comme facteur clinique prédictif d'un DT2 (BRAY et al.,2008).

Il faut aussi noter que le tissu adipeux viscéral exprime un plus grand nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes que le tissu adipeux sous-cutané et l'expression du gène de la LPL en réponse aux glucocorticoïdes y est augmentée (FRIED et al., 1993) ; l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes entraîne une augmentation de l'expression de LPL et une inhibition de l'activité de la LHS ce qui favorise le stockage de lipides sous forme de triglycérides dans les adipocytes (YANG et al.,1993 ; SLAVIN et al.,1994 ; BASTARD et al.,2001 ; TOMLINSON et al.,2002), on peut donc aussi s'attendre à trouver un rehaussement des taux de TG ,chez nos sujets, corrélés au TT.

- SMAD / SSMAD

Que ce soit pour l'IMC, le TT ou le RTH la différence est hautement significative entre les deux groupes (figure 9 et 10 a,b).

- SMAD/SMNA

Pour les trois paramètres anthropométriques les différences inter-groupes ne sont pas significatives (figure 9 et 10 a,b).

3- Prédiposition au DT2 : facteur glycémique

3.1 - Glycémie à jeun et Fructosamine

Nous rappelons que la glycémie veineuse et la fructosamine sont mesurées après 12 heures de jeun (voir Patients et méthodes).

TABLEAU XII : Evaluation de la glycémie chez les différents groupes de l'étude

	Témoins	SMAD	SSMAD	SMNA
Glycémie (g/l)	0.86±0.03	0.96±0.02	0.87±0.001	0.94±0.02

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

TABLEAU XIII : Evaluation de la fructosamine chez les différents groupes de l'étude

	Témoins	SMAD	SSMAD	SMNA
Fructosamine (mmol/l)	0.18±0.00	0.23±0.00	0.22±0.00	0.23±0.00

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Metabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Tous nos sujets sont normoglycémiques par rapport aux normes et cela malgré l'excès pondéral observé chez les SMAD et SMNA (**tableau XII, figure 11a**). Cependant, la fructosamine est très significativement augmentée chez les trois groupes par rapport aux témoins respectivement de 22% , 18 % et 22% (**tableau XIII, figure 11b**) même si cette élévation reste modérée et dans les limites des normes ; rappelons que ce paramètre est une moyenne des glycémies des 15 jours précédant le prélèvement, on peut donc supposer que chez ces sujets , la glycémie reste normale grâce aux taux excessifs d'insuline circulante (comme nous allons le décrire ultérieurement des taux élevés de cette hormone ont été retrouvés chez nos sujets). Ces données semblent insinuer l'existence d'une perturbation de la glycémie encore à l'état insidieux (comme décrit généralement chez les sujets présentant un SMIR) et que, sa relative normalité ne peut être totalement appréciée (**KOCEIR et al., 2009**).

Il a été décrit dans plusieurs travaux, que des états d'hyperglycémie, même modérés de l'ordre de 1,10 g/l à 1,20g/l pouvaient diminuer l'action périphérique de l'insuline, si elles survenaient régulièrement comme dans le cadre d'une alimentation hypercalorique et ce quelque soit le poids du sujet (**ROSSI,1998 ; PINGET,2002**).

- SMAD/ SSMAD et SMAD/SMNA

En ce qui concerne la glycémie et la fructosamine aucune différence significative n'est notée entre les groupes de l'étude. Il en ressort tout de même, que les sujets SSMAD présentent une altération de la glycorégulation, celle-ci est légèrement inférieure à celle des sujets obèses SMAD et SMNA.

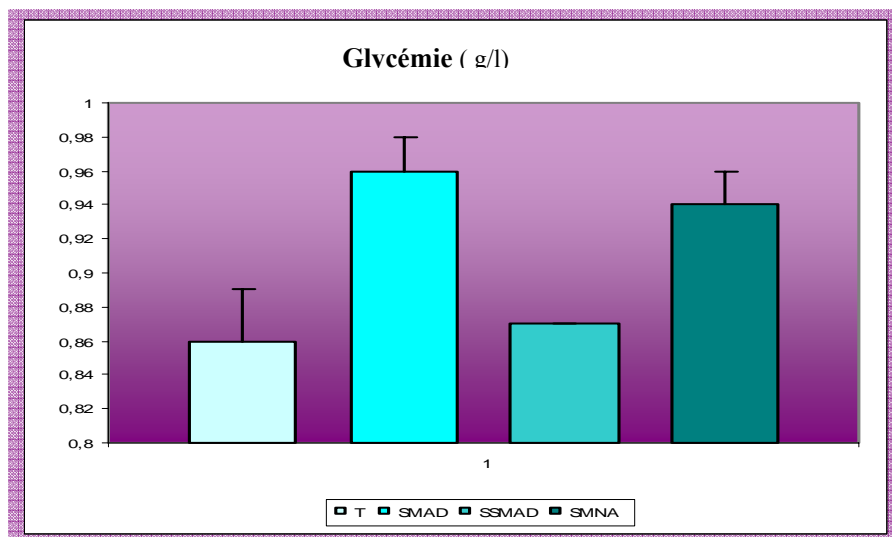


Figure 11a : Evaluation de la glycémie chez les différents groupes de l'étude

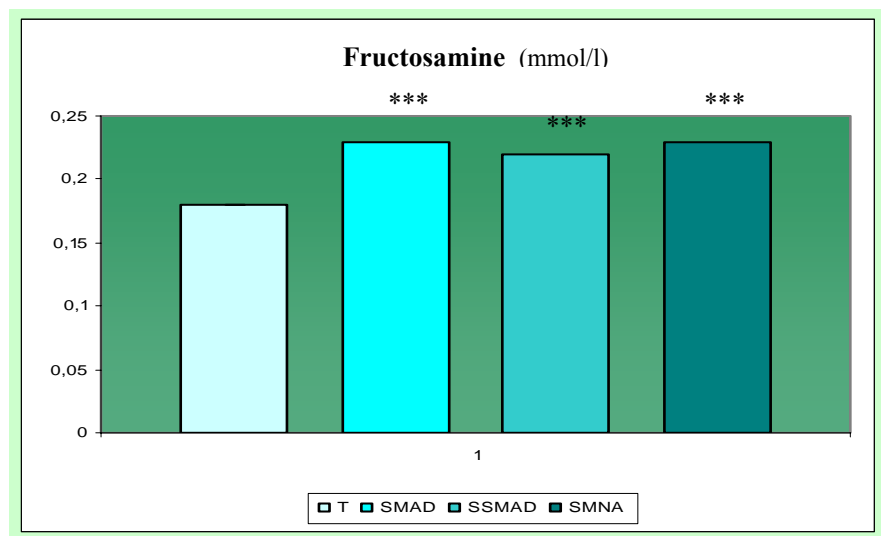


Figure 11b : Evaluation de la fructosamine chez les différents groupes de l'étude

3.2 – Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Nous rappelons que les valeurs présentées sont celles mesurées 2h après l'ingestion de 250ml d'eau d'une solution glucosée à 30% correspondant à 75g de glucose. Ce test est effectué pour une meilleure exploration du statut de la glycorégulation et aussi pour le dépistage d'un éventuel diabète chez nos sujets.

Nous rappelons également que les valeurs de l'HGPO se traduisent comme suit : si t120 inférieur à 1,40g/l le test est normal ; si t120 est compris entre 1,40g/l et 2g/l le sujet présente une intolérance au glucose et si la glycémie à t120 est supérieure à 2g/l le sujet est diabétique.

TABLEAU XIV : Evaluation du test d'HGPO chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
HGPO (g/l) T 120	0.98 ± 003	1.33 ± 0.07	1.01 ± 0.03	1.20 ± 0.04

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. **HGPO** : hyperglycémie provoquée par voie orale

Chez nos sujets, le taux de glycémie à T120 reste dans la norme (< 1,40g/l) cependant comparativement aux sujets témoins, la glycémie est rehaussée chez les SMAD et SMNA respectivement de 24% et 19 % ce qui semble confirmer l'idée d'une modification insidieuse de la glycorégulation sans pour autant dépasser le seuil des valeurs tolérées (**tableau XIV, figure 12**).

Ce test à un degré d'efficacité dans la détection et la prévoyance d'un état pré-diabétique (intolérance au glucose et/ou diabète) reconnu, certains auteurs avancent le chiffre de fiabilité de 97% quant à la prédiction d'un diabète (**BARKER et al., 2007**) ; cependant l'utilisation de celui-ci comme outil de diagnostique du diabète est de plus en plus abandonnée, il est

considéré comme un examen simple en pratique pour l'évaluation de la sensibilité à l'insuline en comparant les glycémies aux insulinémies (**RABASA-LHORET et LAVILLE, 2001**). Il a aussi été montré que dans le cadre du dépistage d'un DT2, le dosage de la glycémie à jeun reste le meilleur outil, en effet il a été montré que la glycémie à jeun dépiste des sujets plus jeunes et plus obèses que ceux qui sont dépistés par la glycémie à 2 heures lors d'une épreuve d'HGPO (**BALKAU, 2000**).

- SMAD /SSMAD

Il y'a une différence très significative entre ces deux groupes, en effet les sujets obèses SMAD présentent une HGPO légèrement altérée comparativement aux sujets normopondéraux SSMAD. Les sujets SMAD semblent aller vers un état d'intolérance au glucose en se rapprochant significativement des limites supérieures des valeurs admises.

- SMAD/ SMNA

Il ne parait pas y avoir de différence significative des taux d'HGPO entre ces deux groupes (les sujets présentant tous une obésité abdominale). Les valeurs obtenues vont dans le sens de la perturbation de la glycorégulation de manière sous-jacente.

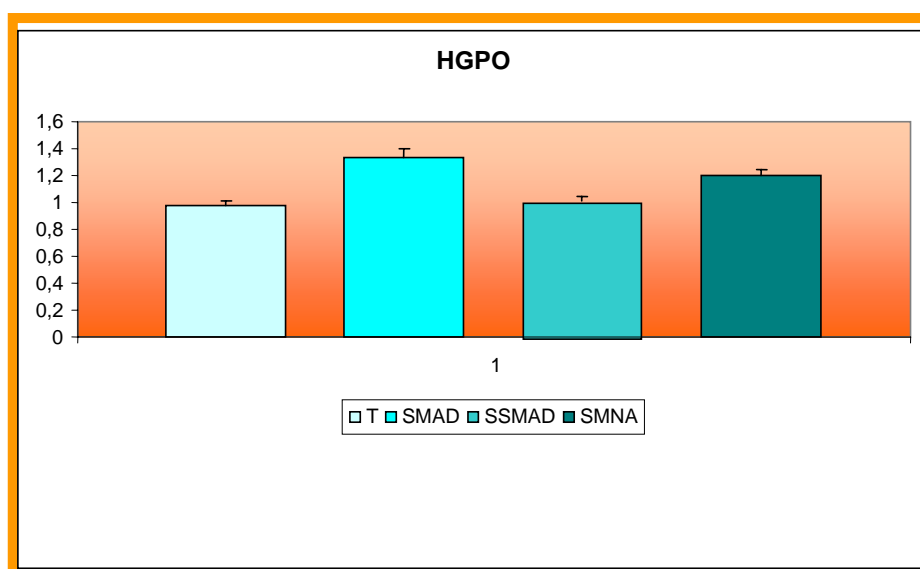


Figure 12 : Résultats de l'épreuve d'HGPO chez tous les groupes de l'étude.

4- Prédiposition au DT2 : Facteur de l'insulinorésistance (modèle du HOMA)

4.1- Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance

Nous rappelons que l'insulinémie est dosée sur sang veineux, prélevée après 12h de jeûn (même condition que le prélèvement pour dosage de glycémie à jeun) et que le HOMA est calculé selon la formule $HOMA = \text{insulinémie } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucose (mmol/l)} / 22,5$ (**SONG et al., 2007**) et que sa valeur normale va jusqu'à 2,6 ,au delà c'est un signe d'insulinorésistance.

TABLEAU XV : Evaluation de l'insulinémie chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
Insuline(μU/ml)	9.79 \pm 1.73	35.28 \pm 2.45	22.95 \pm 4.59	28.93 \pm 3.44

T: Témoin ; SMAD: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; SSMAD : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs SMNA: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

TABLEAU XVI : Evaluation de l'index HOMA chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
HOMA	1.73 \pm 0.19	8.35 \pm 1.30	4.95 \pm 0.56	6.95 \pm 1.03

T: Témoin ; SMAD: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; SSMAD : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs SMNA: Syndrome Métabolique Non Apparentés. HOMA : homeostasis model assessment.

Les taux d'insulinémie sont augmentés chez nos trois groupes (>19.9 μ U/ml selon normes du laboratoire) et à plus grande significativité chez les obèses SMAD et SMNA, l'augmentation est respectivement de 72% et 66% (tableau XV, figure 13 a). Les sujets SSMAD présentent une augmentation moins importante, elle est de 57% par rapport aux témoins.

L'indice HOMA est corrélé au taux d'insuline, nous notons ainsi une élévation hautement significative de 79% et 75% chez les SMAD et SMNA et de 65% chez les SSMAD (tableau XVI, figure 13 b).

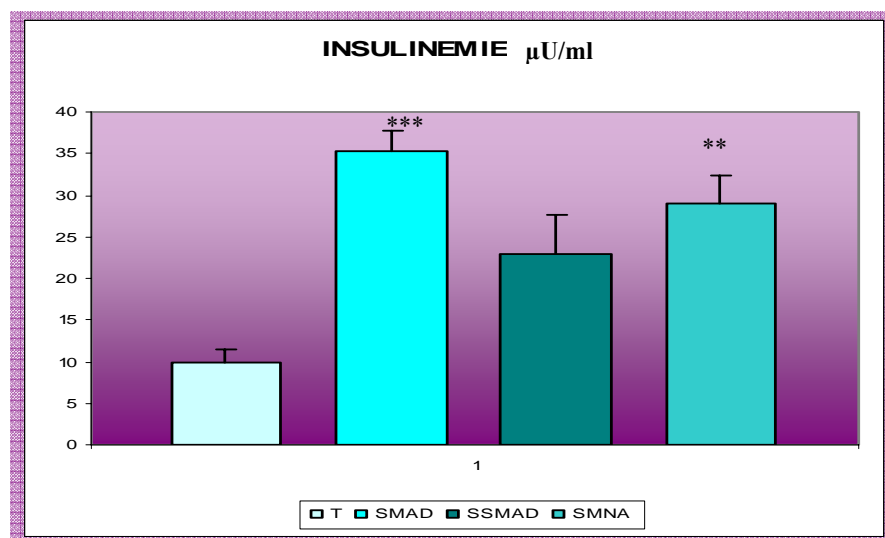


Figure 13 a : Evaluation de l'insulinémie chez les sujets de l'étude

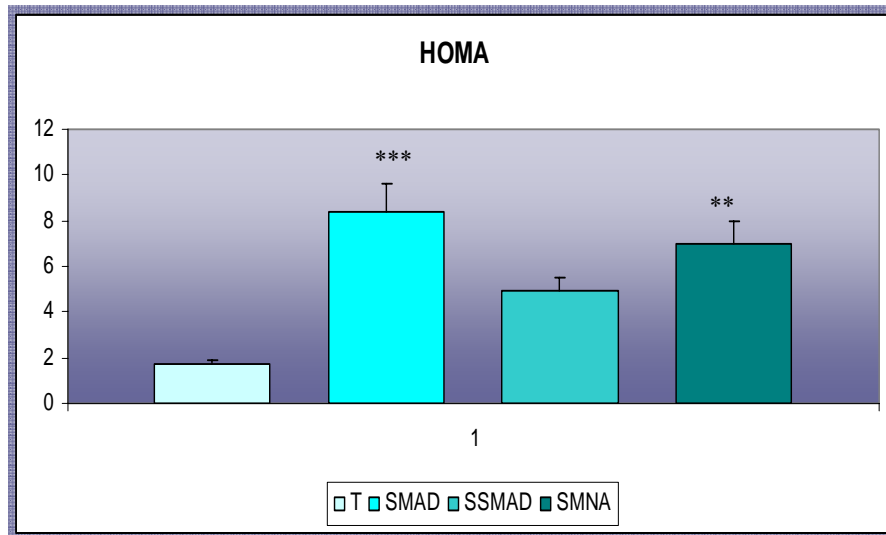


Figure 13 b : Evaluation du HOMA chez les différents groupes de l'étude

A la lecture de ces résultats nous confirmons donc, l'état d'insulinorésistance que nous avons avancé suite aux résultats anthropométriques ; ce qui valide la relation étroite qui existe entre l'obésité abdominale évaluée par le tour de taille et l'insulinorésistance. Nos résultats concordent avec plusieurs travaux où une forte corrélation est retrouvée entre TT et HOMA (BAUDUCEAU, 2005).

Par ceci nous pouvons lier la résistance périphérique à l'action de l'insuline à un tissu insulinodépendant qui est le tissu adipeux, cela confirme que cette insulinorésistance est à un niveau périphérique et qu'elle concernera le tissu adipeux , le muscle et le foie.

- SMAD/ SSMAD

La différence entre les taux d'insulinémie et le HOMA est largement apparente (**figure 13 a et b**). Il est bien évident que le groupe des obèses SMAD présente une insulinorésistance assez conséquente par rapport au SSMAD. Cependant, il faut noter que ce dernier groupe présente également une insulinorésistance, même si elle reste moindre par rapport aux autres groupes.

En effet, paradoxalement le statut anthropométrique des SSMAD ne reflétait aucune modification particulière, on assiste donc à l'apparition d'un état d'insulinorésistance chez des sujets qui ne présentaient aucun signe anthropométrique ou biologique apparent (mis à part une fructosamine à taux relevé Vs témoins mais restant dans les limites normales), ce sont donc des sujets non obèses dont le TT est normal (77 cm pour les femmes et 81 cm pour les hommes).

Des troubles du statut insulinaire sont retrouvés chez des sujets normopondéraux, nous supposons donc que les SSMAD sont des sujets dits métaboliquement obèses et de poids normal appelés également *MONW* (metabolically obese normal weight), définis et décrits pour la première fois par Ruderman et al., en 1981 (RUDERMAN et al., 1998).

Ces sujets présentent une hyperinsulinémie et/ou une résistance à l'insuline (comme pour les SSMAD) ainsi que d'autres troubles plus ou moins importants et ce malgré un IMC normal (23 kg/m² pour les SSMAD).

Il est à rappeler que les *MONW* présentent une accumulation de facteurs qui les prédisposent au DT2 et aux pathologies cardiovasculaires tout comme les sujets en SMIR mais sans obésité et que là aussi c'est l'insulinorésistance qui est l'élément central (**IDF, 2005 ; KAHN et al.,2005**).

- SMAD/SMNA

En comparant respectivement les taux d'insuline et le score du HOMA entre les deux groupes nous n'observons qu'une légère différence (SMAD légèrement plus élevé que SMNA) mais celle-ci n'est pas significative. Il semble donc n'y avoir aucune différence notable entre le statut insulinaire des obèses apparentés (SMAD) et non apparentés (SMNA).

4-2- Réserve insulinaire : importance du peptide C

Comme décrit précédemment (patients et méthodes) le peptide C est sécrété en quantité équimolaire à celle de l'insuline, c'est donc naturellement que nous retrouvons des concentrations augmentées en peptide-C corrélées à celles de l'insuline (il est respectivement augmenté de 74%, 58% et 70%) (**Tableau XVII, figure 14**).

TABLEAU XVII : Evaluation du Peptide C chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
PEP C (nmol/ml)	0.23±0.02	0.87±0.06	0.55±0.02	0.76±0.05

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Il est aussi à signaler que de récentes études ont montré que le peptide C n'était pas juste un élément inactif qui accompagne la sécrétion insulinaire, mais que lui aussi était doté d'une bio-activité. Il est d'ailleurs mis en cause dans le mécanisme d'accélération de l'athérosclérose dans un cadre d'un état d'insulinorésistance, reconnu comme état inductif de complications cardiovasculaires associées ou non à un DT2 (**BRUEMMER, 2006**).

- SMAD/SSMAD

Les résultats montrent une différence très significative entre les taux de peptide C des SMAD et des SSMAD. Cette différence semble parallèle à celle notée pour l'insulinémie et le HOMA.

- SMAD/SMNA

Les taux de peptide C des deux groupes sont nettement augmentés par rapport aux témoins (**figure 14**), il ne semble pas y avoir de grande différence entre les résultats.

Il semble donc que les taux de peptide C augmentés (mais restant tout de même dans les limites des normes) confirme l'état d'hyperinsulinisme périphérique.

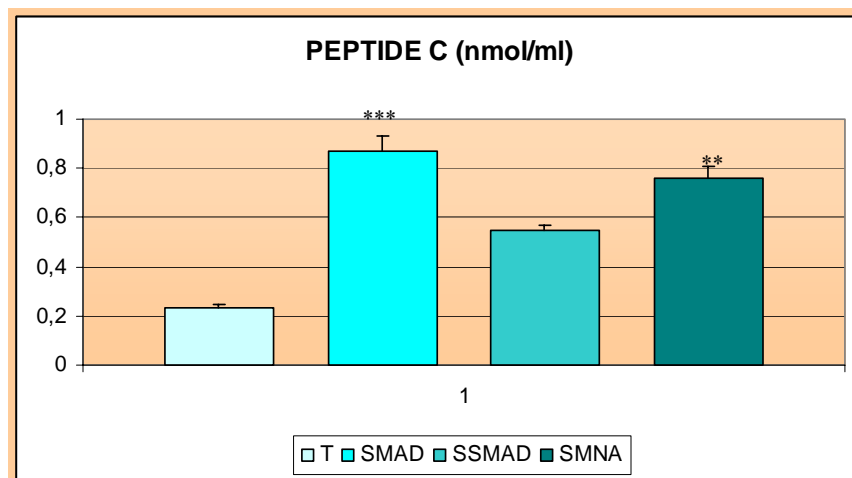


Figure 14 : Evaluation du peptide C chez les différents groupes de l'étude.

5- PRÉDISPOSITION AU DT2 : facteur cardio-vasculaire

Pour l'étude de ce statut les mesures de la pression artérielle systolique et diastolique ainsi que la fréquence cardiaque ont été prises chez nos sujets (voir patients et méthodes)

TABLEAU XVIII : Evaluation de la Pression artérielle systolique (PAS) chez les différents groupes de l'étude.

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
PAS (mmHg)	115.5±1.5	125.9±1.7	116.8±1.5	131.2±2.2

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

TABLEAU XIX : Evaluation de la Pression artérielle diastolique (PAD) chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
PAD (mmHg)	65±3.5	85.8±1.5	76.5±1.8	85.5±1.9

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

TABLEAU XX : Evaluation de la fréquence cardiaque (FC) chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
FC (btm/mn)	75 ± 1	75,76 ± 0,38	73,43± 0,43	76,16 ±1,87

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Une élévation de la PAS est observée chez les deux groupes présentant un SMIR (SMAD et SMNA) elle est respectivement de 8% et 12% par rapport aux témoins (**tableau XVIII, figure 15 a**) ; une élévation significative à très significative de la PAD est également observée chez nos trois groupes et est de 24%, 15% et 23 % (**tableau XIX, figure 15 b**). Les résultats restent tout de même dans la norme acceptable. La FC aussi reste normale (**tableau XX, figure 15 c**), nous n’observons aucune différence avec les témoins.

Même si l’élévation observée est modérée elle semble aller de paire avec l’insulinorésistance présentée par nos sujets, il est à rappeler que l’élévation de la pression artérielle est un marqueur du SMIR, et que si nos résultats restent dans les normes de l’OMS (PAS <140mmHg et PAD < 90mmHg) certaines autres institutions de santé (NCEP ATP III et IDF) ont revu à la baisse les limites supérieures des valeurs admises (130 mmHg pour la PAS et 85mmHg pour la PAD). Il semble y avoir, ainsi, une forte corrélation entre obésité abdominale, hyperinsulinisme et élévation de la pression artérielle (**FERRANNINI et al., 1987**).

Une élévation de la pression artérielle a également été décrite par Molero-Conejo et son équipe (**2003**) chez les sujets normo-pondéraux métaboliquement obèses ce qui concorde avec nos résultat chez les SSMAD, ceci est un élément de plus permettant de les classer comme *MONW*.

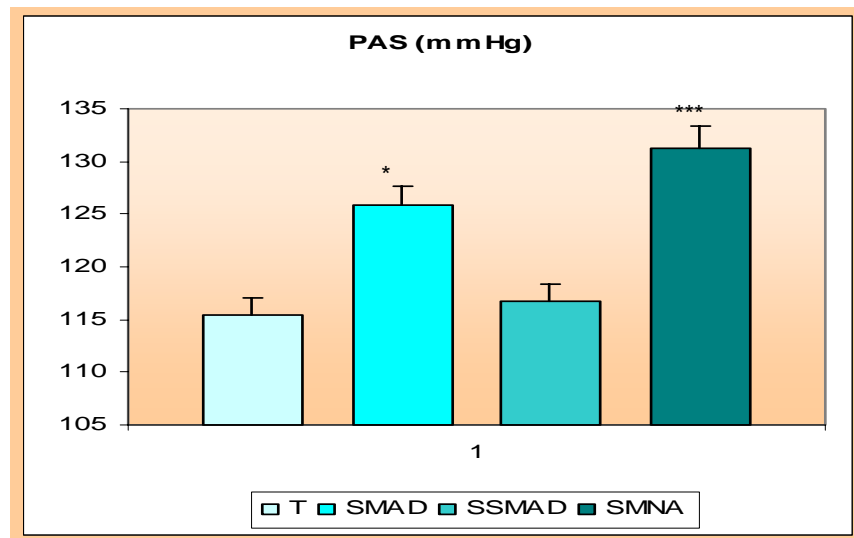


Figure 15a : Evaluation de la pression artérielle systolique chez les groupes de l’étude.

Il est décrit dans la littérature, que l’hyperinsulinémie (comme celle observée chez nos trois groupes à différents niveaux d’importance) peut augmenter la pression artérielle par plusieurs mécanismes : stimulation de la croissance des cellules musculaires lisses, altération du passage ionique transmembranaire (**BASTARD et al., 2001**) stimulation de l’activité nerveuse sympathique, augmentation de la réabsorption tubulaire distale du sodium et diminution du NO qui a un rôle primordial dans la vasomotricité (**MARRE et al.,2001**). Cet aspect est très

largement étudié, preuve en est, les nombreuses études dont il fait l'objet, telle celle de UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), HOPE (*heart outcomes prevention evaluation*) et Framingham (BRANDS et al., 1998 ; WANNAMETHEE et al., 2005,).

- SMAD/SSMAD

La PAS et PAD sont nettement plus élevées dans le groupe SMAD, il y'a une différence très significative entre les sujets en SMIR et sans SMIR. Pour la FC aucune différence n'est notée.

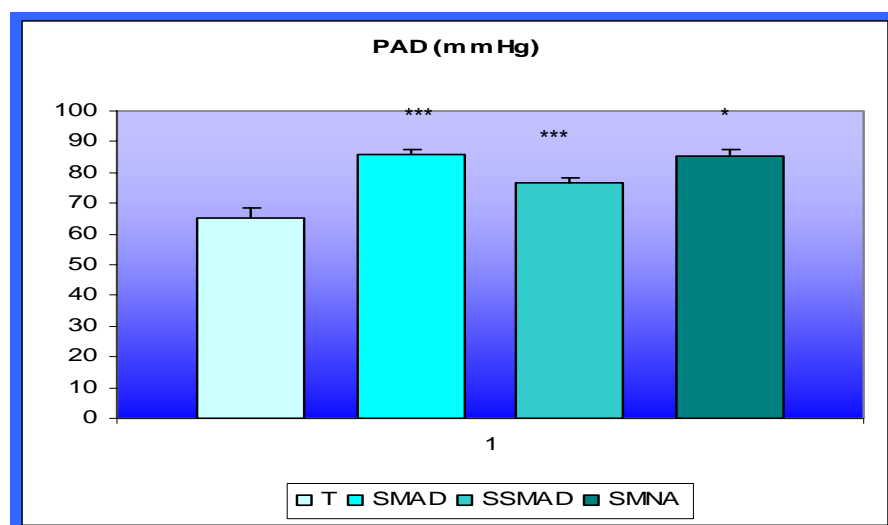


Figure 15 b : Evaluation de la pression artérielle diastolique chez les différents groupes de l'étude.

- SMAD/SMNA

Nous n'observons aucune différence significative entre les valeurs des PAS, PAD et FC entre les sujets SMAD et SMNA , l'élévation est très significative par rapport aux témoins dans les deux groupes.

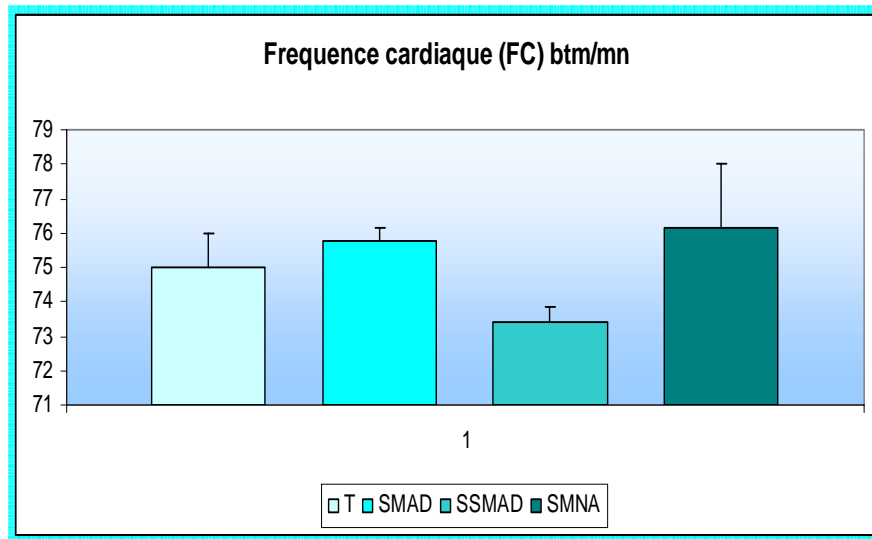


Figure 15 c : Evaluation de la fréquence cardiaque chez les sujets de l'étude

6- Prédisposition au DT2 : facteur lipido-athérogène

L'étude de ce statut est représenté par les taux sériques de TG et du cholestérol total. Le statut athérogène est évalué par dosage du LDL-c et HDL-c.

6.1- Triglycérides et cholestérol total

Si on se réfère aux normes du laboratoire et internationales (1,50 g/l) nos sujets ne présentent pas de dyslipidémies à TG (**tableau XXI , figure 16**).

TABLEAU XXI : Evaluation des triglycérides (TG) chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
TG (g/l)	0.88±0.10	1.17±0.10	0.72±0.08	1.48±0.21

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Cependant il faut souligner que, face aux risques cardiovasculaires rattachés à l'hypertriglycéridémie, les normes internationales ont été revues à la baisse et la valeur limite a été ramenée à 1,30 g/l (**ALBERTI et al.,2005**).Si on considère cette dernière norme, seul le groupe SMNA présente une dyslipidémie à TG modérée. Cependant il est important de noter ,et c'est ce que nous avons supposé suite à l'évaluation du TT chez les deux groupes, que comparativement aux témoins, les groupes SMAD et SMNA présentent un rehaussement très à hautement significatif du taux de TG (respectivement de 25 % et 41%).

Il est décrit dans la littérature une bonne corrélation entre l'obésité abdominale, l'insulinémie et l'élévation des taux de triglycérides (il faut tout de même remarquer que nos groupes d'obèses présentent une obésité modérée (IMC 30-35) et non morbide (>40Kg/m²) chez qui il est plus facile d'apprécier l'hypertriglycéridémie (**LAAKSO et al., 1993**) ; et que l'hypertriglycéridémie à jeun est couramment retrouvée dans le SMIR mais qu'elle apparaît toujours précédée par une hypertriglycéridémie postprandiale (que nous n'avons pu vérifier).

Plus l'insulinémie est élevée, plus la capacité pour une concentration plasmatique donnée d'acides gras libres est capable de stimuler la synthèse hépatique de TG-VLDL . De même, à une insulinémie donnée, plus la concentration plasmatique d'acides gras libres est élevée, plus fortes sont la synthèse et la sécrétion hépatique de TG-VLDL. Ainsi, les taux circulants d'acides gras libres et d'insuline sont les principaux modulateurs de la sécrétion hépatique de TG VLDL (REAVEN, 2001).

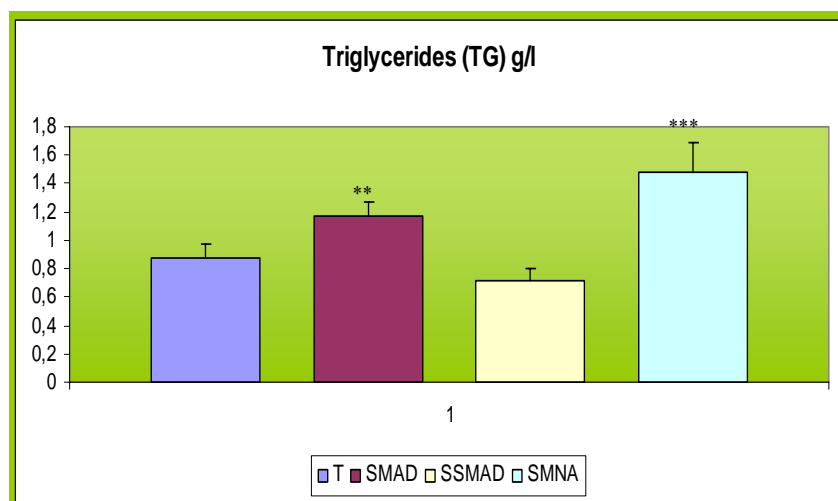


Figure 16 : Evaluation des Triglycérides chez les différents groupes de l'étude.

- SMAD/ SSMAD

La différence entre les taux de TG est très significative entre les SMAD et SSMAD, ce qui est corrélé à l'obésité abdominale observée chez les SMAD.

- SMAD/SMNA

Une différence modérée, non significative, est observée entre les deux groupes, mais elle ne reflète pas réellement un état de dyslipidémie avéré chez le groupe SMNA comparativement au groupe SMAD.

TABLEAU XXII: Evaluation du cholestérol total chez les différents groupes de l'étude

	Témoins	SMAD	SSMAD	SMNA
Cholestérol total (g/l)	1.74±0.07	1.61±0.04	1.47±0.05	1.64±0.07

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Si on considère les normes du laboratoire (1,25 g/l - 2,14 g/l), aucun de nos groupes ne semble présenter de dyslipidémie à cholestérol. Il n'existe d'ailleurs aucune différence significative avec les témoins (**tableau XXII, figure 17**).

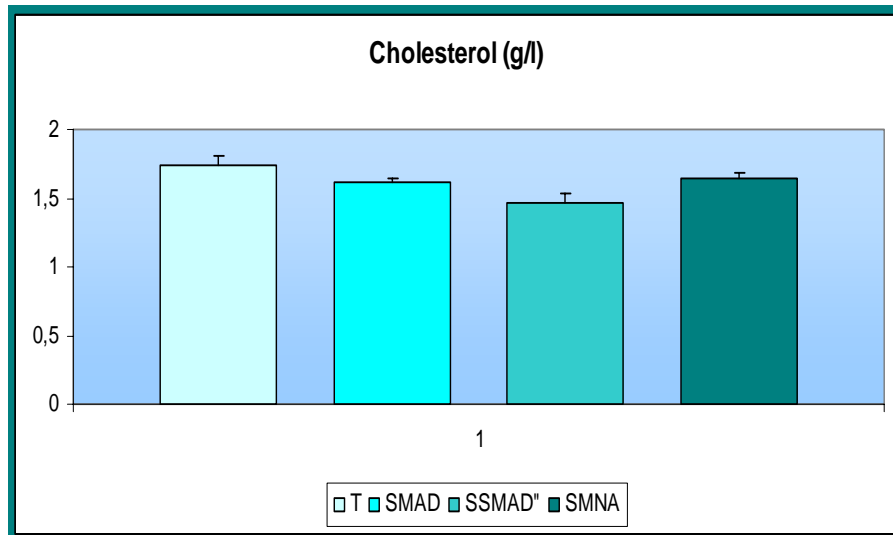


Figure 17 : Evaluation du cholestérol total chez les différents groupes de l'étude.

- SMAD / SSMAD et SMAD/SMNA

Aucune différence inter-groupe n'est notée.

Le profil lipidique ne semble pas avoir subi de profondes altérations chez les sujets de l'étude, il est tout de même important de noter que les sujets obèses et spécialement les SMNA présentent des signes évocateurs d'une possible genèse d'une hypertriglycéridémie, les taux sont significativement élevés par rapport aux témoins et aux SSMAD ainsi que la présence d'une obésité abdominale et d'un hyperinsulinisme qui sont corrélés à l'augmentation des TG.

6-2- LDL-c et HDL-C

Comparativement aux témoins aucune différence n'est relevée dans les taux de LDL-c de nos trois groupes, et si on se rapporte aux normes du laboratoire (1,50g/l) aucune dyslipidémie à LDL n'est retrouvée (**tableau XXIII et figure 18 a**).

TABLEAU XXIII : Evaluation du LDL-c chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
LDL-c (g/l)	1.05±0.12	1.15±0.10	1.07±0.05	1.36±0.10

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. **LDL** : Low density lipoproteins

TABLEAU XXIV : Evaluation du HDL-c chez les différents groupes de l'étude

	T-F	T-H	SMAD-F	SMAD-H	SSMA D-F	SSMA D-H	SMNA-F	SMNA-H
HDL-c (g/l)	0.62± 0.07	0.48± 0.05	0.35± 0.01	0.36± 0.01	0.58± 0.04	0.41± 0.03	0.41± 0.03	0.39± 0.06

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMA** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. **HDL** : high density lipoproteins.

Concernant le HDL-c, seules les femmes SMAD semblent présenter une dyslipidémie à HDL (limites des normes OMS pour la femme 0,39 g/l et pour l'homme 0,35g/l) avec une différence très significative par rapport aux femmes témoins (diminuée de 44%). Notons également que les valeurs des femmes SMNA (0,41g/l) et des hommes SMAD et SMNA (0,36 g/l et 0,39g/l) sont justes à la limite admise (**tableau XXIV et figure 18 b**). La dyslipidémie à HDL, contrairement à la dyslipidémie à LDL, est un marqueur du SMIR car elle représente un risque cardiovasculaire (**SINGH et al.,2007**) comme exposé précédemment (voir dyslipidemies) cette diminution résulterait de la mise en place de plusieurs mécanismes relatifs à l'état d'insulinorésistance , entre autre, l'augmentation de production des VLDL et le ralentissement de leur catabolisme qui influe directement sur le cycle physiologique des HDL (**SZAPARY et RADER, 2004 ; GINSBERG ,2006**).

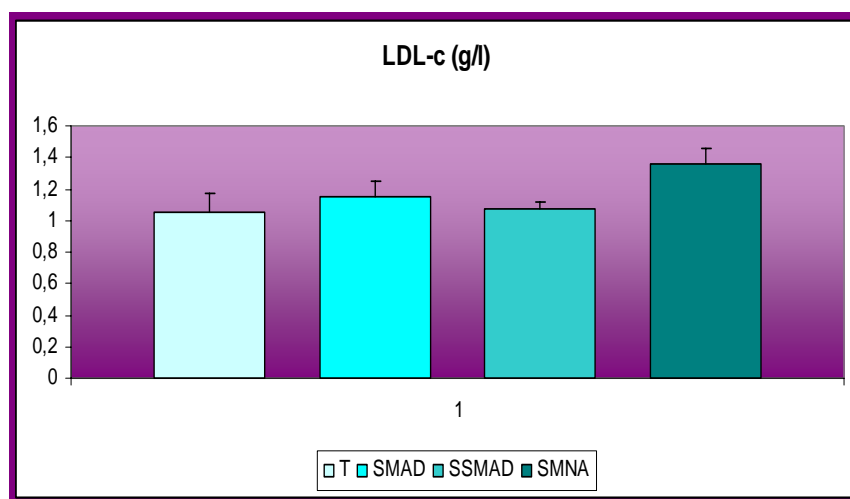


Figure 18 a : Evaluation du LDL-c chez les différents groupes de l'étude

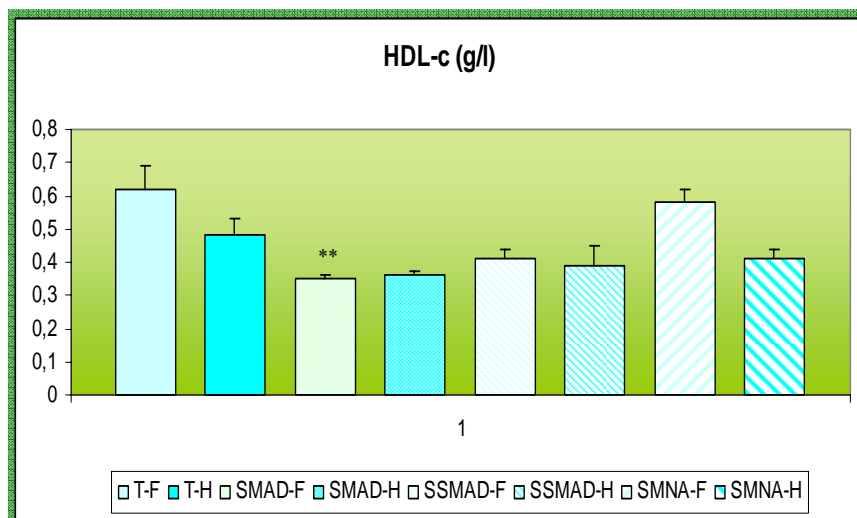


Figure 18 b : Evaluation du HDL-c chez les différents groupes de l'étude

- SMAD / SSMAD

La différence est assez importante principalement chez les femmes (différence très significative). Il ressort aussi de l'étude de tous les paramètres précédents, que le groupe SSMAD ne présente aucun trouble lipido-athérogène.

- SMAD/SMNA

Même si les résultats ne dénotent pas de dyslipidémies franches, il existe cependant des éléments laissant supposer leur existence à un niveau encore insidieux ; nous notons donc que le groupe SMAD présente une légère dyslipidémie à HDL chez les femmes ; et que le groupe SMNA présente une légère dyslipidémie à TG.

7- Prédisposition au DT2 : facteur rénal

L'étude de ce statut est représenté par quatre paramètres distincts : l'urée, la créatinine, l'acide urique et les protéines totales. L'ensemble est reporté dans le tableau XXV.

TABLEAU XXV : Evaluation du statut rénal chez les différents groupes de l'étude

	Témoins	SMAD	SSMAD	SMNA
UREE (g/l)	0,31 ± 0,01	0,34 ± 0,09	0,27 ± 0,012	0,38 ± 0,14
Creatinine (mg/l)	8,73 ± 1,03	7,38 ± 0,21	7,28 ± 0,23	7,54 ± 0,32
Acide urique (mg/l)	50,52 ± 1,33	47,55 ± 1,79	42,24 ± 0,22	39,44 ± 1,88
Protéines totales (g/l)	69,9 ± 0,24	75,72 ± 0,71	77,03 ± 1,11	72,52 ± 0,10

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

En se rapportant aux normes du laboratoire (voir patients et méthodes) ainsi qu'aux normes internationales, aucune altération de la fonction rénale n'est relevée chez nos trois groupes.

8- Prédiposition au DT2 :facteur hepatique

L'étude de ce statut est représentée par quatre paramètres distincts : TGO (ASAT), GGT, Bilirubine totale et directe. L'ensemble est reporté dans le tableau

TABLEAU XXVI : Evaluation du statut hépatique chez les différents groupes de l'étude

	Témoins	SMAD	SSMAD	SMNA
TGO (UI/l)	21,6 ± 1	23,71 ± 1,24	20,05 ± 1,17	22,11 ± 2,37
GGT (m U/l)	18,5±1,65	28,35 ± 3,91	15,81 ± 1,51	30,81 ± 8,77
Bilirubine Totale (mg/l)	7±0,4	6,42 ± 0,585	5,585 ± 0,55	7,60 ±0,61
Bilirubine Directe (mg/l)	2,23± 0,12	1,66 ±0,14	1,81 ± 0,14	2,25 ± 0,26

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.**GGT** : gamma-glutamyl transférase.

Si on se rapporte aux normes usuelles, nos sujets ne semblent pas présenter d'altération au niveau de leur fonction hépatique. Toutes les valeurs sont normales. Toutefois, nous avons noté une augmentation modérée de la GGT chez les groupes SMAD et SMNA comparativement aux témoins de l'étude. La différence reste peu significative, elle est respectivement de 36% et 40%.

Certaines études, comme l'étude D.E.S.I.R ,semblent montrer que le GGT pourrait constituer un facteur de risque de survenue du SMIR et du DT2 (**ANDRE et al., 2006**) ,et qu'elle pourrait donc mettre en évidence une anomalie hépatique reliée au statut d'insulinorésistance. Il semblerait que la présence d'une stéatose, soit à un stade simple ou associé à des signes de fibrose, d'inflammation et de nécrose pouvant évoluer vers une cirrhose, est souvent associé au SMIR et d'ailleurs ce type de stéatose s'est vu individualiser sous le terme NASH (*non alcoholic steato-hepatitis*). Celle-ci se rapporte forcément à l'accumulation intra-hépatocytaires des TG retrouvées dans le déséquilibre métabolique que crée cet état d'insulinorésistance (**BASTARD et al.,2001**).

CONCLUSION DU CHAPITRE I

Il ressort de nos résultats , qu'il n'y a aucune différence entre le SMIR des SMAD et celui des SMNA et que les SSMAD présentent des modifications au niveau de plusieurs statuts spécialement le statut insulinique.

Nos résultats confirment donc la thèse de l'existence d'une base génétique pour le SMIR et ses composants. Il est intéressant d'observer que pour 73 sujets sélectionnés au hasard ,sur le seul critère de parents diabétiques, 43 présentent un SMIR et 30 s'avèrent être normoponderaux métaboliquement obèses chez qui nous retrouvons, également, un ou deux marqueurs du SMIR. Cependant, le groupe SMNA vient clairement démontrer le poids des facteurs d'environnement. En effet, ces sujets qui ne sont pas descendants de diabétiques, présentent les marqueurs du SMIR semblables à ceux des SMAD.

On peut donc déduire que même si certaines anomalies, qui conduisent à l'insulinorésistance , sont déterminées génétiquement ; d'autres peuvent être acquises et donc être générées par l'environnement métabolique.

CHAPITRE II : DÉPISTAGE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET HORMONES DU STRESS ÉNERGÉTIQUE: Impact du cortisol, de l'ACTH, des hormones thyroïdiennes et de la GH chez le sujet algérien avec ou sans antécédents familiaux.

1- STATUT DE L'AXE CORTICOTROPE

Pour l'étude de cet axe, les hormones ACTH (adrénocorticotropin hormone) et cortisol ont été dosées (voir patients et méthodes), les résultats sont regroupés dans les **tableaux XXVII et XXVIII, figure 19 a et b.**

TABLEAU XXVII: Evaluation de l'ACTH chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
ACTH (pg/ml)	49.61±1.19	24.03±2.38	20.13±3.02	20.91±5.04

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. **ACTH** : adrenocorticotrophin hormone

TABLEAU XXVIII: Evaluation du cortisol chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
Cortisol (nmol/l)	179.59±18.1	275.34±17.69	283.37±20.41	294.73±25.55

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Les taux d'ACTH restent dans les limites des normes internationales pour tous les groupes de l'étude (<60pg/ml) cependant, on observe une diminution hautement significative de l'hormone par rapport aux témoins, cette déplétion est respectivement de 52 %, 59 % et 58% (tableau XXVII).

Inversement les taux de cortisol sont significativement augmentés chez tous nos sujets par rapport aux témoins respectivement de 35 %, 37% et 39 % (XXVIII), cependant les valeurs restent dans les limites des normes internationales (154-638 nmol/l).

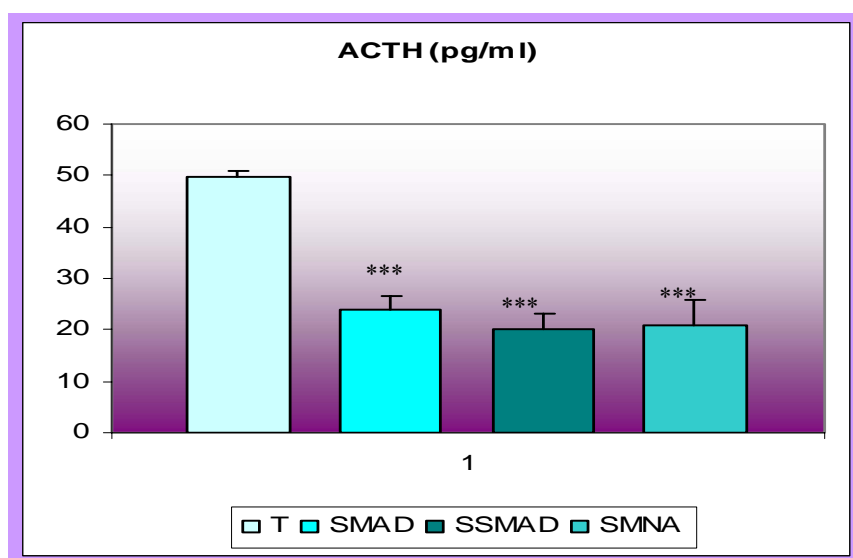


Figure 19 a : Evaluation des taux d'ACTH chez les groupes de l'étude.

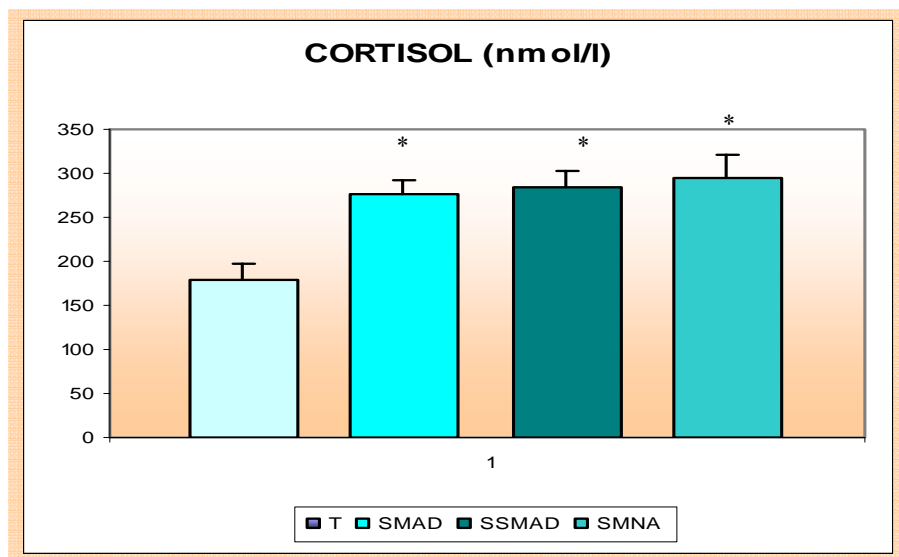


Figure 19 b : Evaluation des taux de cortisolemie chez les différents groupes de l'étude

Les sécrétions de l'ACTH et du cortisol sont étroitement liées, en effet elle répondent à un processus endocrinien de régulation ; l'ACTH (hormone hypophysaire) contrôle la sécrétion du cortisol par les cellules fasciculées de la corticosurrenale, et les taux de cortisol circulant en retour par phénomène de *feed-back* contrôlent la sécrétion de l'ACTH. En effet, si la cortisolemie augmente les sécrétions d'ACTH seront diminuées (BAULIEU, 1972), et c'est ce phénomène qui est observé chez nos sujets.

- CHEZ LES SUJETS A SMIR

Nos résultats suggèrent que lors d'une présence d'obésité même à un stade modéré (IMC à 30Kg/m² en moyenne chez nos sujets) une modification peut avoir lieu au niveau de la régulation de l'axe corticotrope. Ainsi, il semble que les sécrétions d'ACTH soient freinées vraisemblablement en réponse aux taux relevés de cortisol circulant ; l'effet du cortisol sur l'ACTH est possible via l'effet *feed-back* (DELBENDE et al., 1992). Des données de la littérature suggèrent une provenance autre que cortico-surénalienne du cortisol, une des plus importantes serait le tissu adipeux abdominal. D'ailleurs, un excès en glucocorticoïdes (comme observé dans le syndrome de Cushing ou lors d'un traitement chronique par corticoïdes) est souvent associé à une adiposité viscérale (DAVIS, 1986 ; GALLANT et KENNY,1986 ; COVAR et al.,2000 ; ARNALDI et al.,2003).

Dans plusieurs travaux, une augmentation des sécrétions de l'hormone du stress a été mise en évidence lors d'une insulino-résistance (figure 22), que ce soit chez le rat (SHIMOMURA et al.,1982 ; LIVINGSTONE et al.,2000) ou chez l'humain (ANDREWS et al.,2002 ; WONG,2005 ; KOCEIR et al.,2009) nos résultats vont dans le même sens. Il a d'ailleurs été montré une forte corrélation, chez les sujets obèses présentant un SMIR, entre taux de cortisolemie, tour de taille et insulino-résistance.

Il semblerait donc que les glucocorticoïdes soient impliqués dans la genèse du SMIR, ils agiraient par action trophique sur la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes (PAULMYER-LACROIX et al., 2003). De plus les dernières données (BUJALSKA et

al.,1997 ; **BJORNTORP et ROSMOND,2000**) mettent en évidence un deuxième mécanisme de régulation de l'action des glucocorticoïdes sous la dépendance de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β -HSD).

En effet, mis à part la richesse du tissu adipeux viscéral en récepteurs aux glucocorticoïdes, il semble aussi y avoir une forte activité de la 11 β -HSD1 (**BUJALSKA et al.**, 1997,2002 ; **STEWART et TOMLINSON,2002** ; **AILHAUD et HAUNER 2002**) alors que son activité est à peine détectable au niveau du tissu adipeux sous-cutané (**BUJALSKA et al.**,1997). Deux isoformes de cette enzyme ont été décrites, la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β -HSD1) et la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2) ; si la 11 β -HSD1 est largement exprimée la 11 β -HSD2 est uniquement limitée aux tissus présentant des récepteurs aux minéralocorticoïdes comme le rein, l'intestin et le placenta (**HERMANOWSKI-VOSATKA et al.**, 2005). Ainsi, grâce à la 11 β -HSD1, le tissu adipeux peut transformer localement le cortisone en cortisol ce qui aura pour effet de générer une élévation du cortisol capable de modifier le métabolisme du tissu adipeux lui-même, du foie et des tissus périphériques dans un sens diabétogène (**GAILLARD, 2003** ; **BUJALSKA et al.**,2008).

Ainsi l'élévation de la sécrétion du cortisol peut être expliquée soit par une stimulation chronique des facteurs centraux de régulation (**BJORNTORP et ROSMOND, 2000**) soit par une diminution du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes (**JESSOP et al.**, 2001).

- CHEZ LES SUJETS SSMAD

Chez nos sujets du groupe SSMAD des altérations similaires aux groupes à SMIR ont été notées et au même degré de significativité. Rappelons que dans la littérature, chez les sujets de poids normal métaboliquement obèses, l'hyperinsulinisme et/ou l'insulinorésistance sont associées à la présence d'adipocytes de grande taille (**CONUS et al.**, 2006) et que ceux-ci sont plus productifs. Ainsi, chez ces sujets une masse du tissu adipeux totale, tronculaire (**DVORAK et al.**,1999 ; **CONUS et al.**,2004) et/ou viscérale (**DVORAK et al.**,1999) peuvent être trouvés augmentés en contre partie d'une masse maigre plus faible (**CONUS et al.**,2004) , et cela toujours en présence d'un IMC normal. Ces sujets peuvent donc avoir un tissu adipeux plus développé mais à un niveau que l'exploration clinique simple (mesure du TT) comme celle utilisée dans notre étude ne peut détecter.

Les glucocorticoïdes ont plusieurs rôles au niveau de l'organisme, leur action favorisant le stockage lipidique est connue, en effet l'hormone du stress a pour rôle de mobiliser de l'énergie sous une forme rapidement accessible pour parer à tout besoin urgent, situation rencontrée face aux facteurs dits de stress. En périphérie le cortisol agirait en synergie avec l'insuline pour cette mise en réserve (**DALLMAN et al.**, 2007). Dans le cas d'un organisme sollicité en permanence (mode de vie stressant et alimentation déstructurée comme observés chez nos sujets SSMAD : voir chapitre I et III) on peut assister à une perturbation des processus physiologiques de stockage, parallèlement au dérèglement des hormones qui les régulent (**ROZANSKI et al.**, 1999).

De plus, une liste de facteurs hormonaux et ligands qui influenceraient le métabolisme local des glucocorticoïdes dans le tissu adipeux en agissant sur l'expression de la 11 β -HSD-1 a été proposée (**SECKL et al.**, 2001 ; **KOCEIR et al.**, 2009). Parmi eux, se trouvent entre autres les hormones thyroïdiennes, les stéroïdes sexuels, l'hormone de croissance, insuline growth factor-1 (IGF-1), les PPAR α et l'insuline. Nous savons déjà que dans l'adipocyte mature,

l'hypercorticisme local entraîne via l'augmentation de la libération des AGL dans le système porte, une insulino-résistance au niveau hépatique et une stimulation de la GNG. Et, comme on sait que l'hyperinsulinisme peut induire l'insulino-résistance et inversement on peut donc, supposer que l'hyperinsulinisme influence l'activité de cette enzyme même en dehors de toute obésité. Preuve en est, aussi, la corrélation positive établie entre le HOMA et l'activité de la 11 β -HSD (**RASK et al., 2002**). Il est aussi intéressant d'observer que les thiazolidinediones (TZD), qui améliorent la sensibilité à l'insuline (voir chapitre II introduction), inhibent l'expression et l'activité du gène codant pour la 11 β -HSD1 (**BERGER et al., 2001**).

2- STATUT DE L'AXE THYRÉOTROPE

Pour l'étude de ce statut nous avons effectué le dosage de deux hormones : TSH et FT4 (voir patients et méthodes).

TABLEAU XXIX : Evaluation des taux de TSH chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
TSH (μU/l)	1.69 \pm 0.35	2.82 \pm 0.32	2.59 \pm 0.44	2.52 \pm 0.25

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. **TSH** : thyrotrophine hormone

TABLEAU XXX : Evaluation des taux de FT4 chez les différents groupes de l'étude

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
FT4 (pg/ml)	15,04 \pm 1.07	12.60 \pm 0.52	13.79 \pm 0.58	12.01 \pm 0.76

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. **FT4** : thyroxine

Si on se réfère aux normes du laboratoire (0.1 à 4 μ U/l), les taux de TSH sont normaux dans les trois groupes (**tableau XXIX, figure 20a**), cependant, comparativement aux témoins, nous notons une élévation de 40%, 35% et 33% respectivement, même si celle-ci reste peu significative. Pour la FT4, les taux sont également dans la norme (6.35 à 18.9 pg/ml) mais comparativement aux témoins ils sont légèrement diminués 16%, 8% et 20% (**tableau XXX, figure 20b**). Il est décrit dans la littérature que chez l'obèse la fonction thyroïdienne est normale (**KOCEIR et al., 2009**) il en va donc, sûrement de même pour les sujets normo-pondéraux métaboliquement obèses.

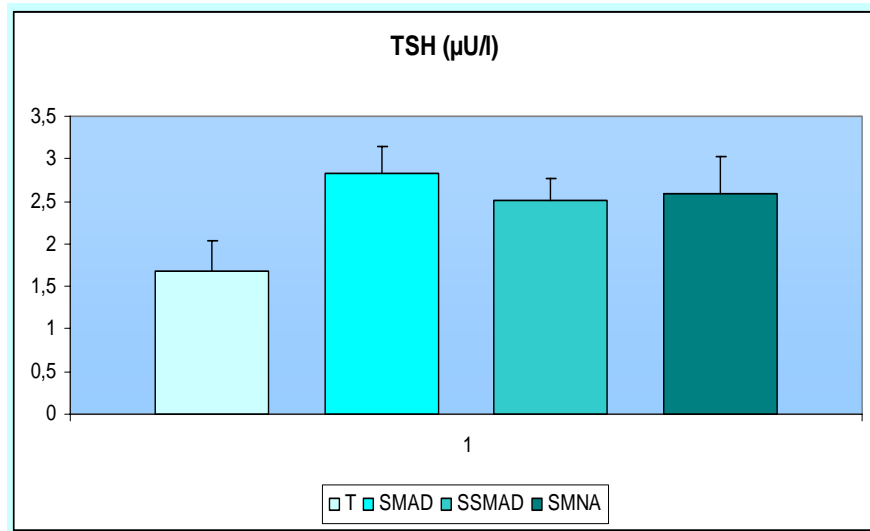


Figure 20 a : Evaluation des taux de TSH chez les différents groupes de l'étude

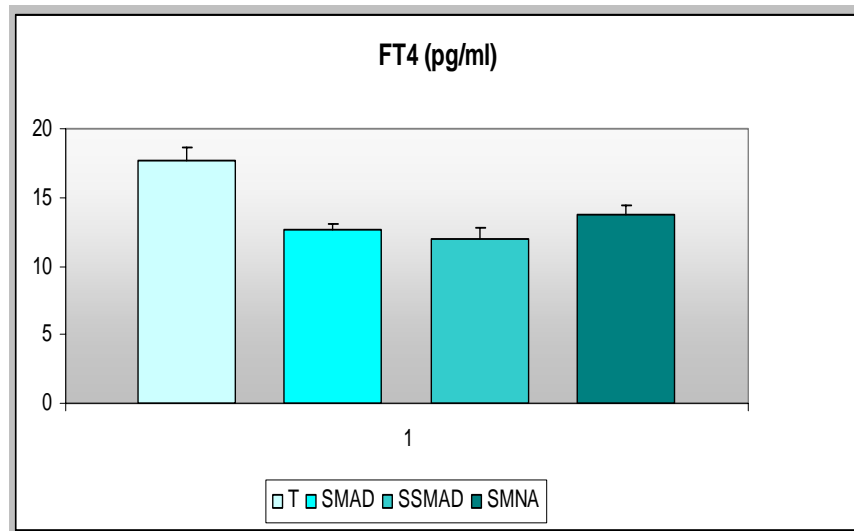


Figure 20 b : Evaluation des taux FT4 chez les différents groupes de l'étude.

3- STATUT DE L'AXE SOMATOTROPE

TABLEAU XXXI : Evaluation des taux de GH chez les groupes de l'étude.

	T	SMAD	SSMAD	SMNA
GH (mU /l)	4±0.36	0.95±0.24	1.32±0.5	2.09±0.55

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés. GH : growth hormone

Les taux de GH restent dans les limites des normes internationales pour tous les groupes de l'étude (**figure 21**) cependant, on observe une diminution significative de l'hormone par

rapport aux témoins, elle est : de très significative à hautement significative pour les deux groupes SMAD et SSMAD, respectivement de 76 % 35 % ; elle est de 48% pour le groupe SMNA mais elle est moins significative.

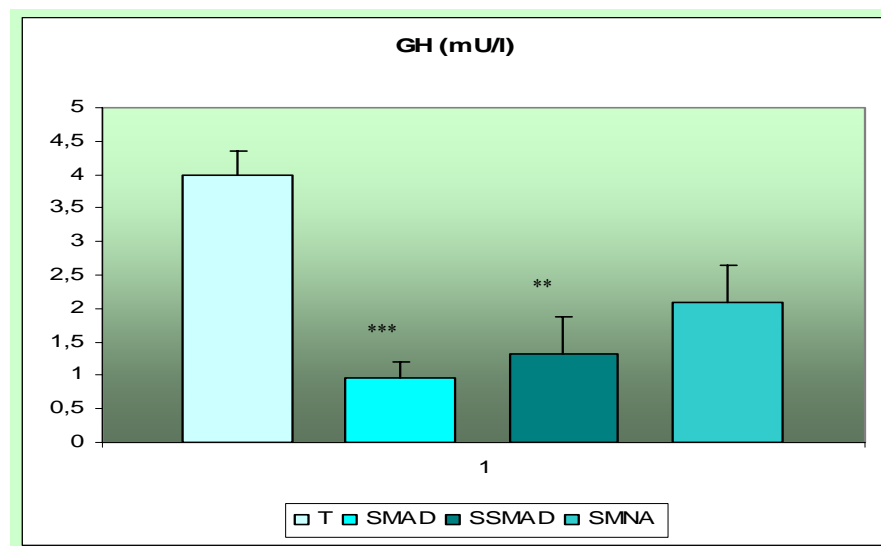


Figure 21 : Evaluation des taux de GH chez les différents groupes de l'étude.

Un lien est établi entre ces résultats et ceux de plusieurs hormones ou facteurs retrouvés dans les états d'hyperinsulinémie (**figure 22**). Tout d'abord, le lien entre diminution des taux de GH et augmentation de la cortisolémie. Chez l'homme *in vivo*, on sait depuis longtemps, que les traitements corticoïdes diminuent la sécrétion de GH ; plusieurs observations expérimentales chez les acromégales sont en faveur d'un effet direct des glucocorticoïdes sur l'hypothalamus : ils stimuleraient l'action inhibitrice de la somatostatine. D'autres expériences montrent que les glucocorticoïdes diminuent surtout la réponse à la GHRH (**LAHLOU et ROGER, 2002**). Il est également rapporté que la GH est un puissant inhibiteur de la 11 β -HSD-1, la diminution de la GH (comme celle observée chez nos sujets) conduit à une levée d'inhibition de l'effet inhibiteur de la GH sur l'enzyme (**WEAVER et al.,1994**).

Une relation est aussi établie entre taux de glycémie et taux de GH ; on sait que l'administration de GH a des effets diabétogènes, mais ceux-ci ne sont démasqués que si les mécanismes contre-régulateurs, notamment quand les effets de l'insuline, sont défailants ou artificiellement bloqués. Il est clairement démontré que la sécrétion de GH est freinée en cas d'hyperglycémie chronique probablement par l'intermédiaire de la somatostatine (**LAHLOU et ROGER, 2002**).

Des études établissent le lien entre GH et insulino-résistance (**IVY et al.,1999 ; KIM et al.,1999 ; ZISMAN et al.,2000**). En effet, chez des patients déficients en GH traités par rhGH (recombinant GH) il est souvent observé d'importantes modifications dans les métabolismes glucidiques et lipidiques ainsi que le développement d'une insulino-résistance (**BINNERTS et al.,1992 , MOLLER et al.,2003 JORGENSEN et al.,2004**) ; les résultats sur le rat montrent que la GH réduirait l'insulino-sensibilité via une action sur l'accumulation des TG et des céramides dans certains tissus spécialement le muscle et le foie (**PARK et al.,2008**).

Enfin, un lien entre leptine et GH est aussi cité dans la littérature. Chez le rat, l'injection intra-ventriculaire d'un anticorps anti-leptine inhibe complètement la sécrétion de GH, et chez l'homme il a été rapporté l'existence d'un déficit somatotrope dans une famille ayant une mutation inactivatrice du récepteur de la leptine. Dans les situations physiologiques, la leptine agit comme antagoniste des voies oréxigènes où intervient le NPY, qui est un inhibiteur de la sécrétion de GH, mais cette voie est encore à explorer chez l'obèse (LAHLOU et ROGER, 2002).

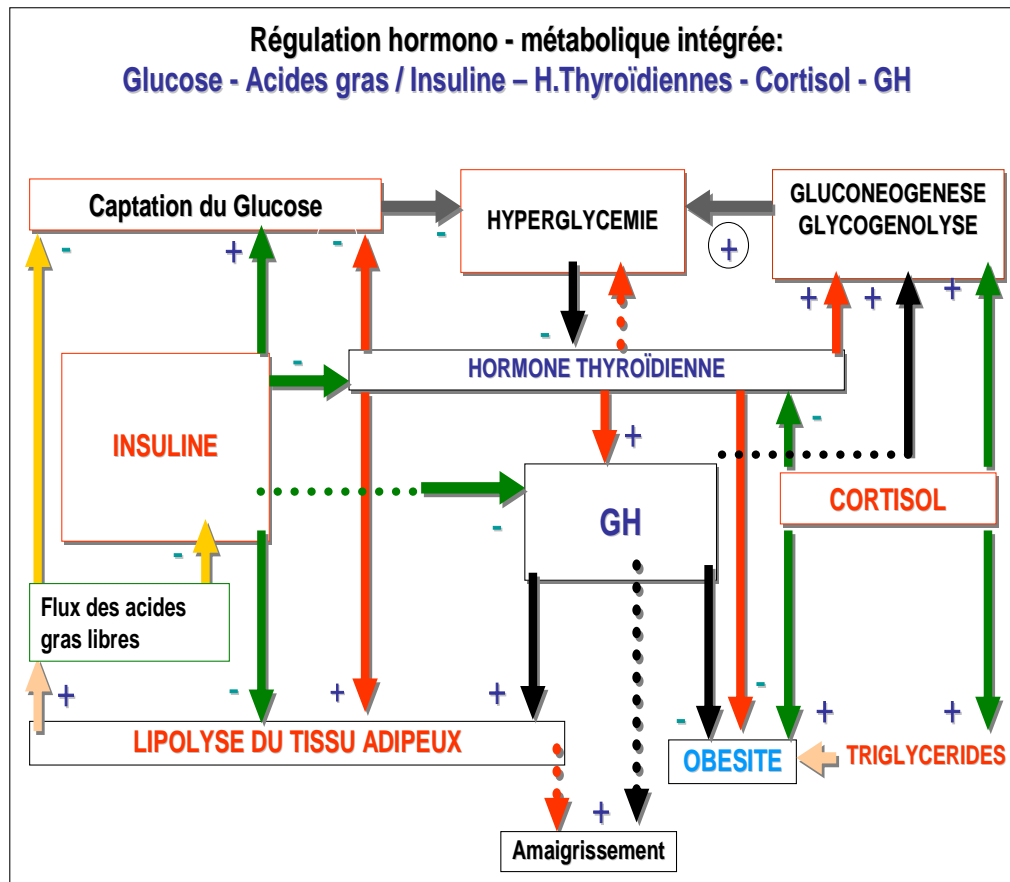


Figure 22: Régulation du métabolisme du glucose et des acides gras par l'insuline et les hormones de contre régulation (LEE ZSK et al, 1999).

CONCLUSION DU CHAPITRE II

Nos résultats révèlent l'existence d'une perturbation des statuts hormonaux chez tous nos groupes mais à différents niveaux. Il est intéressant de souligner que les sujets SSMAD présentent les mêmes altérations que les obèses. Ce qui démontre que ceux-ci sont en rapport avec la perturbation du statut insulinaire plus qu'ils ne le sont avec le statut anthropométrique, car rappelons que les SSMAD sont normopondéraux. Il est donc clairement établi à travers nos résultats, l'existence d'une importante interaction hormonale entre l'insuline et les axes corticotropes et somatotropes. Nos résultats ne semblent pas montrer l'existence d'une interaction insuline/hormones thyroïdiennes.

CHAPITRE III : APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PAR LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES SUR LA PREVENTION DU DT2

En marge de notre étude, nous avons convaincu 20 sujets (9 SMAD, 5 SMNA et 6 SSMAD) de changer quelques comportements alimentaires et physiques et de revenir 06 mois après pour faire un contrôle de leurs paramètres anthropométriques et sériques.

Nous avons également, pour cette partie de l'étude, utilisé un test d'évaluation du risque de développer un DT2, le score a été calculé avant et après les 06 mois, grâce au Findrisk (voir annexe).

1-Données de l'anamnèse : l'alimentation

Pendant la phase de recrutement tous nos sujets ont subi une anamnèse (voir annexe) quant à leurs habitudes de vie (alimentation, stress au travail, activité physique, etc). Un ensemble de questions évaluant aussi bien les antécédents personnels (pathologies, traitements, etc) et familiaux (DT2, HTA , dysthyroïdies , etc), l'hygiène alimentaire (horaires, lieux de prises des repas, etc) et l'hygiène physique (pratique d'un sport, temps de marche par jour, etc) et un éventuel état de stress psycho-émotif (problèmes familiaux , ambiance au travail, etc).

Concernant l'apport alimentaire, il faut savoir que plusieurs méthodes permettent de l'évaluer plus ou moins efficacement. On peut citer : l'interrogatoire alimentaire aussi appelé « rappel de 24h », le carnet alimentaire tenu sur plusieurs jours et le questionnaire de fréquence de consommation (JACOTOT et CAMPILLO, 2003). Pour des raisons d'applicabilité pratique nous avons donc opté pour cette dernière. Cette méthode, s'intéresse non pas à la consommation réelle mais à la consommation habituelle. Le sujet reporte la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment sur une liste préétablie (voir annexe).

En ce qui concerne cette partie de l'étude, nous nous sommes intéressé à certains aliments que nous savons à index glycémique (IG) élevé (voir table des index glycémiques des aliments en annexe). En effet, plusieurs études épidémiologiques, telles que la «*Nurses Health Study*» et la «*Health Professionals Follow up Study*», ont démontré qu'une alimentation riche en aliments à IG élevé pouvait entraîner, par l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie postprandiale, une augmentation de la résistance à l'insuline et donc favoriser le développement d'un diabète et/ou d'une maladie coronarienne (BRAND-MILLER et al., 2002 ; BERNEIS ET KELLER, 2006). Les données sont reportées dans le **tableau XXXII**.

TABLEAU XXXII : Evaluation de la fréquence de consommation de quelques aliments chez 20 sujets de l'étude

Aliment et fréquence de consommation	SMAD	SSMAD	SMNA
<i>Pain blanc Baguette/j</i>	1,25±0,16	1,20±0,16	1,30±0,28
<i>Boisson sucrée V/sem</i>	10,88±2,18	13,16±1,40	9,8±2,55
<i>Croissants U/sem</i>	4,37±0,77	3,33±0,60	3,44±1,03

Fromage Fois/sem	9± 1,57	9,83±1,21	10,8±1,67
Pomme de terre Fois/sem	4,77±0,87	5,16±1,11	7,4±1,03

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés ; j :jour ; V :verre ; U : unité ; sem : semaine.

Les résultats du questionnaire montrent une forte consommation de féculents (pain blanc et pommes de terre) à IG élevés , nos résultats concordent avec ceux de l'étude TAHINA qui retrouvent une forte consommation de féculents chez l'Algérien, en moyenne à chaque repas (**INSP,2005**).Toujours , selon les résultats de cette enquête ,les produits laitiers sont consommés en moyenne 9 fois par semaine soit en moyenne 1,28 fois par jour , les sucreries dont les boissons sucrées sont consommées deux jours sur trois. La consommation alimentaire quotidienne ne respecte pas les recommandations internationales pour tous les groupes d'aliments. En revanche, la consommation des produits gras et sucrés est très élevée, nos résultats vont dans le même sens.

Il en ressort donc, qu'en Algérie, le mode alimentaire se déstructure progressivement, la surconsommation, les horaires désorganisés sont fréquents. Ce qui reflète la déviation des habitudes alimentaires saines en des troubles du comportement alimentaire, expliquant en partie la recrudescence de l'obésité et du diabète en Algérie (**KOCEIR et al., 2009**). On assiste à un abandon de régimes, reconnus comme protecteurs, tel le régime crétois, au profit d'une alimentation plus riche (**SEIGNALET, 2004**).

Pour rappel, le régime crétois se base sur la consommation de moins de graisses animales, plus de poissons et d'huiles végétales, de l'huile d'olive principalement. Des chercheurs ont établi que les crétois vivent plus longtemps que les autres Européens, et qu'ils ont le taux d'infarctus le moins élevé de tous (**GRILLPARZER, 2001**).

L'alimentation hypercalorique est principalement enrichie en aliments à IG élevés, or, plusieurs études démontrent le lien entre la charge glycémique élevée de l'alimentation d'aujourd'hui, l'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie et le SMIR (**LACROIX,2004**). Cette mauvaise hygiène alimentaire tend à fragiliser les défenses anti-radicalaires de l'organisme, ce qui favorise l'émergence d'un stress oxydatif dont les effets délétères sont bien connus (**KESAVULU et al., 2002**).

2- Les données de l'anamnèse : l'activité physique

Pour évaluer l'intensité de l'activité physique de nos sujets, nous nous sommes basés sur trois niveaux : faible pour ceux qui ne marchent pas régulièrement ou qui font moins de 150 minutes de marche par semaine (soit 20 minutes par jour), modérée pour ceux qui marchent en moyenne 150 minutes par semaine et intense pour ceux qui marchent plus de 150 minutes par jour ou qui pratiquent une activité physique régulière (sport). Les données sont reportées dans le **tableau XXXIII**.

TABLEAU XXXIII : Evaluation de l'activité physique chez 20 sujets de l'étude

	SMAD	SSMAD	SMNA
FAIBLE	67%	50%	60%
MODEREE	33%	50%	40%
INTENSE	0%	0%	0%

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Métabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.

Dans le cadre du SMIR, il a été démontré qu'une mauvaise condition physique était un indicateur aussi puissant que les facteurs de risque conventionnels. Les niveaux d'activité physique ont été associés aux caractéristiques du syndrome métabolique, ainsi qu'au risque de maladie coronarienne (**ORHO-MELANDER, 2006**). L'inactivité produit une involution de l'ensemble des fonctions physiologiques de l'organisme, favorisant un certain nombre de pathologies chroniques dont le DT2 (**BLAIR et al., 1995 ; FEDOU et al., 2002**).

En Algérie, la sédentarité commence à s'inscrire dans la vie quotidienne. L'étude TAHINA révèle que chez l'Algérien l'essentiel des activités est représenté par les activités de faible intensité qui occupent 14h31 minutes par jour, soit 60,5% du temps des Algériens. Les activités d'intensité modérée ne représentent que 8,35 % du temps avec 2h par jour, alors que les activités de forte intensité sont très négligeables et ne prennent que 57 secondes par jour (**INSP, 2005**). Or, nos résultats montrent bien que ce sont justement les activités "de faible intensité" qui sont le plus pratiquées.

3- Données de l'anamnèse : stress émotionnel- stress énergétique

Des études ont montré qu'un organisme soumis à des situations de stress émotionnel répétées présente une nette diminution de sa sensibilité à l'action de l'insuline ainsi qu'une augmentation des productions endogènes du glucose. Les principales hormones responsables de l'augmentation de la production endogène de glucose sont le glucagon, l'adrénaline, la noradrénaline et le cortisol (**CATANES et KAHN, 1995**).

Le mécanisme intime de la diminution de la sensibilité à l'insuline n'est pas précisément élucidé, mais les hormones de contre régulation qui, comme on le sait, sont élevées au cours des états de stress sont certainement impliquées (**CATANESE et KAHN, 1995 ; KINNEY, 1995**). Les résultats des taux de cortisolémie chez tous nos groupes vont d'ailleurs dans ce sens. Dans la littérature, il a été montré que lors de situation de stress répétées, le cortisol diminue le nombre de récepteurs à l'insuline à la surface cellulaire ainsi que leur affinité pour l'hormone et inhibent le recrutement des transporteurs du glucose de l'intérieur de la cellule vers la membrane cellulaire (**AVIGNON et al., 2001**).

Notre questionnaire semble faire ressortir ce mode de vie stressant :

- 90% des SMAD se sentent quotidiennement "stressés" : 50% à l'extérieur travail/études (relations difficiles avec collègues et/ou supérieur ; études difficiles), 50% à la maison (problèmes familiaux, routine).
- 70% des SSMAD se sentent quotidiennement "stressés" : 40% à l'extérieur contre 60% à la maison
- 85 % des SMNA se sentent quotidiennement "stressés" : 80% à l'extérieur contre 20% à la maison

Nous soupçonnons également la présence de certains troubles du comportement alimentaire (TCA) principalement chez les sujets obèses : à la question de savoir si les sujets se considèrent comme normophage/ boulimique compulsif ou hyperphagique/ anorexique : 70% des SMAD reconnaissent passer par des périodes d'hyperphagie quand ils sont "stressés" contre 50% des SSMAD et 80% des SMNA.

Nos observations semblent concorder avec une récente étude (**KOCEIR et al., 2009**) où il a été mis en évidence chez les sujets obèses algériens la présence de TCA essentiellement de type hyperphagique, ceux-ci associés à des troubles psychosensoriels. Il a également été démontré que l'ensemble de ces troubles, conduit le sujet obèse à consommer ses aliments dans un environnement compulsif. Cette prise alimentaire « anarchique » semble combler des déficits psychoaffectifs et non énergétiques.

Des études ont révélé que certains TCA peuvent être décrits comme facteur causal dans la sécrétion élevée de cortisol (**MCLEAN et al., 2001**). Or, certains travaux incriminent les hormones dites de « stress », en l'occurrence les hormones de l'axe corticotrope, mais également l'hormone de croissance et l'insuline, à la fois dans les troubles du comportement alimentaire et dans le développement du SMIR (**LEE et al.,1999**).

On peut donc suggérer qu'un mode de vie stressant "stress émotionnel" induit une déstructuration du comportement alimentaire (TCA) retentissant aussi bien sur le plan quantitatif que qualitatif des aliments ingérés et que cette déstructuration aura une conséquence directe sur le métabolisme énergétique induisant un "stress énergétique" se traduisant par un dérèglement du métabolisme glucidique et un déséquilibre des sécrétions de certaines hormones.

Au delà de ceci, il est important de souligner que certains auteurs ont démontré que 91 % des cas de diabète pourraient être attribués à des habitudes et des comportements non conformes au modèle à faibles facteurs de risques (**FRANK et al., 2001**).

4- Recommandations et bilan après 06 mois

Dans le but de démontrer que de simples mesures peuvent améliorer sensiblement les conditions métaboliques (notre investigation a porté surtout sur les marqueurs du SMIR), nous avons donné quelques recommandation à nos 20 sujets, ceux-ci se sont engagés à les suivre, le plus possible sur une période de 06 mois (**tableau XXXIV**). L'essentiel des conseils donnés a ciblé la diminution des aliments sus-mentionnés à IG élevé pour cela, nous avons fourni une table des IG des aliments et un modèle de régime régulièrement utilisé dans le service de diabétologie pour éduquer les patients diabétiques (voir annexe). La deuxième mesure était l'introduction d'une activité physique non intensive mais régulière (**tableau XXXV**), nous avons donc demandé aux patients de faire 150 minutes de marche rapide par semaine. Pour chaque sujet, une évaluation du risque de développement du diabète a été effectuée au début et après les 06 mois grâce au Findrisk, ce test est fréquemment utilisé dans les études épidémiologiques portant sur le pré-diabète (**LINDSTROM et TUOMILEHTO,2003 ; OBERLINNER et al.,2007**).

Ces recommandations ont été faites dans un but de faire perdre du poids aux patients en essayant de rééquilibrer leur hygiène de vie.

TABLEAU XXXIV :Evaluation des paramètres anthropométriques et cardiovasculaires chez 20 sujets de l'étude : comparaison avant et après 06 mois.

	Poids M0	poids M6	IMC M0	IMC M6	TT M0	TT M6	RTH M0	RTH M6	PAS M0	PAS M6	PAD M0	PAD M6
SM AD	81,88 ±4,19	78 ±4,45	31 ±0,88	29,1 ±0,88	98,3 ±2,35	94,88 ±2,38	0,90 ±0,00	0,87 ±0,01	127,2 ±2,6	124,4 ± 1,8	86,11 ± 0,71	84,44 ±1,38
SS MA D	79,5 ±6,85	75,6 ±6	28,2 ±0,96	26,6 ±0,67	91,66 ±5,77	88,16 ±4,36	0,85 ±0,01	0,83 ±0,01	121,6 ±1,1	121,6 ±1,8	8±0	8±0
SM NA	94,6 ±5,52	88,6 ±5,6	31,6 ±1,71	28,3 ±1,79	100,6 ±2,77	97,8 ±3,11	0,90 ±0,02	0,87 ±0,02	123 ±2,8	121 ±2,7	85 ± 3,1	84 ±3,00

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Metabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés.TT :tour de taille ; RTH : rapport taille-hanche ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; M0 : premier bilan ; M6 : bilan après 6 mois

TABLEAU XXXV : Evaluation des paramètres sériques chez 20 sujets de l'étude : comparaison avant et après 06 mois.

Groupes	TG (g/l) M0	TG(g/l) M6	HDL(g/l) M0	HDL(g/l) M6	Insulinémie M0 (μU/l)	Insulinémie M6(μU/l)	HOMA M0	HOMA M6
SMAD	1,38 ± 0,22	1,04 ± 0,12	0,55± 0,18	0,71± 0,23	38,54± 3,83	31,33± 4,12	9,10 ± 1,30	6,74± 0,93
SSMAD	0,92± 0,12	0,92± 0,10	0,65± 0,28	0,73± 0,31	24,66± 4,92	18,34± 5,07	5,40± 1,04	3,86± 1,17
SMNA	0,95± 0,19	0,80± 0,12	0,87± 0,10	1,19± 0,13	28,01± 5,14	19,18± 3,39	7,42±1	4,32± 0,40

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Metabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés; M0 : premier bilan ; M6 : bilan après 6 mois

Les 20 sujets ont plus ou moins suivi régulièrement les conseils donnés, certains ont même radicalement changé leur mode de cuisson, la fréquence de prise des aliments à IG élevé et ont largement privilégié ceux à IG moyen à bas, la marche a été introduite dans leur vie quotidienne même si certains n'ont pas totalement respecté le temps demandé. Il est important de noter que ces sujets n'ont pris aucun traitement au vu de diminuer leur insulino-résistance (metformine par exemple). Ils n'ont été suivis par aucun médecin.

Les résultats nous montrent que :

- dans le groupe **SMAD** (9 sujets) : la perte de poids est en moyenne de 4 kilos soit une perte de 5% du poids corporel , ce qui n'a que légèrement modifié l'IMC mais l'a fait tout de même passer de l'obésité (31kg/m²) au surpoids (29kg/m²). En moyenne, 4cm de TT ont été perdus ce qui se ressent sur le RTH (de 0,90 à 0,87). Les PAS et PAD ne semblent pas avoir subi de grandes modifications.

Pour les paramètres sériques, les TG ont diminué de 1,38 g/l à 1,04 g/l soit une diminution de 25% et le HDL est relevé de 0,55g/l à 0,71g/l soit une élévation de 33%. Une perte remarquable est enregistrée au niveau du taux d'insulinémie, elle passe de 38,54 μU/l à 31,33 μU/l soit 20 % de diminution, cette diminution se répercute directement sur le HOMA, en effet, il passe de 9,10 à 6,74.

- dans le groupe **SSMAD** (6 sujets) : la perte de poids est en moyenne de 4 kilos soit environ 5% du poids corporel, même si ces sujets, rappelons- le, n'étaient pas obèses au départ, l'IMC passe de 28 kg/m² à 26 kg/m², ils se rapprochent donc de la normale (20-25 kg/m²). 3 cm en moyenne ont été perdus à la taille et le RTH descend de deux point 0,85 à 0,83. Les PAD et PAS ne sont pas modifiées.

Pour les paramètres sériques, les TG n'ont subi aucune modification cependant une légère élévation du taux de HDL est observée elle passe ainsi de 0,65 g/l à 0,73 g/l. L'insulinémie est diminuée et rejoint ainsi la norme, le HOMA subit les mêmes changements, il passe de 5,40 à 3,86 : il reste donc légèrement élevé.

- dans le groupe **SMNA** (5 sujets) : la perte de poids est la plus importante des trois groupes. Elle est en moyenne de 6 kilos soit 7%. Pour le TT nous avons noté une diminution de 3cm en moyenne, avec diminution du RTH de 0,90 à 0,87. Les PAS et PAD ont subi une légère diminution.

Pour les paramètres sériques, les TG ont légèrement diminué et le HDL est nettement relevé de 0,87 à 1,19 soit une élévation de 27%. L'insulinémie est très nettement diminuée, il en est de même pour le HOMA qui atteint le 4,32.

Pour le test d'évaluation du risque de développement du diabète nous comparons le score obtenu en moyenne par nos 20 sujets avant et après les 06 mois d'observation, des conseils donnés (**tableau XXXVI**).

TABLEAU XXXVI : Evaluation du score du Findrisk avant et après 06 mois

	Test Findrisk M0	Niveau de risque correspondant	Test Findrisk M6	Niveau de risque correspondant
SMAD	16±0,90	Risque élevé	11± 1,21	Risque légèrement élevé à modéré
SSMAD	13,16±0,87	Risque modéré	10,45±1,43	Risque légèrement élevé
SMNA	12±1,67	Risque modéré	8,8 ± 1,46	Risque légèrement élevé

T: Témoin ; **SMAD**: Syndrome Métabolique Apparentés Directs; **SSMAD** : Sans Syndrome Metabolique Apparentés Directs **SMNA**: Syndrome Métabolique Non Apparentés ; M0 : premier bilan ; M6 : bilan après 6 mois

Les résultats de ce test, nous permettent de connaître le risque de survenue d'un diabète dans les 10 ans. Il comprend des questions sur les paramètres non modifiables (âge, sexe, antécédents familiaux de DT2, hyperglycémies antécédentes et HTA) et sur les paramètres modifiables (IMC, TT, activité physique et alimentation). C'est sur ces derniers que nous avons travaillé par cette approche de comparaison avant et après introduction de changements. Rappelons que les scores obtenus vont en augmentant respectivement de faible, légèrement élevé, modéré, élevé et très élevé.

Il en ressort que pour les trois groupes la modification des paramètres modifiables a fait diminuer le risque, selon le test, de survenue du DT2.

Ces résultats ne font que confirmer ceux déjà obtenus à savoir qu'il existe une forte corrélation entre TT-insulinémie-HOMA. En effet, la diminution du TT retentit sur l'insulinémie et donc sur le HOMA. Nos résultats démontrent aussi que de simples changements des habitudes alimentaires et l'introduction d'une activité physique (marche rapide) se répercutent positivement sur les paramètres anthropométriques et métaboliques.

L'introduction d'une alimentation saine favorisant les aliments à IG bas se répercute fortement sur les paramètres biologiques liés au SMIR (**figure 23**). Dans la littérature nous retrouvons de nombreuses données et conclusions d'études encourageants le changement de mode de vie pour prévenir le DT2 ; l'étude finlandaise DPS (*Finnish Diabetes Prevention Study Group*) fournit la preuve irréfutable de l'efficacité préventive de la reprise progressive de l'activité physique (**LINDSTRÖM et TUOMILEHTO, 2003**).

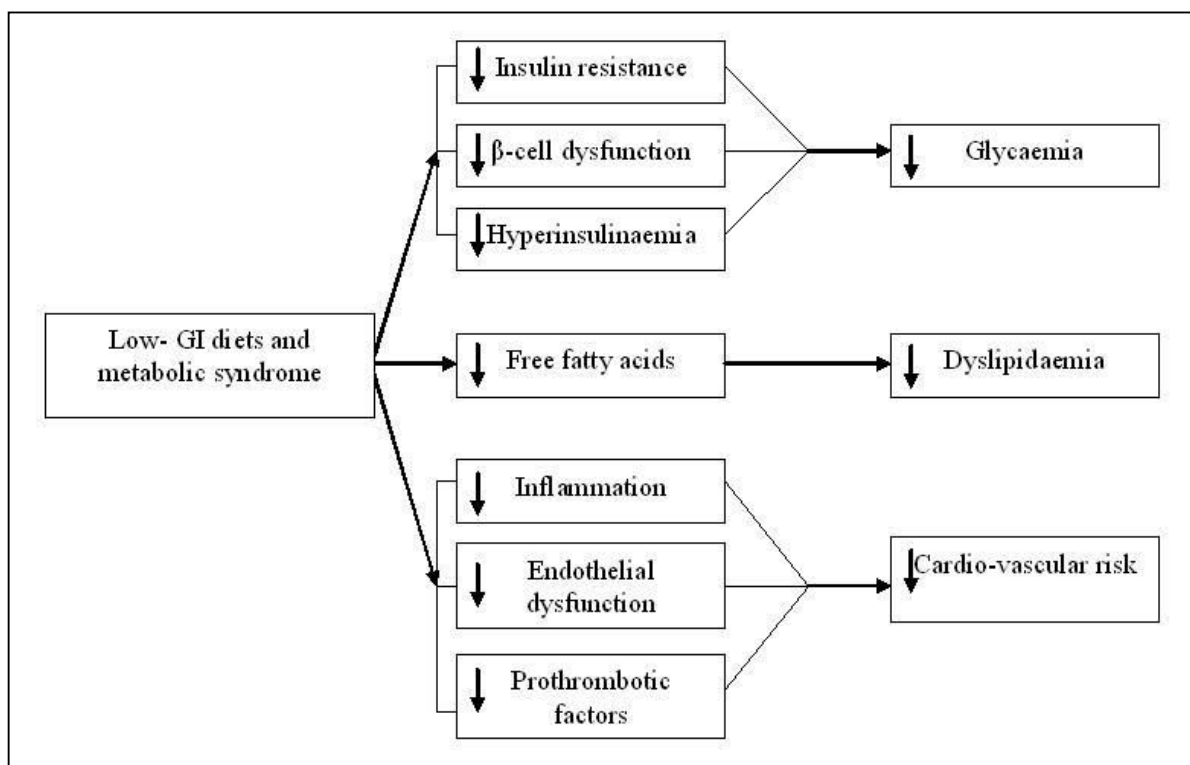


Figure 23 : Relation IG des aliments -syndrome métabolique d'insulinorésistance : effet bénéfique de l'IG bas sur les marqueurs du SMIR (Radulian *et al.*, 2009)

Low GI diets : aliments à IG bas ; *Insulin resistance* : insulinorésistance ; *beta cell dysfunction* : dysfonction de la cellule bêta ; *hyperinsulinemia* : hyperinsulinémie ; *Free fatty acids* : Acides gras libres ; *Endothelial dysfunction* : dysfonction endothéliale ; *prothrombotic factor* : facteurs prothrombotiques ; *glycemia* : glycémie ; *dyslipidaemia* : dyslipidémie ; *cardio-vascular risk* : risque cardiovasculaire.

L'étude présentée par Hu en Septembre 2001 concluait que 91% des cas de DT2 qui ont été observés sont liés à la sédentarité et aux erreurs alimentaires, et auraient été prévenus par un meilleur mode de vie. En 2002, les premiers résultats américains du *Diabetes Prevention Program Group* ont aussi été présentés, renforçant encore les conclusions de l'étude finlandaise. Cette étude montre que la metformine réduit de 31% le risque de diabète, et que l'exercice le réduit de 58% (**FEDOU *et al.*, 2002**). Il a été démontré qu'une modification des habitudes alimentaires améliorerait les facteurs de risque associés au syndrome (**ROBERTS et BARNARD, 2005**).

Il faut savoir que le DT2, est un des exemples les plus importants de pathologies que la sédentarité favorise et que l'activité physique est à même de prévenir (**FEDOU *et al.*, 2002**). Plusieurs études montrent que l'exercice produit un effet favorable sur les autres facteurs de risque vasculaire retrouvés avec une grande fréquence chez les sujets en SMIR. L'abaissement

significatif des triglycérides, du cholestérol LDL et l'augmentation du HDL 2 sont ainsi observés. Pour certains auteurs ces effets sur les facteurs de risque liés au syndrome d'insulinorésistance seraient les bénéfiques les plus substantiels de l'exercice.

De nombreuses études réalisées chez l'homme et l'animal ont permis de montrer que la contraction musculaire stimule le transport du glucose musculaire indépendamment de l'insuline (PLOUG *et al.*, 1984). D'autres travaux viennent ensuite conforter l'hypothèse selon laquelle la contraction musculaire et l'insuline utilisent des mécanismes de signalisation différents pour stimuler le transport de glucose (WALLBERG *et al.*, 1985). L'exercice et l'insuline ont des effets additifs lorsqu'ils sont appliqués conjointement et certains travaux ont démontré que sous certaines conditions, l'association de ces 2 stimulés pouvait également avoir un effet synergique sur le transport du glucose (BERGER *et al.*, 1975 ; DeFRONZO *et al.*, 1994 ; VERGAUWEN *et al.*, 1994).

Des travaux plus récents réalisés chez l'animal éveillé, ont confirmé l'idée que le muscle actif pouvait capter du glucose efficacement en l'absence de l'action musculaire de l'insuline (BRUNING *et al.*, 1998 ; MAUVAIS-JARVIS *et al.*, 2000).

L'exercice exerce des effets métaboliques à court, moyen et long terme : A court terme l'exercice prolongé a un effet hypoglycémiant, entraînant une correction de certaines hyperglycémies par consommation du glucose sanguin par le muscle en exercice. Mais si l'exercice est trop intense, ou intermittent, ou stressant, l'effet hyperglycémiant (production de glucose par les mécanismes de contre-régulation glycémique) prédomine ce qui induit une hyperglycémie. A moyen terme, l'exercice entraîne une augmentation de captation et d'utilisation du glucose qui se prolonge 24 à 48h et contribue à corriger en partie l'insulinorésistance, de façon transitoire. A long terme, le sujet régulièrement entraîné est caractérisé par des valeurs élevées des composantes insulinodépendantes et non insulinodépendantes de son assimilation glucidique. Ceci indique que l'exercice régulier induit une amélioration de la sensibilité insulinique et de l'équilibre glycémique (FEDOU *et al.*, 2002).

5- Interaction gène-environnement

Le gène PPAR γ de la sensibilité au diabète de type 2 appartient à une famille de récepteurs de l'hormone nucléaire qui contrôle une multitude de voies métaboliques. Les acides gras polyinsaturés sont des connecteurs naturels pour le gène PPAR γ . Plusieurs études ont démontré que, de la même manière, la variation génétique du PPAR γ influençait fortement nos réactions physiologiques aux graisses alimentaires (ORHO-MELANDER, 2006).

Actuellement, des anomalies génétiques découlant de cette interaction sont incriminées. Certaines dès la vie *in utero*, ainsi, une malnutrition foetale, induite par exemple par une carence protéique maternelle, objectivée par un retard de croissance *in utero* (nouveau-né de petit poids pour l'âge gestationnel) est incriminée. Selon le concept du "phénotype d'épargne" ou "*thrifty phenotype*", la malnutrition *in utero* va entraîner une sélection de gènes favorables à la survie face à cette carence nutritionnelle. Ces enfants se caractérisent d'ailleurs par un phénomène nocif, qui est un gain pondéral rapide dans la petite enfance (phénomène de "rattrapage"), avec parfois déjà apparition d'un léger surpoids à l'adolescence (JULIEN *et al.*, 2005). Malheureusement, les mêmes gènes aboutissent à l'expression d'un phénotype délétère lors des périodes de pléthore alimentaire, conduisant à la survenue d'une obésité, d'un syndrome d'insulinorésistance et d'un diabète de type 2 à l'âge adulte (JUNIEN *et al.*, 2005 ; BARKER *et al.*, 2007).

De même, des travaux ont montré qu'une modification nutritionnelle pendant la période de lactation (lait riche en hydrates de carbone) peut entraîner la transmission à la seconde génération de l'hyperinsulinisme, phénotype acquis à la première génération (**JUNIEN et al., 2005**).

Les tissus contiennent les mêmes 30 000 gènes et pourtant, dans un tissu donné et à un stade donné, tous ne s'expriment pas: un « code épigénétique » permet à certains gènes d'être plus ou moins actifs, alors que d'autres restent silencieux, de manière transitoire ou permanente. Le code épigénétique comprend plusieurs strates interconnectées et interdépendantes: le code de la méthylation de l'ADN, le code des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation, etc) et celui des co-activateurs et co-répresseurs. Ces codes sont mis en place et interprétés par des actions complexes d'enzymes et de cofacteurs assurant un remodelage adéquat de la chromatine autour des gènes et son accessibilité aux facteurs de transcription.

Chez l'adulte, la modification des profils de méthylation de l'ADN au cours des processus de différenciation n'ont été décrits que pour quelques gènes, mais il est supposé que ce type de processus s'applique nécessairement à tous les gènes contrôlés au cours du développement et de la différenciation. Ainsi, il est observé une corrélation stricte entre la déméthylation du promoteur de la leptine, son expression et la différenciation du pré-adipocyte en adipocyte (**MELZNER et al. 2002 ; YOKOMORI et al., 2002**)

Contrairement aux mutations dans la séquence de l'ADN qui sont irréversibles, les modifications épigénétiques sont, en principe, instables et réversibles. Elles ont ainsi un caractère transitoire dans la vie courante: au cours de la journée, l'expression des gènes est modulée par les signaux moléculaires des rythmes circadiens, ainsi que par les signaux nutritionnels, au gré de la diversité de l'ensemble des stimulus environnementaux (**JUNIEN et al., 2005**).

D'autres anomalies, peuvent être induites par l'environnement métabolique ambiant durant l'enfance ou l'adolescence et même à l'âge adulte, par exemple l'augmentation chez l'obèse des taux d'AGL circulants, provenant d'une alimentation hyperlipidique riche, entre autre, en TG, peut induire ou aggraver l'insulinorésistance, la « glucotoxicité » et la « lipotoxicité » (**UNGER, 1995 ; SCHEN et LEFEBVRE, 1996**) peuvent donc agir, aussi bien, pour entraver la sécrétion de l'insuline que pour diminuer son action (**SCHEN et LEFEBVRE, 1996**).

Mais contrairement à la composante résultant d'anomalies génétiques non induite par l'environnement, cette composante acquise est potentiellement réversible en améliorant la qualité de l'environnement métabolique. Ainsi, l'insulinorésistance liée à une obésité et le syndrome métabolique qui l'accompagne peuvent être corrigés par l'application de mesures simples mais applicables a long terme (**PAN et al., 1997 ; KNOWER et al., 2002 ; COLAGIURI et BORCH-JOHNSEN, 2003**) comme cela est démontré dans notre étude.

L'objectif des recherches en cours est d'identifier les gènes qui sont concernés par les altérations épigénétiques liées à l'alimentation et de déchiffrer le message des différents profils épigénétiques. La labilité des modifications épigénétiques modulables par l'alimentation, observées au niveau de certains gènes dont ceux soumis à empreinte parentale, de même que leur rôle dans la croissance foetale, placentaire et postnatale, ainsi que dans le développement cérébral, suggèrent que les gènes soumis à empreinte parentale sont les supports les plus plausibles de ces altérations épigénétiques liées à l'adaptation de l'individu et de l'espèce -à son alimentation (**JUNIEN et al., 2005**).

Il reste à signaler qu'initialement un nombre beaucoup plus important de sujets devait subir cette évaluation (une 50ème) et que pour des raisons de non- suivi des conseils ou d'abandon il n'a été possible d'évaluer que 20 sujets. Ceux-ci ont réellement appliqué les recommandations. Ceci montre bien que le changement de mode de vie chez une personne à risque doit être encadré, afin d'éviter toute dérive face au mode de vie alimentaire qui s'est installé dans notre pays et pour lequel l'Algérien n'est pas adapté (**KOCEIR et al.,2009**).

CONCLUSION CHAPITRE III

Nos résultats ne restent qu'indicatifs car les questionnaires utilisés sont propres à cette étude et que le nombre par groupe est réduit. Cependant, il en ressort tout de même que de simples modifications peuvent considérablement améliorer les conditions métaboliques des sujets en état d'insulinorésistance que le sujet soit ou non génétiquement prédisposé au DT2. Il apparaît donc, qu'une prise en charge correcte et à long terme est à même de réduire les effets délétères de la mauvaise hygiène de vie.

CONCLUSION GENERALE

Au terme de ce travail, il semble bien évident que les causes du SMIR sont complexes et qu'elles impliquent plusieurs interactions aussi bien génétiques qu'environnementales se répercutant sur le fonctionnement des métabolismes glucidiques et lipidiques et de certaines hormones. Il a été clairement démontré que le facteur génétique est important mais qu'il n'est pas le seul en cause dans le développement du SMIR. Il semblerait que les gènes prédisposent au DT2 mais que c'est l'environnement (via des facteurs intrinsèques influençables) qui détermine si et quand le DT2 se déclenchera.

Cette étude nous a dévoilé les mêmes altérations métaboliques et endocriniennes chez les sujets dépistés, qu'ils présentent un ou plusieurs facteurs de risque du SMIR avec ou sans appartenance à une famille de diabétiques.

Enfin, nous avons démontré que de simples mesures hygiéno-diététiques pouvaient significativement réduire le risque de développer un diabète chez des sujets à risque.

Alarmées par l'augmentation des taux d'obésité, du SMIR et du DT2 les institutions de santé de plusieurs pays encouragent leur population à surveiller leur alimentation et à pratiquer une activité physique via de grandes campagnes d'information, de prévention et de dépistage. En Algérie de telles mesures doivent être entreprises rapidement au vu des ces résultats alarmants, mais celles-ci doivent être adaptées à nos aliments, à nos habitudes et à nos traditions culinaires afin d'être efficaces et surtout applicables.

PERSPECTIVES

Sur le plan génétique

- Etude des gènes propres au tissu adipeux et au muscle squelettique (étude sur le modèle expérimental et sur l'humain).
- Etude des gènes impliqués dans l'insulinorésistance et dans le DT2.
- Etude de l'impact de l'alimentation à IG élevés sur l'expression de ces gènes.

Sur le plan hormonal

- Etudier les sécrétions de certaines substances à effet hormonal de signalisation sécrétées par le tissu adipeux, en l'occurrence, l'adiponectine et les PPAR gamma chez les sujets insulinorésistants.

Sur le plan clinico-biologique

- Mettre au point une stratégie thérapeutique hygiéno-dietétique propre au SMIR algérien par des études à plus grande échelle.
- Dégager des interventions applicables en clinique pour la prévention du DT2.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AHIMA RS, FLIER JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000 ; 11 : 327-32.
- AHLMAN B, CHARLTON M, FU A et al. Insulin's effect on synthesis rates of liver proteins: a swine model comparing various precursors of protein synthesis. *Diabetes* 2001; 50 : 947-954.
- AILHAUD G, HAUNER H. Development of white adipose tissue in : Bray A.G., Bouchard C. 2nd Edition Handbook of Obesity, Marcel Dekker, Inc., New York, E.U., 2002, sous presse.
- AILHAUD G. Autocrine/paracrine effectors of adipogenesis. *Ann Endocrinol* 2002; 63 : 83-5.
- AILHAUD G. Cross talk between adipocytes and their precursors : Relationship with adipose tissue development and blood pressure. *Ann NY Acad Sci* 1999 ; 892 : 127-33.
- AILHAUD G. Developpement du tissu adipeux : pour le meilleur et pour le pire. *Cholé-doc* 2002 ;74.
- ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- ALBERTI KG, 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.
- 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 P, 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.
- ALMIND K, KAHN CR. Genetic determinants of energy expenditure and insulin resistance in diet-induced obesity in mice. *Diabetes* 2004 53: 3274-3285.
- American Diabetes Association (ADA).Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : S37-42.
- ANDREW R, GALE CR, WALKER BR, SECKL JR, MARTYN CN: **Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002; 110(6):284-290.
- ARNALDI G, ANGELI A, ATKINSON AB, BERTAGNA X, CAVAGNINI F, CHROUSOS GP, FAVA GA, et al: **Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(12):5593-5602.
- ARNER P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 1995 ; 27 : 435-8.
- ASHWELL M, CHINN S, STALLEY S, GARROW JS. Female fat distribution : a photographic and cellularity study. *Int.J.Obes* 1978 ;2 : 289-293.
- 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 β -cell line INS-1. *J Biol Chem* 1997; 272 : 1659-1664.
- 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.
- BAIER LJ, PASKASARI AP, YANG X, et al. A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000, 106, R69-R73.
- 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.
- BALKAU B, LANGE C, FEZEU L, et al, Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2008; 31(10): 2056-2061.

- BALKAU B, VALENSI P, ESCHWÈGE E, SLAMA G.** A review of the metabolic syndrome. *Diabetes & Metab* 2007; 33: 405–413.
- BARKER JM, MCFANN K, HARRISON LC et al.** Pre-Type 1 Diabetes Dysmetabolism: Maximal sensitivity achieved with Both Oral and Intravenous Glucose Tolerance Testing. *J Pediatr* 2007; 150(1): 31-36.
- BARON A.D., STEINBERG H., BRECHTEL G., JOHNSON A.** Skeletal muscle blood flow independently modulates insulin-mediated glucose uptake. *Am. J. Physiol* 1994 ; 266: E248-E253.
- BARSH GS, FAROOQI IS, O'RAHILLY S.** Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-651.
- BASCIANO H, FEDERICO L, ADELI K.** Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2(5): 14.
- 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, 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.
- BAUDUCEAU B, VACHEY 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.
- BELHADJ M, ARIBI S, ARRADA M, et al.** *Guide de diabetologie* 2005.
- BERG AH, COMBS TP, SCHERER PE.** ACRP30/adiponectin : An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13 : 84-9.
- BERGER M, HAGG S, RUDERMAN NB.** Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Interaction of insulin and exercise on glucose uptake. *Biochem J* 1975;146: 231-238.
- BERGER MM,** Les oligoéléments – Quoi de neuf?. *Forum Med Suisse* 2003 ; 31 :720-726.
- 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.** La signification de l'index glycémique des aliments contenant des hydrates de carbone pour la santé. *Forum Med Suisse* 2006 ;6: 893–897.
- BESSIRE N.** Acidocétose et grossesse, these de médecine, faculté de Médecine Université de Genève, 2000,10093,41p.
- BEZIAUD F, HALIMI JM, LECOMTE P, VOL S, TICHET J.** Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2004 ;30 :161-6.
- BEZZAOUCHA A.** Le diabète sucré connu à Alger : fréquence et conséquences. *Diabetes Metab* 1992 ;18 : 229-235.
- BINNERTS A, SWART GR, WILSON JH, HOOPERBRUGGE N, POLS HA, BIRKENHAGER JC, et al.** The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:79-87.
- 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.
- BIRGEL M, GOTTSCHLING-ZELLER H, ROHRIG K, HAUNER H.** Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 1682-7.
- BJÖRNTORP P, ROSMOND R.** The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000;83 : S49-57.
- BJÖRNTORP P.** Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990 ; 10 : 493-6.
- BONNET F, LAVILLE M.** Le syndrome métabolique : définition, épidémiologie, complications. *Spectra biologie* 2005; 145.
- BOUDIBA A, MIMOUNI-ZERGUINI S.** Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. *Diabetes voice* 2008 ; 53 (2) :19-21.
- BRAND-MILLER JC, HOLT SH, PAWLAK DB, MCMILLAN J.** Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: S281–5.

- BRANDS MW, HALL JE, KEEN HL.** Is insulin resistance linked to hypertension? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998 ; 25 : 70-6.
- BRAY GA, JABLONSKI KA, FUJIMOTO WY, BARRETT-CONNOR E, et al.** Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87(5): 1212-1218.
- BROCHU M, POEHLMAN ET, ADES PA.** Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20:96-108.
- BRUEMMER D,** C-Peptide in Insulin Resistance and Vascular Complications:Teaching an Old Dog New Tricks. *Circ Res* 2006 ; 24, 99(11): 1149-1151.
- BRUN T, ASSIMACOPOULOS-JEANNET F, CORKEY BE, PRENTKI M.** Long chain fatty acids inhibit acetyl-CoA carboxylase gene expression in the β -cell line INS-1. *Diabetes* 1997; 46:393-400.
- BRUNING JC, MICHAEL MD, WINNAY JN, et al.** Amuscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell*, 1998, 2, 559-569.
- 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 J.M., LIHN A.S., VERDICH C., PEDERSEN S.B., TOUBRO S., ASTRUP A. et al.** Regulation of Adiponectin by Adipose Tissue-derived Cytokines: In vivo and in vitro Investigations in Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; Epub ahead of print.
- BUJALSKA IJ, KUMAR S, STEWART PM, SECKL JR, MULLINS JJ.** 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 : 14924-9.
- BUJALSKA IJ, KUMAR S, STEWART PM.** Does central obesity reflect «Cushing's disease of the omentum» ? *Lancet* 1997 ; 340 : 1210-3.
- BUJALSKA IJ, WALKER EA, HEWISON M, STEWART PM.** A switch in dehydrogenase to reductase activity of 11 β -HSD1 type 1 upon differentiation of human omental adipose stroma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1205-10.
- BUJALSKA IJ., GATHERCOLE LL., TOMLINSON JW. et al.,** A novel selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor prevents human adipogenesis. *Journal of Endocrinology* 2008;197 : 297-307.
- BUSCH-BRAFIN MS, PINGET M.** Le diabète de type 2. *Médecine nucléaire* 2001 ; 25 (2) :103-114.
- BUYSSCHAERT M.** L'obésité de la physiopathologie au traitement. *Louvain Med* 2001;120: S63-S66.
- BUYSSCHAERT M.** Le syndrome métabolique : nouvelles definitions et consequences. *Louvain medical* 2006 ;125 (3) :S79-81.
- CALLE EE, KAKS R.** Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:579-91.
- CAMERON AJ, SHAW JE, ZIMMET PZ.** The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004 ; 33 : 351-75.
- CAMHI SM, KUO JA, YOUNG DR.** Identifying Adolescent Metabolic Syndrome Using Body Mass Index and Waist Circumference. *Prev Chronic Dis* 2008 ;5(4).
- CAMPFIELD LA, SMITH FJ, GUISEZ Y, DEVOS R, BURN P.** Recombinant mouse OB protein : Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neuronal networks. *Science* 1995 ; 269 : 546-9.
- CANCELLO R, TOUNIAN A, POITOU CH, CLÉMENT K.** Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004 ; 30: 215-27.

- CAPEAU J.** Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Med Sci* 2003 ; 19 : 834-9.
- CAREY DGP.** Abdominal obesity. *Cur Opin Lipidol* 1998 ; 9 : 35-40.
- CARIP C.** Physiopathologie bases physiopathologiques de la diététique. 2ème ed.Paris: Lavoisier, 2004 : 520p.
- CASTEILLA L, DANI C.** Adipose tissue-derived cells: from physiology to regenerative medicine.*Diabetes Metab* 2006;32: 393-401.
- CATANESE V.M., KAHN R.C.** Secondary forms of diabetes mellitus. In Becker KL editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1995; 1220-1228.
- 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.
- CHAIT A, BIERMAN EL, ALBERS JJ.** Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts.Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest*, 1979; 64: 1309-1319.
- CHANTREL F.** L'artériopathie du diabétique. *BM* 2004 ; 38 :26.
- CHAPELOT D, LOUIS-SYLVESTRE J.** Les comportements alimentaires. Paris : Lavoisier, 2004 : 470.
- CHARBONNELB, SAUVANET J-P.** Présent et futur de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Diabetes Metab* 2001 ; 27: 5S15-5S22.
- CHARLTON M, AHLMAN B, NAIR KS.** The effect of insulin on human small intestinal mucosal protein synthesis. *Gastroenterology*, 2000, 118 : 299-306.
- CHEVENNE D, TRIVIN F, PORQUET D.** Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab* 1999, 25, 459-476.
- CHRISTIN-MAITRE S.** Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance. *mt médecine de la reproduction* 2005; 7(1) :69-72.
- CLEMENT K.** A mutation in the leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998 ; 392: 398-401.
- COLAGIURI S ET BORCH-JOHNSEN K.** **DETECT-2** : détection précoce du diabète de type 2 et de l'IGT.*Diabetes voice* 2003 ; 48 (4) :11-13.
- COLBERG SR, SIMONEAU JA, THAETE FL, KELLEY DE.** Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. *J Clin Invest* 1995;95:1846-53.
- COMBETTES-SOUVERAIN M, ISSAD T.** Molecular basis of insulin action. *Diab Metab*, 1998 ; 24 : 477-489.
- COMBS T.P., BERG A.H., RAJALA M.W., et al.** Sexual Differentiation, Pregnancy, Calorie Restriction, and Aging Affect the Adipocyte-Specific Secretory Protein Adiponectin. *Diabetes* 2003, 52: 268-76.
- COMUZZIE AG, ALLISON DB.**The search for human obesity genes. *Science* 1998 ; 280: 1374–1377.
- CONSIDINE RV, SINHA MK, HEIMAN ML, et al.** Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996, 334, 292-5.
- CONSOLI A, NURJHAN N, CAPANI F, GERICH J.** Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989 ; 38: 550-557.
- CONUS F, ALLISON DB, RABASA-LHORET R, et al.** Metabolic and behavioural characteristics of metabolically obese but normal-weight women.*J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 5013-20.
- CONUS F, RABASA-LHORET R, PERONNET F.** Caractérisation des sujets métaboliquement obèses de poids normal. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2006 ; 18 (8) : 425-32.
- COOK DL, TABORSKY GJ.** β -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.

- COPPACK SW**. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 349-56.
- 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.
- COVAR RA, LEUNG DY, MCCORMICK D, STEELMAN J, ZEITLER P, SPAHN JD**: Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106(4):651-659.
- COWEY S, HARDY RW**. The Metabolic Syndrome A High-Risk State for Cancer? *The American Journal of Pathology* 2006 ;169 (5) :1505-1522.
- CRANDALL D.L, BUSLER D.E, MCHENDRY-RINDE B, GROELING TM, KRAL JG**. Autocrine regulation of human preadipocyte migration by plasminogen activator inhibitor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2609-14.
- 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 essential hypertensives. *J Hypertens* 2004, 22:1991-1998.
- DALLMAN MF, WARNE JP, FOSTER MT, PECORARO NC**. Glucocorticoids and insulin both modulate caloric intake through actions on the brain. *J Physiol* 2007 ;583 (2) : 431–436.
- DARMAUN D**. Insuline, diabète et métabolisme des acides aminés. Flammarion *Médecine-Sciences-Journées de diabétologie* 2002, 106-114.
- DAVIS GF**: Adverse effects of corticosteroids: II. Systemic. *Clin Dermatol* 1986, 4(1):161-169.
- DE FEO P, GAN-GAISANO M, HAYMOND MW**. Differential effects of insulin deficiency on albumi and fibrinogen synthesis in humans. *J Clin Invest* 1991, 88 : 833-840.
- DEFRONZO RA, BONADONNA RC, FERRANNINI E**. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992, 15, 318-68.
- DEFRONZO RA, FERRANNINI E, SATO Y, FELIG P, WAHREN J**. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest*, 1981,68, 1468-1474.
- DEFRONZO RA, FERRANNINI E**. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991 ;14 : 173-94.
- 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.
- DELBENDE C, DELARUE C, LEFEBVRE H, BUNEL DT, SZAFARCZYK A, MOCAER E, et al**: Glucocorticoids, transmitters and stress. *Br J Psychiatry Suppl* 1992, 160(15):24-35.
- DESPRES JP, LEMIEUX I**. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
- DESPRES JP, NADEAU A, TREMBLAY A, et al**. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989;38:304-9.
- DESRUISSEAU MS, NAGAJYOTHI, TRUJILLO ME, TANOWITZ HB, SCHERER PE**. Adipocyte, Adipose Tissue, and Infectious Disease. *Infection and immunity* 2007;75 (3):1066-1078.
- DI RIENZO FA, HUDSON RR**. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral – susceptibility model. *Trends Genet* 2005; 21: 596-601.
- DUCLUZEAU PH, FLETCHER LM, VIDAL H, LAVILLE M, TAVARE JM**. Molecular mechanisms of insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 :85-92.
- DUNAIF A**. 1997. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc Rev* 18 : 774-800
- DURAN-SANDOVAL D, THOMAS A-C, BAILLEUL B, FRUCHART J-C, STAELS B**. *med sci* 2003; 19 (8-9):819-825.
- DURON F, HEURTIER A**. Epidémiologie, clinique et traitement des diabètes. Cours d'endocrinologie Université Paris VI 2006.

- DUVILLARD L, PONT F, FLORENTIN E, GALLAND-JOS C, GAMBERT P, VERGES B.** Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study. *Eur J Clin Invest* .2000, 30: 685-694.
- DVORAK RV, DENINO WF, ADES PA, POEHLMAN ET.** Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*, 1999, 48: 2210-4.
- ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ:** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1428.
- ECKEL RH.** Insulin resistance: an adaption for weight maintenance. *Lancet* 1992; 340 : 1452-3.
- ELIZABETH J. MAYER-DAVIS et al.** Intensity and Amount of Physical Activity in Relation to Insulin Sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1998; 279: 669-674
- ENGELI S, NEGREL R, SHARMA AM.** Physiology and pathophysiology of the adipose tissue rennin-angiotensin system. *Hypertension* 2000 ; 35 : 1270-7.
- ERIKSSON J, TAIMELA S, KOIVISTO VA.**Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 125-35.
- ESCHWEGE E, BALKAU B.** Metabolic syndrome or insulin resistance syndrome. Recent epidemiological data. *Ann Endocrinol* 2003, 64 (Suppl), 1S32-1S36.
- ESPARZA J, FOX C, HARPER IT, et al.** Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physical activity as a possible cause of obesity. *Int J Obes* 2000; 24: 55-59.
- ESPOSITO K, MARFELLA R, CIOTOLA M, DI PALO C, GIUGLIANO F, GIUGLIANO G, et al.** Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome. A Randomized Trial . *JAMA* 2004 ; 292 (12) : 1440-1446.
- EVANS DA, JACOB D.O., WIMORE D.W.** Tumor necrosis factor enhances glucose uptake by peripheral tissues. *Am J Physiol*, 1989, 257: R1182-R1189.
- EVANS DJ, HOFFMANN RG, KALKHOFF RK, KISSEBAH AH.** Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* 1984;33:68-75.
- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).** Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults.** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- FABER OK, KEHLET H, STEN MADSBAD, BINDER C.** Kinetics of human C-peptide in man. *Diabetes* 27: *Suppl 1*, 207-209.
- FASSHAUER M., KRALISCH S., KLIER M., et al.** Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-50.
- FEDOU C, BRUN JF et MERCIER J.** Intérêt et prescription de l'exercice physique dans le diabète de type 2. *Medical Cup* 2002.
- FERRANNINI E, NATALI A, CAPALDO B, LEHTOVIRTA M, JACOB S, YKI-JÄRVINEN H:** Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997, 30:1144-1149.
- FERRANNINI E., BUZZIGOLI G., BONADONNA R., et al.** Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med* 1987;317: 350-357.
- 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.
- FIELDING CJ, FIELDING PE.** Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995 ; 36 : 211-28.
- FILKINS J.P.** Insulin-like activity (ILA) of a macrophage mediator on adipose tissue glucose oxidation. *J Reticuloendothel Soc*, 1979, 25:591-595.
- FLIER JS.** The adipocyte : Storage depot or node on the energy information superhighway ? *Cell* 1995; 80 : 15-8.

- FRANK B.** Diet, Lifestyle and the Risk of Type II Diabetes Mellitus in Women. *N. Engl. J. Med* 2001; 345: 790-7
- GAILLARD RC, SPINEDI E, CHAUTARD T, PRALONG FP.** Cytokines, leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Ann NY Acad Sci* 2000 ; 917 : 647-57.
- GAILLARD RC.** Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine. *Revue Médicale Suisse* 2003. Numéro : 2424.
- GALLANT C, KENNY P.** Oral glucocorticoids and their complications. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14(2 Pt 1):161-177.
- GALLOWAY JA, HOOPER SA, SPRADLIN CT, et al.** Biosynthetic human proinsulin. *Diabetes Care* 1992; 15: 666-692.
- GEROZISSIS K.** Brain insulin and feeding: a bi-directional communication. *Eur J Pharmacol* 2004;490:59-70.
- GINSBERG HN.** Review: efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*2006; 91:383-392.
- GIRARD J.** Acides gras et cellule β . *Diabetes & Metab* 2000 ; 26 :6-9.
- 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.
- GROOP L, ORHO-MELANDER M.** The dysmetabolic syndrome. *J Int Med* 2001; 250: 105-20.
- 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 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, CLEEMAN JI, DANIELS SR,** et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
- GU K, COWIE CC, HARRIS MI.** Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21 : 1138-45.
- 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.
- GUERCI B, VERGES B, DURLACH V, HADJADJ S, DROUIN P, PAUL JL.** 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.
- GUERRE-MILLO M.** Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004 ;30 :13-9.
- GUILLERMIN SPAHR ML.** Facteurs prédictifs d'une intolérance au glucose après un diabète gestationnel. Thèse de médecine, faculté de Médecine Université de Genève, 2004, 61p.
- GUINCHARD-FOULON E, RODRIGUEZ-LAFRASSE CR.** Rousson HDL-cholestérol : place de son dosage dans l'évaluation d'un risque cardiovasculaire *Ann Biol Clin* 2003, 61 : 549-56.
- 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
- HALIMI S. GRIMALDI A. GERSON M. G ROSTOKER, et al.,** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation) : Recommandations.HAS/AFFSAPS. 2006
- HALIMI S.** Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b), Corpus Médical-Faculté de Médecine de Grenoble, 2003 : 11p.
- HALLEUX CM, DECLERCK PJ, TRAN SL, DETRY R, BRICHARD SM.** Hormonal control of plasminogen activator inhibitor-1 expression and production in human adipose tissue : Stimulation by glucocorticoids and inhibition by catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4097-105.
- HALVATSOTIS 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.

- HANSEL B, GIRAL P, PERES G, ALLIOT F ET BRUCKERT E.** Comment j'éduque le patient ayant un syndrome métabolique ? La Lettre de la NSFA 2007 ; n°28.
- HARRIS MI.** Non-insulin dependent diabetes mellitus in black and white Americans. *Diab Metab Rev*, 1990 ; 6, 71-90.
- HARRIS RBS.** Leptin much more than a satiety signal. *Ann Rev Nutr* 2000 ; 20 : 45-75.
- HAUNER H, ENTENMANN G, WABITSCH M, GAILLARD D, AILHAUD G, NEGREL R, PFEIFFER EF.** Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *Journal of Clinical Investigation*. 1989 ;84: 1663-1670.
- HAYASHI T, WOJTASZEWSKI JF, GOODYEAR LJ.** Exercise regulation of glucose
- HERMAN MA, KAHN BB.** Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J. Clin. Invest* 2006; 116:1767-1775.
- HERMANOWSKI-VOSATKA A, BALKOVEC J M, CHENG K, et al.** 11 β HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *JEM* 2005; 202 (4): 517-527.
- 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.
- HORIKAWA Y, ODA N, COX NJ, et al.** Genetic variation in the gene encoding calpain- 10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 2000, 26, 163-175.
- HOTAMISLIGIL G.S.** Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24: S23-S27.
- HOTAMISLIGIL GS, ARNER P, ATKINSON RL, SPIEGELMAN BM.** Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 451-5.
- HOTAMISLIGIL GS, SHARGILL NS, SPIEGELMAN BM.** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259 : 87-91.
- HOTTA K., FUNAHASHI T., BODKIN N.L., et al.** Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001, 50: 1126-33.
- 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.
- HUNTER J. A.** treatise on the blood, inflammation and gun shot wounds. London, Joh Richardson, 1794.
- HUNTER S.J., GARVEY W.T.** Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med*. 1998;105: 331-45.
- 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.
- INSTITUT NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE (Alger).** Enquête diabète, 1990.
- INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE.** Transition épidémiologique et système de santé. Projet TAHINA -INSP-AL. Enquête Nationale Santé, 2005.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION.** The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium : *International Diabetes Federation*, 2005.
- INZUCCHI SE :** Oral Antihyperglycemic therapy for type 2 Diabetes. *JAMA* 2002 ; 287:3.
- ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMI T, FORSEN B, LAHTI K, NISSEN M, TASKINEN MR, GROOP L.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24, 683-689.
- IVY JL, ZDERIC TW, FOGT DL.** Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35.

- JACKSON TK, SALHANICK AI, ELOVSON J, DEICHMAN ML, AMATRUDA JM.** insulin regulates apolipoprotein b turnover and phosphorylation in rat hepatocytes. *J clin invest* 1990; 86, 1746-1751.
- JACOBS HS, CONWAY GS.** Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 1999;5:166-71.
- JACOTOT B, CAMPILLO B.** Nutrition humaine. Paris : Masson, 2003 : 311.
- JANAND-DELENNE B, VAGUE P.** Les médicaments de l'insulinorésistance. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998 ;10 (10) : 631-41.
- JENKINS DJ, WOLEVER TM, TAYLOR RH, BARKER H, FIELDEN H, BALDWIN JM, et al.** Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 362-6.
- JESSOP DS, DALLMAN MF, FLEMING D, LIGHTMAN SL.** Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4109-14.
- 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.
- JO J, GAVRILOVA O, PACK S et al.** Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS Comput Biol* 2009 ;5(3): e1000324.
- JØRGENSEN JO, KRAG M, JESSEN N, NØRRELUND H, VESTERGAARD ET, MOLLER N, et al.** Growth hormone and glucose homeostasis. *Horm Res* 2004;62 Suppl 3:51-5.
- 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) ? *Med sci* 2005 ; 21 : 1045-53.
- KAKS R.** Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 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(7):1784-1792.
- KAHN CR, CHEN L, COHEN SE.** Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000; 106: 1305-7.
- 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.
- KAHN R, BUSE J, FERRANNINI E, STERN M.** The metabolic syndrome: time for a critical appraisal : joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 : 2289-304.
- KARAM JH.** Pancreatic hormones and diabetes mellitus. hypoglycemic disorders In: Basic & Clinical Endocrinology, Greenspan FS, Strewler GJ eds, Appleton & Lange, 1997, pp 595-679.
- KARLSSON C, LINDELL K, OTTOSON M, et al.** Human adipose tissue express angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 83 : 3925-9.
- KASUGA M.** Insulin resistance and pancreatic b cell failure. *J. Clin. Invest* 2006; 116:1756-1760.
- KELLEY DE, MANDARINO LJ.** Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. *Diabetes* 2000 ; 49 : 677-83.
- 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.
- KEMALI Z, HANAIZI H, KARA B, KANOUN N, KEMALI N, FERRAH T.** Le diabète sucré et ses facteurs de risque dans une population adulte. *Rev.Alg Santé Mil*, TomeXXIV No 4, 1995, 7-14.
- KESAVULU MM, KAMESWARARAO B, APPARAO CH, KUMAR E.G.T.V, HARINARAYAN CV.** Effect of ω -3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2002 ; 28(1) : 20-26.
- 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.

- KHAN NA.** Inflammation et immunité : implications dans l'obésité et le diabète de type 2. *OCL* 2006 ;13 (5) :343-351.
- KIM JK, CHOI CS, YOUN JH.** Acute effect of growth hormone to induce peripheral insulin resistance is independent of FFA and insulin levels in rats. *Am J Physiol* 1999; 277 (4 Pt 1):E742-9.
- KINNEY J.M.** Metabolic responses of the critically ill patient. *Critical Care Clinics* 1995, 11, 569-585.
- KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, HAMMAN RF, LACHIN JM, WALKER EA, NATHAN DM.** Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- KOCEÏR EA, BENBAÏBECHÉ H, HAFFAF EM, KACIMI G, OUDJIT B.** Évaluation primaire des troubles du comportement alimentaire chez le sujet obèse et le patient diabétique de type 2 algérien. *Ann Biol Clin* 2009 ; 67 (3) : 1-7.
- KOCEÏR EA, BENBAÏBECHÉ H, HAFFAF EM, KACIMI G, OUDJIT B.** Syndrome métabolique et interaction hormonale chez le sujet obèse et le patient diabétique de type 2 algérien Impact des troubles du comportement alimentaire. *Ann Biol Clin* 2009 ; 67 (3) : 315-23.
- KOCEIR EA, MAOUCHE N, FEDALA S, FAFA N, MESKINE D.** Dysthyroïdie syndrome métabolique et obésité recherche d'interactions hormonales thyroïdienne, corticotrope et somatotrope chez le patient dysthyroïdien et le sujet obèse. *Medecine du Maghreb, édition électronique* 2009, n°164.
- KOSTOGLU-ATHANASSIOU I, ATHANASSIOU P.** Metabolic syndrome and sleep apnea. *HIPPOKRATIA* 2008, 12, 2: 81-86.
- KRAEMER FB, SATHER SA, PARK B, SZTALRYD C, NATU V, MAY K, NISHIMURA H, SIMPSON I, COOPER AD, CUSHMAN SW.** Low density lipoprotein receptors in rat adipose cells: subcellular localization and regulation by insulin. *J Lipid Res*, 1994, 35, 1760-1772.
- KRAUSS R.M., SIRI P.W.** Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:405-15.
- KRUSE M, BORNSTEIN SR, UHLMANN K, PAETH G, SHERBAUM WA.** Leptin down-regulates the steroid producing system in the adrenal. *Endocr Res* 1998 ; 24 : 587-90.
- KRUSZYNSKA YT, HOME PD, HANNING I, ALBERTI KGMM.** Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia* 1987, 30: 16-21.
- KWITEROVICH PO Jr.** The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 : 5L-10L.
- LAAKSO M, LEHTO S, PENTILLA I, PYORALA K.** lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with no-insulin dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88:1421-1430.
- LACROIX B.** Le syndrome plurimétabolique d'insulinorésistance. *Nutranews Science, Nutrition, Prévention et santé* ; aout 2004 : 16p.
- LAFONTAN M.** Obésité humaine et système nerveux sympathique. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides* 2003 ;10 (2) : 124-30.
- LAHLOU N, ROGER M.** Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction* 2002 ; 4 : 4-14.
- LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J, SALONEN JT.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA.* 2002; 288(21):2709-2716.
- LARGER E., RUFAT P., DUBOIS-LAFORGUE D., LEDOUX S.** Insuline et prise de poids mythe ou réalité ?. *Diabetes Metab* 2001;27, 5S23-5S27.
- LE BARZIC M.** Le syndrome de restriction cognitive : de la norme au désordre du comportement alimentaire. *Diabetes Metab* 2001 ; 27 : 512-516.
- LEE ZSK, CHAN JCN, YEUNG VTE, CHOW CC, LAU MSW, KO GTC, et al.** Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1450-7.
- LEFÈVRE P.J., SCHEEN A.J.** Improving the action of insulin. *Clin. Invest Med* 1995; 1: 340-347.
- LEVERVE X.** Homéostasie énergétique et métabolisme glucido-lipidique : pourquoi deux substrats différents ?. *Cah Nut Diet* 2005, 40,3 : 161-165.

- LIJNEN HR, MAQUOI E, MORANGE P, et al.** Nutritionally induced obesity is attenuated in transgenic mice overexpressing plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:78-84.
- 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.
- LINDSTROM J, TUOMILEHTO J.** The diabetes risk score- a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725-731.
- LIVINGSTONE DEW, JONES GC, SMITH K, et al.** Understanding the role of glucocorticoid in obesity : Tissue-specific alterations of corticosterone metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141 : 560-3.
- LIVINGSTONE DEW, JONES GC, SMITH K.** Understanding the role of glucocorticoids in obesity: tissue-specific alterations of corticosterone metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141: 560-3.
- LOFFREDA S, YANG SQ, LIN HT, et al.** Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998 ; 12 : 57-65.
- LONG H.** Les antidiabétiques oraux : la famille s'agrandit! *Le clinicien* 2003 :93-102.
- 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.
- LUMENG, C.N., BODZIN, J.L., AND SALTIEL, A.R.** Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 2007,117:175-184.
- MAEDA N, TAKAHASHI M, FUNAHASHI T, et al.** PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50 : 2094-9.
- MAFFEI M, HALAAS J, RAVUSSIN E, et al.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *NatMed* 1995; 1:1155-61.
- MALEK R. , BELATECHE F. , LAOUAMRI S., et al.** Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Setif (Algérie). *Diabetes Metab* 2001 ;27 :164-171.
- MALMSTROM R, PACKARD CJ, CASLAKE M, BEDFORD D, STEWART P, YKI-JARVINEN H, SHEPHERD J, TASKINEN MR.** Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes* 1998;47:779-787.
- 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.
- MARTI A, MARTINEZ-GONZALEZ MA, MARTINEZ JA.** Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 1-8.
- MASSIERA M, BLOCH-FAURE M, CEILER D, et al.** Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001 ; 15 : 2727-9.
- MASUZAKI H, PATERSON J, SHINYAMA H, et al.** A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294 : 2166-71.
- 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.
- 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.
- MAUVAIS-JARVIS F, VIRKAMAKI A, MICHAEL MD, et al.** A model to explore the interaction between muscle insulin resistance and beta-cell dysfunction in the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 2126-2134.
- MAZZONE T, FOSTER D, CHAIT A.** In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes*, 1984, 33, 333-338.
- MCCLAIN DA, CROOK ED.** Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996 ; 45 : 1003-9.

- MCGARRY JD.** What if Minkowski had been ageusic? An alternative on Diabetes. *Science*, 1992, 258, 766-70.on glucose transport in rat epitrochlearis muscle. *Am J Physiol*, 1985, 249, C226-232.
- MCLEAN JA, BARR SI, PRIOR JC.** Cognitive dietary restraint is associated with higher urinary cortisol excretion in healthy premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001 ; 73 : 7-12.
- MCTERNAN PG, MCTERNAN CL, CHETTY R, et al.** Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2407-10.
- MELZNER I, SCOTT V, DORSCH K, et al.** Leptin gene expression in human preadipocytes is switched on by maturation-induced demethylation of distinct CpGs in its proximal promoter. *J Biol Chem* 2002; 277: 45420-7.
- 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.
- MOEBUS S, HANISCH JU, AIDELSBURGER P, BRAMLAGE P, WASEM J, JÖCKEL KH.** Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovascular Diabetology* 2007; 6:22.
- MOHAMED-ALI V, PINKNEY JH, COPPACK SW.** Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1145-58.
- MOLERO-CONEJO E, MORALES LM, FERNANDEZ V, et al.** Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr* 2003 ;53 : 39-46.
- MOLLER D.E.** Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11: 212-7.
- MOLLER N, GJEDSTED J, GORMSEN L, FUGLSANG J, DJURHUUS C.** Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 Suppl A:S18-21.
- MONTAGUE CT, O'RAHILLY S.** Perspectives in Diabetes. 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.
- MORANGE PE, LIJNEN HR, ALESSI MC, KOPP F, COLLEN D, JUHAN-VAGUE I.** Influence of PAI-1 on adipose tissue growth and metabolic parameters in a murine model of diet-induced obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 1150-4.
- MULDER H, HOLST LS, SVENSSON H, DEGERMAN E, SUNDLER F, AHREN B, RORSMAN P, HOLM C.** Hormone-sensitive lipase, the rate-limiting enzyme in triglyceride hydrolysis is expressed and active in beta-cells. *Diabetes*, 1999, 48, 228-232.
- MUOIO DM, DOHM GL, FIEDOREK FT, JR., TAPSCOTT EB, COLEMAN RA, DOHN GL.** Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997, 46 :1360-3.
- NAJARIAN RM, SULLIVAN LM, KANNEL WB, WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, WOLF PA.** Metabolic Syndrome Compared With Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Stroke The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2006 ;166:106-111.
- NANTEL G.** Glycemic carbohydrate: an international perspective. *Nutrition Reviews*. 2003, 61: 5, S34-S39.
- NESHER R, KARL IE, KIPNIS DM.** Dissociation of effects of insulin and contraction stimulation of glucose uptake and transport by insulin and by contractions in rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1994; 93: 974-981.
- NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M et al.,** In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J. Clin. Invest* 2008; 118:710-721.
- NYS P.** Les relations tissu adipeux et hormones, l'insulinorésistance. Cours nutrition et obésité. Collège national de médecine esthétique, 1999.
- O.M.S** -Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008 ; 20, 1183-1197.

- OBERLINNER C., HUMPERT P.M., NAWROTH P.P, ZOBEL A., MORCOS M.** Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. *Acta Diabetol.* 2008, 45: 31–35.
- ORCI L.** The insulin factory: a tour of the plant surrounding and a visit to the assembly line. *Diabetologia*, 1985, 28, 528-546.
- Organisation Mondiale de la Santé.** Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEPwise de l'OMS. OMS. Alger, 2005.
- ORHO-MELANDER M.** Le syndrome métabolique : génétique, style de vie et origine ethnique. *Diabetes voice* 2006 ; 51 : 21-24.
- OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, et al.** Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001, 103: 1057-63.
- OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, et al.** Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999, 100: 2473-6.
- PAN X, LI G, HU Y, WANG J, YANG W, AN Z, et al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-44.
- PAOLISSO G, GAMBARDILLA A, AMATO L, TORTORIELLO R, D'AMORE A, VARRICHO 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.
- PAPOZ L.** Insulinothérapie dans le diabète de type 2 : données épidémiologiques 2001 ; 27, 5S7-5S14.
- PAPOZ L., DELCOURT C., PONTON-SANCHEZ A., et al.** Clinical classification of diabetes in tropical West Africa. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998; 39, 219-227.
- PARK MJ, JUNG SR, JUNG HL, CRAIG BW, LEE CD, KANG HY.** Effects of 4 Weeks Recombinant Human Growth Hormone Administration on Insulin Resistance of Skeletal Muscle in Rats. *Yonsei Med J* 2008 ;49(6):1008 – 1016.
- PAULMYER-LACROIX O, BOULLU-CIOCCA S, OLIVER C, DUTOUR A, GRINO M.** Glucocorticoïdes, 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale. *Med Sci* 2003;19 : 473-6.
- PEDERSEN O.** Genetics of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999 ; 107 : 113-8.
- PINGET M, BOULLU-SANCHIS S.** Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 (6 Suppl.) : 4S21-4S32.
- PLOUG T, GALBO H, RICHTER EA.** Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol* 1984;247: E726-731.
- POLLEX RL, HEGELE RA.** Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:482-9.
- POSTIC C., DENTIN R., GIRARD J.** Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes Metab* 2004;30: 398-408.
- PRALONG FP, GAILLARD RC.** Neuroendocrine effects of leptin. *Pituitary* 2001 ; 4 : 25-32.
- PRALONG FP, RODUIT R, WAEBER G, et al.** Leptin inhibits directly glucocorticoids secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 4264-8.
- PRENTKI M, CORKEY BE.** Are the beta-cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM ? *Diabetes* 1996; 45: 273-283.
- 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
- PREVIS SF, WITHERS DJ, REN JM, WHITE MF, SHULMAN GI.** "Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo," *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275 (50): 38990-38994.
- PUEL J, VALENSI P, VANZETTO G, LASSMANN-VAGUE V, MONIN JL, MOULIN P, ZICCARELLI C, MAYAUDON H, OVIZE M, BERNARD S, VAN BELLE E, HALIMI S.**

- Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. Recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2004 ; 97(4) :338-357.
- RABASA-LHORET R, LAVILLE M.** *Diabetes Metab* 2001 ; 27 (2 Pt 2) : 201-208.
- RADULIAN G, RUSU1 E, DRAGOMIR A, POSEA M.** Metabolic effects of low glycaemic index diets. *Nutrition Journal* 2009, 8: 5.
- RANDLE PJ, GARLAND PB,HALES CN, NEWSHOLME EA.** The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; I: 785-9.
- RASK E, WALKER BR, SÖDERBERG S.** Tissue specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3330-6.
- RASKIN P, ALLEN E, HOLLANDER P,LEWIN A, GABBAY R, HU P, et al.** Initiating insulin therapy in type 2 diabetes a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes care* 2008;28: 260-265.
- RATZIU V, GIRAL P, CHARLOTTE F, et al.** Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 1117-23.
- 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 GM.** Hypothesis: muscle insulin resistance is the (“not-so”) thrifty genotype. *Diabetologia*, 1998, 41, 482-484.
- REAVEN GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607.
- REAVEN GM.** Syndrome X, In *Endocrinology*, 4th Edition, Degroot, L, Jameson L, Burger Eds., W.B. Saunders Co. *Publishers, Philadelphia,Pennsylvania*, 2000, 954-958.
- REAVEN GM.** The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.
- REAVEN GM.** Why is it important to be insulin sensitive?*Diabetes Metab* 2001;27: 191-192.
- REGEUR L, FABER OK, BINDER C.** Plasma C-peptide in uraemic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38: 771-775.
- REVEST X.** Le marché de l'insuline. *Dossier d'Actualites Diabete* 2006 (12) : 9-11.
- RICCARDI G. et al.** Dietary treatment of the metabolic syndrome, the optimal diet. *Br. J. Nutr.* 2000 ; 83 (1): S143-8.
- ROBERTS CK, BARNARD RJ.** Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 2005; 98: 3-30.
- ROSS R, FORTIER L, HUDSON R.** Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care* 1996 ;19:1404-11.
- ROSSI F.** Alimentation et insulino-résistance chez le diabétique non-insulino-dependant. *Diabetes & Metabolism* 1998 ; 24(1): 89-93.
- RUAN H.,MILES P.D., LADD C.M., et al.** Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factoralpha: implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 3176-88.
- RUDERMAN NB, BERCHTOLD P, SCHNEIDER SH.** Obesity-associated disorders in normal-weight individuals : some speculations. *Int J Obes* 1982 ; 6 (suppl. 1) : 151-7.
- RUDERMAN NB, CHRISHOLM D, PI-SUNYER X, SCHNEIDER SH.** The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998 ; 47 :699-713.
- RUDERMAN NB, SCHNEIDER SH, BERCHTOLD P.** The “metabolically-obese”,normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981; 34 : 1617-21.
- SAKO Y, GRILL V.** A 48 h lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and β -cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* 1990; 127:1580-1589.
- SALHANICK AI, SCHWARTZ SI, AMATRUDA JM.** Insulin inhibits apolipoprotein B secretion in isolated human hepatocytes. *Metabolism* 1991;40: 275-279.
- SAMSON W.:** *Physiologie appliquée à la médecine*, Flammarion, 5^{ème} édition ,1980.
- SCHAFFER K, FUJISAWA K, KONSTANTINIDES S, LOSKUTOFF DJ.** Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetic ob/ob mice. *FASEB J*, 2001, 15: 1840-2.

- SCHEEN AJ, LEFÈBVRE PJ. Insulin action in man. *Diab Metab* 1996; 22: 105-110.
- SCHEEN AJ. Le concept d'insulinosensibilité. *Diabetes Metab* 2001 ; 27 : 193-200.
- SCHENK S, SABERI M, AND OLEFSKY JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.*2008; 118:2992–3002.
- SCHERER PE, WILLIAMS S, FOGLIANO M, BALDINI G, LODISH HF. A novel serum protein similar to C1q. produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 26746-9.
- 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 Coll Cardiol* 2004, 43:1817-1822.
- SCHWARTZ MW, WOODS SC, SEELEY RJ, BARSH GS, BASKIN DG, LEIBEL RL. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes* 2003; 52: 232-8.
- SCUTERI A, VUGA M , NAJJAR SS, MEHTA V, EVERSON-ROSE SA , SUTTON-TYRRELL K.,MATTHEWS K, LAKATTA EG. Education eclipses ethnicity in predicting the development of the metabolic syndrome in different ethnic groups in midlife: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Diabet Med* 2008 ; 25(12): 1390-1399.
- SEMENKOVICH CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J. Clin. Invest* 2006 ; 116:1813-1822.
- SHEN W, WANG Z, PUNYANITA M et al. Adipose Tissue Quantification by Imaging Methods: A Proposed Classification. *Obes Res.* 2003; 11(1): 5-16.
- 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.
- SHIMABUKURO M.,KOYAMA K., CHEN G., et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4637-41.
- SHIMOMURA Y, BRAY GA, LEE M: Adrenalectomy and steroid treatment in obese (*ob/ob*) and diabetic (*db/db*) mice. *Horm Metab Res.* 1987, 19(7):295-299.
- 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.
- SIMON D, BOURGEON M, BALKAU B, ESCHWEGE E, CHARLES MA. insulinosensibilité et groupes ethniques. *Diabetes Metab* 2001, 27 : 215-221.
- SINGH IM, SHISHEBOR MH, ANSELL BJ. High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target: A Systematic Review. *JAMA* 2007; 298(7):786-798.
- SKURK T, LEE YM, ROHRIG K, HAUNER H. Effect of angiotensin peptides on PAI-1 expression and production in human adipocytes. *Horm Metab Res* 2001 ; 33 : 196-200.
- SLAVIN BG, ONG JM, KERN PA. Hormonal regulation of hormonesensitive lipase activity and mRNA levels in isolated rat adipocytes. *Journal of Lipid Research* 1994; 35: 1535–1541.
- SONG Y, MANSON JA E, TINKER L, HOWARD BV, KULLER LH, NATHAN L, RIFAI N, LIU S. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* 2007;30(7): 1747–1752.
- SPINEDI E, GAILLARD RC. A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and circulating leptin : A physiological role of ACTH. *Endocrinology* 1998 ; 139 : 4016-20.
- SRINIVASAN M, AALINKEEL R, SONG F, Patel MS. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic/obese rats. *Diabetes* 2003; 52: 984-90.
- STEFAN N, VOZAROVA B, FUNAHASHI T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002 ; 51 : 1884-8.
- 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.
- STEPHENS JM, LEE J, PILCH PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997; 272:971-6.
- STEPHAN CM, BAILAY ST, BHAT S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409 : 307-12.

- STEWART PM, TOMLINSON JW.** Cortisol, 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002 ; 13 : 94-6.
- STOCKHORST U, DE FRIES D, STEINGRUEBER HJ, SCHERBAUM WA.** Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration to humans. *Physiol Behav* 2004;83:47-54.
- STREICHER R, KOTZKA J, MULLER-WIELAND D, SIEMEISTER G, MUNCK M, AVCI H, KRONE W.** SREBP-1 mediates activation of the low density lipoprotein receptor promoter by insulin and insulin-like growth factor-I. *J Biol Chem*, 1996,271, 7128-7133.
- STREICHER R, KOTZKA J, MULLER-WIELAND D, SIEMEISTER G, MUNCK M, AVCI H, KRONE W.** SREBP-1 mediates activation of the low density lipoprotein receptor promoter by insulin and insulin-like growth factor-I. *J Biol Chem*, 1996, 271, 7128-7133.
- STUMVOLL M, PERRIELLO G, NURJHAN N et al.** Glutamine and alanine metabolism in NIDDM. *Diabetes*, 1996, 45 : 863-868.
- SUGANAMI, T., NISHIDA, J., AND OGAWA, Y.** A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2005. 25:2062-2068.
- SZAPARY PO, RADER DJ.** The triglyceride- high-density lipoprotein axis: an important target of therapy? *Am. Heart J* 2004; 148:211-221.
- TABATA S, YOSHIMITSU S, HAMACHI T, ABEI H, OHNAKA K, KONO S.** Waist circumference and insulin resistance: a cross-sectional study of Japanese men. *BMC Endocrine Disorders* 2009 ; 9:1.
- TARTAGLIA L.A., DEMBSKI M., WENG X., et al.** Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
- TASKINEN MR, KAHRI J, KOIVISTO V, SHEPHERD J, PACKARD CJ.** Metabolism of HDL apolipoprotein A-I and A-II in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 347-356.
- TERAUCHI Y, TAKAMOTO I, KUBOTA N et al.** Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory β cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest* 2007; 117:246-257.
- THOULON-PAGE C.** Pratique diététique courante. 5ème ed. Paris : Masson, 1997 :240p.
- TILG H, MOSCHEN AR.** Inflammatory Mechanisms in the Regulation of Insulin Resistance. *Mol Med* 2008; 14 (3-4) 222-231.
- TOMLINSON JW, SINHA B, BUJALSKA I, HEWISON M, STEWART PM.** Expression of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue is not increased in human obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002 ; 87: 5630-5635.
- TORJESEN PA, BIRKELAND KI, ANDERSSSEN SA, HJERMANN I, HOLME I, URDAL P.** Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1997; 20 : 26-31.
- TROPEANO AI, LAURENT S.** Conséquences de l'atteinte vasculaire silencieuse au cours de l'hypertension artérielle et de l'hyperglycémie. *mt cardio* 2005 ; 1 : 243-52.
- 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.
- UK prospective diabetes study (UKPDS).** VIII: Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991 ; 34 (12) : 877-890
- UK prospective diabetes study (UKPDS):** Insensitive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352: 837-853.
- 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, 863-870.
- UYSAL, K. T., S. M. WIESBROCK, M. W. MARINO, AND G. S. HOTAMISLIGIL.** Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997 ;389:610-614.

- 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.
- VANDERBURGH PM.** Fat distribution: its physiological significance, health implications, and its adaptation to exercise training. *Mil Med* 1992;157:189-92.
- VERGAUWEN L, HESPEL P, RICHTER EA.** Adenosine receptors mediate synergistic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2:31.
- VERGÈS B, DUVILLARD L, PONT F, FLORENTIN E, GAMBERT P.** Respective effects of insulin resistance and “relative” insulin deficiency on apoB and apoA1 metabolism in NIDDM. *Diabetologia* 2000,43 (suppl 1), A38.
- VERGES B.** Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab* 2001; 27: 223-227.
- VERGES B.**New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31: 429-439.
- 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, CARON M, CAPEAU J.** Syndromes d'insulinorésistance majeure : clinique et physiopathologie. *Sang thrombose vaisseaux* 2001; 13.
- VIOLLET B, MOUNIER R, LECLERC J, YAZIGI A, FORETZ M, ANDREELLI F.** Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes & Metab* 33 (2007) 395–402.
- VIONNET N, HANI EH, DUPONT S, et al.** Genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in French Whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-ter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Genet* 2000, 67, 1470-1480.
- 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.
- VISTISEN D, COLAGIURI S, BORCH-JOHNSEN K.** Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 397-403.
- VOLEK JS, FEINMAN RD.** Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic
- WAJCHENBERG BL.** Subcutaneous and visceral adipose tissue : Their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000 ; 21 : 697-738.
- WALLBERG-HENRIKSSON H AND HOLLOSZY JO.** Activation of glucose transport in diabetic muscle: responses to contraction and insulin. *Am J Physiol* 1985; 249: C233-237.
- WANG M.** The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutrition & Metabolism* 2005, 2:3.
- WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, LENNON L, MORRIS RW.** Metabolic Syndrome vs Framingham Risk Score for Prediction of Coronary Heart Disease, Stroke, and Type 2 *Diabetes Mellitus* 2005; 165 (22).
- WASSERMAN DH, GEER RJ, RICE DE, et al.** Interaction of exercise and insulin action in humans. *Am J Physiol* 1991; 260, E37-45.
- WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE W JR.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Investig* 2003. 112:1796-1808.
- WEISS R, DZIURA J, BURGERT TS, et al.** Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2362-74.
- 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,” *American Journal of Physiology* 2002; 283(3): E413–E422.

- WHITEHEAD JP, HUMPHREYS P, KROOK A, et al.**, “Molecular scanning of the insulin receptor substrate 1 gene in subjects with severe insulin resistance: detection and functional analysis of a naturally occurring mutation in a YMXM motif,” *Diabetes* 1998; 47(5): 837-839.
- WILCOX G.** Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev* 2005, 26: 19-39.
- WU G, OLIVECRONA G, OLIVECRONA T.** Extracellular degradation of lipoprotein lipase in rat adipose tissue. *BMC Cell Biology* 2005, 6:4.
- XU H, BARNES GT, YANG Q, TAN G, YANG D, CHOU CJ, SOLE J, NICHOLS A, ROSS JS, TARTAGLIA LA, CHEN H.** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Investig* 2003; 112:1821-1830.
- YAGYU H, CHEN G, YOKOYAMA M et al.**, Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. *J. Clin. Invest* 2003 ; 111:419–426.
- YAMUCHI T, KAMON J, WAKI H, et al.** The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Med* 2001 ; 7 : 941-6.
- YANAI H, TOMONO Y, ITO K, et al.** The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal* 2008, 7:10.
- YANG S, XU X, BJORNTORP P.** Effects of dexamethasone on primarily cultured newly differentiated rat adipocytes from different adipose tissue regions. *Obesity Research* 1993,1: 99-105.
- YANG WS, LEE WJ, FUNAHASHI T, et al.** Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3815-9.
- YKI-JARVINEN H, TASKINEN MR.** Interrelationships among insulin’s antilipolytic and glucoregulatory effects and plasma triglycerides in nondiabetic and diabetic patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1988; 37,1271-1278.
- YOKOMORI N, TAWATA M, ONAYA T.** DNA demethylation modulates mouse leptin promoter activity during the differentiation of 3T3-L1 cells. *Diabetologia* 2002; 45:140-8.
- YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J, BOSCH J, DAVIES R, DAGENAIS G.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000 ;342 : 145-53.
- ZHANG Y., PROENCA R., MAFFEI M., BARONE M., LEOPOLD L., FRIEDMAN J.M.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- 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.
- ZIMMET PZ, ALBERTI KG, SHAW JE:** Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. This new definition should assist both researchers and clinicians. *Med J Aust* 2005, 183:175-176.

INDEX DES FIGURES

- Figure 1** : Le diabète de type 2 : une épidémie mondiale (VISTEN et al.,2009).
- Figure 2** : Rôle du gradient hormonal, insuline/glucagon dans le contrôle de la glycémie lors des périodes de jeûne et nourri (SAMSON, 1980).
- Figure 3** : Flux de substrat en période absorptive
- Figure 4** : Le cycle glucose-acides gras de RANDLE (RANDLE,1963 in GIRARD,2003).
- Figure 5** : Schéma simplifié de voies de signalisation de l'insuline (VIGOUROUX et al.,2001).
- Figure 6** : Le métabolisme lipidique (GUINCHARD-FOULON,2003).
- Figure 7** : Grille de notation pour l'identification des sujets métaboliquement obèses de poids normal (MNOW) (RUDERMAN et al.,1998).
- Figure 8** : Evaluation de l'âge chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 9** : Evaluation de L'IMC chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 10a** : Evaluation du TT chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 10 b** : Evaluation du RTH chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 11 a** : Evaluation de la glycémie chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 11 b** : Evaluation de la fructosamine chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 12** : Résultats de l'épreuve d'HGPO chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 13 a** : Evaluation de l'insulinémie chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 13 b** : Evaluation du HOMA chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 14** : Evaluation du Peptide C chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 15 a** : Evaluation de la pression artérielle systolique chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 15 b** : Evaluation de la pression artérielle diastolique chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 15 c** : Evaluation de la fréquence cardiaque chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 16** : Evaluation des triglycérides chez les différents groupes de l'étude.
- Figure 17** : Evaluation du cholestérol total chez les différents groupes de l'étude.

Figure 18 a : Evaluation du LDL-c chez les différents groupes de l'étude.

Figure 18 b : Evaluation du HDL-c chez les différents groupes de l'étude.

Figure 19 : Evaluation de l'ACTH chez les différents groupes de l'étude.

Figure 19 b : Evaluation du cortisol chez les différents groupes de l'étude.

Figure 20 a : Evaluation de la TSH chez les différents groupes de l'étude.

Figure 20 b : Evaluation de la FT4 chez les différents groupes de l'étude.

Figure 21 : Evaluation des taux de GH chez les différents groupes de l'étude.

Figure 22 : Régulation du métabolisme du glucose et des acides gras par l'insuline et les hormones de contre régulation (**LEE ZSK et al, 1999**).

Figure 23 : Relation IG des aliments -syndrome métabolique d'insulinorésistance : effet bénéfique de l'IG bas sur les marqueurs du SMIR (**Radulian et al., 2009**).

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU I : Différents types de diabète sucré et leurs caractéristiques étiologiques.

TABLEAU II : 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 III : Etapes thérapeutiques dans la prise en charge du DT2.

TABLEAU IV: Les différentes définitions du syndrome métabolique.

TABLEAU V : Limites du tour de taille selon la NCEP-ATP III .

TABLEAU VI : Les normes de l'HGPO

TABLEAU VII : Normes du laboratoire de biochimie de l'HCA.

TABLEAU VIII : Evaluation de l'âge des différents groupes de l'étude.

TABLEAU IX : Évaluation de l'IMC chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU X: Evaluation du tour de taille chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XI : Evaluation du RTH chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XII : Evaluation de la glycémie chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XIII : Evaluation de la fructosamine chez les différents groupes de l'étude

TABLEAU XIV : Evaluation du test d'HGPO chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XV : Evaluation de l'insulinémie chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XVI : Evaluation de l'index HOMA chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XVII : Evaluation du Peptide C chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XVIII : Evaluation de la Pression artérielle systolique (PAS) chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XIX : Evaluation de la Pression artérielle diastolique (PAD) chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XX : Evaluation de la fréquence cardiaque (FC) chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXI : Evaluation des triglycérides (TG) chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXII: Evaluation du cholestérol total chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXIII : Evaluation du LDL-c chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXIV : Evaluation du HDL-c chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXV : Evaluation du statut rénal chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXVI : Evaluation du statut hépatique chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXVII: Evaluation de l'ACTH chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXVIII: Evaluation du cortisol chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXIX : Evaluation des taux de TSH chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXX : Evaluation des taux de FT4 chez les différents groupes de l'étude.

TABLEAU XXXI : Evaluation des taux de GH chez les groupes de l'étude.

TABLEAU XXXII : Evaluation de la fréquence de consommation de quelques aliments chez 20 sujets de l'étude.

TABLEAU XXXIII : Evaluation de l'activité physique chez 20 sujets de l'étude.

TABLEAU XXXIV : Evaluation des paramètres anthropométriques et cardiovasculaires chez 20 sujets de l'étude : comparaison avant et après 6 mois.

TABLEAU XXXV : Evaluation des paramètres sériques chez 20 sujets de l'étude : comparaison avant et après 6 mois.

TABLEAU XXXVI : Evaluation du score du Findrisk avant et après 6 mois.

ABREVIATIONS

A.D.A : American Diabetes Association
A.N.A.E.S : Association Nationale Française d'Accréditation et d'Evaluation en santé
AGL : acides gras libres
AHA/ NHBLI : *American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute*
DT2 : Diabète de type 2
GNG : gluconéogenèse
HDL: High Density Lipoprotein
HGPO : Epreuve d'hyperglycemie provoquée par voie orale.
HOMA : Homeostasis Model Assessment
l'EGIR (*European Group for the Study of Insulin Resistance*)
l'IDF : *International Diabetes Federation*
LDL: Low Density Lipoprotein
LHS : lipase hormono-sensible
LPL: lipoprotéine lipase
MNOW: metabolically obese normal weight
NCEP ATP III : *National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III*
OMS : organisation mondiale de la santé
PPAR gamma: *peroxisome proliferator activated receptor gamma*
POMC: pro-opio-mélano-cortine
ROS : Reactive oxygene species
SMAD: sujets presentants un syndrome métabolique d'insulinorésistance apparentés directement à des diabétiques.
SMIR : Syndrome métabolique d'insulinorésistance
SMNA : sujets présentant un syndrome métabolique d'insulinorésistance non apparentés à des diabétiques.
SSMAD : sujets ne présentant pas de syndrome métabolique d'insulinorésistance, apparentés directement à des diabétiques.
TG : triglycérides
TNFalpha : *tumor necrosis factor alpha*
UKPDS: United Kingdom Prospective Study
VLDL: Very Low Density Lipoprotein

INSULIN RESISTANCE METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETES: risk factor screening in Algerian subject with or without diabetic family related

Introduction: It is described that the type 2 diabetes mellitus (T2DM) pathogenesis is related to several factors. Insulin resistance and metabolic syndrome (IRMS) were the main cause T2DM emergency. In Algeria, the epidemiological study estimates at 7.3% the T2DM prevalence (3 million diabetics). Genetic predisposition may be involved or not environmental factors. **Objectives:** The aim of this study is (i) to isolate the risk factors for T2DM by IRMS screening; (ii) Establish the relationship between IRMS factors and diabetes heredity; (iii) correlate the IRMS markers to energy stress hormone (corticotrophic, somatotrophic, thyrotrophic axis); (iv) T2DM prevention by dietary and physical activities. **Methodology:** one hundred no diabetic subjects were included in the study related or not to diabetic family: 43 IRSM subjects with T2DM parental (MSDA), 27 IRSM subjects without T2DM parental (MSNA) and 30 no IRSM subjects but with T2DM parental (NMSDA). 10 healthy volunteers participated in the study. All research was conducted over 12 months at diabetologia department hospital HCA. Diabetes screening was achieved by HGPO testing. Metabolic parameters were determined by spectrophotometry. Insulin, C-peptide, FT4, TSH, ACTH, cortisol and GH by radioimmunoassay. The insulin resistance by HOMA model. The BMI (*Body Mass Index*) is calculated using the formula Quételet. The T2DM risk is achieved FINDRISK test. **Results:** The fasting glucose was normal (0.90 g/l) in all three groups, but the HGPO test is disrupted. In MSDA and MSNA groups there is a significant hyperinsulinemia ($> 25 \mu\text{U} / \text{ml}$) and to a lesser extent in group NMSDA (72%, 66% and 57%, respectively). The HOMA model confirms an acute insulin resistance (79%, 75% and 65% increase respectively). Hypertriglyceridemia was observed only in group MSNA ($> 1.30 \text{ g} / \text{l}$). HDL dyslipidaemia has been identified in women MSDA group ($< 0.39 \text{ g/l}$). The cortisolemia is abnormally enhanced in three groups (MSDA, MSNA, NMSDA) compared healthy subjects (275, 283 and 294 nM/l vs 179 nM / l respectively). ACTH levels are reduced (24, 20 and 21 pg/ml respectively vs 50 pg/ml in the group control). This cortisol excess does not the adrenal gland secretion, but adipose tissue (literature). Growth Hormone levels are reduced in the 3 groups (0.95, 1.32 and 2.09 mU/l respectively vs 4 mU / l in the group control). The FINDRISK test scores have improved significantly in the three groups after 06 months of dietary and physical activity. **Conclusion:** Our study seems to confirm that the genetic predisposition to T2DM is not the only factor, but environmental factors identified by IRMS markers. This study has revealed the same metabolic and endocrine alterations in patients screened, they have one or more IRMS risk factors with or without diabetes family. It appears that the IRMS subjects are the main risk factor compounding the onset of T2DM, many more than the hereditary factor. Finally, we have shown that simple dietary guidelines could significantly reduce the risk of developing diabetes in subjects at risk (insulin resistance and non-metabolic obese).

Key words: T2DM screening, T2DM heredity, insulin resistance, metabolic syndrome, cortisol, thyroid hormones, GH, ACTH

2009 أطروحة الماجستير

الآنسة بن ناصر أميرة فاطمة

المتلازمة الاستقلابية للمقاومة الانسولينية و الداء السكري من النمط الثاني : تشخيص و البحث عن عوامل خطر الإصابة عند الجزائري ذات صلة أو لا مع عائلة مصابة بالداء السكري من النمط الثاني

المقدمة: انه من المعترف اليوم أن الداء السكري من النمط الثاني (DT2) متعدد الأسباب العديد من الدراسات أشارت أن المتلازمة الاستقلابية للمقاومة الانسولينية (SMIR) كالسبب الرئيسي في انتشار الداء السكري من النمط الثاني. تشير الأرقام في الجزائر أن الداء السكري يصيب 7.3% من السكان مما يقابل 3 ملايين مريض وهذا دون احتساب الذين لم يتم تشخيصهم. الدين لهم أم لا عوامل وراثية مرتبطة أو لا بعوامل البيئة. **الهدف:** هذه الدراسة تشمل ثلاثة أهداف (1) البحث عن عوامل خطر الإصابة بالداء السكري بالبحث عن مؤشرات (SMIR) و تحديد العلاقة بين هذه العوامل و الأسباب العائلية الوراثية. (2) تحديد العلاقة بين مؤشرات (SMIR) مع هرمونات المحاور الغدة الدرقية، الكورتيكوتروبيين و الكورتيزول (3) اقتراح علاج ظهور ال DT2 بواسطة القواعد الغذائية- الصحية. (4) الوقاية بواسطة النصائح الغذائية الصحية المنهجية: تنظم هذه الدراسة 100 أشخاص غير مصابة بالداء السكري. 43 شخص لديهم المتلازمة الاستقلابية للمقاومة الانسولينية (SMIR) مشخصة مع مؤهلات عائلية لداء السكري من النمط الثاني (DT2) عند الابوين يدعون ب (SMAD). 24 شخص لديهم المتلازمة الاستقلابية للمقاومة الانسولينية (SMIR) ولاكن بدون أي مؤهل وراثي و يدعون (SMNA) و 30 شخص لا يقدمون المتلازمة الاستقلابية للمقاومة الانسولينية (SMIR) و لكن لديهم مؤهلات عائلية لداء السكري من النمط الثاني (DT2) (SSMAD). 10 اشخاص متطوعة سليمة شاركوا في هذه الدراسة التي دامت 12 شهرا على مستوى مصلحة الداء السكري لمستشفى المركزي العسكري لعين النعجة (HCA). تناولت الدراسة الجانب التحليلي و البيولوجي. تم الكشف عن الداء السكري من النمط الثاني بواسطة تجربة تسبب الفط السكري في الدم عن طريق الفم (HGPO). **الخاتمة:** هذه الدراسة اثبتت ان القابلية الوراثية للاصابة بالداء السكري من النمط الثاني (DT2) ليست السبب الوحيد بل توجد اسباب اخرى تتمثل في القواعد الغذائية-الصحية. لاحظنا عند الاشخاص المشخصين نفس الاختلالات الايضية و الغددية سواء كان تحمل مؤشر او أكثر من النمط SMIR او يكون لديهم مؤهلات وراثية ام لا. يظهر ان المتلازمة الاستقلابية للمقاومة الانسولينية (SMIR) يعتبر العامل الأكثر خطورة عند ارتباطه بالعامل الوراثي. نلاحظ اخيرا ان احترام القواعد الغذائية الصحية تخفض احتمال الإصابة بداء السكري من النمط الثاني حتى عند الشخص الذي يقدم مقاومة انسولينية (INSULINRESISTANCE).

الكلمات الرئيسية: المتلازمة الاستقلابية للمقاومة الانسولينية . تشخيص الداء السكري من النمط الثاني. وراثه الداء السكري من النمط الثاني. الانسولين. الكورتيكوتروبيين. الكرتيزول. هرمونات الغدة الدرقية. هرمون النمو