



**HAL**  
open science

# Insulinorésistance : facteur prédominant du syndrome métabolique

Hélène Terraz, Nathalie van Marrewijk

► **To cite this version:**

Hélène Terraz, Nathalie van Marrewijk. Insulinorésistance : facteur prédominant du syndrome métabolique. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01170693

**HAL Id: dumas-01170693**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01170693>**

Submitted on 2 Jul 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1<sup>er</sup> exemplaire



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2007

N° : 7006

**Insulinorésistance :**  
**Facteur prédominant du syndrome métabolique**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Hélène TERRAZ**

Née le 14 novembre 1982 à Echirolles (38)

**Nathalie VAN MARREWIJK**

Née le 21 juin 1982 à Echirolles (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
LE : 8 FEVRIER 2007

**Devant le jury composé de :**

Président du jury :

Mme HININGER-FAVIER Isabelle



Membres du jury:

Mme SCHAEGIS Chantal : Docteur en pharmacie

Mr FAURE Patrice : Maître de conférences de pharmacie (biochimie)

Mr CHARON Jean Pierre : Médecin généraliste, spécialisé en nutrition et morpho-esthétique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2007

N° :

**Insulinorésistance :**  
**Facteur prédominant du syndrome métabolique**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Hélène TERRAZ**

Née le 14 novembre 1982 à Echirolles (38)

**Nathalie VAN MARREWIJK**

Née le 21 juin 1982 à Echirolles (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
LE : 8 FEVRIER 2007

**Devant le jury composé de :**

Président du jury :

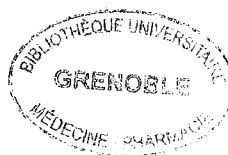
Mme HININGER-FAVIER Isabelle

Membres du jury:

Mme SCHAEGIS Chantal : Docteur en pharmacie

Mr FAURE Patrice : Maître de conférences de pharmacie (biochimie)

Mr CHARON Jean Pierre : Médecin généraliste, spécialisé en nutrition et morpo-esthétique





## REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes nous ont soutenues, aidées et accompagnées tout au long de notre travail, nous tenions à les en remercier sincèrement.

### **A notre Jury :**

A Madame HININGER-FAVIER Isabelle notre directeur de thèse, pour nous avoir orientées et conseillées tout au long de nos recherches. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail et le temps que vous nous avez consacré.

A Monsieur FAURE Patrice, pour sa disponibilité, et ses précieuses indications tout au long de cette année.

A Madame SCHAEGIS Chantal et CHARON Jean-Pierre d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse et pour vos précieux encouragements.

### **A nos proches :**

A nos familles, pour nous avoir soutenues durant ces longues années d'études et de tout l'amour qu'elles nous ont apporté. Et plus particulièrement à nos parents, de nous avoir donné l'opportunité d'exercer le métier de pharmacien.

A nos amis pour les bons moments passés ensemble.

Pour finir, un grand merci à nos pécheurs préférés !!

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38706 LA TRONCHE CEDEX

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEWE</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**  
 Vice -Doyenne : Mme **A. VILLET**

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>BRETON</b>	Jean	Parasitologie
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique Structurale
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie
<b>COLLE</b>	Pierre Emmanuel	Anglais
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bio- organique
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie -Pharmacologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique – Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RIEU</b>	<i>PAST</i> Isabelle	Qualitologie
<b>SEVE</b>	Michel	Physique
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique

**ENSEIGNANTS ANGLAIS**

FITE Andrée  
GOUBIER Laurence

**POSTES D'ATER**

½ ATER	TRAVIER Laetitia	Immunologie
½ ATER	SACCONI Patrick	Mycologie
½ ATER	MICHALET Serge	Pharmacologie
1 ATER	KHALEF Nawel	Galénique

**PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

ROUTABOUL

Christel

Chimie Générale

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<b>1 LE SYNDROME METABOLIQUE</b>	<b>14</b>
1.1 Historique	14
1.2 Définitions	15
1.3 Controverse sur la définition	19
1.4 Prévalence	21
1.4.1 Le sexe	22
1.4.2 L'âge	22
1.4.3 Les origines ethniques	22
1.4.4 Les antécédents médicaux	23
1.4.5 L'obésité	24
1.4.6 La classe socio-économique	24
1.4.7 Le poids de naissance	24
1.5 Conséquences à long terme	25
1.6 Mécanisme d'action	28
1.6.1 La glycation des protéines	30
1.6.2 L'auto oxydation du glucose	30
1.6.3 La voie des polyols	31
1.7 Dépistage	32
1.7.1 Clinique	32
1.7.1.1 Obésité	33
1.7.1.2 Hypertension artérielle	35
1.7.2 Biologique	35
1.7.2.1 Inflammation	36
1.7.2.2 Dyslipidémie	36
1.7.2.3 Hyperglycémie	37

1.7.2.4	Insulinorésistance.	37
<b>2</b>	<b>ETIOLOGIE DE L'INSULINORESISTANCE</b>	<b>40</b>
<b>2.1</b>	<b>La génétique</b>	<b>44</b>
<b>2.2</b>	<b>Le rôle des lipides</b>	<b>45</b>
2.2.1	Les acides gras libres	46
2.2.2	Les adipocytokines	51
<b>2.3</b>	<b>Le rôle du fructose</b>	<b>57</b>
2.3.1	Un effet hypertriglycéridémiant	59
2.3.2	Augmentation du stress oxydant	60
2.3.3	Influence sur certaines hormones	61
<b>2.4</b>	<b>Autres pistes</b>	<b>62</b>
2.4.1	Les protéines dans l'enfance	62
2.4.2	Le fer	68
<b>3</b>	<b>LES INSULINOSENSIBILISATEURS</b>	<b>72</b>
<b>3.1</b>	<b>Le chrome</b>	<b>73</b>
3.1.1	Les sources de chrome	73
3.1.2	Mécanisme d'action proposé	74
3.1.3	Pharmacocinétique	75
3.1.4	Doses recommandées	76
3.1.5	Effets indésirables et précautions d'emploi	77
3.1.6	Le chrome dans le syndrome métabolique	78
3.1.7	Les controverses sur les effets du chrome	82
<b>3.2</b>	<b>Le thé</b>	<b>84</b>
3.2.1	Thé vert et sensibilité à l'insuline	85
3.2.2	Thé, surcharge pondérale et syndrome métabolique	88
<b>3.3</b>	<b>La cannelle</b>	<b>92</b>
3.3.1	Une nouvelle piste	93
3.3.2	Mécanisme d'action proposé	94
3.3.3	Doses proposées	94
3.3.4	À suivre...	95
<b>4</b>	<b>PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE</b>	<b>97</b>
<b>4.1</b>	<b>Réduction de l'apport calorique</b>	<b>98</b>
4.1.1	L'apport énergétique	98
4.1.2	Bénéfices d'un régime hypolipidique	100
4.1.3	Bénéfices chez le patient diabétique de type 2	101

4.1.4	Contrôle de la perte de poids	102
<b>4.2</b>	<b>Les hydrates de carbone</b>	<b>105</b>
4.2.1	Influence de la quantité	106
4.2.2	Influence de la nature	109
4.2.3	Influence des traitements culinaires et industriels	112
4.2.3.1	Les fibres alimentaires	113
4.2.3.2	Les protides alimentaires	115
4.2.3.3	Les lipides alimentaires	116
4.2.3.4	Les micronutriments : antioxydants, vitamines et minéraux	117
<b>4.3</b>	<b>Le régime méditerranéen</b>	<b>118</b>
4.3.1	Son intérêt	118
4.3.2	Les fibres	121
4.3.3	Les graisses	122
4.3.4	L'alcool	126
<b>4.4</b>	<b>L'activité physique</b>	<b>129</b>
4.4.1	Son intérêt	129
4.4.2	Régulation du métabolisme énergétique	131
4.4.3	Activité physique et sensibilité à l'insuline	134
4.4.4	Activité physique et diabète	136
4.4.5	Activité physique et pression artérielle	139
4.4.6	Conseils aux patients	139
<b>4.5</b>	<b>Autres pistes...</b>	<b>144</b>
4.5.1	Les Laitages	144
4.5.2	Le sevrage tabagique	149
<b>5</b>	<b>PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE</b>	<b>155</b>
<b>5.1</b>	<b>Prise en charge individuelle des facteurs de risques</b>	<b>156</b>
5.1.1	Les dyslipidémies	156
5.1.2	l'Hypertension artérielle	157
5.1.3	l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline	158
<b>5.2</b>	<b>Prise en charge de l'insulinorésistance</b>	<b>159</b>
5.2.1	Stratégie de la prise en charge	159
5.2.1.1	Les biguanides	163
5.2.1.2	Les thiazolidinediones ou glitazones	165
5.2.1.3	Les inhibiteurs des alphas glucosidases (IAG)	168
<b>5.3</b>	<b>Les traitements de l'obésité</b>	<b>171</b>
5.3.1	La sibutramine	173
5.3.2	L'orlistat	177
<b>5.4</b>	<b>Une nouvelle thérapeutique : Le Rimonabant (Acomplia)</b>	<b>182</b>

<b>CONCLUSION</b>	<b>191</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>193</b>
<b>SERMENT DES APOTHICAIRES</b>	<b>224</b>



## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Fig1: Les facteurs de risque cardiovasculaires

Fig2: Les conséquences de l'insulinorésistance

Fig 3: L'obésité androïde : élément essentiel au diagnostic

Fig 4: Les conséquences possibles du syndrome métabolique

Fig 6: Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Fig 7: L'insulinorésistance, l'origine du syndrome métabolique

Fig 8: L'insulinorésistance : une origine complexe

Fig 9: Synthèse des triglycérides

Fig 10: La lipolyse et ses systèmes de régulations

Fig 11: Schéma récapitulatif du rôle des AGL

Fig 12: Modulation de la sécrétion d'adipocytokynes

Fig 13: Les adipocytokines participent à l'insulinorésistance

Fig 14: Evolution de la consommation de fructose ces 30 dernières années

Fig 15: Le rebond d'adiposité

Fig 16: Compléments nutritionnels améliorant la sensibilité à l'insuline

Fig 17: Tableau récapitulatif : conseils sur les insulinosensibilisateurs

Fig 18: Tableau récapitulatif : conseils hygiéno-diététiques généraux

Fig 19: Equilibre nutritionnel conseillé

Fig 20: Index glycémique

Fig 21: Index glycémique des aliments courants

Fig 22 : Nouvelle pyramide alimentaire : version 2003

Fig 23: Tableau récapitulatif : conseils diététiques

Fig 24: L'activité physique, quelques conseils

Fig 25: Fréquence de l'activité physique

Fig 26: Tableau récapitulatif : conseils hygiéniques (sport et tabac)

Fig 27: Les bénéfices de la consommation de produits laitiers

Fig 28: Arbre décisionnel : prise en charge des diabétiques de type 2

Fig 29: Mécanisme d'action des biguanides

Fig 30: Mécanisme d'action des glitazones

Fig 31: Mécanisme d'action des inhibiteurs des alphaglucosidases

Fig 32: Effet du rimonabant sur la perte de poids

Fig 33: Effet du rimonabant sur les paramètres lipidiques

Fig 34: Réduction du syndrome métabolique

Fig 35: Hyperstimulation du système endocannabinoïde

Fig 36: Blocage des récepteurs CB1 par le rimonabant

## INTRODUCTION

Les sociétés modernes sont confrontées à de nouvelles conditions dans l'organisation et la gestion de l'alimentation. En particulier, le travail des femmes réduit considérablement la préparation de repas traditionnels au profit de préparations culinaires prêtes à l'emploi et de repas collectifs pris en milieu professionnel. La surabondance alimentaire, la sédentarité et la nutrition mal adaptée sont les causes majeures de l'émergence des principales pathologies de nos sociétés modernes, telles les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité et les cancers.

On sait aujourd'hui que les troubles du métabolisme du glucose, l'hypertension artérielle, le surpoids, l'obésité et les dyslipidémies se manifestent ensemble beaucoup trop souvent pour être dus au hasard. L'ensemble de ces facteurs de risques cardiovasculaires a été regroupé sous le nom de syndrome métabolique. Cette notion, reste cependant très controversée. Quoiqu'il en soit, il est impossible de nier l'impact de ces composants sur la santé, ni l'évidente accumulation de ces composants chez les individus des populations modernes. En pratique clinique, le dépistage d'un syndrome métabolique permet d'identifier les patients à risque de maladies, à long terme, pour qu'ils bénéficient précocement de mesures thérapeutiques.

Dans cette thèse, nous allons essayer de définir dans une première partie cette nouvelle menace mondiale pour la santé, appelée syndrome métabolique. A l'heure actuelle, il faut retenir que l'obésité abdominale a pris une place majeure, elle est devenue la principale condition de ce syndrome.

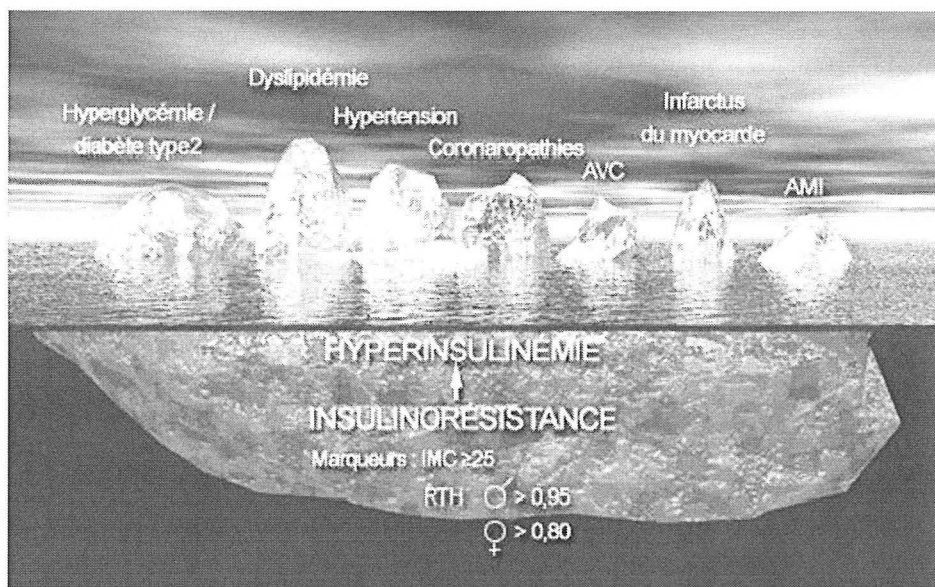
Dans une seconde partie, nous passerons en revue les différentes origines possibles de l'insulinorésistance, élément central dans le développement des anomalies et complications du syndrome métabolique. Le rôle des lipides et du fructose a déjà été démontré, et de nouvelles

pistes comme l'excès de fer et l'excès de protéines dans l'enfance sont aujourd'hui proposées comme nouvelle étiologie.

Par la suite, nous développerons les différents traitements disponibles, avec dans un premier temps quelques insulinosensibilisateurs récemment découverts comme le chrome, le thé vert et la cannelle.

Ensuite, nous insisterons sur la prévention et la prise en charge reposant sur des mesures diététiques, la pratique d'une activité physique, une réduction de la consommation d'alcool et une suppression du tabac. Nous citerons également quelques nouvelles pistes intéressantes pour l'éducation des patients. Les changements comportementaux sont essentiels à tous les stades de la prise en charge de ces patients.

Pour finir ce travail, nous détaillerons les traitements pharmacologiques actuels disponibles et à venir. Ils viennent s'ajouter aux conseils hygiéno-diététiques lorsqu'ils sont insuffisants. Ils ciblent soit un composant spécifique du syndrome métabolique soit l'insensibilité à l'insuline.



# **1 Le syndrome métabolique**

## **1.1 Historique**

A l'heure actuelle, les maladies cardiovasculaires sont à l'origine de 17 millions de décès chaque année dans le monde, ce qui les placent loin devant les cancers [Mackay J et al] [WHO]. En France, il s'agit de la première cause de mortalité avec 180 000 décès par an (soit 32% de la mortalité) [Hermans KG]. Celle-ci survient dans la moitié des cas lors de la première attaque cardiaque, ce qui souligne l'importance d'une attitude préventive la plus précoce possible en agissant sur les facteurs de risques cardiovasculaires [Recommandations de la société européenne d'athérosclérose].

Le syndrome métabolique désigne l'interaction de désordres métaboliques comme l'hypertension, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, l'excès de poids et les dyslipidémies. On a constaté, suite à de nombreuses études, que la présence simultanée et non fortuite de ces facteurs de risques cardiovasculaires se produit plus fréquemment que la présence de ces troubles isolés. Cette interaction soutient par conséquent l'existence d'un désordre qui au cours du temps a été défini par une variété de limite et de dénomination comme le syndrome plurimétabolique, le quartet mortel, le syndrome dysmétabolique, le syndrome de résistance à l'insuline, le syndrome cardiométabolique et plus récemment le syndrome métabolique [Mule G et al].

Dès 1923, Kylin décrivait l'association fréquente de l'hyperuricémie avec l'hypertension et l'hyperglycémie [Kylin E]. Dans les années 50, Jean Vague avait décrit une association entre l'obésité abdominale et la présence d'un diabète de type 2 [Bonnet F et al]. Puis, dans les années

80, Reaven et Ferrannini ont montré que la résistance à l'insuline jouait un rôle central dans la physiopathologie de plusieurs anomalies métaboliques souvent associées (intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie) [Fourcade M et al] [Bonnet F et al].

Reaven a finalement proposé une définition pour ce nouveau concept appelé syndrome d'insulinorésistance ou syndrome X qui associe les troubles suivants ; résistance à l'insuline, hypertension, HDL cholestérol bas, triglycérides (VLDL) élevés.

Et pour finir, dans les années 90, on a identifié l'obésité abdominale comme critère essentielle, celle-ci ayant été omise par Reaven et on parle aujourd'hui de syndrome métabolique [Eckel RH et al] [IDF] [Reaven GM].

Son dépistage, sa prise en charge et sa prévention deviennent primordiaux puisqu'il constitue un stade précoce de maladies graves avec principalement les troubles cardiovasculaires, mais aussi le diabète de type 2.

## **1.2 Définitions**

Le syndrome métabolique a été reconnu par l'OMS en 1998 et par les instances américaines en 2001, chacun l'ayant individualisé par une définition différente [Darwin D].

L'OMS [Albertini KG et al] a défini le syndrome métabolique par la présence d'une insulinorésistance, identifiée par la présence d'un diabète de type II (glycémie à jeun  $\geq 6.1$  mmol/l) ou la présence d'une hyperglycémie orale provoquée (glycémie  $\geq 1.40$  g/l deux heures après la prise de 75g de glucose) associée à au moins deux des facteurs suivants :

**-Obésité** : obésité globale IMC (indice de masse corporelle)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

et/ou ratio taille sur hanches :  $> 0,9$  chez l'homme,  $> 0,85$  chez la femme.

**-Hypertriglycéridémie** : triglycérides  $\geq 1,50$  g/l (ou 1,7 mmol/l).

**-HDL cholestérol bas** : HDLc  $< 0,35$  g/l (ou 0,9 mmol/l) chez l'homme

HDLc  $< 0,39$  g/l (ou 1.0 mmol/l) chez la femme.

**-Hypertension artérielle** : pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg

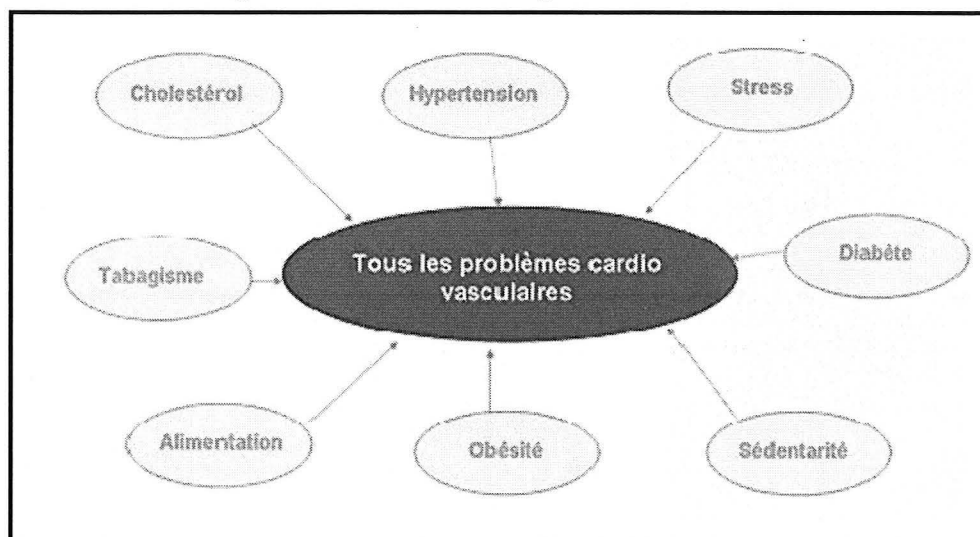
ou pression diastolique  $\geq 90$  mmHg

ou traitement anti-hypertenseur.

**-Microalbuminurie** : albuminurie  $\geq 20$   $\mu$ g/min

ou rapport albumine/créatinine  $\geq 2$  mg/g.

**Fig1 : Les facteurs de risques cardiovasculaires**



Ensuite, la NCEP-ATP III (Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program) [NCEP] a simplifié les critères cliniques développés par l'OMS afin de rendre le

concept du syndrome métabolique « facile à utiliser » pour les cliniciens. Elle le définit par la présence de trois des facteurs suivants ou plus :

**-Glycémie** : à jeun  $\geq 6.1$  mmol/l (ou 1.1 g/l).

**-Obésité abdominale** : tour de taille  $> 102$  cm chez les hommes  
tour de taille  $> 88$  cm chez les femmes.

**-Hypertriglycéridémie** : Triglycérides  $\geq 1,50$  g/l ou 1,7 mmol/l.

**-HDL Cholestérol bas** : HDLc  $< 0,40$  g/l (ou 1,04 mmol/l) chez les hommes.  
HDLc  $< 0,50$  g/l (ou 1,29 mmol/l) chez les femmes.

**-Hypertension artérielle** : tension artérielle : systolique  $\geq 130$  mmHg.  
ou pression diastolique  $\geq 85$  mmHg.  
ou traitement anti-hypertenseur.

Cette définition reste aujourd'hui la plus utilisée en pratique clinique et dans les études scientifiques.

Ces définitions ont en commun la prise en compte de l'association de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires, à savoir l'élévation de la glycémie, l'obésité androïde, l'hypertriglycéridémie, l'HDL-cholestérol bas et l'hypertension artérielle. Prenant compte de cette association les seuils fixés pour chacun des paramètres métaboliques sont inférieurs aux seuils normalement utilisés pour le dépistage de chacun. En effet, on établit habituellement le diagnostic d'un diabète de type 2 pour des valeurs de glycémie à jeun supérieures à 1.26 g/l, et celui de l'hypertension artérielle pour des valeurs de pression artérielle supérieures à 140/90 mmHg.



Cependant des différences entre les deux définitions peuvent être observées, par exemple seul l'OMS prend en compte la présence d'une intolérance au glucose. En ce qui concerne l'obésité, l'OMS la définit par l'obésité globale et le ratio taille sur hanche, tandis que la NCEP la définit par l'obésité abdominale uniquement. Il existe également une légère différence dans l'appréciation des chiffres tensionnels. Et finalement la présence d'une micro-albuminurie est retenue par l'OMS comme critère à part entière alors que ce paramètre n'est pas pris en compte dans la définition américaine.

L'obésité et l'insulinorésistance ont été identifiées comme les causes primaires, fondamentales du syndrome métabolique, avec un rôle certain de l'obésité (excès d'acides gras libres circulants) dans l'origine de l'insulinorésistance. Celle-ci se caractérisant par une résistance des cellules de notre organisme à l'action de l'insuline et à une augmentation de l'insulinémie, conduit directement ou indirectement aux différentes autres anomalies du syndrome métabolique :

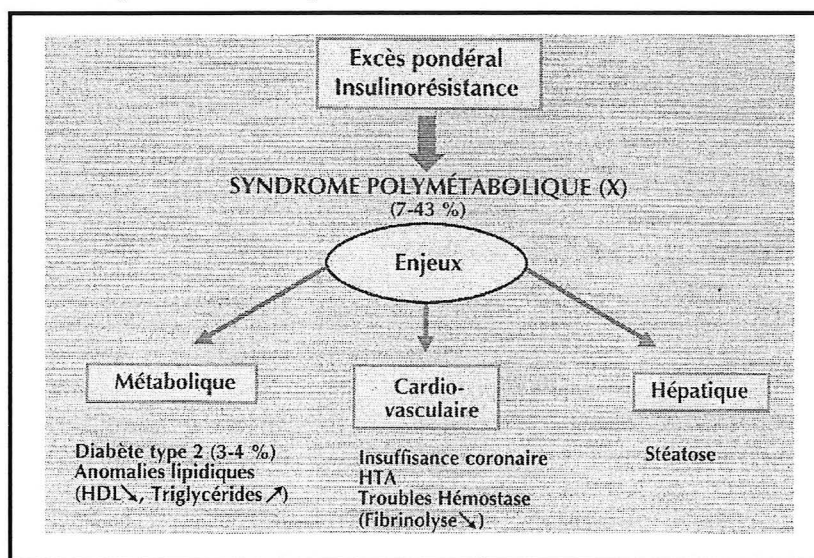
-Lorsque l'insulinorésistance est trop importante, la glycémie augmente et peut alors engendrer un diabète de type 2.

-Le métabolisme lipidique est régulé en partie par l'insuline, particulièrement en période post prandiale. L'insuline accélère l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme localisée dans les capillaires, qui hydrolyse les triglycérides des VLDL et des chylomicrons. Tous ces effets conduisent à une réduction des particules circulantes riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons) et, secondairement, à une réduction des LDL circulantes.

-Elle provoquerait également une augmentation du taux de sel dans l'organisme entraînant une hypertension.

-Des anomalies de la coagulation peuvent faciliter la formation de caillots dans les vaisseaux.

**Fig2 : Les conséquences de l'insulinorésistance**



### **1.3 Controverse sur la définition**

Depuis huit ans, la controverse sur la définition du syndrome métabolique bat son plein. Les diabétologues préféraient celle de l'OMS émise en 1998 car elle intègre la notion d'insulinorésistance. Les cardiologues, eux, penchaient plutôt pour celle du NCEP ATP III de 2001, plus simple et la plus utilisée comme référence dans les essais cliniques.

Récemment, dans l'édition de septembre 2005 de Diabetes Care and Diabetologia l'association américaine du diabète (ADA) et l'association Européenne pour l'étude du diabète (AEED) ont publié conjointement un article remettant en cause l'existence et l'utilité du

syndrome métabolique. Selon eux, d'un point de vue scientifique rien ne justifie l'importance qui est accordée au syndrome métabolique par la communauté médicale.

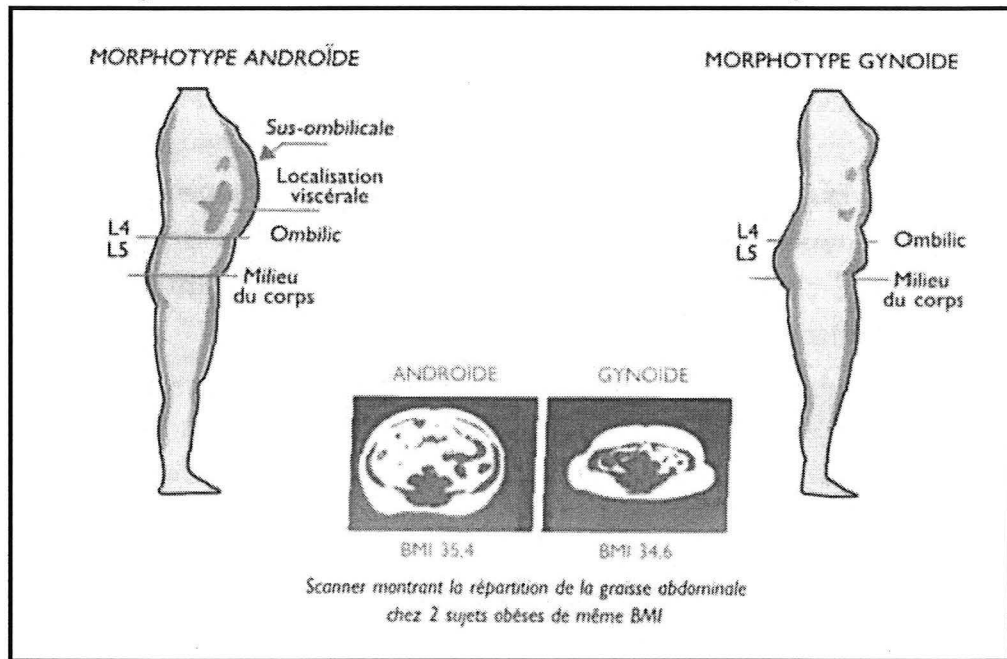
En effet, ils citent à titre d'exemple que les définitions divergent selon les organismes, que les résultats des études ayant cherché à mesurer la relation entre le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires sont contradictoires. Selon le Dr Kahn, porte parole de l'ADA l'appellation « syndrome métabolique » donne aux patients l'impression de souffrir d'une maladie précise, alors qu'ils présentent en réalité des facteurs de risques bien connus. Et pour le Dr Ferrannini, président de l'AEED, la combinaison de plusieurs facteurs de risques ne multiplie pas le risque de souffrir d'une maladie cardiovasculaire et que chaque facteur devrait être traité individuellement [Kahn R et al].

Suite à cette prise de position, la fédération internationale du diabète (IDF) a répondu en novembre 2005 en rappelant que bien que la cause fondamentale du syndrome métabolique demeure controversée, l'importance finale du syndrome est, qu'elle aide à identifier les individus à hauts risques de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 et permet une prise en charge globale du patient plus précocement. Par conséquent le « syndrome métabolique » ne doit pas être remis en question ni négligé.

Pour finir l'IDF a publié une nouvelle définition du syndrome métabolique, déterminant des critères adaptés à l'application globale dans la pratique clinique. Cette nouvelle définition est similaire à celle du NCEP, à une exception près, elle met un accent sur l'obésité abdominale qui devient une exigence essentielle pour le diagnostic. L'obésité abdominale (obésité androïde) a été adaptée pour les différentes populations ethniques à partir des données épidémiologiques,

ceci représente un pas en avant important. Et pour finir le seuil de la glycémie à jeun a été abaissée à 1 g/l en accord avec les recommandations de l'ADA [Zimmet PZ et al].

**Fig 3 : L'obésité androïde : élément essentiel au diagnostic**



#### 1.4 Prévalence

Une étude comparative a été réalisée utilisant les deux définitions principales dans une même population. Elle retrouve une prévalence de 23,9% en utilisant la définition de l'OMS et une prévalence de 25,1% en utilisant la définition de la NCEP. Parmi tous les participants 86,2% étaient classés comme positifs ou négatifs dans les deux définitions [Ford ES et al].

D'une manière générale la prévalence du syndrome métabolique peut varier de 9 à 27% dans la population selon les études et la définition utilisées [Ford ES] [Ford ES et al] [Lakka HM et al].

Voici les principaux facteurs influençant la prévalence du syndrome métabolique :

#### **1.4.1 Le sexe**

Dans l'étude NHANES III, la prévalence du syndrome métabolique était semblable pour les hommes avec 24% et pour les femmes avec 23.4%. Cependant, chez les afro américains, la prévalence était 57% plus importante chez les femmes que chez les hommes et chez les mexico américains, la prévalence était 26% plus importante chez les femmes que chez les hommes [Fords ES et al]. Chez les patients porteurs d'une pathologie vasculaire athérosclérotique, la prévalence était plus importante chez les femmes avec 56% contre 43% chez les hommes [Gorter PM et al].

#### **1.4.2 L'âge**

Entre 1988 et 1994, NHANES III a réalisé une enquête sur 8814 hommes et femmes âgés de 20 ans et plus pour déterminer la prévalence du syndrome métabolique. La prévalence était de 23.7% avec 6.7% pour les 20-29 ans, de 43.5% pour les 60-69 ans et de 42% pour les plus de 70ans [Fords ES et al].

#### **1.4.3 Les origines ethniques**

Dans l'étude NHANES III, la prévalence du syndrome métabolique chez les mexicains était de 31.9%, chez la population blanche de 23.4%, chez les afro américains de 21.6% et dans les autres ethnies de 20.3% [Fords ES et al]. Les données recueillies dans le cadre de l'enquête MONICA à Lille, Strasbourg, Toulouse, ont permis de montrer que la prévalence du syndrome métabolique était presque deux fois plus élevée dans le Nord de la France que dans le Sud

[Gomila S et al]. Dans l'étude DESIR réalisée en France, la prévalence du syndrome métabolique était plus élevée aux Etats unis qu'en France. Il en est de même pour la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2. La définition du syndrome métabolique selon l'OMS a été utilisée pour cette étude [EGIR].

#### **1.4.4 Les antécédents médicaux**

Dans l'étude SMART réalisée aux Pays-Bas, la prévalence globale du syndrome métabolique était de 46% chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires de tous types. La définition du syndrome métabolique selon NCEP-ATP III a été utilisée pour cette étude. La prévalence du syndrome métabolique était de 58% dans la sous population présentant une pathologie des artères périphériques, de 47% chez les patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale, de 43% chez les patients aux antécédents d'attaque cérébrale, et de 41% chez les patients coronariens [Gorter PM et al].

Dans l'étude BOTNIA, réalisée au sein d'une population scandinave aux antécédents de diabète de type 2, la prévalence du syndrome métabolique chez les patients présentant une résistance à l'insuline était d'environ 10%, chez les sujets intolérants au glucose d'environ 50%, et chez les patients diabétiques de type 2 d'environ 80%. Cette étude utilise la définition de l'OMS. L'hypertension artérielle, l'hypertriglycémie, et le HDLc bas étaient les facteurs de risques les plus fréquemment observés parmi les anomalies métaboliques. Les facteurs de risques les plus fréquemment associés étaient l'obésité et les dyslipidémies ou l'obésité et l'hypertension artérielle. On retrouvait ces combinaisons chez environ 10% des sujets avec une simple résistance à l'insuline et chez environ 50% des patients diabétiques. Les facteurs de risques dyslipidémie, obésité et hypertension étaient présents chez 3 à 5% des patients

insulinorésistants et chez 30% environ des patients diabétiques de type 2 [Isomaa B et al]. La prévalence du syndrome métabolique est élevée chez les patients infectés par le VIH [Gazzaruso C].

#### **1.4.5 L'obésité**

Dans une étude réalisée chez des patients de 70 à 79 ans, la prévalence du syndrome métabolique était de 39% avec une prévalence de 63% chez les hommes et 61% chez les femmes au sein de la population obèse, de 37 et 46% dans la population en surcharge pondérale et de 12 et 22% chez les personnes de poids normal [Goodpaster BH et al].

#### **1.4.6 La classe socio-économique**

Une étude britannique a mis en évidence une relation entre l'appartenance à une classe sociale défavorisée et l'augmentation du nombre de dyslipidémies, d'obésités générales et de résistances à l'insuline. Cette association était plus forte chez les enfants. L'augmentation de ces anomalies persistait si les personnes changeaient de classe sociale à l'âge adulte [Lawlor DA et al].

#### **1.4.7 Le poids de naissance**

Les antécédents de retard de croissance intra-utérin prédisposeraient aussi à la survenue à l'âge adulte de plusieurs critères du syndrome métabolique: l'intolérance au glucose, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et l'obésité androïde [Hattersley AT et al].

D'après Andrew Hatterszley, un faible poids de naissance serait associé au syndrome d'insulino-résistance, à l'hypertension artérielle, aux maladies cardiovasculaires et au diabète

non insulinodépendant. Les facteurs environnementaux (comme la malnutrition, l'exposition aux stéroïdes, et le tabagisme) et les facteurs génétiques sont des facteurs pouvant entraîner un faible poids de naissance [Hattersley AT et al].

La prévalence tend à augmenter ces dernières années. Les études NHANES III, réalisées entre 1988 et 1994 et NHANES 1999-2000, montrant une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique dans toutes les tranches d'âges de la population américaine après ajustement de l'âge, la prévalence était respectivement de 24.1% et 27% ( $p=0.088$ ) et l'augmentation était plus importante chez la femme avec une hausse relative de 23%. ( $p=0.021$ ). L'obésité abdominale, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle sont les critères du syndrome métabolique pour lesquels la hausse était significative. Entre ces deux études, l'obésité est passée de 22.9 à 30.5% [Ford ES et al] et la sédentarité a aussi augmenté [Flegal KM et al].

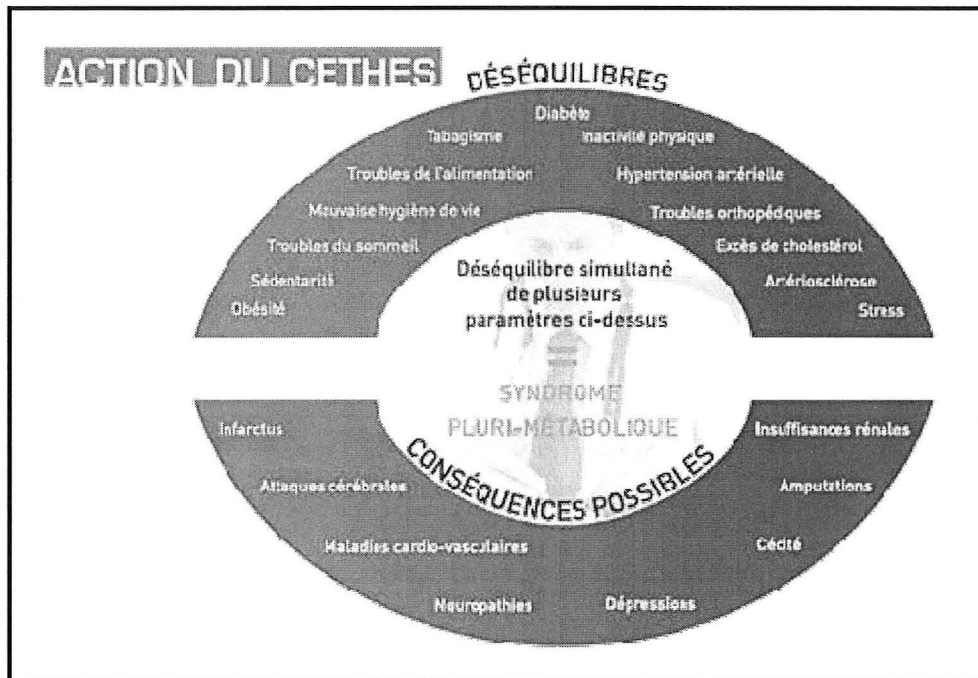
## **1.5 Conséquences à long terme**

Les deux principaux risques cliniques chez les sujets présentant un syndrome métabolique sont les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Selon les études réalisées ces dernières années, ces sujets présentent un risque approximativement deux à trois fois supérieur vis-à-vis des pathologies coronariennes et un risque cinq fois supérieur pour le diabète de type 2 par rapport aux personnes ne présentant pas le syndrome [Zimmet PZ et al].

L'étude BOTNIA a montré que le syndrome métabolique multipliait par 3 le risque de développer une maladie cardiovasculaire (coronarienne, artériopathie des membres inférieurs ou attaque cérébrales) et par 1.8 celui de décéder d'une maladie cardiovasculaire [Isomaa B et al].



**Fig 4 : Les conséquences possibles du syndrome métabolique**



De même, une étude finlandaise réalisée chez des hommes âgés de 42 à 60 ans, sans diabète ni cancer ou pathologie cardiovasculaire au moment du recrutement, a permis de mettre en évidence que le syndrome métabolique entraînait une augmentation du risque de mortalité par maladie coronarienne entre 2.9 et 4.2. Avec pour le quart de la population qui présentait le syndrome métabolique le plus sévère 3.6 fois plus de risque de mourir d'une pathologie coronarienne, 3.2 fois plus de risque de mourir d'une pathologie cardiovasculaire et 2.3 fois plus de risque de mortalité quelle que soit la cause [Lakka HM et al].

Cette augmentation du risque pour les patients s'explique, par le fait que les critères entrant dans la définition du syndrome interagissent entre eux de manière complexe et pas encore totalement comprise, plus que pourrait le faire la simple addition des facteurs de risques. En effet, à titre d'exemple le diabète de type 2 seul, indépendant du syndrome métabolique

engendre beaucoup moins de risque vis-à-vis des maladies coronariennes que quand celui-ci est associé aux autres facteurs du syndrome métabolique [Zimmet PZ et al].

Dans le même état d'esprit, ES Ford a montré lors de son étude, en s'appuyant sur la définition de NCEP que le risque de mortalité par maladie cardiovasculaire toute cause confondue augmentait presque linéairement avec l'augmentation du nombre de critères du syndrome métabolique [Ford ES].

Une étude britannique publiée dans les «Archives of Internal medicine» a montré en s'appuyant sur les critères du NCEP que le syndrome métabolique représente un outil clinique simple permettant d'identifier les patients à haut risque de diabète de type 2 et de maladie coronarienne. L'équipe de S. Goya Wannamethee a comparé la puissance prédictive du syndrome métabolique et du score de Framingham sur le risque de diabète de type 2 et les maladies coronariennes auprès de 5128 hommes âgés de quarante à soixante dix ans et suivis pendant vingt ans. D'après leurs études, les hommes répondant à la définition du syndrome métabolique présentent à la fois plus de risques de développer une maladie coronarienne (risque relatif = 1.64), d'être victimes d'un accident vasculaire cérébral (RR = 1.61) et de développer un diabète de type 2 (RR = 3.57) que ceux qui ne présentent pas ce syndrome. La probabilité de développer une maladie coronarienne ou un diabète de type 2 augmente avec le nombre d'anomalies métaboliques: 11.9% en absence d'anomalies, 31.2% avec trois anomalies et 40.8% avec quatre ou cinq anomalies. De plus leurs calculs ont permis de constater que le score de Framingham représente un meilleur facteur prédictif que le nombre d'anomalies métaboliques vis-à-vis du risque coronarien (0.68 vs 0.59) et du risque d'accident vasculaire cérébral (0.66 vs 0.55), mais s'avère moins puissant vis-à-vis du risque de diabète de type 2 (0.60 vs 0.70).

Cependant même si le syndrome métabolique est inférieur au score de Framingham pour prédire le risque de maladie coronarienne, il identifie les personnes prédisposées à la fois aux maladies coronariennes et au diabète de type 2 et peut donc servir d'approche clinique simple pour identifier ceux qui pourraient bénéficier d'une prise en charge thérapeutique précoce [Goya Wannamethee S et al].

L'étude SMART estime quant à elle, au sein de la population diabétique à 2% les patients avec un composant du syndrome métabolique, 16% avec 2 composants, 31% avec 3 composants, 28% avec 4 et 23% avec tous les composants [Gorter PM et al]. Le syndrome métabolique prédispose donc au diabète de type 2 et pourrait même être présent dix ans avant l'apparition des troubles glycémiques. Par conséquent, certains auteurs le considèrent comme un «prédiabète» et apprécient son diagnostic afin d'élaborer une prise en charge précoce [Albertini KG et al].

L'étude BOTNIA a montré que le syndrome métabolique influençait aussi le risque de complications chroniques chez les patients diabétiques de type 2. Bien que l'hyperglycémie chronique soit le principal facteur prédictif de complications microvasculaires, ce risque était modifié par certains composants du syndrome métabolique avec en particulier la présence de LDLc petites et denses. Ces particules étant très athérogènes pourraient également expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire [Hulthe J et al] [Isomaa B et al].

## **1.6 Mécanisme d'action**

L'hyperglycémie et l'insulinorésistance jouent un rôle majeur dans l'apparition des microangiopathies d'une part et des macroangiopathies avec la formation d'athérosclérose et le

risque cardiovasculaire d'autre part. La régulation glycémique est un processus physiologique complexe impliquant de nombreux organes, un dysfonctionnement peut rapidement aboutir à de graves conséquences pour les patients. En effet, le glucose extracellulaire en excès va majorer la production de radicaux libres de l'oxygène (RLO, stress oxydant) à l'origine de dommages au niveau des tissus [Patrice Faure, Serge Halimi].

Il faut différencier d'une part les tissus non insulino-dépendants comme la rétine, les nerfs et glomérules rénaux soumis directement aux effets des variations glycémiques rapides. Ils sont la cible privilégiée des complications microangiopathiques. Et d'autre part, les tissus insulino-dépendants comme les muscles cardiaques en particulier protégés de ce flux de glucose sont la cible des macroangiopathies, à ce niveau les excursions glycémiques posts prandiaux excessifs contribuent à la mise en place précoce et silencieuse du risque cardiovasculaire.

Sampson M.J et son équipe ont récemment montré que la production d'isoprostanes représente un des mécanismes de lésions vasculaires dues à l'hyperglycémie aiguë. Ainsi que le dommage oxydatif peut être évalué par l'augmentation des isoprostanes F2.

Il est maintenant prouvé que lorsqu'il existe un trouble de la glycorégulation, les voies de générations des radicaux libres de l'oxygène sont activées. Ce stress oxydant ainsi engendré semble constituer le mécanisme final commun à l'origine des complications avec comme générateur les états d'hyperinsulinémie et d'hyperlipidémie.

On dénombre trois grands systèmes générateurs de radicaux libres dépendants du glucose à savoir la glycation labile des protéines, l'activation de la voie des polyols et l'auto-oxydation du glucose.

### **1.6.1 La glycation des protéines**

La formation d'une base de Schiff labile constitue la première étape réversible de la glycation (mise en commun d'une liaison covalente entre la fonction aldéhydique du glucose et le groupement NH<sub>2</sub> libre d'une protéine). Cette base ainsi formée peut subir un réarrangement dit d'Amadori qui stabilise la condensation du résidu osidique sur la protéine et par conséquent rend irréversible la réaction. Ces protéines ainsi modifiées seront exposées à des oxydations, des déshydratations ou encore des réarrangements, aboutissant à la formation de gros polymères ou de produits avancés de la glycation finale (AGE).

La conséquence finale sera la stimulation de cellules productrices de protéines matricielles, de molécules d'adhésion vasculaires, de cytokines et de facteurs de croissance. Ces dernières étant à l'origine des phénomènes de production de radicaux libres de l'oxygène (RLO), d'angiogénèse, de prolifération cellulaire et d'apoptose.

A noter également que la glycation labile initiale est productrice de radicaux libres, capables de dégrader la protéine. Et que la fixation même transitoire du glucose sur la protéine modifie l'activité des enzymes antioxydantes, en particulier pour la glutathion peroxydase (GPX).

### **1.6.2 L'auto oxydation du glucose**

Même si le mécanisme n'est pas encore élucidé il faut savoir que le glucose est capable de s'auto oxyder spontanément. Cette auto oxydation est productrice de RLO capable d'altérer les protéines avant même la fixation du glucose sur celles-ci. Au final de ces réactions (glycation, auto oxydation) il peut se former des produits dicarbonylés et principalement le méthylglyoxal cytotoxique et jouant un rôle majeur dans le remodelage vasculaire.

### 1.6.3 La voie des polyols

En condition d'hyperglycémie les voies de métabolisation du glucose (glycolyse et voie des pentoses) sont diminuées du fait que l'héxokinase, enzyme permettant la phosphorylation du glucose dans les deux voies métaboliques est saturée. Le glucose s'accumulera de ce fait dans les tissus non insulino-dépendants et activera la voie des polyols.

Cette dernière voie fait intervenir deux enzymes principalement, à savoir l'aldose réductase et le sorbitol déshydrogénase. L'aldose réductase intervient en premier pour transformer le glucose en sorbitol à l'aide du cofacteur nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH) produit par la voie des pentoses phosphates. La seconde étape est contrôlée par le sorbitol déshydrogénase qui va transformer le sorbitol en fructose en utilisant le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD<sup>+</sup>) comme cofacteur.

La principale conséquence de l'activation de la voie des polyols est la modification du statut rédox intracellulaire : diminution des rapports NADPH/NADP<sup>+</sup> et NAD<sup>+</sup>/NADH.

La glutathion-réductase permettant la régénération du glutathion réduit, l'ascorbate-réductase et la NO-synthase utilisent le NADPH comme cofacteur. Par conséquent la modification du statut rédox altérera le fonctionnement de ce type d'enzyme essentiel à la défense antioxydante de l'organisme. De plus, la baisse du coenzyme réduit entraîne des anomalies du métabolisme du monoxyde d'azote (NO), à l'origine de complications vasculaires.

On observe également un ralentissement de la voie des pentoses-phosphatases et par conséquent une augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène inhibant la glycolyse.

En parallèle l'état oxydé mitochondrial (NAD<sup>+</sup>) important est à l'origine d'une augmentation de la synthèse de novo de diacyl-glycérol et donc une augmentation de l'activité PKC du cœur, des vaisseaux de la rétine et une baisse de l'activité Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase soit au final une altération du flux sanguin.

La cellule endothéliale reste une cible privilégiée du déséquilibre redox, puisque la génération de radicaux libre va activer le facteur de transcription redox sensible NF-κB de celle-ci. Par conséquent l'adhésion des leucocytes va être facilitée au sein de l'endothélium vasculaire lésé et celui-ci perdra progressivement sa capacité à sécréter des molécules vasodilatatrices comme le NO. L'adhésion des monocytes entraîne également la libération de cytokines (TNF alpha) amplifiant le stress oxydant et une libération de substances vasoconstrictrices (endothéline, facteur de croissance issu des plaquettes) aboutissant à un remodelage vasculaire.

## **1.7 Dépistage**

Les signes cliniques et biologiques du syndrome métabolique sont simples à mettre en évidence dans le cadre d'un examen de routine. Le premier temps du diagnostic est celui de l'inspection d'ensemble du patient (son morphotype), ensuite vient l'examen clinique et pour finir l'examen biologique.

### **1.7.1 Clinique**

L'examen clinique comporte deux grands points, à savoir ; l'évaluation de l'obésité et la mesure de la pression artérielle.

### 1.7.1.1 Obésité

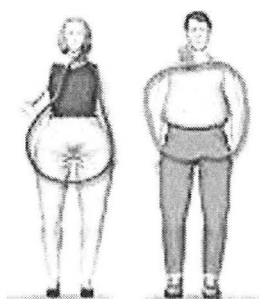
L'obésité se définit comme un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé. Une estimation de l'adiposité peut être appréciée par l'index de poids corporel (IMC) caractérisé par le poids en kilos sur la taille au carré en mètre carré.

**Fig 5 : L'indice de masse corporel**

Etat	IMC
Normal	18,5 à 24,9
Surpoids	25 à 29,9
Obésité	à partir de 30

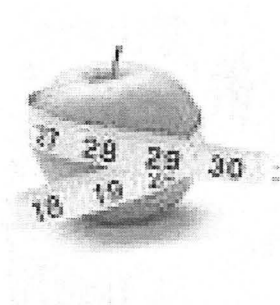
Selon la classification actuellement acceptée au niveau international, l'obésité est définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> [recommandation 1998]. Les experts de l'International Obesity Task Force (IOTF) considèrent que cette définition s'applique chez la femme comme chez l'homme. Elle est acceptée chez l'adulte jusqu'à 65 ans ; au delà, il n'existe pas de définition établie de l'obésité.

L'accumulation du tissu adipeux peut-être préférentiellement au niveau abdominal, c'est l'obésité androïde (pomme), ou elle peut être périphérique au niveau des fesses et des cuisses principalement, c'est l'obésité gynoïde (poire).





On s'intéresse maintenant plus particulièrement à la répartition abdominale, sous cutanée et viscérale des graisses. C'est l'obésité abdominale, centrale, elle est caractérisée cliniquement par l'accumulation de graisse au niveau de l'abdomen et surtout au niveau de l'ombilic, des épaules, des bras, de la face postérieure du cou, alors que les avant bras, les membres inférieurs surtout sont relativement peu enveloppés [Vague P].

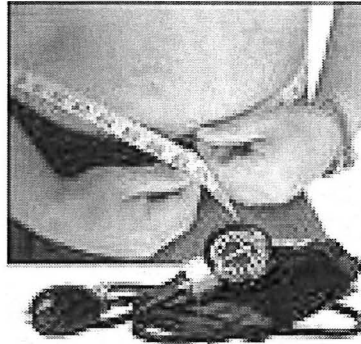


Elle est évaluée simplement par le tour de taille à mi distance entre les dernières côtes et la crête iliaque. Cette mesure du tour de taille apprécie indirectement la quantité de graisse accumulée dans l'épiploon (graisse viscérale) et celle du tissu sous cutané.

En pratique, la visualisation par tomodynamométrie des graisses viscérales et sous-cutané au niveau de l'abdomen montre une bonne corrélation tant chez l'homme que chez la femme entre graisse viscérale et tour de taille.

L'étude BEST, montre que dans une population belge de 8587 sujets d'âge moyen, la mesure du tour de taille permet d'identifier un groupe de patients avec une prévalence importante de syndrome métabolique, de diabète de type 2, et de risque cardiovasculaire élevé. La mesure du tour de taille peut donc être proposée comme un outil de dépistage à intégrer dans la pratique de médecine générale [Brohet C et al].

Une répartition androïde des graisses est définie par un rapport taille sur hanche supérieure à 0.8 chez la femme et supérieure à 1 chez l'homme. Cette répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète multiplié par 3 à 6 en comparaison à une population de poids identique avec une répartition des graisses différentes.



#### 1.7.1.2 Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle modérée avec des chiffres  $>$  à 140/90 mmHg pour EGIR [EGIR] et  $>$  à 130/85 pour le NCEP [NCEP], en tenant compte évidemment des difficultés techniques liées à la prise de la pression artérielle chez l'obèse, prise qui nécessite l'emploi d'un brassard adapté.

D'autres facteurs cliniques peuvent être notés lors de l'entretien avec le patient, par exemple l'âge, l'histoire familiale du diabète et l'absence d'activité physique.

#### 1.7.2 Biologique

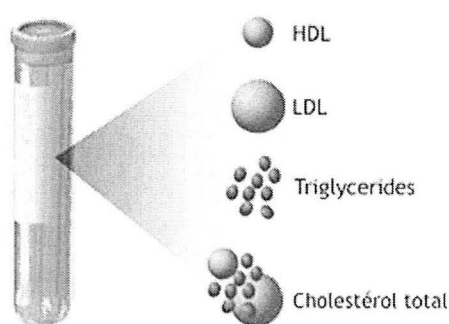
La biologie est le troisième temps du diagnostic, elle vient confirmer l'impression diagnostic suite à l'examen clinique.

### 1.7.2.1 Inflammation

Le syndrome métabolique est aussi caractérisé par son caractère proinflammatoire/prothrombotique, ce qui peut être à l'origine d'un niveau élevé de la protéine-C réactive (CRP), d'un dysfonctionnement endothéliale, d'une augmentation du fibrinogène, d'une élévation de l'agrégation plaquettaire, d'une augmentation de l'activateur de l'inhibition du plasminogène, des taux élevés d'acide urique, de microalbuminurie et du décalage du HDLc vers les LDLc. La résistance à l'insuline est également impliquée dans le syndrome des ovaires polykystiques et le NASH (steatohepatitis sans alcool) [Darwin D].

### 1.7.2.2 Dyslipidémie

Celle-ci comporte une élévation modérée au dessus de 1.7 mmol/L de TG plasmatique véhiculés par les VLDL, une diminution du taux de HDL cholestérol au dessous de 1.04 mmol/L chez l'homme, 1.29 chez la femme. Le taux de LDL cholestérol est généralement normal, mais les particules de LDL sont petites et denses et par là plus athérogènes. Cette caractéristique peut s'apprécier simplement par l'élévation du rapport apoB/LDLc qui traduit l'augmentation du nombre de particules LDL dans la mesure où chaque particule LDL contient une molécule d'apoB [Albertini KG] [NCEP].



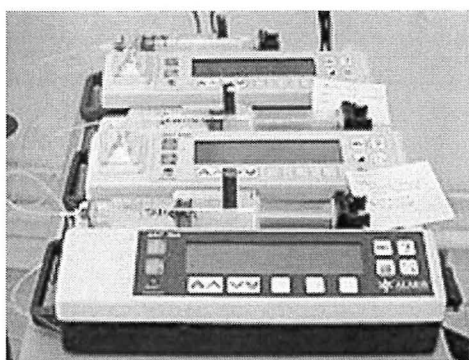
### 1.7.2.3 Hyperglycémie

Elle est caractérisée par des troubles de la tolérance au glucose définie par une hyperglycémie modérée à jeun (glycémie comprise entre 1.10 et 1.25 g/L) ou un diabète de type 2 (glycémie > à 1.25 g/L selon la classification actuelle de l’OMS) [Albertini KG] [NCEP].

### 1.7.2.4 Insulinorésistance.

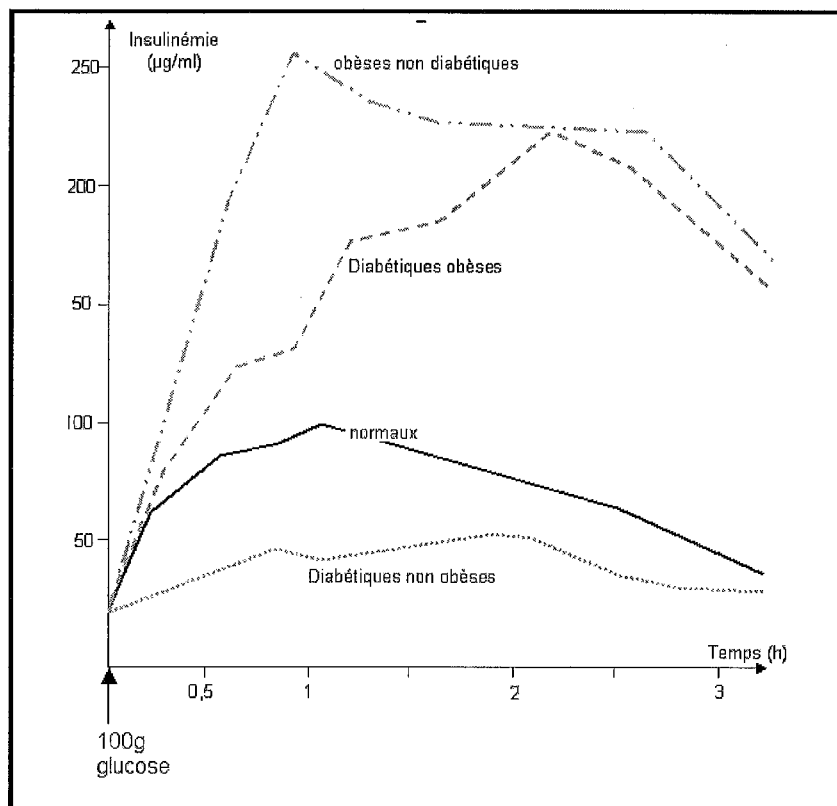
Le dépistage précoce de l’insulinorésistance doit être rapidement évalué afin d’éviter diverses complications. Généralement les deux méthodes les plus utilisées en recherche pour mesurer l’insulinorésistance sont le clamp euglycémique hyperinsulinémique qui est un protocole un peu lourd et l’hyperglycémie provoquée par voie orale.

Le clamp hyperinsulinémique euglycémique, décrit en 1979 [De Frenzo RA et al], est la technique de référence de mesure de l’insulinosensibilité, mais il est de réalisation difficile et non effectué en pratique courante. Il consiste à perfuser de l’insuline à débit constant, et du glucose 30 % à un débit adapté pour obtenir une glycémie constante. Plus le débit de G30 % à perfuser est faible, plus l’insulinorésistance est importante.



Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, mis au point par Gilbert et Beaudoin, consiste à effectuer des dosages échelonnés de glucose dans le sang après avoir demandé à un individu d'ingérer une dose définie (75 ou 100g) de glucose[Mari A et al].

**Fig 6 : Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale**



Chez un diabétique, l'augmentation du taux de sucre dans le sang (glycémie) est plus importante et plus durable que chez un sujet normal. En effet, chez le diabétique, et en particulier les sujets obèses, il est possible de trouver des taux de glycémie supérieurs à 2g par litre deux heures après l'absorption du glucose [Mari A et al].

Différents index comparant l'insulinémie et la glycémie à jeun permettent d'estimer correctement la résistance à l'insuline et sont fortement corrélés avec les résultats du clamp. Il s'agit des index QUICKI et HOMA [Matthews DR et al]. L'index de HOMA correspond aux

produit de l'insulinémie à jeun (mU/L) et de la glycémie à jeun (mmol/L) divisé par la constante 22.5. Et l'index de QUICKI correspond à l'inverse de la somme du logarithme de la glycémie à jeun (mml/L) et du logarithme de l'insulinémie à jeun (mU/ml), soit :  $1/[\log(\text{glycémie à jeun}) + \log(\text{insulinémie à jeun})]$ .

La mesure combinée en routine de la sensibilité à l'insuline et de la fonction endocrine du pancréas utilise le logiciel HOMA 2 (Homeostatic Model Assessment). HOMA est un modèle structural informatique; le calculateur est basé sur la boucle de régulation glucose/insuline, et permet de déterminer, à partir des mesures des concentrations basales de glucose et d'insuline, la fonction sécrétoire d'insuline pancréatique bêta et la sensibilité à l'insuline. Le modèle HOMA est intrinsèquement supérieur aux autres méthodes non invasives, car il mesure simultanément les deux déterminants de l'homéostasie glucidique [Hermans M].

Dans une large population de patients non diabétiques, différents index de mesure de la sensibilité à l'insuline (insulinémie, HOMA, et QUICKI) ont été comparés pour leur corrélation avec la mesure de la sensibilité à l'insuline à l'aide du modèle minimal et leur capacité à identifier les patients présentant un syndrome métabolique (définition de l'ATPIII). Le but des auteurs était de déterminer si les indices nouvellement proposés présentaient un avantage. Dans cette étude, le QUICKI ne présente pas d'avantage particulier comparativement au HOMA ou à l'insulinémie que ce soit pour évaluer la résistance à l'insuline ou prédire le syndrome métabolique.

Notons toutefois que l'insulinémie et le HOMA sont les mieux corrélés avec le tour de taille et que par conséquent le HOMA est le meilleur indice pour les gens en surpoids [Vaccaro O et al].

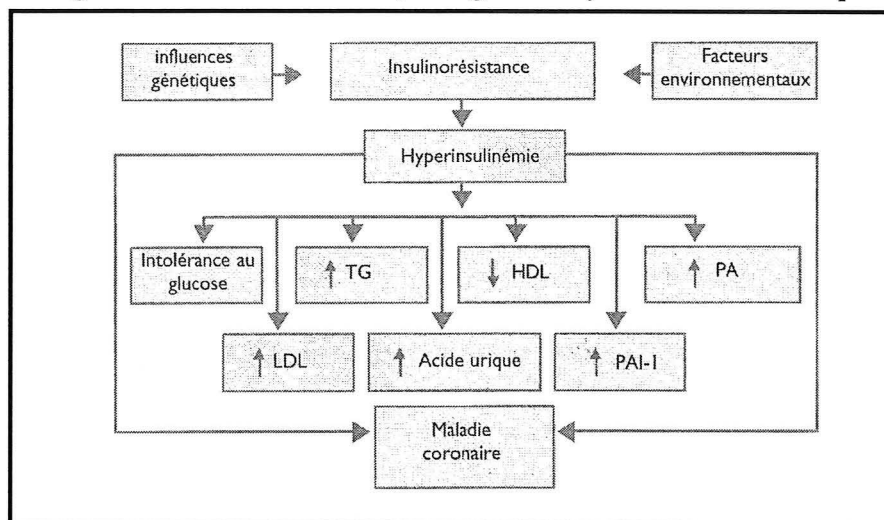
Une étude Canadienne a mesuré la circonférence abdominale et un profil métabolique complet incluant l'insulinémie à jeun et la distribution des particules de LDL sur 165 sujets volontaires, indemnes de coronaropathie. Chez 80% des hommes ayant une triglycéridémie supérieure à 180 mg/dl (2.0 mmol/L) et un tour de taille supérieur à 90 cm, le trio de facteurs de risque athérogène associant insuline, ApoB et de LDL était présents, ce qui était seulement le cas de 10% des hommes chez lesquels ces deux paramètres étaient inférieurs à leur valeur seuil. Un hyperinsulinisme et des taux élevés d'apolipoprotéine B et de LDL constituent une combinaison de facteurs de risque cardiovasculaires très péjorative, même lorsque le cholestérol sérique reste normal.

Il n'existe pour l'instant pas de méthodes de dosage utilisables en routine. Chez l'homme, la répartition du tissu adipeux est essentiellement péri-abdominale, et est souvent associée à une insulino-résistance et à un hyperinsulinisme. La circonférence abdominale devrait ainsi permettre d'obtenir un bon point de repère concernant le statut insulinique. Les Canadiens ont retenu ces deux paramètres faciles à mesurer, le tour de taille et les taux de triglycérides pour diagnostiquer le syndrome métabolique.

## **2 Etiologie de l'insulinorésistance**

Les événements déclenchant l'ensemble des anomalies conduisant à un syndrome métabolique implique très certainement des perturbations au niveau des métabolismes lipidiques et glucidiques. L'insulinorésistance est considérée comme l'élément central dans le développement des anomalies du syndrome métabolique.

**Fig 7 :L'insulinorésistance, l'origine du syndrome métabolique**



L'insulinorésistance peut avoir plusieurs définitions selon les professionnels [Charbonnel B]. Par exemple pour les biochimistes, elle correspond à un défaut au niveau d'une ou plusieurs protéines impliquées dans la voie de signalisation de l'insuline. Pour les biologistes cellulaires elle se caractérise comme un défaut pour la cellule à capter le glucose normalement, en présence d'une quantité d'insuline donnée. Pour les physiologistes, il s'agit d'une compétition au niveau de certains organes cibles insulinosensible, entre les métabolismes lipidique et glucidique, le muscle finit par inhiber l'action de l'insuline. Pour les diabétologues, l'insulinorésistance est une des deux composantes majeures de la physiopathologie du diabète de type 2, l'autre étant bien entendu la déficience de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques. Les épidémiologistes la définissent comme un facteur de risque, prédictif du développement d'un diabète de type 2. Les cardiologues la considèrent comme un facteur de risque cardiovasculaire, au cœur du syndrome d'insulinorésistance appelé aussi syndrome métabolique.



Citons encore trois professionnels, certes plus éloignés de ce phénomène mais toutefois sensibilisé par celui-ci. Pour les infectiologues, l'insulinorésistance est une des principales complications des traitements du VIH. Pour les gynécologues, elle est l'un des traits pathogéniques importants du syndrome de l'ovaire polykystique, chez les femmes en surcharge pondérale. Et pour finir, pour les nutritionnistes, elle est la complication métabolique première dans l'obésité androïde.

Dans ce travail nous nous appuyerons sur la définition la plus commune définissant l'insulinorésistance comme « la résistance d'un organe aux effets biologiques hypoglycémiant de l'insuline » [dictionnaire médecine]. C'est donc le rôle de l'insuline sur le métabolisme glucosé qui est mis en cause. Dans une situation où une quantité donnée d'insuline obtient une réponse insuffisante par rapport à une situation contrôle sur le métabolisme du glucose, on parle d'insulinorésistance.

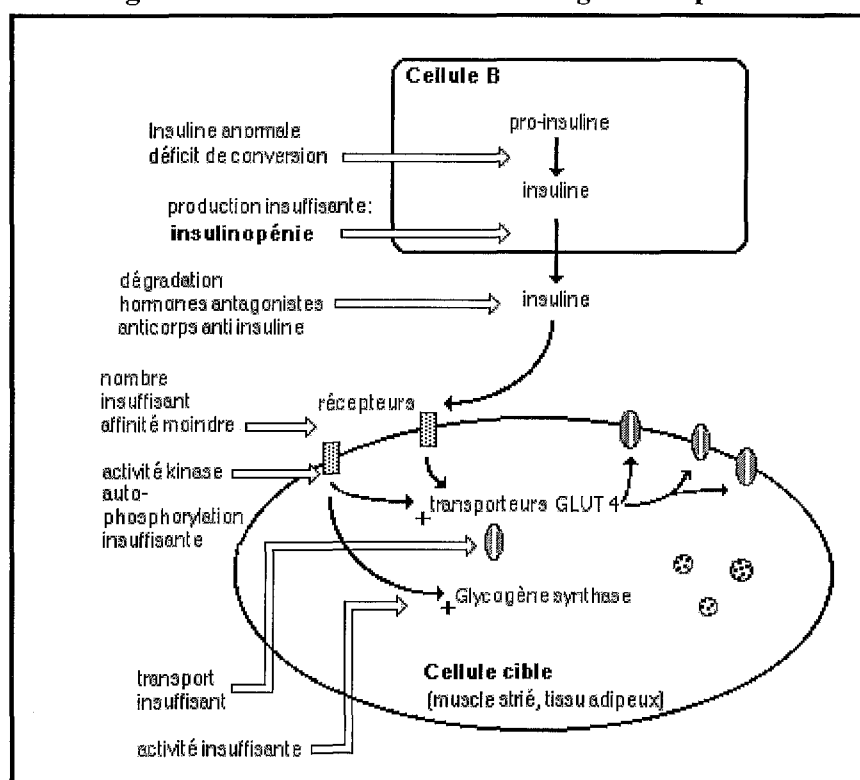
On peut également parler de résistance à l'insuline exogène ou endogène. La première est adaptée aux sujets diabétiques insulinotraités, elle est présente quand les doses d'insuline nécessaire au contrôle de la glycémie sont supérieures à 1,5 UI/kg [Charbonnel B] ou que la dose totale d'insuline quotidienne est supérieure à 200 UI [dictionnaire médecine]. La seconde se définit par le rapport insuline/glucose, avec une insulinémie élevée pour une glycémie normale et à fortiori une glycémie élevée.

Dans l'obésité, l'intolérance au glucose, le diabète sucré ou encore le syndrome métabolique, l'insulinorésistance s'observe principalement au niveau du muscle. En effet, ce dernier est le lieu principal d'utilisation du glucose insulinodépendant [De Fronzo RA et al]. Un apport insulinique normal va supprimer la lipolyse adipocytaire et la production hépatique de

glucose mais ne va pas normaliser la captation musculaire de glucose via le transporteur GLUT-4. Des méthodes de résonance magnétique ont montré que l'insulinorésistance est à l'origine d'une incapacité de la cellule musculaire à synthétiser autant de glycogène (voie non oxydative) que les sujets normaux en présence d'insuline. Cette déficience ne provient pas d'un déficit enzymatique (hékokinase, glycogène synthétase), mais de la réduction majeure de la captation musculaire du glucose en réponse à l'insuline. La glycolyse, autre voie d'utilisation (voie oxydative) du glucose cellulaire n'est pas affectée par l'insulinorésistance [Le Roith D et al] [Shulman G].

Ce phénomène étant au cœur du syndrome métabolique, nous allons maintenant nous intéresser à son origine.

**Fig 8 : L'insulinorésistance : une origine complexe**



## 2.1 La génétique



En quelques millions d'années, les gènes humains ont progressivement évolué pour nous permettre de survivre à de fréquentes périodes de famine. A l'heure actuelle, nos gènes sont restés fondamentalement les mêmes, mais nous avons adopté des styles de vie pour lesquels nous ne sommes pas programmés (surabondance alimentaire).

Par conséquent, la première origine de l'insulinorésistance que l'on peut évoquer est la composante génétique. La déficience de captation de glucose évoquée précédemment est retrouvée chez les apparentés au premier degré des sujets. Il existe de très nombreuses protéines impliquées dans la signalisation de l'insuline et dans le transport du glucose, par conséquent il est facile d'imaginer le nombre de gènes candidats pour une mutation influençant l'état d'insulinorésistance [Chabonnel B].

Une mutation des deux allèles du récepteur de l'insuline est généralement létale ou donne lieu à des phénotypes d'insulinorésistance extrême rarissimes et mortels dans la première année de vie (lepréchaunisme ou syndrome de Rabson-Mendenhall). Certaines mutations au niveau d'un seul allèle sont à l'origine du syndrome d'insulinorésistance sévère dit « insulinorésistance de type A ». Ce type d'anomalie ne s'accompagne généralement pas d'hyperglycémie du fait d'une bonne insulinosécrétion compensatoire. Cette observation a toutefois été décevante, le screening des diabétiques de type 2 communs n'a pas mis en évidence un type de mutation caractéristique. Les mutations Lys 1068 Glu, Arg 1152 Glu, Val 985 Met ont été retrouvées seulement dans 1 à 5% de cette population et ont un rôle moindre dans la sensibilité à l'insuline. La contribution de ces mutations dans l'insulinorésistance reste donc incertaine [Charbonnel B].

Notons également, le phénotype des souris chez qui on invalide le récepteur de l'insuline spécifiquement dans le muscle ; la stimulation par l'insuline du transport du glucose dans le muscle est logiquement effondré mais les souris ne développent aucune anomalie de tolérance au glucose. Elles développent une hypertrophie du tissu adipeux et une hypertriglycémie. En réalité pour qu'apparaisse une intolérance au glucose, il faut une invalidation du récepteur de l'insuline à la fois dans le muscle et dans l'adipocyte [Shulman G].

Si on s'intéresse aux protéines de la voie de signalisation du glucose, on constate que l'inactivation du gène IRS1 chez la souris a une forte conséquence à la différence du gène IRS2. Ce type de mutation a été retrouvé chez 10 à 30% de la population mais sans relation avec le fait d'être diabétique ou non ou intolérant au glucose. Si ces mutations jouent un rôle c'est donc un rôle mineur et adjuvant qui peut néanmoins, en synergie avec d'autres mutations ou polymorphismes, prendre un sens dans une vision polygénique du diabète de type 2 [Shulman G].

En définitif, les mutations génétiques ne sont pas suffisantes pour être à l'origine d'une insulino-résistance sévère ou d'un diabète de type 2. Dans la plupart des cas, des facteurs génétiques prédisposent une personne à développer une condition, tandis que des facteurs liés au style de vie déterminent si et quand la condition se développera.

## **2.2 Le rôle des lipides**



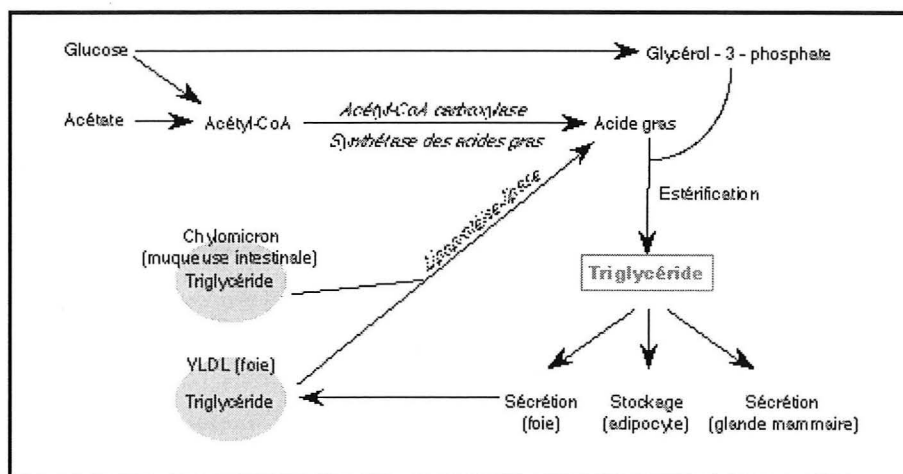
Le tissu adipeux joue un rôle important dans l'homéostasie métabolique en fournissant d'une part un réservoir pour les acides gras libres (AGL) et d'autre part une source d'adipocytokines.

### 2.2.1 Les acides gras libres

Il est établi depuis longtemps que le syndrome d'insulino-résistance se caractérise par une élévation des concentrations d'acides gras circulants et des triglycérides. En effet les diabétiques de type 2, les intolérants au glucose et les obèses, les personnes présentant une insulino-résistance certaine, ont généralement des taux d'AGL élevés particulièrement en période postprandiale mais aussi à jeun. Randle avait démontré en 1963, qu'il existait une relation entre le métabolisme des acides gras et l'insulino-résistance du métabolisme glucidique musculaire [Randle PJ et al].

Le stockage de l'énergie dans les adipocytes met en jeu la synthèse de triglycérides par estérification des acides gras et d'alpha-glycérophosphate [Dugail I et al].

Fig 9 : Synthèse des triglycérides

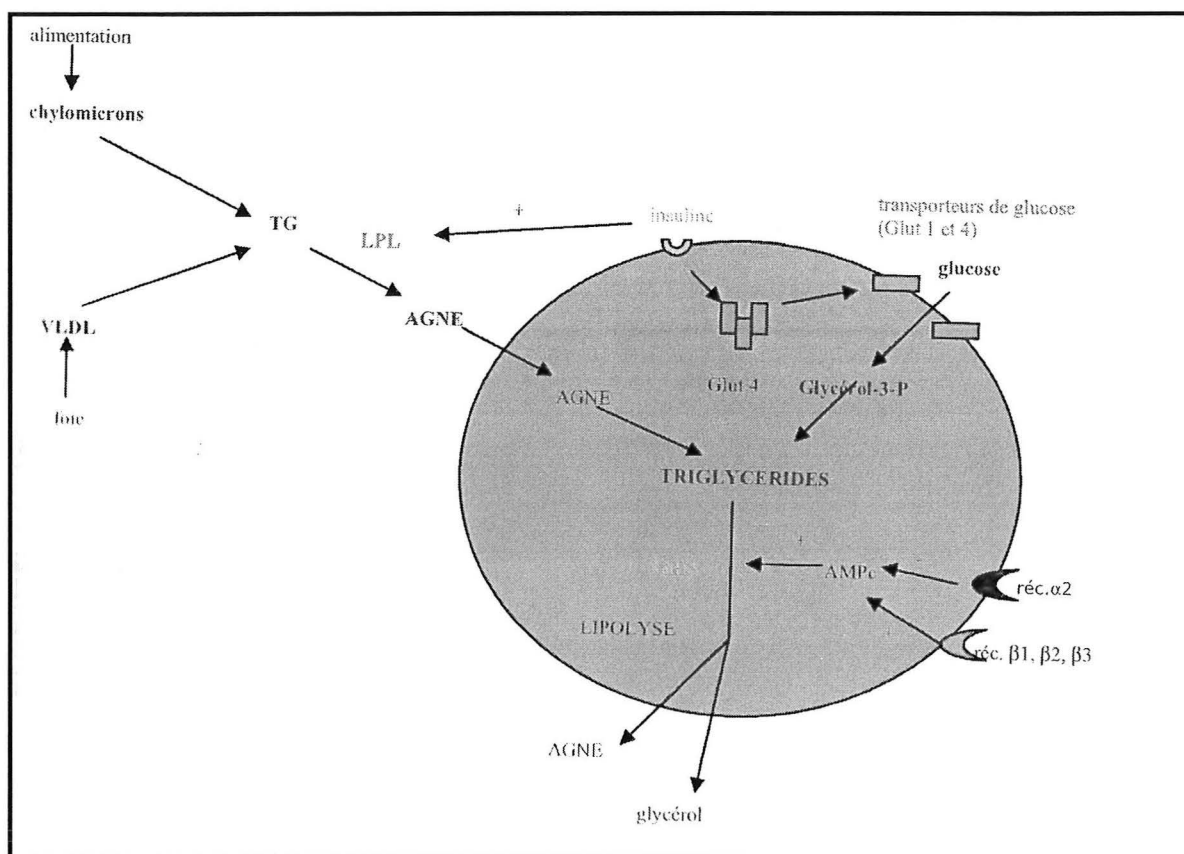


Les acides gras stockés peuvent provenir des lipides circulants véhiculés dans le plasma par des chylomicrons, lipoprotéines en provenance de l'intestin, ou des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) en provenance du foie. Ou encore être synthétisés in situ à partir du glucose par la voie de la lipogénèse, dans l'adipocyte humain, cependant cette voie ne semble pas

représenter une voie d'apport majeur en acide gras. D'une manière générale, deux hormones, l'insuline et les catécholamines via le système bêta-adrénergique, contrôlent l'activité des voies de stockage lipidique dans le tissu adipeux [ferre P].

La mobilisation des triglycérides, c'est-à-dire la lipolyse dépend essentiellement de la lipase hormonosensible (LHS) de l'adipocyte, c'est l'enzyme indispensable au contrôle du stock de triglycérides. L'hydrolyse de ces derniers par la LHS conduit à la libération dans le compartiment plasmatique de glycérol et d'acide gras. Ces derniers liés à l'albumine dans le flux sanguin sont utilisés par les tissus qui peuvent les oxyder, comme le foie et les muscles, le glycerol est lui, utilisé au niveau hépatique en tant que substrat glucoformateur [Charbonnel B].

**Fig 10 : La lipolyse et ses systèmes de régulations**



Les agents stimulant l'activité lipolytique adipocytaire sont les catécholamines, adrénaline et noradrénaline produits par la médullosurrénale ou par l'innervation sympathique du tissu adipeux et agissant par l'intermédiaire de récepteurs  $\beta 1$  et  $\beta 2$ . L'insuline va elle, être un puissant inhibiteur de la LHS, en effet elle va stimuler la ré-estérification des acides gras libérés, limitant ainsi l'intensité de la lipolyse, ce qui conduit à la réduction du taux d'AGL circulants en période postprandiale [Ferre P].

La caractéristique du système adrénergique dans l'adipocyte est la présence simultanée de récepteurs activant de type  $\beta$  et inhibant de type  $\alpha$ . La répartition de ces récepteurs varie significativement selon la localisation sous cutanée ou abdominale du territoire adipeux [Dugail I et al]. La graisse intra-abdominale est plus sensible que la graisse sous cutanée à l'action lipolytique des catécholamines et moins sensible à l'action antilipolytique et de pro-estérification des acides gras de l'insuline. Ce qui explique la relation classique entre l'insulinorésistance et l'obésité androïde [Charbonel B].

Les effets des acides gras sur l'utilisation musculaire du glucose insulino-dépendant peuvent aujourd'hui être expliqués par deux mécanismes. Le premier correspond à une compétition métabolique entre l'utilisation des acides gras et l'utilisation du glucose. Le second repose sur les interactions possibles avec la signalisation insulinique intracellulaire, les acides gras ou leurs dérivés peuvent activer des systèmes interférant avec la signalisation insulinique, diminuant la translocation du transporteur GLUT-4 et la synthèse du glycogène [Bogen G et al] [Hegarty BD et al]. Quel que soit le mécanisme, lorsque la concentration en acides gras augmente, l'utilisation musculaire du glucose stimulée par l'insuline diminue, de même que la synthèse musculaire de glycogène [Bogen G et al] [Ferrannini E et al] [Kelley DE et al].

Une lipolyse excessive, une captation et une estérification des AGL insuffisantes caractérisent l'état d'insulinorésistance et d'obésité androïde. Cette diversion des AGL vers les tissus non adipeux est responsable d'une stéatose et de différentes anomalies de fonction que l'on appelle lipotoxicité, avec en premier lieu le développement et l'aggravation d'une insulinorésistance à l'origine d'un cercle vicieux [Lewis GF et al]. Diverses expériences ont montré qu'en cas de lipoatrophie, la lipolyse est excessive, tous les AGL sont déviés vers les tissus non adipeux et se développe une insulinorésistance extrême qui cède expérimentalement chez l'animal à la greffe de tissu adipeux fonctionnel. A l'inverse, en cas d'obésité abdominale, le tissu adipeux n'exerce plus correctement sa fonction physiologique de stockage, ainsi la lipolyse est excessive et les conséquences sont proches de l'état précédent [Charbonnel B].

L'excès de calories présent dans notre alimentation actuelle, sature vite les capacités oxydatives de l'adipocyte et du muscle, puis les capacités de stockage de l'adipocyte. Il en résulte la déviation pathogène des AGL en excès vers les tissus non adipeux (le foie, le muscle et la cellule  $\beta$  pancréatique) avec une accumulation de triglycérides à leur niveau, au détriment de l'adipocyte, leur lieu naturel de stockage.

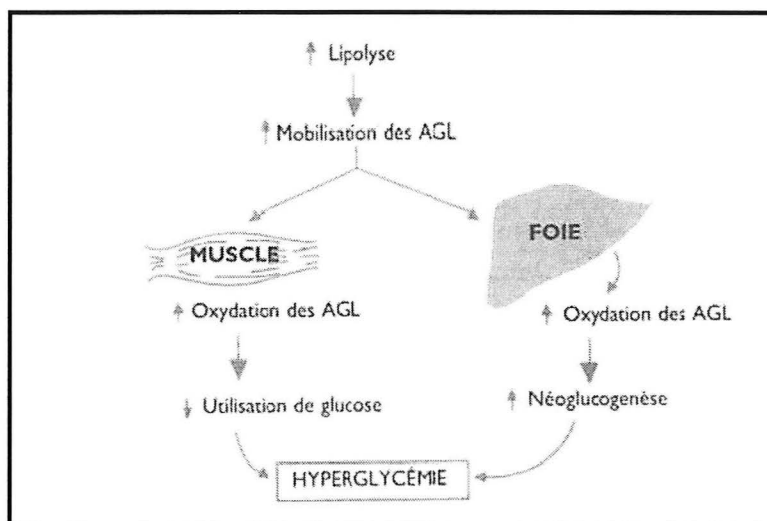
Au niveau hépatique, le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse des triglycérides et stimule la néoglucogénèse. L'élévation de la concentration en acides gras libres, au niveau du foie contribue donc à une élévation de la glycémie [Lewis GF et al].

Au niveau musculaire, l'excès d'AGL va perturber le métabolisme du glucose et va ainsi être considéré comme un facteur important de l'insulinorésistance musculaire. La théorie classique est celle du cycle de Randle. Il existe à ce niveau une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé. L'oxydation des AGL en excès va être



prioritaire et induit la production d'un excès d'acétyl-CoA. Ce dernier inhibe certaines enzymes de la voie glycolytique et, par conséquent la captation intracellulaire du glucose. Une autre théorie suggère l'intervention des AGL à longues chaînes et de céramides qui en sont issus pour inactiver, via la PKC, différentes phosphorylations dans les voies de signalisation de l'insuline, notamment la P13-kinase. Il en résulte une insulino-résistance avec, in fine, une moindre captation cellulaire (action sur la translocation du Glut4) du glucose en présence d'une quantité donnée d'insuline. Cette diminution du transport de glucose entraîne une diminution de la synthèse de glycogène dans le muscle et de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase [Charbonnel B].

**Fig 11 : Schéma récapitulatif du rôle des AGL**



De plus, notons que les triglycérides libèrent les AGL au niveau de l'adipocyte sous l'effet de la lipoprotéine-lipase (LPL). En cas d'insulino-résistance, l'action préférentielle de l'insuline sur la LPL adipocytaire est perdue au détriment de la LPL musculaire.

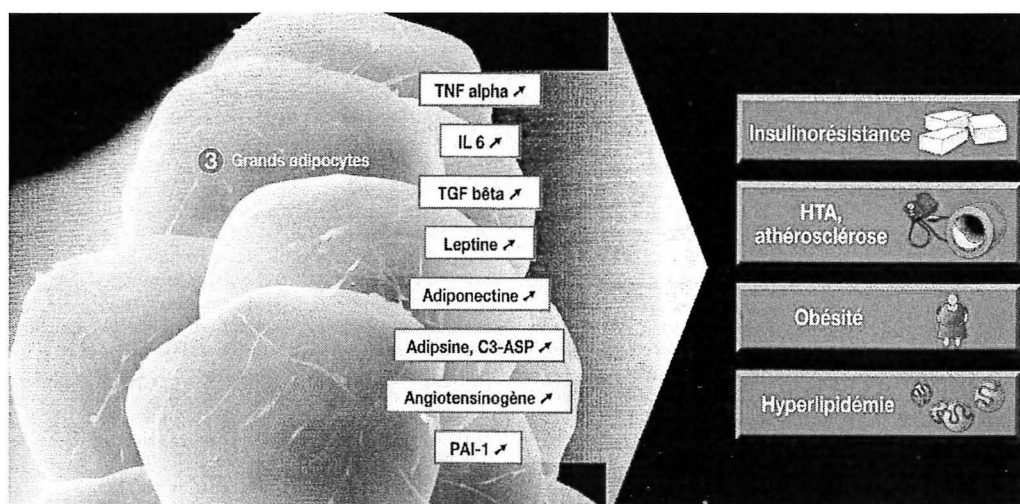
En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogénèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie.

### **2.2.2 Les adipocytokines**

Le syndrome métabolique est associé à un état inflammatoire chronique de faible intensité caractérisé par la présence de marqueurs de l'inflammation et de cytokines pro-inflammatoires encore appelée adipocytokines. Le tissu adipeux joue un rôle clé dans la physiopathologie du syndrome métabolique, car il est le producteur de ces protéines, les adipocytokines. Ainsi, il est courant de trouver une corrélation positive entre les concentrations circulantes de cytokines et l'IMC [Festa A et al]. Le tissu adipeux est directement responsable de l'état inflammatoire chronique, ce dernier pouvant contribuer au développement de l'insulinorésistance. L'augmentation des concentrations circulantes de ces cytokines pourrait donc être la conséquence d'une production accrue de ces molécules par le tissu adipeux au cours de la surcharge pondérale. Le tissu adipeux est aujourd'hui reconnu comme un organe endocrine capable de sécréter des molécules actives comme les acides gras, les prostaglandines, les enzymes du métabolisme lipidiques et les adipocytokines [Rieusset J et al]. Les cinq principales adipocytokines sécrétées sont le TNF $\alpha$ , l'IL6, la leptine, la résistine et l' adiponectine, elles interagissent avec le métabolisme glucidique et lipidique et sont ainsi des facteurs d'insulinorésistance ou de sensibilité [Fruhbeck G et al].

Autrement dit, les effets périphériques des adipocytokines sur la sensibilité à l'insuline sont de deux ordres ; une action indirecte via la modulation du métabolisme des acides gras et une interaction directe avec les voies de transmission du signal de l'insuline.

**Fig 12 : Modulation de la sécrétion d'adipocytokines**



La leptine, issue du gène ob, est produite quasi-exclusivement par le tissu adipeux. Ses effets sont principalement centraux, en effet sa liaison avec son récepteur hypothalamique entraîne une réduction de la prise alimentaire et une modification du tonus nerveux autonome. Ceci étant à l'origine d'une action sur la sécrétion d'insuline, la production hépatique de glucose et le métabolisme glucido-lipidique musculaire. La leptine est un facteur d'insulinosensibilité et d'obésité, où son taux est augmenté, pourrait être un état de résistance à la leptine [Zhang Y et al] [Ahima RS et al].

Le TNF $\alpha$  et l'IL-6 sont des cytokines, à l'origine identifiées comme pro-inflammatoires. En effet, ces deux cytokines sont produites par le tissu adipeux mais également par les macrophages et les lymphocytes pour le TNF $\alpha$  et par les fibroblastes, les cellules endothéliales et les monocytes pour l'IL-6. Ce sont des facteurs d'insulinorésistance musculaire in vitro, augmentés en cas d'obésité [Fried SK et al]. Ces deux adipocytokines sont principalement responsables d'effets délétères sur la sensibilité à l'insuline en agissant sur sa signalisation. Ces interactions entre les voies de signalisation des cytokines et de l'insuline entraînent une

diminution de l'action de l'insuline en présence de cytokines. Les principaux mécanismes en cause font intervenir une phosphorylation des résidus sérine du premier substrat du récepteur de l'insuline IRS-1 [Hotamisligil GS et al], mais aussi l'activation de tyrosine phosphatase [Kroder G et al] et l'interaction de protéines SOCS (suppressor of cytokine signalling) avec le récepteur de l'insuline [Mooney RA et al]. Le TNF $\alpha$  est également à l'origine d'une diminution du transport de glucose en régulant négativement l'expression du gène du transport de glucose GLUT-4. Et pour finir, il exerce une action délétère sur la fonction de la cellule  $\beta$ -pancréatique, en augmentant sa sensibilité aux effets toxiques des lipides et du glucose via la production de radicaux libres [Bolaffi JL et al].

La résistine semble jouer un rôle dans la sensibilité à l'insuline, cependant son expression reste très faible chez l'homme [Savage DB et al]. Elle affecte également la sensibilité à l'insuline, elle est capable de moduler le métabolisme glucidique en inhibant l'oxydation du glucose et la synthèse de glycogène stimulée par l'insuline [Pravenec M et al]. Il a été démontré que l'inactivation du gène de la résistine chez la souris, entraîne une amélioration de la sensibilité à l'insuline [Banerjee RR et al].

L'adiponectine est exclusivement exprimée au sein du tissu adipeux, ses concentrations circulantes sont environ 1000 fois plus élevées que celles de la leptine et représentent 0,01% des protéines plasmatiques. C'est un facteur d'insulinosensibilité dont le rôle exact est à déterminer [Scherer PE et al] [Kern PA et al]. Elle a des effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline en entraînant une augmentation de l'oxydation des AGL [Fruebis J et al] et la dissipation d'énergie par le muscle. Ceci aboutissant à une diminution du contenu musculaire et hépatique en triglycérides. Elle permet également une amélioration des paramètres principaux de l'équilibre

glucidique en augmentant l'utilisation de glucose et en diminuant sa production au niveau hépatique sans variation directe des concentrations plasmatiques d'insuline. De plus l'adiponectine va stimuler l'AMP activated protein kinase (AMPK) au niveau musculaire [Yamauchi T et al] [Minokochi Y et al], inhibant ainsi par phosphorylation l'acetyl-Coenzyme A carboxylase  $\beta$ . Cette inhibition entraîne la diminution de la concentration de malonyl-CoA, et par conséquent lève la répression de l'activité de la carnitine palmitoyl transférase 1 et donc augmente l'oxydation des acides gras. L'AMPK stimule également la capture du glucose par les cellules musculaires et diminue l'expression des enzymes clés de la néoglucogénèse, comme la phosphoenolpyruvate carboxykinase et la glucose-6 phosphatase, dans le foie [Mu J et al].

Ces adipocytokines ont également une action endocrine car il existe une augmentation significative de l'expression des récepteurs du TNF $\alpha$  et de l'IL-6 dans le tissu adipeux.

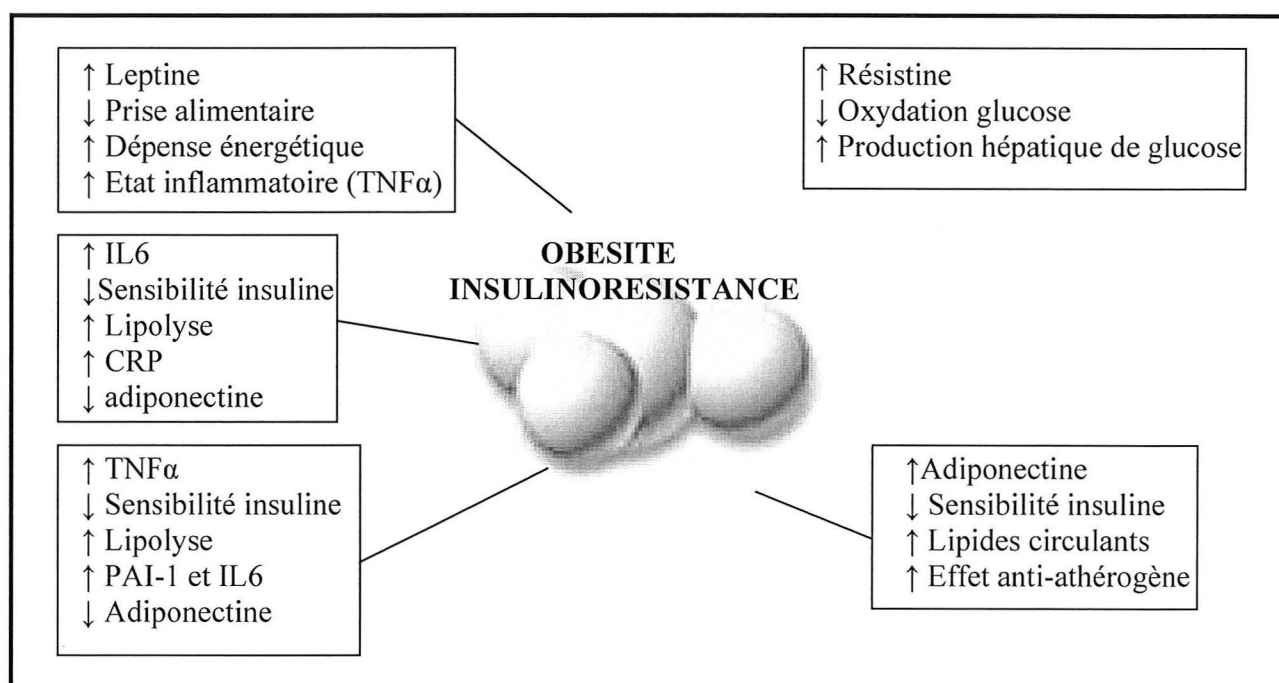
Certaines études suggèrent que les adipocytokines ne sont pas excrétées uniquement par les adipocytes ; le tissu adipeux serait infiltré de macrophage producteur de TNF $\alpha$  et d'autres molécules pro-inflammatoires. En effet, le contenu en macrophage est corrélé positivement avec l'IMC et la taille des adipocytes, suggérant ainsi une association étroite entre l'obésité et l'accumulation de macrophage dans le tissu adipeux [Weisberg SP et al].

Les concentrations plasmatiques de leptine, de TNF $\alpha$ , et d'IL-6 sont augmentées chez les patients obèses ou diabétiques de type 2 et généralement corrélées à l'IMC et à la sensibilité à l'insuline [Considine RV et al] [Bastard JP et al]. Il est également intéressant de noter que le tissu adipeux viscéral produit plus de cytokines que le tissu adipeux sous-cutané. Ceci explique et renforce la relation établie entre l'obésité viscérale et le risque cardiovasculaire. L'IL-6 intervient comme facteur de risque d'athérosclérose en contribuant à la stimulation de la

production hépatique de protéines de la phase aigue de l'inflammation (protéine C-réactive, fibrinogène, orosomucoïde et héptoglobine) et favorise la libération de molécules d'adhésion endothéliale [Bastard JP et al]. D'autres cytokines, comme l'adiponectine, voient leur taux diminuer en situation d'insulino-résistance [Weyer C et al]. Cette diminution semble précéder l'apparition de cet état et peut donc être un moyen de prédire la progression vers le diabète [Stefan N et al]. De plus le gène de l'adiponectine est localisé au niveau d'un locus lié au risque de diabète de type 2 et de maladie coronarienne [Vionnet N et al]. Certaines études lui confèrent même un rôle anti-inflammatoire direct sur la paroi vasculaire, en intervenant sur la régulation de l'expression de molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales des vaisseaux [Ouchi N et al], la transformation des macrophages en cellules spumeuses [Ouchi N et al] et en modulant la prolifération des cellules musculaires lisses [Arita Y et al]. Et pour finir, elle exerce un effet inhibiteur sur la production de TNF $\alpha$  par les macrophages [Yokota T et al]. L'adiponectine semble donc être une molécule aux effets bénéfiques contre l'insulino-résistance et contre l'athérosclérose.

La modification chronique des concentrations de ces adipocytokines semble donc être une cause importante de l'état d'insulino-résistance. Et par conséquent, elles sont une cible intéressante pour la prise en charge des patients. Par exemple, les thiazolidinediones en activant la PPAR $\gamma$  diminuent l'expression de la leptine [Rieusset J et al], de la resistine [Steppan C et al] et augmente l'expression de l'adiponectine [Maeda N et al]. De même, la perte de poids permet une amélioration de la sensibilité à l'insuline, en partie grâce à une augmentation des concentrations plasmatiques d'adiponectine [Monzillo LU et al] et une diminution des concentrations d'IL-6 [Bastard JP et al] et de CRP [heilbronn LK et al].

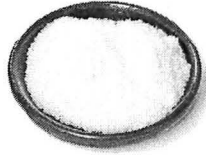
**Fig 13 : Les adipocytokines participent à l'insulinorésistance**



L'interaction des adipocytokines entre elles semble également intéressante à étudier. Le TNF $\alpha$  inhibe l'expression du gène de l'adiponectine [Fasshauer M et al] et stimule la production d'IL-6 [Fasshauer M et al], de leptine [Grunfeld C et al] [Sarraf P et al] et de résistine [Fasshauer M et al]. L'IL-6 inhibe également l'expression et la sécrétion de l'adiponectine, mais stimule sa propre expression et sécrétion dans les adipocytes [Fasshauer M et al] [Lagathu C et al]. La leptine peut également contrôler la production de TNF $\alpha$  et l'activation de macrophage [Loffreda S et al]. Dans ce contexte, la compréhension du rôle des adipocytokines dans la sensibilité à l'insuline et le syndrome métabolique nécessite d'intégrer l'ensemble des effets et des propriétés de ces différentes molécules.

Cependant toutes ces données ont été validées chez le rongeur, et la transposition à l'homme semble plus difficile...

### 2.3 Le rôle du fructose



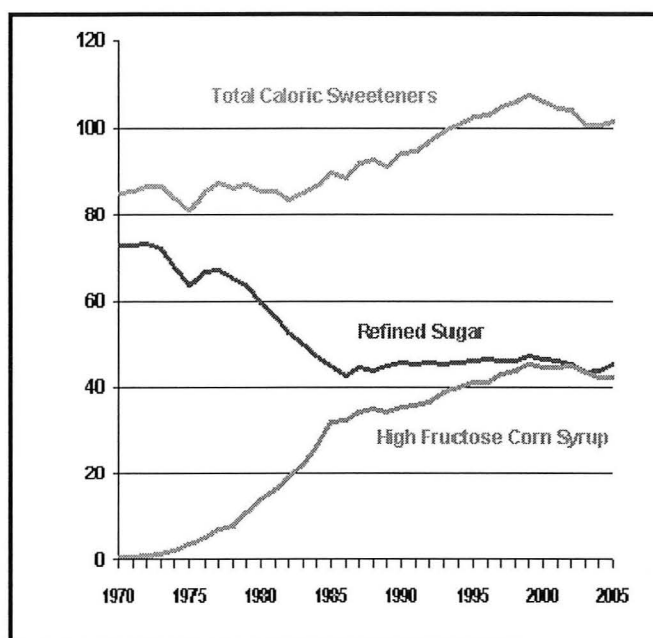
Le fructose est un glucide simple présent dans les aliments naturels, sous forme libre ou sous forme lié au glucose appelé alors saccharose. La forme libre, monosaccharide est retrouvée dans un grand nombre de fruits et dans des édulcorants naturels comme le miel. Ses propriétés physico-chimiques de type fort pouvoir sucrant, hygroscopicité, en font un élément fort intéressant pour l'industrie agro-alimentaire.

Sa consommation ne cesse d'augmenter. En effet, jusqu'à la révolution industrielle, il était consommé en faible quantité sous forme de fruits et de miel, aliments dans lequel il est accompagné de nombreux micronutriments antioxydants. Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, la production industrielle de saccharose provenant de la betterave et de la canne à sucre a entraîné une forte augmentation de la consommation de fructose. Enfin, grâce aux progrès de l'enzymologie, l'industrie a produit du fructose à partir de l'isomérisation du glucose provenant de l'hydrolyse de l'amidon [Delarue J].

Aujourd'hui la consommation de ce sucre ajouté est fournie essentiellement par les boissons sucrées. Dans la population américaine, on estime que la consommation de fructose représente environ 9% de l'apport énergétique total, et que cet apport représente 13,5 à 22,5% de l'AET pour le 90<sup>ème</sup> percentile de cette population [Busseroles J]. De plus, en 1967 les sirops de fructose (high fructose corn syrups ou HFCS) initialement à 15%, ont été enrichi à 42%, puis à 55% et finalement à 90%. En 2002, ces HFCS représentaient plus de 56% du marché des sucres [Delarue J]. A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations nutritionnelles précises concernant ces glucides simples, cependant il est suggéré que leur consommation ne devrait pas dépasser 10% de l'AET [Busserolles J].



**Fig 14 : Evolution de la consommation de fructose ces 30 dernières années**



Des études épidémiologiques ont montré une corrélation entre l'augmentation de la consommation de fructose (HFCS) pendant ces deux dernières décennies et la prévalence du diabète de type 2 d'une part, et celle de l'obésité et du syndrome métabolique d'autre part [Gross et al] [Nakagawa T et al]. Cela ne signifie pas qu'il existe une relation cause à effet ; mais des éléments physiologiques vont dans le sens de cette relation. Les effets délétères produits par le fructose/sucrose chez les modèles animaux, soulèvent aujourd'hui l'inquiétude concernant les effets à court et long terme du fructose et son risque chez l'homme [Le KA et al].

Contrairement au glucose, le fructose n'a pas d'effet sur le métabolisme glucidique, il n'augmente pas la glycolyse [Seglen PO et al]. Cependant du point de vue du métabolisme lipidique, divers effets peuvent être soulevés en vue d'expliquer son éventuel rôle dans l'insulinorésistance. L'étude de Le KA a montré chez les rongeurs, qu'un régime riche en fructose stimule la lipogénèse et mène à la résistance à l'insuline hépatique et extra-hépatique

ainsi qu'a des dyslipidémies et une hypertension artérielle. Toutefois, chez l'homme, il n'y a actuellement aucune évidence en ce qui concerne l'implication du fructose dans la résistance à l'insuline au niveau musculaire et l'hypertension.

A l'heure actuelle, chez l'homme l'excès de fructose entraîne un effet hypertriglycéridémiant, une insulino-résistance hépatique, une augmentation du stress oxydant et une influence sur certaines hormones. Tout ceci conduisant à une insulino-résistance et aux conséquences métaboliques vu dans le chapitre précédent [Le KA et al].

### **2.3.1 Un effet hypertriglycéridémiant**

Un régime enrichi en saccharose augmente significativement le taux de triglycérides, ce que ne fait pas un régime enrichi uniquement en amidon, ou en sirop de glucose, ou en maltose, ou en glucose [MacDonald et al]. Le fructose favorise en fait, la production hépatique de triglycérides, la lipogénèse, ce qui n'est pas le cas du glucose. On a donc une augmentation du taux de VLDL, d'où une augmentation de la triglycédimie. Toutefois, il faut préciser que cette stimulation de la lipogénèse se produit seulement en cas de suralimentation chronique en fructose. La simple consommation d'une boisson au fructose versus une boisson au glucose ne va pas provoquer de différence au niveau des triglycérides. Le glucose étant insulino-miant, il va augmenter le taux de triglycérides en cas d'ajout de fructose ou de saccharose au repas [Delarue J et al].

Cette augmentation de la triglycédimie va entraîner la formation d'un dépôt ectopique de lipides et par conséquent être à l'origine d'une l'insulino-résistance hépatique [Le KA et al]. Faeh a également mis en évidence dans son étude, l'implication du fructose dans l'insulino-résistance hépatique chez les rongeurs [Faeh D et al].

### **2.3.2 Augmentation du stress oxydant**

Les mécanismes cellulaires sous-tendants les effets métaboliques du fructose comportent également la production d'espèces réactives de l'oxygène, l'activation des voies cellulaires d'effort et probablement une augmentation de la synthèse d'acide urique. En effet, chez les rats soumis à un régime riche en fructose, on observe une augmentation du taux d'acide urique, de la triglycémie, de l'insulinémie et du stress oxydant en favorisant la production de radicaux libres [Nakagawa T et al].

Récemment, il a été rapporté que l'acide urique est à l'origine d'une diminution des taux d'oxyde nitrique au niveau endothéliale. Ce dernier étant un médiateur principal de l'action de l'insuline, s'il est en quantité insuffisante se développe alors une résistance à l'insuline et autres troubles du syndrome métabolique [Nakagawa T et al].

Des régimes riches en fructose ont été utilisés sur des modèles animaux pour induire les modifications métaboliques caractéristiques du syndrome métabolique. Les résultats, obtenus au sein de l'unité des maladies métaboliques et micronutriments de l'INRA (Clermont-Ferrant/Theix) ont montré l'aggravation des conséquences des carences en magnésium et en cuivre lors de la consommation de régimes riches en fructose chez le rat. Les carences en ces minéraux s'accompagnent d'une augmentation de la production de radicaux libres et d'une diminution des défenses antiradicalaires [Busserolles J]. Ces résultats nous amènent à penser que l'excès de fructose a un effet pro-oxydant même en cas d'apport suffisant en antioxydants. Un déséquilibre de la balance du stress oxydant pourrait être impliqué très précocement et pourrait être à l'origine de l'insulino-résistance dans des conditions expérimentales. Le mécanisme à l'origine du stress oxydant induit par le fructose n'est pas entièrement connu. Toutefois, on suppose

qu'un régime riche en fructose entraîne une altération du métabolisme intracellulaire favorisant des dommages oxydatifs. En effet, le fructose est essentiellement capté par le foie, son métabolisme particulier dans cet organe pourrait être à l'origine d'une production accrue de radicaux libres au niveau mitochondrial. L'infiltration lipidique du foie observé chez les animaux recevant un régime riche en fructose, pourrait également perturber le fonctionnement des organelles impliquées dans le métabolisme cellulaire hépatique et être à l'origine d'une production accrue de radicaux libres [Busserolles J].

### **2.3.3 Influence sur certaines hormones**

Parallèlement à ce mécanisme, une consommation supplémentaire de fructose a pour effet d'abaisser la concentration plasmatique de leptine, hormone anorexigène et d'augmenter celle de la ghréline, hormone oréxigène. En pratique, le fructose n'a pas d'effet, sur la sensation de faim, mais une prise supplémentaire de fructose a tendance, chez les sujets restreints, d'augmenter la prise alimentaire le lendemain [Teff et al]. L'étude de Xi montre que le fructose utilisé pour induire une insulino-résistance chez les rongeurs est responsable d'une augmentation significative du TNF $\alpha$  et de la leptine [Xi L et al].

Il est d'autre part, intéressant de nuancer ces observations néfastes, la supplémentation en glucides fermentescibles d'un régime riche en fructose a un effet bénéfique vis-à-vis du stress oxydant chez le rat [Busserolles J et al]. Cette supplémentation diminue également l'hypertriglycéridémie induite par le fructose. Ces glucides fermentescibles agissent également en modifiant la vitesse d'absorption du fructose. Une autre observation montre que lorsque le fructose est apporté sous forme de miel, les animaux sont protégés vis-à-vis du stress oxydant et de l'hypertriglycéridémie induite par le fructose. Le miel est un aliment complexe composé à

plus de 99% de glucides, mais également de micronutriments antioxydants (principalement de polyphénols) et de glucides fermentescibles. Même si les glucides fermentescibles apportés par le miel sont en faible quantité, ils pourraient modifier le métabolisme lipidique et être impliqués dans l'effet protecteur observé [Busserolles J et al].

Ces résultats suggèrent, l'effet délétère d'une consommation excessive de fructose lorsque ce glucide est apporté sous forme purifiée et suggère le bénéfice potentiel de la consommation de glucides complexes contenant des micronutriments antioxydants et des glucides fermentescibles. Dans les pays industrialisés, il est très fréquent d'observer des subcarences en ces micronutriments antioxydants, chez l'homme. Ainsi l'apport combiné d'une forte quantité de fructose et de faibles quantités d'éléments nutritionnels antioxydants, peut être responsable d'un déséquilibre de la balance du stress oxydant dans ces populations. En pratique, la consommation **occasionnelle** de sodas ou de jus de fruits riches en fructose ne pose aucun problème, c'est leur consommation **chronique** qui est délétère. En effet, il y a peu d'arguments en faveur d'effets dommageables de faibles concentrations de fructose chez l'homme ; de faibles quantités sont même préconisées chez les sujets diabétiques. La forme liquide est la plus problématique car dans ce cas la vidange gastrique est très rapide, ce qui accélère le métabolisme du fructose [Busserolles J].

## **2.4 Autres pistes**

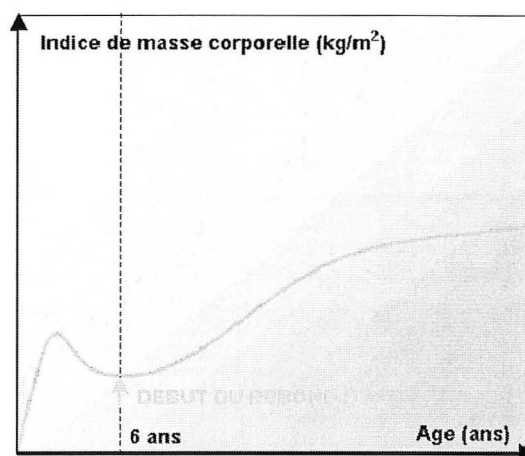
### **2.4.1 Les protéines dans l'enfance**

Il est maintenant établi que la présence d'un syndrome métabolique est fortement liée au développement du risque cardiovasculaire pendant l'enfance et au cheminement de ses

composants à l'âge adulte. On retrouve dans cette population d'enfants et d'adolescents 4 à 10% de sujets atteints d'un syndrome métabolique [Rosenberg B et al].

La régulation du métabolisme des acides aminés et des protéines est extrêmement précise, en effet lorsque les apports sont supérieurs aux besoins, l'excès est oxydé. Il n'est pas possible d'augmenter le capital protéique en dehors de limites physiologiques relativement étroites. Par conséquent, on peut penser que l'apport alimentaire de protéines ne semble pas jouer un rôle particulier dans la genèse de l'obésité. Pourtant, certains travaux suggèrent que les apports de protéines ont un rôle propre sur le développement de l'adiposité au cours des premières années de vie. Il existerait un lien entre la proportion relative de l'apport protéique dans l'apport énergétique et date du rebond d'adiposité ou surpoids dans les années qui suivent [Rolland-Cachera MF] [Deheeger M et al] [Rolland-Cachera MF et al].

**Fig 15 : Le rebond d'adiposité**



Le rebond d'adiposité est un outil pour dépister le plus tôt possible toute élévation de la corpulence. L'âge auquel celui-ci se produit représente un signal d'alerte intéressant. Dans la population générale, le rebond d'adiposité se manifeste à l'âge de 6 ans. De la naissance à un an,

le nouveau né prend rapidement du poids, ensuite l'enfant va perdre de la masse grasse, ce qui se traduit par une diminution de la corpulence jusqu'à l'âge de 6 ans. Au delà, on observe un rebond d'adiposité, c'est-à-dire que l'enfant reprend naturellement du poids.

Lorsque le rebond d'adiposité se manifeste précocement, il constitue un facteur de risque d'obésité à l'âge adulte [Rolland-Cachera MF et al]. En effet, un rebond d'adiposité précoce a été retrouvé chez pratiquement tous les enfants obèses, à l'âge de 3 ans au lieu de 6 ans chez des enfants de corpulence normale. Un enfant présentant un surpoids à l'âge d'un an pourra soit rester en surpoids si le rebond d'adiposité est précoce, soit retrouver un poids proche de la moyenne si le rebond d'adiposité est tardif. A contrario, un enfant «mince» à un an pourra soit développer une obésité après un rebond précoce, soit rester mince s'il a un rebond tardif. Ces quelques exemples illustrent le fait qu'avant l'âge de 8 ans, les enfants changent souvent de niveau de corpulence, tandis qu'après cet âge, la majorité des enfants suit le même rang de centile. L'évolution vers l'obésité peut être visible sur la courbe alors que l'enfant est encore «mince», c'est donc un outil de dépistage précoce et donc fort intéressant. Un rebond d'adiposité précoce reflète en réalité une accélération de la croissance. En effet les enfants obèses présentent une avance de maturation, sont plus grands et ont une masse maigre plus développée que les autres enfants. Les filles obèses ont des règles plus précoces. Seulement 1 % des filles de poids normal ont des règles avant 11 ans alors qu'elles sont 26 % dans un groupe ayant un poids supérieur à 120 % du poids idéal.

A l'heure actuelle, l'obésité croissante suggère que la prise d'énergie (alimentaire) ne correspond pas au besoin de la croissance. Outre la démonstration qu'il y a une diminution depuis les trois dernières décennies de l'activité physique, on note une augmentation de la prise

alimentaire de protéines, particulièrement d'origine animale, et de la consommation de graisses saturées. Cette augmentation s'est faite au dépend de la prise d'hydrates de carbones avec principalement les hydrates de carbones complexes [Parizkova J].

L'étude menée par Rolland-Cachera en 1995 a évalué l'influence des macronutriments sur le développement de l'adiposité. Les chercheurs ont suivi 112 enfants âgés de 10 mois jusqu'à 8 ans. Les résultats permettent de conclure que la prise de protéines à l'âge de 2 ans est la seule prise nutritive qui peut être reliée au développement de la masse grasse. En effet, un fort apport en protéines pendant l'enfance entraîne une augmentation de la masse grasse à l'âge de 8 ans par l'intermédiaire d'un rebond d'adiposité plus précoce. Et ceci, a pour conséquence à l'âge adulte, une augmentation du risque d'obésité et d'autres pathologies cardiovasculaires. Pour expliquer cette relation, les auteurs spéculent sur l'éventuelle stimulation de la production précoce d'IgF1 qui favoriserait la multiplication des adipocytes et donc le rebond d'adiposité précoce [Rolland-Cachera et al].

D'autres études révèlent que étonnamment, les valeurs de BMI des enfants de bas âge sont plus faibles aux USA qu'au Sénégal. Cependant à l'âge de 6 ans la situation se renverse, et on observe également que les enfants sénégalais ont un rebond d'adiposité plus tardif. Le décalage de la courbe de BMI vers la droite est habituel dans les populations où l'apport alimentaire est faible et l'activité physique importante. Et inversement le décalage de la courbe vers la gauche est classique chez les sujets ayant une prise alimentaire importante et une activité physique limitée. Ce décalage pourrait également être lié à la composition du régime alimentaire et en particulier à l'apport en protéines. En effet, l'apport de protéines animales dans l'alimentation des enfants sénégalais est plus faible que celui des enfants américains [Parizkova J et al]. Les



expériences chez les animaux vont aussi dans ce sens, un régime alimentaire pauvre en protéines au début de leur vie, permet d'améliorer l'activité motrice spontanée. Et à l'âge adulte, ces mêmes animaux développent moins de masse grasse et une résistance élevée du muscle cardiaque à l'isoprénaline (cause de nécrose cardiaque) [Parizkova J et al] [Parizkova J].

Les recommandations en terme d'apport en protéines varient nettement selon l'époque, le pays concerné et le comité d'experts qui les a formulées. La comparaison des allocations diététiques recommandées (RDA) de l'OMS, des USA, de la communauté Européenne montre des disparités. La république tchèque recommande un apport de 60g de protéines chez les enfants âgés de 4 à 6 ans, alors que les autres pays recommandent en moyenne 24g et la France 21g [Parizkova J et al]. L'augmentation des apports en protéines dans ces pays peut être mis en parallèle avec l'augmentation du BMI. D'une manière générale, dans tous les pays ces apports sont revus à la baisse depuis quelques années. Aujourd'hui, l'apport de sécurité en protéines est voisin de 10 g par jour les deux premières années de vie et de 12g par jour de 2 à 3 ans [Comité de nutrition de la société française de pédiatrie].

L'excès de protéines provient des changements des habitudes alimentaires mais peut également être très précoce et débiter lors de l'allaitement. Si on regarde le modèle du lait maternel pour définir la quantité optimale de protéines et d'acides aminés essentiels à fournir à un nourrisson de moins de 6 mois, on arrive à un apport de 7 à 8 g par jour. Lorsqu'un nourrisson est nourrit avec une préparation pour nourrisson, ce sont des protéines du lait de vache qui lui sont données. Leur composition en acides aminés, leur absorption et leur utilisation sont très différentes de celles des protéines du lait maternel. De ce fait, l'Europe recommande pour les formules infantiles un apport protéique compris entre 12 et 19 g/l. Les

américains ont eux donné une fourchette beaucoup plus large car elle varie de 12 à 30 g/l. Si on regarde les études, les formules apportant 15 à 18 g/l assurent une croissance et un métabolisme protéiques satisfaisants, comparables à ceux obtenus avec un lait maternel [Räihä NCR et al]. Les formules trop riches sont quand à elles à l'origine d'une élévation de l'urée sanguine et de l'excrétion urinaire d'azote dès le premier mois de vie. Ceci traduit bien, que l'apport protéique au nourrisson est en excès par rapport à ses besoins [Räihä NCR et al]. Ainsi les enfants nourris avec des formules riches en protéine de l'âge de 3 à 9 mois consomment plus d'énergie avec 66 à 70% de protéines en plus que les enfants allaités [Heinig MJ et al]. Par conséquent, les enfants nourris au lait maternel prendront moins de poids à partir de l'âge de 3 mois et le gain pondéral de ces enfants correspond à une augmentation de la masse maigre. Ce gain en masse maigre est comparativement supérieur par rapport aux enfants nourris avec une préparation infantile [Heinig MJ et al].

En fait, à l'heure actuelle on dispose de très peu d'information sur les conséquences éventuellement défavorables d'un excès de protéines chez l'enfant. Certaines études ne montrent aucune corrélation entre l'indice de corpulence et l'apport protéique dans une population consommant plus de protéines et de graisses que les apports recommandés et moins d'hydrates de carbones [Guillaume M et al]. Et en ce qui concerne l'étude menée par Rolland-Cachera, certaines critiques peuvent lui être faites. En effet, il faut souligner que 40% de la population initiale a été perdu de vue à 2 ans, et 60% à 8 ans. De plus, dans cette étude les auteurs ne précisent pas quelle était la part énergétique des autres aliments ; en particulier on ignore si l'augmentation de la consommation protéique se faisait aux dépens de la consommation glucidique et s'accompagnait ou non d'une augmentation de la consommation lipidique. Et quelles que soient ces modifications de l'apport lipidique et glucidique, celles-ci ne

sont pas corrélées au degré d'adiposité à 8 ans. Et pour finir, l'existence d'une relation statistique entre la part de l'apport protéique dans l'alimentation à 2 ans et l'indice de corpulence à 8 ans, ne signifie pas obligatoirement une relation de cause à effet. Le niveau de preuves actuel d'une relation entre apport en protéines élevé dans l'enfance et la prévalence de la surcharge pondérale est faible. Il faudrait mener d'autres études avec en particulier des études longitudinales pour valider cette piste.

#### **2.4.2 Le fer**

Les sujets ayant une insulino-résistance présentent souvent une surcharge en fer (mesurée par le taux de ferritine sérique). Ce risque de surcharge en fer augmente avec l'âge, avec 28% des hommes et 12% des femmes de plus de 67 ans dans la cohorte de Framingham [Fleming JD et al].

De nombreuses études épidémiologiques se sont attachées à déterminer si cet excès au sein de la population générale pouvait être un facteur de risque indépendant.

Une méta-analyse de l'ensemble de ces études publiée en 1999 conclut qu'il n'existe pas d'association [Danesh J et al]. Cependant cette absence d'association apparente est due à la présence de facteurs confondants : les sujets ayant des réserves en fer les plus élevées seraient principalement les personnes avec une insulino-résistance, une hypertension artérielle, une hypertriglycéridémie et une baisse du cholestérol HDL. Par conséquent d'autres études ont été menées, et certains auteurs avancent maintenant que le fer participerait à la genèse de l'insulino-résistance et du diabète de type 2, et qu'il pourrait même aggraver les complications du diabète [Fernandez-Real JM et al]. Ou encore, selon une étude américaine publiée dans la

revue "Diabetes Care" : une consommation élevée de fer héminique est associée à une augmentation significative du risque de diabète de type 2 chez les femmes.

L'équipe du Dr Swapnil Rajpathak, a suivi de manière prospective plus de 85.000 femmes en bonne santé, âgées de 34 à 59 ans, pendant 20 ans dans le cadre de la Nurses' Health Study. Des études épidémiologiques ayant suggéré un lien entre les réserves en fer et la résistance à l'insuline, les chercheurs ont étudié le lien entre l'alimentation, en particulier sa richesse en fer et l'incidence du diabète de type 2. Sur les 4.600 cas de diabète de type 2 diagnostiqués au cours du suivi, aucun lien n'a été trouvé entre le risque de développer la maladie et la quantité de fer totale, apportée par l'alimentation ou par des compléments alimentaires et sous forme non héminique. A l'inverse, le fer héminique, c'est-à-dire dérivé de produits animaux (viande), est corrélé au risque de diabète, avec un risque relatif accru de 28% entre les femmes figurant dans le quintile de plus faible consommation et celles du quintile le plus élevé. D'après un modèle divisant le fer héminique en sept catégories, les femmes consommant au moins 2,25 mg/jour de fer héminique avaient un risque accru de 52% par rapport à celles qui en consommaient moins de 0,75 mg/jour. Ce lien entre fer héminique et risque de diabète apparaît tant chez des femmes minces qu'en surpoids. Il est probable qu'une prise importante et chronique de fer héminique aboutisse à une augmentation des réserves de fer dans l'organisme et conduise ainsi à élever le risque de diabète. A l'inverse, il est possible que l'absence d'association observée entre le fer apporté par des compléments alimentaires et le risque de diabète soit liée à des réserves en fer inférieures chez les femmes qui prennent ces compléments [Rajpathak S et al].

Le diabète de type 2 représente une des grandes complications connues de l'hémochromatose, une maladie qui se caractérise par une absorption intestinale du fer

anormalement élevée. Dans le passé, plusieurs études ont déjà rapporté l'existence d'une association entre des réserves martiales importantes, estimées par un taux de ferritine élevé, et un risque accru de diabète. Toutefois, l'interprétation de ces observations est délicate, dans la mesure où un taux élevé de ferritine peut aussi être une conséquence du diabète et d'un état inflammatoire qui l'accompagne. D'où l'importance d'une étude, effectuée par une équipe de l'école de santé publique de Harvard, à Boston, où des échantillons de sang de plus de 32 000 infirmières saines ont été récoltés. Après 10 ans, l'apparition du diabète de type 2 a pu être confrontée aux analyses visant à évaluer les réserves martiales de l'organisme. Les résultats montrent clairement que plus les réserves de fer sont importantes, plus le risque de diabète de type 2 est élevé. Et cette association n'est pas modifiée après correction de plusieurs facteurs de risques, tels que l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool ou encore le taux de protéine C-réactive, un marqueur de l'inflammation [Jiang R et al].

A noter que les mêmes chercheurs de Harvard viennent de publier une autre étude montrant, le lien entre la consommation de fer et le risque de diabète de type 2. L'échantillon comprenait 38000 hommes âgés de 40 à 75 ans participant à la Health Professionals' Follow-up Study. Le suivi a duré 12 ans durant lesquels les apports en fer (total et héminique) ont été évalués. Les résultats ne montrent aucune association entre l'apport en fer total et le risque de diabète de type 2. Par contre, ils révèlent une corrélation entre la survenue de l'affection et l'apport en fer héminique (risque relatif (RR) = 1.28 pour le quintile le plus élevé). La corrélation est plus importante pour le fer héminique de la viande rouge (RR : 1.63 entre les quintiles extrêmes). Par contre, le fer héminique provenant d'une autre source que la viande rouge (volaille, poissons, œufs...) n'est pas associé au risque de diabète. Ces résultats ne permettent cependant pas de préciser si c'est le fer héminique de la viande rouge ou d'autres constituants qui sont incriminés

[Jiang R et al]. Dernièrement encore, une étude Allemande a mis en évidence un lien entre une surcharge hépatique de fer avec des taux élevés de ferritine et l'existence d'un syndrome métabolique. En effet, des taux élevés de ferritine sont retrouvés chez les sujets où le BMI est supérieur à 25, le cholestérol supérieur à 200 mg/dl et une tension artérielle systolique dépassant 160mmHg. Il existe une corrélation significative entre le taux de ferritine et le nombre de critères du syndrome métabolique. La sévérité de ce dernier semble donc être associée aux taux élevés de ferritine suggérant un raccordement causal [Wrede CE et al].

Un taux élevé de ferritine n'est toutefois pas synonyme de surcharge en fer, mais sa mesure semble être dans certains cas un marqueur simple de l'insulinorésistance [Vantighem MC et al].

Le mécanisme physiologique expliquant l'implication du fer dans l'insulinorésistance n'est pas encore élucidé. Toutefois, certains auteurs ont déjà mis en évidence que le rôle du fer dans la résistance à l'insuline via une diminution du transport du glucose dans les adipocytes, se fait par un mécanisme indépendant de celui des acides gras [Green A et al]. D'autres auteurs suggèrent que le fer puisse modifier la sensibilité de l'insuline par l'interférence du récepteur de l'insuline et de la signalisation intracellulaire de l'insuline. Les expériences menées ont montrés que l'épuisement en fer des cellules exposées à des concentrations élevées de glucose, permet d'augmenter l'attachement spécifique de l'insuline à son récepteur. Et inversement, l'ajout de fer entraîne une diminution de la fixation de l'insuline à son récepteur. Les auteurs concluent que le statut en fer affecte la sensibilité à l'insuline en modulant l'expression de la transcription du récepteur à l'insuline et son affinité pour la membrane cellulaire dans les hépatocytes [Fargion S et al].

### **3 Les insulinosensibilisateurs**

Il existe de nombreux oligo-éléments, vitamines et minéraux ayant déjà démontré leur rôle insulinosensibilisateur. Plus récemment, des chercheurs de l'U.S. Department of Agriculture (USDA) ont évalué les effets de quelques 49 extraits d'herbes, d'épices et de plantes médicinales pour voir dans quelle mesure ils pouvaient exercer une activité de type insulinique. Parmi les composés les plus efficaces, on retrouve la cannelle et le thé vert [Broadhurst CL et al] [Waltner-Law ME et al]. Tout dernièrement, le chrome a montré une activité intéressante sur les composants du syndrome métabolique. Nous nous intéresserons dans cette partie uniquement à ces trois nouveaux insulinosensibilisateurs [Broadhurst CL et al] [Waltner-Law ME et al].

**Fig 16 : Compléments nutritionnels améliorant la sensibilité à l'insuline**

<b>Chrome</b>	<b>Améliore de la sensibilité à l'insuline</b>
<b>Magnesium</b>	<b>Déficience, cause de l'insulinorésistance</b>
<b>Zinc</b>	<b>Déficience, cause de l'insulinorésistance</b>
<b>Potassium</b>	<b>Déficience, cause de l'insulinorésistance</b>
<b>L. Carnitine</b>	<b>Améliore la sensibilité à l'insuline après perfusion IV</b>
<b>Taurine</b>	<b>Peut améliorer la sensibilité à l'insuline</b>
<b>L. Arginine</b>	<b>Améliore la sensibilité à l'insuline après perfusion IV</b>
<b>Vitamine E</b>	<b>Réduit la glycosylation ; augmente l'activité antioxydante</b>
<b>Vitamine C</b>	<b>Réduit la glycosylation ; augmente l'activité antioxydante</b>
<b>Vitamine B6</b>	<b>Améliore le métabolisme du glucose et la fonction nerveuse</b>
<b>Biotine</b>	<b>Améliore le métabolisme du glucose et la fonction nerveuse</b>
<b>Glutathion</b>	<b>Améliore la sensibilité à l'insuline après perfusion IV</b>
<b>Coenzyme Q10</b>	<b>Améliore la sensibilité à l'insuline</b>

### **3.1 Le chrome**

Un chimiste français découvrit le chrome en 1797, mais ce n'est que près de 200 ans plus tard qu'on reconnut son importance pour la santé humaine. En 1957, des chercheurs allemands travaillant aux États-Unis menèrent des études sur les animaux qui permirent de découvrir le rôle essentiel du chrome dans la régulation du taux de glucose dans le sang. En 1970, il a été démontré l'intérêt de son administration chez des patients diabétiques. Un patient recevant une nutrition parentérale totale avait développé des signes sévères de diabète, incluant perte de poids et hyperglycémie réfractaire à des doses accrues d'insuline. En s'appuyant sur des études animales et des études préliminaires sur l'homme, il a été donné à ce patient un supplément de chrome à raison de 200 µg par jour. En deux semaines, les signes et symptômes de diabète avaient diminué ainsi que les besoins en insuline. Après la troisième semaine, le patient a pu arrêter le traitement à l'insuline, tous les symptômes ayant été corrigés. D'autres études sur les effets bénéfiques du chrome chez des patients recevant une nutrition parentérale totale ont été bien documentées dans la littérature scientifique. Le chrome est maintenant systématiquement ajouté aux solutions de nutrition parentérale totale [Anderson R.A.]. Les résultats de ces études impliquaient fortement le chrome comme cofacteur indispensable à l'action de l'insuline. Par ailleurs, les solutions liquides utilisées pour alimenter certaines personnes par sonde gastrique (nutrition entérale) sont systématiquement enrichies en chrome pour éviter qu'à long terme, les patients souffrent d'une carence pouvant mener à des symptômes de diabète.

#### **3.1.1 Les sources de chrome**

Le chrome est un minéral dont l'organisme a besoin en très petites quantités mais qui joue un rôle significatif dans la nutrition de l'homme. Les aliments les plus riches en chrome sont les



épices, la levure et le foie. La biodisponibilité du chrome est très basse pour la viande, le lait et les légumes verts. Elle augmente pour les céréales; mais le raffinage appauvrit considérablement la teneur en chrome. On estime que l'absorption du chrome d'origine alimentaire varie généralement de 2% à 3% et de 5% à 10% dans le cas spécifique de la levure de bière. La pauvreté des sols par une exploitation abusive, les aliments de plus en plus raffinés et une consommation en hausse de produits à base de sucres raffinés, sont les causes d'une carence en chrome, en Amérique du Nord [Hallmark MA et al] [McCarty MF].

Dans les compléments alimentaires, le chrome peut être apporté sous forme minérale (chlorure) de faible absorption, modulée positivement par des facteurs tels que amino-acides, acide ascorbique. Des formes organiques telles que picolinate, chrome-niacine et chrome-histidine ou encore des levures enrichies, ont une bien meilleure absorption, mais ne sont pas autorisées en France.

Le pouvoir hypoglycémiant du chrome chez des rats diabétiques insulino-déficients, dépend en grande partie du type de l'agent mis en cause, et des caractéristiques associées, comme la solubilité et la biodisponibilité du chrome. En revanche, l'amélioration du poids corporel dépend moins du type de composé considéré [Machalinski B et al].

### **3.1.2 Mécanisme d'action proposé**

Le chrome trivalent, oligoélément essentiel, joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique par l'intermédiaire d'un effet potentialisateur de l'insuline. En effet, en présence de chrome, la quantité d'insuline nécessaire pour l'utilisation cellulaire du glucose est beaucoup moins importante. Le mode d'action du chrome passe par: une augmentation du nombre de récepteurs

de l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur et une augmentation de l'internalisation de l'insuline [Anderson R.A]. Rappelons que le récepteur à insuline est composé de deux sous-unités extracellulaires alpha où se trouve le site de liaison, et de deux sous unités transmembranaires bêta. La liaison de l'insuline à la sous unité alpha du récepteur est induite par une cascade de réactions de phosphorylation réalisées par la tyrosine kinase. Le chrome intervient à ce niveau en activant la tyrosine kinase. De plus, parallèlement à cette activation, le chrome inhibe la phosphotyrosine phosphatase qui elle, inactive le récepteur de l'insuline. Plus précisément, la chromoduline, un oligopéptide de bas poids moléculaire contenant de chrome, serait l'activateur en présence d'insuline, de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline [Davis CM] [Vincent JB].

Un mécanisme d'action moléculaire impliquant une modulation de la sécrétion de TNF alpha par le chrome a également été proposé. Le chrome bloquerai la sécrétion du TNF alpha et la peroxydation lipidique, de ces cellules soumises à un stress induit par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ces résultats suggèrent ainsi un effet antioxydant du chrome trivalent [Jain SK et Kannan K].

De plus, il est le cofacteur avec la vitamine B3 et le glutathion dans l'activité d'un facteur protéique régulateur de l'action de l'insuline sur ses récepteurs : le GTF (glucose tolerance factor) que l'on peut considérer comme un facteur allostérique de l'hormone hypoglycémiante, permettant une meilleure internalisation de celle-ci.

### **3.1.3 Pharmacocinétique**

Le taux d'absorption du chrome est modulé en fonction de l'apport, il diminue lorsque l'apport augmente, soit une absorption de 2% pour des apports de 10µg, et de 0.4% pour des

apports supérieurs à 50µg/j. Les sucres d'absorption rapide, les phytates, l'aspirine et les antiacides ralentissent l'absorption du chrome, tandis que des facteurs tels que l'amidon et la vitamine C l'augmentent. L'élimination est urinaire (0.05 à 0.08 µg/24H) et est augmentée par l'apport de sucres d'absorption rapide, la malnutrition, les situations de stress, telles que la grossesse, l'exercice intense et les traumatismes physiques; ce qui conduit à une baisse de la sensibilité à l'insuline [Anderson RA et al]. L'élimination est un bon reflet de l'apport nutritionnel. La chromurie est de l'ordre de 0.1 à 0.3 µg/j chez un sujet recevant une alimentation équilibrée. Il n'existe pas d'équilibre démontré entre le chrome sérique et le chrome tissulaire donc les valeurs usuelles dans le plasma ou le sérum ne sont pas un bon marqueur.

#### **3.1.4 Doses recommandées**

Pour un adulte sain, sans signes cliniques de carence, un apport nutritionnel conseillé de 50 à 70 µg/j a été proposé en 2001 [CNERCA].

Une étude croisée subséquente, réalisée en Inde et portant sur 50 sujets atteints de diabète de type 2, a permis de constater une amélioration significative du contrôle de la glycémie lorsque les patients prenaient 200 µg de chrome deux fois par jour [Ghosh D et al]. Comme les trois études les plus positives ont été réalisées en Inde [Ghosh D et al], en Chine [Anderson RA] et en Arabie Saoudite [Bahijiri SM et al], la communauté médicale nord-américaine reste sceptique au sujet de l'efficacité du chrome sur une population occidentale. L'alimentation des pays occidentalisés est en général pauvre en chrome trivalent et les apports recommandés (60µg/j) sont rarement atteints.

Nous ne disposons pas d'études en France, cependant une étude réalisée en Espagne à partir de repas dupliqué a estimé les apports chez des sujets âgés issus de la population générale à 100µg/j. Même si ces apports sont satisfaisants pour des populations saines, ils sont en dessous des quantités nécessaires à un effet biologique sur la glycémie. Une supplémentation par 250µg ou moins en chrome, n'entraîne aucune amélioration, chez les patients diabétiques de type 2, seules des doses plus élevées permettent un effet bénéfique [Anderson R.A]. En effet, un apport de 400 à 1000 µg/j de chrome, pendant quatre mois, diminue significativement l'hémoglobine glycosylée et l'insulinémie des sujets supplémentés [Anderson RA et al].

Citons également une étude présentée au congrès scientifique annuel de l'Association Américaine du Diabète. Elle démontre qu'un patient souffrant de diabète peut réduire son taux de glucose sanguin par l'absorption d'une dose quotidienne de chrome supérieure à 200 µg. Dans cette étude en double aveugle, 180 volontaires chinois souffrant d'un diabète de type 2 furent divisés en trois groupes puis reçurent soit des doses de 1000 µg de chrome par jour, soit 200 µg soit un placebo. Après quatre mois, les participants prenant les 1000 µg par jour ont vu leur taux d'hémoglobine glycosylée redescendre à un niveau normal et leur niveau de glucose sanguin diminuer. Le groupe prenant les 200 µg par jour révéla également une baisse de l'hémoglobine glycosylée et du glucose, mais elle fut beaucoup moins révélatrice, tandis que le groupe sous placebo ne révéla aucun changement [Hallmark MA et al] [McCarty MF].

### **3.1.5 Effets indésirables et précautions d'emploi**

Quelques cas de toxicité rénale ont été rapportés chez des personnes ayant absorbé des doses supérieures à 1 000 µg par jour, mais le lien direct avec la consommation de chrome n'a pas toujours été clairement établi [Lamson DS et al].

Au cours des études cliniques, les doses journalières variant de 200 µg à 600 µg par jour n'ont provoqué que de légers troubles gastro-intestinaux. De nombreuses études in vitro et in vivo indiquent que le chrome trivalent n'est pas toxique, mais d'autres études indiquent que le picolinate de chrome pourrait être mutagène [Hepburn DD et al]. La preuve que ces résultats peuvent être extrapolés à la santé humaine reste à faire.

Les effets du chrome semblent s'ajouter aux effets d'autres plantes ou de suppléments dont l'action est hypoglycémiante. La prise de suppléments et des plantes riches en chrome (prêle des champs, cascara sagrada) peut entraîner une toxicité hépatique à long terme [Lanca S et al]. Les effets du chrome semblent également s'ajouter à ceux des médicaments dont l'action est hypoglycémiante. Les corticostéroïdes, le carbonate de calcium et les antiacides peuvent réduire le taux de chrome dans l'organisme. Il faut donc prévoir une adaptation de la médication avec, deux heures d'intervalle entre les deux prises.

Notons pour finir qu'il existe une forme de chrome hexavalent (Cr VI) qui est hautement toxique. Il peut en effet entraîner des troubles hématologiques comme l'hémochromatose et il est associé à certains cancers. Cette forme est largement utilisée dans l'industrie de l'acier, et du tannage du cuir. Le corps est capable de transformer de très petites quantités de chrome hexavalent en chrome trivalent par le biais de l'acidité de l'estomac, mais cette capacité est facilement dépassée en cas de pollution environnementale.

### **3.1.6 Le chrome dans le syndrome métabolique**

Un déficit en chrome est délétère pour l'homme, car il favorise la survenue d'un syndrome métabolique. En effet, des apports insuffisants en chrome entraînent une augmentation de

l'insulinémie, des taux plasmatiques de glucose, de cholestérol, de LDLc, de TG, une baisse de HDLc, et une altération des fonctions immunes. L'ensemble de ces modifications s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque du diabète [Anderson RA].

L'étude d'Anderson met en évidence le rôle bénéfique d'un apport de chrome chez les diabétiques via une influence sur le statut antioxydant, et la prévention des conséquences délétères de cette pathologie. Une intervention nutritionnelle précoce, avec un apport de chrome adapté, peut prévenir le risque de glucotoxicité oxydative et l'installation d'un stress oxydant non contrôlé, en relation avec une hyperinsulinémie [Anderson RA et al].

Le chrome, joue également un rôle dans le métabolisme des hydrates de carbonnes et des lipides. La glycémie de souris obèses traitées avec du chrome (150 µg/kg/24H pendant 6 semaines) est sensiblement inférieure à celle des souris non supplémentées. De même, pour le rapport cholestérol total, HDL. Une supplémentation en chrome permet également d'empêcher la peroxydation des lipides in vitro, d'une façon dépendant de la concentration en chrome. Ces données suggèrent que le chrome a son importance dans le traitement ou la prophylaxie de l'insulinorésistance et des dyslipidémies liés à l'obésité, donc dans la prise en charge du syndrome métabolique [Yang X et al].

Une étude préclinique, démontre que l'emploi quotidien de picolinate de chrome procure d'importants bienfaits cardiovasculaires chez des rats prédiabétiques résistants à l'insuline. Cette molécule est déjà connue pour ses effets sur le métabolisme du glucose mais l'étude présentée dans le cadre du 3e Congrès mondial sur le syndrome de la résistance à l'insuline, a démontré que le picolinate de chrome pourrait améliorer la fonction endothéliale, et ainsi limiter les complications macrovasculaires dans le prédiabète. Les rats utilisés dans l'étude sont un modèle

animal unique de maladie vasculaire humaine présentant une profonde résistance à l'insuline et une maladie cardiovasculaire. Ce modèle permet l'étude des liens entre la résistance à l'insuline et la fonction vasculaire. Selon James C. Russell, l'effet protecteur micro et macrovasculaire du picolinate de chrome observé dans ce modèle est significatif puisqu'il démontre la nécessité de pousser plus à fond l'investigation pour valider l'utilisation du minéral en rapport avec la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et les complications cardiovasculaires [Russell James C.].

Selon toute une série de présentations au 18ème congrès de l'IDF, des suppléments de picolinate de chrome pourraient aider les diabétiques de type 2 à contrôler leur maladie. Une des présentations montre les effets de la prise de picolinate de chrome sur le contrôle métabolique de 52 patients avec un diabète de type 2 dans le cadre d'un essai en double aveugle contrôlé contre placebo. Les patients avaient des niveaux d'hémoglobine supérieurs à 8% et prenaient plus de 50 UI d'insuline par jour. En plus de leur traitement antidiabétique oral habituel, les patients ont reçu quotidiennement 500 µg ou 1000 µg de picolinate de chrome ou un placebo. Chez les patients recevant les doses les plus élevées de picolinate de chrome, les niveaux d'hémoglobine sont descendus en six mois de 9,5 à 9%, une diminution qui était statistiquement significative. L'étude a également montré une réduction significative des niveaux de cholestérol ainsi qu'une tendance vers l'amélioration des triglycérides dans les deux groupes supplémentés [IDF].

Dans une étude pilote en double aveugle, deux groupes de volontaires ont reçu 300 µg de ChromeMate® (une forme de chrome lié à la niacine) ou un placebo quotidiennement pendant trois mois. La glycémie moyenne à jeun a été significativement diminuée chez les sujets

supplémentés alors qu'elle restait inchangée dans le groupe sous placebo. Chez les sujets supplémentés, une modeste chute des triglycérides et de l'hémoglobine glycosylée (Hb1Ac), a également été constatée. La supplémentation a été bien tolérée et aucun effet indésirable n'a été observé [Yasmin T et al].

Un autre groupe de chercheurs, a étudié l'effet d'une supplémentation en chrome sur 39 sujets diabétiques âgés en moyenne de 73 ans. Avec leur traitement habituel, les participants ont reçu deux fois par jour 200 µg de chrome pendant trois semaines. Ils suivaient également un régime pauvre en sucre de 1 500 kcal/jour. Des échantillons sanguins ont été collectés avant et après l'étude. Leur analyse a montré une réduction significative de la glycémie (de 189 à 150 mg/dl) et des taux sanguins de cholestérol total (225 à 211 mg/dl) [Rabinovitz H].

Chez les sujets obèses, le statut en chrome est déficitaire en raison des apports insuffisants et également à la consommation excessive de glucides d'absorption rapide qui favorisent les fuites urinaires du chrome [Volpe SL et al]. Le rôle du chrome dans l'obésité passe par plusieurs mécanismes : le contrôle de l'insulinémie, les relations avec les glucocorticoïdes, les mécanismes de satiété, le maintien de la masse maigre, la modulation du TNF alpha, car l'importance de l'obésité est corrélée à ce facteur, qui favorise l'insulinorésistance des cellules. Lors d'une étude sur 29 sujets obèses à haut risque de développer un diabète de type 2, une supplémentation par 1000 µg/j en picolinate de chrome, pendant 8 mois, a permis d'améliorer significativement la sensibilité à l'insuline [Cefalu WT et al].

Il semble également, que le chrome joue un rôle vital dans les affections comme l'athérosclérose, en maintenant le taux de HDL et en diminuant le taux de TG. Sous forme de FTG, le chrome a démontré sa capacité à réduire les lipoprotéines de basse densité; les LDL et



au contraire d'augmenter les HDL. Les recherches ont démontré que les patients souffrant de problèmes cardio-vasculaires possèdent un taux sanguin de chrome de 40% inférieur par rapport à une personne en bonne santé [Hallmark MA et al] [McCarty MF].

### **3.1.7 Les controverses sur les effets du chrome**

L'utilisation du chrome pour diminuer la glycémie des personnes atteintes de diabète de type 2 est controversée par la qualité méthodologique très variable des études [Guerrero-Romero F et al] [Cefalu WT et al].

Plusieurs auteurs de synthèses considèrent que des suppléments de chrome peuvent s'avérer utiles, notamment pour le diabète de type 2 [Shapiro K et al] [Ryan GJ et al]. Toutefois, comme certains essais ont abouti à des résultats négatifs au chapitre du contrôle de la glycémie, une méta-analyse et une synthèse récente ont jugé que l'ensemble des données actuelles ne permettait pas de faire des recommandations claires [Guerrero-Romero F et al] [Cefalu WT et al] [Althuis MD et al] [Yeh GY et al].

En 2005, après avoir analysé l'ensemble des données, la Food and Drug Administration américaine, a d'ailleurs refusé d'autoriser une allégation santé à l'effet que le picolinate de chrome pouvait réduire le risque de diabète [Trumbo PR et al].

De plus, deux synthèses récentes concluent que les résultats des études sont contradictoires au chapitre de la réduction du taux de cholestérol [Guerrero-Romero F et al] [Cefalu WT et al]. En effet, certains chercheurs ont constaté un effet positif [Anderson RA et al] [Bahijiri SM et al] d'autres aucun effet [Ghosh D et al] [Wilson BE et al]. Des études cliniques de meilleure qualité et de plus grande envergure sont donc nécessaires.

Les effets du chrome sur le contrôle du poids et de la masse maigre, restent eux aussi controversés, ils n'ont pas été observés par l'ensemble des travaux publiés à ce jour [Anderson RA] [Pittler MH et al].

Un certain nombre d'essais ont été réalisés chez des diabétiques comme chez des non-diabétiques pour évaluer l'effet d'une supplémentation en chrome sur le poids et la composition du corps. Les résultats indiquent généralement qu'une supplémentation, chez les diabétiques, a, au mieux, de modestes effets sur leur poids et la composition du corps. Les effets bénéfiques sont plus homogènes chez les sujets volontaires en bonne santé. Ainsi, une étude a été réalisée pour examiner les effets d'une supplémentation en chrome, avec ou sans entraînement physique, sur les facteurs de risque de diabète non insulino-dépendant ou de maladie cardio-vasculaire chez des jeunes femmes obèses. La supplémentation en picolinate de chrome a généré une prise de poids significative alors que l'exercice physique combiné avec la supplémentation a eu pour résultat une perte de poids significative et a diminué la réponse de l'insuline à une charge de glucose administrée par voie orale [Grant KE et al].

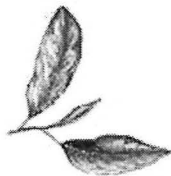
Une étude pilote a été définie pour évaluer si 600 µg quotidien de picolinate de chrome administrés pendant deux mois à 20 Afro-Américaines entreprenant un léger régime diététique et d'exercice physique avait une incidence sur la perte de poids et la composition corporelle. Les résultats montrent que la prise de chrome dans ces conditions provoque une perte significative de masse grasse tout en épargnant les muscles par rapport au placebo [Crawford V et al].

Dans une étude utilisant des régimes hypocaloriques, la supplémentation par 200µg/j de chrome s'accompagne d'une perte de poids modérée, mais avec maintien de la masse maigre [Bahadori B et al].

L'intérêt du chrome dans la perte de poids reste aussi controversé actuellement. Selon des synthèses récentes, le chrome ne serait pas efficace pour la perte de poids et l'augmentation de la masse grasse, même lorsqu'il est combiné à un programme d'exercices [Vincent JB] [Pittler MH et al]. D'une part, la méthode de calcul des résultats des quelques études indiquant que le chrome contribue à réduire les tissus adipeux tout en augmentant la masse musculaire a été critiquée et, d'autre part, plusieurs essais ont contredit ces affirmations [Campbell WW et al] [Trent LK et al].

Malgré le fait, que peu d'études confirment l'efficacité du chrome sur la perte de poids, le chrome reste un allié intéressant dans un traitement de perte de poids, pour sa capacité à régulariser le niveau de sucre sanguin, et par conséquent contrôler l'appétit. En stimulant l'action de l'insuline et en contrôlant le taux de sucre sanguin à un niveau normal, le chrome aide le centre de satiété situé dans l'hypothalamus à éliminer la sensation de faim et l'envie de sucre [Hallmark MA et al] [McCarty MF].

### **3.2 Le thé**



La découverte du thé remonte à la Dynastie des Han de l'Ouest, à peu près 300 ans avant Jésus-Christ. Jusqu'au 7e siècle, le thé était un médicament. On le prenait avec du gingembre, de l'ail, d'autres produits de la médecine traditionnelle chinoise. Ce n'est qu'à partir du 7e-8e siècle (la Dynastie des Tang en Chine) qu'on a commencé à le prendre comme un breuvage.

Le théier de son nom latin: *Camellia sinensis* est un arbrisseau aux feuilles pointues et aux fleurs blanches. On récolte les feuilles que l'on fait ensuite fermenter pour obtenir le thé noir. Pour son utilisation thérapeutique, on récolte uniquement les boutons floraux et les deux

premières feuilles. Elles ne seront pas fermentées mais simplement séchées dès la cueillette, permettant d'obtenir le thé vert. La différence entre thé vert et thé noir réside dans la nature de leurs composants. Lors de la fermentation du thé, les flavonoïdes se transforment sous l'action des enzymes présentes dans les feuilles. Pour le thé vert, plus de 300 composés hydrosolubles différents ont été identifiés. Les composants du thé vert sont la théophylline, la théobromine, l'acide gallique, la caféine et la théine essentiellement, mais aussi des flavonoïdes, des catéchines, du fluor, du zinc et des vitamines A, B1, B2, B12, C, E, K. Le thé vert a plusieurs propriétés et indications thérapeutiques en fonction des actifs qui entrent dans sa composition [Wolfram S et al].



### **3.2.1 Thé vert et sensibilité à l'insuline**

Selon le chercheur Wu LY et son équipe, l'amélioration de la résistance à l'insuline par le thé vert serait associée à une plus grande expression du gène responsable de la synthèse du transporteur GluT-4, permettant l'entrée du glucose dans les adipocytes.

Des rats Sprague Dawley rendus hypertendus, résistants à l'insuline, et ayant un statut pathologique ressemblant au diabète de type 2 chez l'homme, ont été exposés à un régime enrichi en fructose. Pour évaluer les effets de la supplémentation du thé vert sur la résistance à l'insuline, l'hypertension, et les transporteurs de glucose I et IV contenu dans le tissu adipeux,

les animaux ont été divisés en trois groupes et alimentés pendant 12 semaines, de la façon suivante :

groupe 1 : un régime normal, sans supplémentation (groupe commande),

groupe 2 : un régime avec une haute teneur en fructose (groupe fructose),

groupe 3 : un régime avec une haute teneur en fructose, et avec du thé vert (0.5 g de poudre verte lyophilisée de thé dissoute en 100 ml d'eau distillée non ionisée) (groupe fructose / thé vert).

Les résultats de cette expérience mettent en évidence le bénéfice du thé vert vis-à-vis du métabolisme glucidique, avec une glycémie moins élevée dans le groupe 3 par rapport à celle obtenue dans le groupe 2, et une diminution de la résistance à l'insuline. Ils ont ensuite réalisé de nouveaux travaux confirmant l'effet du thé vert sur la tolérance du glucose et la sensibilité à l'insuline chez les rats Sprague Dawley [Wu LY et al].

Une autre étude randomisée, contre placebo, menée par Li RW, a démontré que la supplémentation en thé vert (300 mg/kg) améliorerait la tolérance au glucose. Dans cette expérience, l'effet des extraits des feuilles de thé vert sur l'homéostasie du glucose chez des hamsters, rendus insulino-résistants, est mis en évidence. A la fin de l'étude, le groupe placebo a montré des niveaux élevés d'insuline et d'apolipoprotéine B plasmatique, et une diminution des niveaux d'adiponectine de sérum. Le groupe supplémenté, a montré une inversion de ces paramètres métaboliques, y compris une amélioration de la glycémie [Li RW].

Selon d'autres travaux, un apport de thé vert, pourrait être un facteur de prévention, empêchant le début du diabète non-insulino-dépendant. En effet, il a été démontré au cours de

cette étude randomisée, contre placebo, le bénéfice d'un apport en thé vert (0.03 %) sur les glycémies de souris [Shirai N. et Suzuki H].

La consommation de thé vert et de café est associée à une réduction du risque de diabète de type 2. Dans une étude rétrospective, 17000 sujets âgés de 40-65 ans, sans antécédent de diabète, de maladies cardiovasculaires ou de cancers au départ ont répondu à un questionnaire sur leur consommation de thé (thé vert, noir, oolong) et de café. Au cours du suivi (5 ans), 4,4 % des hommes et 2 % des femmes ont développé un diabète. La consommation de thé vert et de café était associée de façon inverse au risque de diabète après ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC et les autres facteurs de risques. En revanche, aucune association n'était trouvée entre la consommation de thé oolong ou noir et le risque de diabète. La prise totale de caféine évaluée à partir de ces différentes boissons était associée à une réduction de 33 % du risque de diabète [Isao H].

Les travaux expérimentaux proposent différents mécanismes d'actions permettant d'expliquer ces effets. L'effet potentialisateur de l'insuline des extraits de thé, passerait par le pouvoir antioxydant des polyphénols de thé. Selon les chercheurs Anderson RA et Polansky MM., la majorité de l'activité insulino-mimétique du thé vert serait due au gallate d'épigallocatechine (EGCG), polyphénol que l'on trouve principalement dans le thé vert, en agissant au niveau des gènes impliqués dans la fonction insulinique [Koyama Y].

Selon d'autres auteurs, L'EGCG imite également l'insuline, en activant la phosphatidyl inositol-3 kinase, activant la voie des MAP (mitogen-activated protein)-kinase. Une équipe vient d'ailleurs de montrer que ce polyphénol agit sur le métabolisme glucidique par une autre voie, en réduisant la production hépatique de glucose [Broadhurst CL et al] [Waltner-Law ME

et al]. Cependant, ce polyphénol diffère de l'insuline car il affecte les kinases activées par l'insuline, mais avec une cinétique plus lente. Autre rôle, il activerait aussi la phosphorylation des résidus tyrosine des protéines substrats IRS (Insulin Receptor Substrates).

Dans le thé noir, des théaflavines et des théarubigines sont retrouvés, en plus du gallate d'épigallocatechine. La caféine, la catéchine, l'épicatéchine n'ont pas de rôle significatif dans la potentialisation de l'activité de l'insuline. L'addition de citron au thé ne modifie pas l'activité de l'insuline alors que l'addition de 5 g de lait diminue l'activité de l'insuline d'un tiers et 50 g de lait diminue l'activité de l'insuline de 90%.

### **3.2.2 Thé, surcharge pondérale et syndrome métabolique**

L'effet thermogénique du thé vert, a d'abord été attribué à son contenu en caféine. En fait, le thé vert stimule la thermogénèse de façon beaucoup plus importante que ne le fait la caféine. Il semble que les polyphénols et, plus particulièrement l'EGCG, ainsi que la caféine du thé vert agissent de façon synergique pour stimuler la thermogénèse, l'augmenter et la prolonger. La thermogénèse, c'est à dire les dépenses d'énergie de l'organisme: l'énergie dépensée devient supérieure à l'énergie absorbée, facilite la perte de poids. Il a aussi un effet dit "bruleur de graisses": en effet les composés phénoliques vont à la fois permettre une libération progressive de la caféine et diminuer l'assimilation des glucides et des lipides alimentaires, limitant ainsi le nombre de calories absorbées.

Le thé vert, en stimulant la lipolyse et la thermogénèse (caféine) permet de mobiliser et d'évacuer plus vite les graisses de réserve. La consommation de 100 mg d'EGCG augmente d'environ 25% la sécrétion des catécholamines, par rapport à un placebo responsables d'une

activation de la lipolyse [Dulloo AG et al]. Une autre étude confirme ces résultats, l'EGCG diminue l'appétit, le poids corporel, la glycémie et les niveaux d'insuline [Kao YH et al].

Le thé vert freine et réduit l'absorption intestinale des graisses et des glucides en inhibant partiellement certaines enzymes digestives grâce à ses polyphénols. Ainsi une partie des lipides et des sucres ne serait pas assimilée par l'organisme, ni stockée dans les tissus graisseux. Des données scientifiques suggèrent que l'ingestion de catéchine pourrait être utile dans la prévention et l'amélioration des maladies liées à une mauvaise alimentation, principalement l'obésité [Nagao T]. Cependant, il y a peu d'études sur les effets de la catéchine notamment sur la réduction de la masse grasse chez l'homme.

Selon l'isomère mis en cause, les effets sur le métabolisme lipidique et glucidique sont inversés. Une expérience démontre que l'addition de 0.02 mg/ml isomère (+) stimulerait l'accumulation des triglycérides au sein des tissus adipeux, mais l'addition de la même concentration de l'isomère (-) empêcherait la lipogenèse [Mochizuki M.].

Li RW et son équipe suggèrent, que la prise d'extrait de thé vert aurait amélioré l'insulino-résistance et l'hypertriglycéridémie, en relation avec l'expression du gène codant pour les protéines PPAR. En effet, celui-ci augmenterait l'expression des gènes codant pour la synthèse de ces récepteurs.

Concernant l'impact du thé sur le taux de cholestérol, les données sont parfois contradictoires. Lors d'une recherche auprès de 1 371 hommes japonais, on a observé que chez ceux qui buvaient dix tasses ou plus par jour, les taux de cholestérol sanguin étaient nettement inférieurs à ceux de la population générale. Les recherches faites avec une consommation



modérée n'ont pas réussi à observer un effet significatif sur le cholestérol. À noter que ces recherches épidémiologiques ne peuvent contrôler ni la qualité du thé consommé, ni les nombreux facteurs aggravants pour le cholestérol, comme la consommation d'acides gras saturés.

D'après une étude franco-américaine, le thé serait bénéfique dans la prévention du syndrome métabolique et du diabète. L'étude, initiée par le programme Thé & Santé de Lipton, fut menée et réalisée en 2004 et 2005 par le Pr Roussel A.M et le Dr Anderson R. Dans le cadre de ces travaux, 4 groupes de rats furent soumis à des régimes alimentaires différents durant 6 semaines :

- groupe 1 : régime fructose, inducteur du syndrome métabolique.
- groupe 2 : régime fructose + 1g/kg d'extrait de thé vert.
- groupe 3 : régime fructose + 2g/kg d'extrait de thé vert.
- groupe 4 : régime standard (groupe témoin).

Les rats du groupe 2 ont vu une nette amélioration de leur taux de glycémie, d'insuline, de cholestérol et de triglycérides. La présence d'extrait de thé vert dans leur régime a entraîné une baisse des taux d'insuline de plus de 70%; une diminution significative de l'oxydation des lipides, des groupes SH et des acides nucléiques, différents marqueurs biologiques de stress oxydant, fut également enregistrée. Le thé aurait une double action: il améliorerait la sensibilité à l'insuline et diminuerait le stress oxydatif, deux mécanismes qui sont précisément altérés dans le syndrome métabolique. Le thé aurait ainsi un rôle préventif dans le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Une consommation modérée quotidienne et régulière (3 tasses de thé) serait suffisante pour que cette action préventive soit efficace. Ces résultats

encourageants chez l'animal restent néanmoins à confirmer définitivement sur l'homme, précisent les chercheurs [Roussel AM, Anderson R].

D'autres chercheurs ont entrepris une étude pour examiner les effets du thé vert sur la masse grasse du corps de rats nourris avec une alimentation riche en graisses. Il a été démontré un gain de masse grasse sans consommation supplémentaire d'énergie [Choo JJ].

Des chercheurs japonais ont étudié trois des principaux composants du thé vert, les catéchines, la caféine et la théanine, pour savoir s'ils jouaient tous un rôle dans l'action du thé vert sur les graisses. Pour cela, ils ont nourri des souris avec une alimentation contenant 2 % de poudre de thé vert ou 0,3 % de catéchines, 0,05 % de caféine et 0,03 % de théanine, des niveaux correspondant à la concentration de chaque composant dans une alimentation contenant 2 % de poudre de thé vert. Chacun de ces composants a été donné dans l'alimentation des animaux, seul ou en association pendant 16 semaines. À la fin de la période de supplémentation, le poids corporel, la consommation alimentaire et les tissus adipeux ont été pesés et les niveaux de lipides dans le sérum et le foie ont été mesurés. Les résultats ont permis aux chercheurs de conclure qu'au moins la caféine et la théanine sont responsables de l'effet de la poudre de thé vert sur l'augmentation du poids corporel et l'accumulation de graisses. Ils ont également montré que les catéchines et la caféine exercent de façon synergique leur activité antiobésité [Zheng G et al].

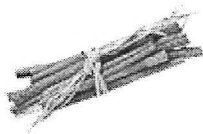
Le thé vert est donc conseillé en cas d'obésité. Fortement diurétique, il est également conseillé en cas d'oedèmes. Le thé vert contient du tanin (environ 15 %) ce qui a pour effet de réguler l'assimilation intestinale des alcaloïdes, ayant ainsi un réel effet retard.

Du fait de l'action synergique de la caféine et des polyphénols, le thé vert est souvent introduit dans certaines crèmes minceur pour ses qualités désinfiltrantes et lipolytiques permettant de restructurer en profondeur les tissus infiltrés et améliorer la circulation. Le thé vert est stimulant grâce au rôle antiasthénique de la caféine. Il a une action tonique et excitante pour lutter contre la fatigue notamment dans le cadre des régimes amincissants qui engendrent souvent une baisse de forme.

Le rôle antioxydant du thé vert dû principalement aux catéchines, le destine tout particulièrement pour la prévention des maladies cardio-vasculaires et de l'artériosclérose.

Il est important de rappeler aux patientes qu'en quantité modérée, le thé vert ne comporte pas d'effets secondaires significatifs. Ce n'est qu'avec la consommation de plus de 300 mg de caféine par jour, que des effets secondaires pourraient survenir. Du fait des résultats prometteurs et l'absence d'effets toxiques, la consommation de thé vert doit être encouragée, chez des femmes qui souhaitent affiner leur silhouette.

### **3.3 La cannelle**



Le cannellier est un petit arbre au feuillage persistant de 5 à 6 m de hauteur. Les grandes feuilles coriaces, longues de 10 cm, de couleur vert foncé brillant, sont de forme ovale, pointues au bout, et parcourues par cinq nervures très apparentes longitudinales. Les fleurs, de couleur blanche jaunâtre, sont petites et toutes velues, en grappes longues et étroites naissant à l'aisselle des feuilles. Les fruits sont des petites baies brun rouge, longues de 1,5 cm, en forme de massue. Il est cultivé essentiellement en Asie du sud: Inde, Sri Lanka (Ceylan), Chine, ainsi qu'aux Seychelles et à Madagascar. L'écorce du cannellier est très riche en une huile essentielle

contenant un très fort pourcentage d'aldéhyde cinnamique, et en proportions moindres de l'eugénol, du tanin et de l'oxalate de calcium.

### **3.3.1 Une nouvelle piste**

L'hypothèse selon laquelle les épices aideraient à lutter contre le diabète et les maladies cardiovasculaires a déjà été formulée. Dans un premier temps, des chercheurs américains ont découvert qu'aussi peu qu'un gramme de cannelle (correspond environ à une cuillère à café), par jour peut réduire de façon marquée non seulement le taux de glucose, mais aussi le taux de LDL cholestérol [Khan A et al]. Les polyphénols de cannelle augmentent la sensibilité des cellules à l'insuline et potentialisent son action in vitro.

En découvrant l'action in vitro des extraits de cannelle sur le glucose et la synthèse de glycogène, une équipe de chercheurs américains et pakistanais a expérimenté cette épice chez des diabétiques de type 2, ne prenant pas d'insuline [Khan A et al]. Une soixantaine de patients, 30 hommes et 30 femmes âgés en moyenne de 52 ans, ont été recrutés dans une étude randomisée contrôlée versus placebo. Ceux-ci ont été répartis en plusieurs groupes, certains recevaient un placebo, d'autres bénéficiaient quotidiennement de 1,3g ou 6g de cannelle durant 40 jours. Le dosage de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol a été systématiquement enregistré, avant, pendant et après l'expérimentation. Les auteurs constatent qu'après 40 jours de supplémentation en cannelle (1,3 ou 6g/jour), les patients ont une glycémie réduite de 18 à 29%, un taux de triglycérides diminué de 23 à 30%, un taux de LDL abaissé de 7 à 27% et celui de cholestérol total de 12 % à 26 %. Ainsi la cannelle chez des diabétiques peut aussi aider à la réduction du risque cardiovasculaire. Les effets bénéfiques avaient été observés chez les sujets

qui prenaient l'extrait de cannelle, tandis qu'aucun effet n'avait été rapporté chez ceux qui prenaient le placebo.

### **3.3.2 Mécanisme d'action proposé**

Il a été démontré, dans une étude menée pendant trois ans par l'Université de technologie de Malaisie, que l'extrait de cannelle reproduit l'action de l'insuline dans les cellules.

D'après les résultats de l'étude du Nutrition Research Centers, un composant présent dans la cannelle abaisse le taux de sucre dans le sang. Il s'agit d'une liaison de polyphénol soluble dans l'eau (Methylhydroxy Chalcone) qui peut développer en apparence un effet semblable à l'insuline [Khan A et al]. Le mécanisme en cause de cet effet bénéfique reste à être clairement identifié. De plus, il semble que l'effet bénéfique de la cannelle se prolonge dans le temps puisque des mesures, prises 20 jours après la fin de l'étude, ont révélé que les taux de glycémie à jeun, les triglycérides, le cholestérol total et le LDL cholestérol sont demeurés plus bas que ceux des individus des groupes placebo [Khan A et al].

### **3.3.3 Doses proposées**

Selon certains résultats, inclure entre 1g, 3g et 6g de cannelle dans l'alimentation des personnes à risque de diabète ou de maladies cardiovasculaires pourrait être bénéfique en termes de prévention, et pourrait réduire certaines des complications associées au diabète, comme les maladies cardiovasculaires. La consommation quotidienne de 1 à 6 grammes de cette épice s'accompagne d'une baisse de la glycémie sérique, de la triglycéridémie, de la cholestérolémie totale et du taux de LDL-cholestérol chez les patients diabétiques de type 2. Le taux de HDL-cholestérol est resté, quant à lui, inchangé [Khan A et al].

La consommation quotidienne de 200 mg d'extrait aqueux de cannelle pendant 40 jours (soit 1gr de poudre de cannelle) a permis de faire diminuer la glycémie de patients diabétiques de 2,09 g à 1,59 g/L [Khan A et al]. Par ailleurs, une équipe de chercheurs de l'Ohio a démontré que 200 mg d'extrait aqueux de cannelle avait permis d'augmenter de 8,9% la perte de masse grasse chez des patients atteints du syndrome métabolique et d'augmenter de 21% leur sensibilité à l'insuline [Ziegenfuss TN].

Deux études présentées au congrès de Biologie expérimentale 2006, qui s'est tenu à San Francisco, confirment les effets anti-inflammatoire et antioxydant de la cannelle ainsi que sa capacité à faire baisser les taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose et à améliorer le fonctionnement de l'insuline. Ces études expérimentales ont été réalisées chez l'homme, en situation réelle. Dans les travaux, le Dr Richard A. Anderson montre que la consommation équivalente à un quart ou une demie cuillère à café de cannelle deux fois par jour réduisait les facteurs de risque de diabète et de maladies cardiovasculaires, comme l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie, de 10 à 30%. Ces résultats ont été obtenus en un peu plus d'un mois, sans aucun effet secondaire. Paradoxalement, seule la consommation de cannelle sous forme de complément alimentaire, et non à l'état naturel, a permis d'obtenir ces résultats. La salive contient en effet des substances chimiques nocives pour la cannelle, a expliqué le chercheur.

#### **3.3.4 À suivre...**

L'autre étude portant sur les effets de la cannelle, dirigée par le Dr Heping Cao et à laquelle a collaboré le Dr Anderson, montre que la cannelle, à l'instar de l'insuline, augmente le taux de trois protéines essentielles impliquées dans le transport du glucose, la réponse inflammatoire et

la voie de signalisation de l'insuline. Pour le chercheur, ceci confirme les effets bénéfiques de la cannelle sur l'action de l'insuline et suggère que les antioxydants présents dans cette épice ont des propriétés anti-inflammatoires. Ces nouvelles études montrant la capacité de la cannelle à bloquer l'inflammation élargissent le potentiel de cette épice. En tant qu'agent anti-inflammatoire, la cannelle peut servir à prévenir ou atténuer l'arthrose ainsi que les maladies cardiovasculaires. Des travaux sont en cours sur le rôle éventuel de la cannelle chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, qui les rend peu sensibles à l'insuline, chez les personnes atteintes du diabète de type 2 et du syndrome métabolique prédiabétique ainsi que chez les individus très obèses.

**Fig 17 : Tableau récapitulatif : conseils à sur les insulinosensibilisateurs**

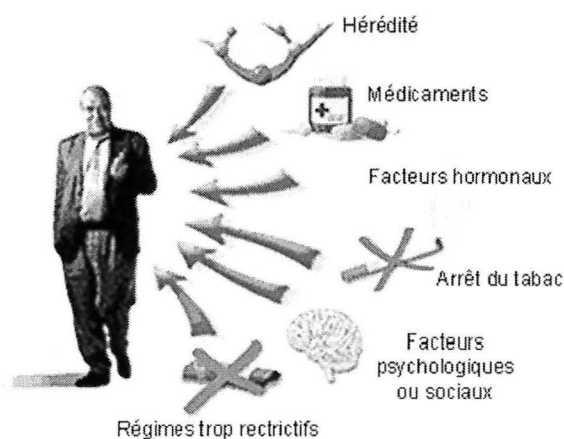
	<b>CONSEILLE</b>	<b>DECONSEILLE</b>
<b>VITAMINES, MINERAUX, OLIGOELEMENTS (CHROME)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ Equilibrer l'apport en vitamines, minéraux, et oligoélément.</li> <li>⚡ Proposer une supplémentation chez les sujets déficients</li> <li>⚡ Proposer en accompagnement d'un régime.</li> </ul>	
<b>THE VERT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ Consommer 4 tasses/jour</li> <li>⚡ Utiliser un sachet/tasse.</li> </ul>	⚡ la consommation en cas d'anémie.
<b>CANELLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ Proposer une supplémentation en accompagnement d'un régime : une cuillère à café/jour.</li> </ul>	

Lors d'un conseil officinal, il sera conseillé aux diabétiques de se tenir éloignés des brioches à la cannelle ou de la tarte aux pommes parfumées de cannelle, puisque ceux-ci peuvent

contenir beaucoup de sucre et de gras. En revanche, un bâton de cannelle dissout dans le café ou une demi-cuillerée à thé de cannelle moulue saupoudrée sur les céréales pourrait se révéler bénéfique.

#### **4 Prise en charge non pharmacologique**

La prévention et le traitement du syndrome métabolique repose sur des mesures diététiques et sur la pratique régulière d'une activité physique. La prise en charge nutritionnelle en réduisant d'une part le pourcentage des calories et en agissant d'autre part sur la nature des aliments, a pour but d'améliorer la sensibilité à l'insuline, de réduire l'adiposité intra-abdominale, de surveiller et de maintenir le poids corporel, et de lutter contre l'athérogénèse. L'activité physique, une réduction de la consommation d'alcool et une suppression du tabac sont également, à éduquer aux patients. La prise en charge doit être globale, inscrite dans la durée, avec l'objectif de prévenir les complications micro et macrovasculaires de la maladie et d'assurer une bonne qualité de vie.





## **4.1 Réduction de l'apport calorique**

### **4.1.1 L'apport énergétique**

La dépense totale d'énergie peut être schématiquement subdivisée en 3 composants: le coût de l'activité physique, la thermogenèse alimentaire et les dépenses de repos qui varient selon l'âge, le sexe et surtout la masse maigre. Les variations inter-individuelles sont importantes et en partie d'origine génétique, ce qui rend difficile la mesure des dépenses énergétiques en pratique courante [Recommandation ALFEDIAM 1995].

L'évaluation des apports et des besoins énergétiques est la première étape de toute prise en charge diététique. Cette évaluation est souvent difficile car l'enquête alimentaire, en particulier chez l'obèse, sous estime habituellement les apports alimentaires. La restriction calorique est envisagée uniquement en présence d'une surcharge pondérale et ce d'autant plus qu'elle est androïde et compliquée sur le plan métabolique ou vasculaire. Chez un sujet diabétique de poids normal, l'apport calorique ne doit pas être modifié, cependant 90% des sujets sont obèses par conséquent cette approche thérapeutique sera fréquente. Chez le diabétique de type 2, une restriction calorique est indiquée, non seulement en cas d'obésité ( $IMC > \text{ou} = 30 \text{ kg/m}^2$ ) mais aussi en cas de surpoids ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) [texte de recommandation ANAES 2000].

Les objectifs pondéraux doivent: être réalistes et individualisés, s'inscrire dans la durée: après la perte de poids initiale, obtenue au bout d'environ 6 mois, l'objectif est son maintien à long terme. En pratique : dans la majorité des cas, une perte de poids de 5 à 15 % par rapport au poids maximal constitue un objectif réaliste, entraînant des bénéfices pour la santé, une perte de poids de 20 % et plus peut être envisagée si les moyens nécessaires pour y parvenir ne mettent pas en cause l'équilibre nutritionnel, somatique, psychologique et social de l'individu; dans

certains cas, éviter l'aggravation de l'obésité est le seul objectif raisonnable. L'objectif est d'atteindre un poids raisonnable associé à un meilleur profil des facteurs de risque vasculaire.

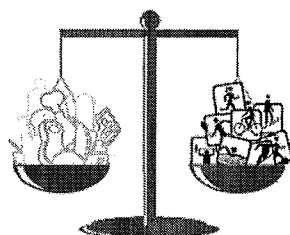
Le traitement diététique comporte deux phases. La vitesse et l'importance de l'amaigrissement initial constituent la première phase, elles dépendent du déficit énergétique imposé. Celui-ci sera modéré de l'ordre de 500 Kcal/j, pour obtenir un amaigrissement de 2 à 4 kg par mois. Les pertes de poids trop rapides se traduisent souvent par une fonte de la masse maigre et sont souvent suivies d'un rebond pondéral. La deuxième phase, plus délicate, concerne le maintien du poids corporel au niveau souhaité. Les régimes hypolipidiques ont montré une certaine efficacité dans ce domaine, qui reste à évaluer chez les sujets diabétiques. Une perte de masse maigre (environ 25 % de la perte de poids) est inévitable au cours de toute perte de poids mais elle peut être limitée d'une part par le maintien d'un apport protidique suffisant et d'autre part, par le maintien ou la reprise d'une activité physique modérée et adaptée aux capacités physiologiques et cardio-vasculaires de l'individu [Recommandation ALFEDIAM 1995].

La balance énergétique « idéale » en macronutriments pour la perte de poids reste largement discutée. Toutefois, de nombreux arguments démontrent qu'un régime apportant de faibles taux d'hydrate de carbone (<150g/j) et un taux élevé de protéines (>1,4 g/kg/j) serait bénéfique sur la perte de poids et conduirait à une augmentation de la masse maigre, une amélioration de la glycémie, du profil lipidique, et une augmentation de la satiété [Piatti P et al] [Skov AR et al] [Parker D et al] [Samaha F et al] [Layman DK et al] [Foster GD et al] [Latner JD et al].

Une synthèse de la littérature scientifique conclut que l'augmentation marquée et prolongée des apports énergétiques est toujours associée à une prise de poids et de masse grasse,



indépendamment du contenu en glucides et en lipides du régime [Oppert JM]. En situation de bilan énergétique nul, c'est à dire sans excès d'apports, la stabilité pondérale est assurée même en présence d'un apport de glucides variant de 15 à 85 % de l'alimentation [Leibel RL et al].



La consommation de glucides ou de sucres peut donc contribuer à la prise de poids uniquement en présence de bilan énergétique positif. Ceci a été vérifié en particulier lorsque l'excès de glucides est apporté sous forme de boissons sucrées. D'autre part, une personne ne consommant pas de sucre en excès peut être malgré tout obèse. En effet, l'hyperphagie lipidique est souvent incriminée dans l'épidémie mondiale de l'obésité. Les aliments riches en lipides ont souvent une haute densité énergétique favorisant une surconsommation excessive. Des études démontrent que la lipogénèse de novo, à partir de glucides excédentaires, est un phénomène marginal dans la prise de poids, bien qu'elle y contribue dans une faible mesure. Des études comparatives sur les effets pondéraux d'une suralimentation lipidique ou glucidique de type fructose, glucose ou saccharose concluent que la proportion de l'excès énergétique stocké sous forme de graisse corporelle serait identique malgré des effets métaboliques très différents [Horton TJ et al] [McDevitt RM].

#### **4.1.2 Bénéfices d'un régime hypolipidique**

Les lipides alimentaires doivent constituer la première cible diététique. Ils contribuent de façon significative à la densité énergétique des aliments car ils apportent 9kcal/j. La plupart des

auteurs s'accorde pour diminuer les apports de lipides à moins de 35 % (et jusqu'à moins de 20 %) des apports énergétiques journaliers (AEJ), permettant d'obtenir un déficit énergétique. La substitution des lipides se fera au profit de protéines, de glucides et éventuellement d'acides gras monoinsaturés. Il est aujourd'hui admis que les lipides agissent essentiellement en favorisant une surconsommation alimentaire de par la grande palatabilité de ces aliments. Leur effet satiétogène est plus faible que celui des glucides ou des protéines.

Sur le plan métabolique, les acides gras jouant un rôle majeur dans la résistance à l'insuline pourraient également jouer un rôle important dans la perte de fonction des cellules bêta des îlots de Langerhans, puisque ce sont des substrats énergétiques majeurs de ces cellules. A court terme, les acides gras potentialisent la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. A long terme, ils inhibent la sécrétion d'insuline et provoquent une lipotoxicité.

#### **4.1.3 Bénéfices chez le patient diabétique de type 2**

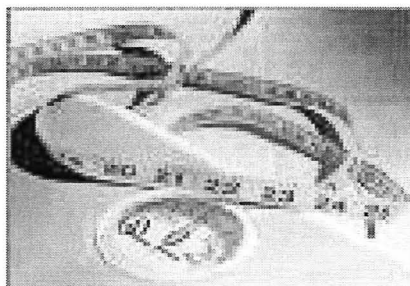
D'après de nombreuses études réalisées chez des patients diabétiques obèses suivant un régime de restriction calorique, il a été démontré une diminution des glycémies à jeun. Cette amélioration se produit au bout de quelques jours, avant même que la perte de poids ait atteint un niveau significatif [Maggio CA] [Pi-Sunyer FX]

Si la cure d'amaigrissement est poursuivie pendant quelques semaines et si le poids corporel diminue de manière significative, il est possible d'observer une réduction complémentaire de la glycémie, mais qui reste moindre que celle qui est obtenue durant les premiers jours [Henry RR et al] [Monnier L et al]. Ces effets sont la conséquence de l'amélioration de l'insulinorésistance [Laakso M et al] et d'une réduction de l'hyperproduction hépatique de glucose [Henry RR et al].

Ces deux mécanismes étant fortement impliqués dans les désordres glycémiques du diabète de type 2 en surcharge pondérale.

Dans une étude publiée en 1994, il a été montré qu'une perte de poids d'au moins 10 % après six semaines de régime à 600 kcalories/j est associée à une diminution des glycémies pré et post prandiale. L'amélioration de la réponse glycémique post-prandiale reste faible en terme de variations par rapport à la glycémie pré-prandiales [Polonsky KS et al]. Cette dernière amélioration reste toutefois possible dans la mesure où un régime de restriction calorique comprend obligatoirement une diminution de l'apport alimentaire en hydrates de carbone.

Ces constatations suggèrent que l'amélioration des excursions glycémiques post prandiales nécessite des mesures spécifiques complémentaires, lorsqu'on observe une dérive exagérée de la glycémie en période post prandiale, alors qu'un traitement diététique et/ou médicamenteux adéquat a ramené les glycémies à jeun ou pré-prandiales à un niveau subnormal ou acceptable.



#### **4.1.4 Contrôle de la perte de poids**

Le contrôle du poids s'appuie sur trois points essentiels. Le premier nécessite une balance énergétique négative, c'est à dire une diminution des apports énergétiques qui doivent être

inférieurs aux dépenses énergétiques. Le second privilégie les aliments satiétogènes qui, à contenu calorique identique, entraînent de moindres prises alimentaires au repas suivant. Le dernier consiste à valoriser les nutriments ayant un effet métabolique stimulateur de la lipolyse ou inhibiteur de la lipogénèse.

Des régimes modérément restrictifs entraînent de meilleurs résultats à long terme et induisent moins d'effets secondaires que les restrictions alimentaires sévères. Ils permettent de maintenir une diversité alimentaire et une certaine convivialité.



En pratique, cette approche diététique revient à : supprimer les erreurs manifestes qui portent généralement sur les graisses (charcuterie, fromage), les sodas sucrés et les boissons alcoolisées ; conseiller une réduction d'environ 15 à 30 % des apports par rapport à ceux évalués par l'enquête alimentaire; ou, ce qui revient souvent au même, conseiller des apports correspondant aux  $2/3$  de la dépense énergétique quotidienne, calculée en tenant compte de l'âge, du sexe, du poids et du niveau habituel d'activité physique.

Les régimes à basses et très basses valeurs caloriques ne doivent pas faire partie des prescriptions courantes. Un traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être envisagé qu'en cas d'échec des conseils diététiques [recommandation ANAES 2000].

**Fig 18 : Tableau récapitulatif : conseils hygiéno-diététiques généraux**

	<b>CONSEILLE</b>	<b>DECONSEILLE</b>
<b>Contrôle De la prise alimentaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Faire au moins 3 repas/j.</li> <li>✚ Prendre son temps :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• poser la fourchette entre chaque bouchée.</li> <li>• mâcher complètement avant d'avaler...</li> </ul> </li> <li>✚ Préparer 1 portion à la fois.</li> <li>✚ Manger à heure fixe.</li> <li>✚ Ne pas utiliser d'assiette de présentation (gros volume).</li> <li>✚ Trouver des moyens polis pour refuser de la nourriture (réception).</li> <li>✚ Préférer une alimentation naturelle, moins raffinée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Sauter 1 repas.</li> <li>✚ Faire autre chose en mangeant (lire, TV).</li> <li>✚ Grignoter entre les repas.</li> </ul>
<b>Contrôle des stimuli qui précèdent l'alimentation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Faire les courses après le repas, à partir d'une liste.</li> <li>✚ Remplacer les collations par un exercice.</li> <li>✚ Ranger les aliments en dehors de la vue.</li> <li>✚ Quitter la table après le repas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Acheter des aliments prêts à consommer (plats cuisinés).</li> <li>✚ Laisser les plats sur la table.</li> </ul>
<b>Soutient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Ne pas être découragé par un écart occasionnel.</li> <li>✚ Solliciter de l'aide de la part de la famille et des amis.</li> <li>✚ Utiliser les résultats de l'auto-surveillance.</li> </ul>	

## **4.2 Les hydrates de carbone**

Les glucides se classent en deux catégories. Les glucides simples, d'absorption rapide avec les monosaccharides (glucose dans le miel, fructose dans les fruits, galactose dans le lait) et les disaccharides (le saccharose, le lactose, le maltose). Les glucides complexes ou sucres lents (doivent être préalablement scindés en sucres simples pour être absorbés) avec l'amidon et le glycogène.

Tout aliment glucidique entraîne une élévation de la glycémie post prandiale, mais de nombreux travaux ont montré que la réponse glycémique dépend de nombreux facteurs tels que la quantité de glucides ingérés à chaque prise alimentaire, la nature des glucides consommés, la composition du repas et l'association à d'autres nutriments [Monnier L] [Wolever TMS].

Les recommandations nutritionnelles chez un sujet diabétique ne diffèrent ni en quantité, ni en qualité de celles désirables pour un sujet non diabétique, de même sexe, d'âge, de poids et d'activité physique comparables, désireux de rester en bonne santé. Les différences résident davantage dans la régularité des prises glucidiques d'un jour à l'autre et dans leur répartition au cours de la journée, variables selon les traitements administrés et les résultats glycémiques observés.

Les objectifs diététiques chez un sujet diabétique sont de 4 ordres: assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté ; éviter ou minimiser les fluctuations glycémiques extrêmes dans le sens de l'hyper ou de l'hypoglycémie ; participer au contrôle des facteurs de risques vasculaires, y compris l'hypertension artérielle ; et aider à réduire l'évolution de certaines complications microvasculaires, rénales en particulier [Recommandation ALFEDIAM 1995].



#### **4.2.1 Influence de la quantité**

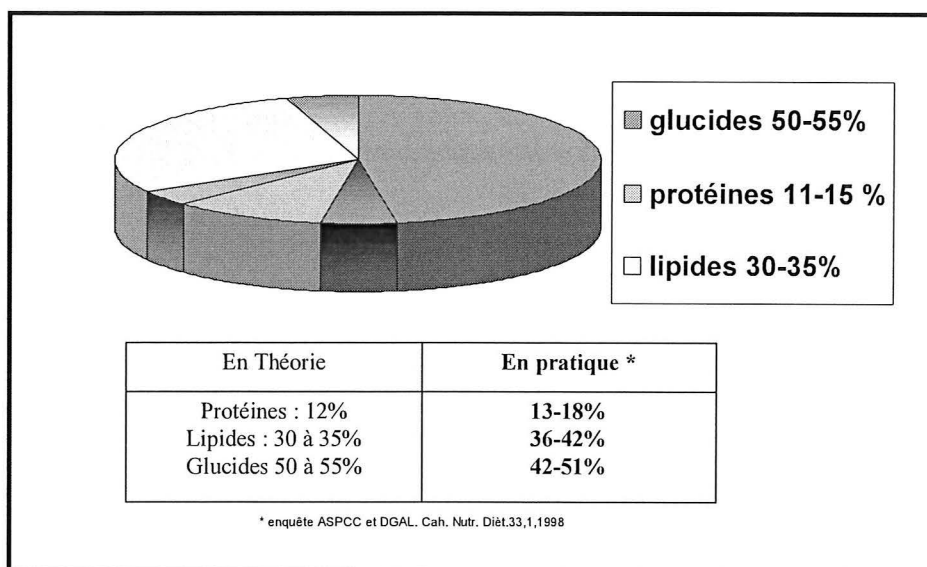
Il a été démontré chez le diabétique de type 2, que les régimes trop riches en glucides (55 à 60 % des calories totales) entraînent une montée exagérée de la glycémie en période post-prandiale par rapport à des régimes dans lesquels l'apport énergétique lié aux glucides est maintenu à 43 % [Gannon MC et al]. De plus, un enrichissement excessif en glucides a souvent un effet délétère sur le profil lipidique des patients insulino-résistants en induisant ou en aggravant une dyslipidémie caractérisée par une augmentation des triglycérides et une diminution du HDL cholestérol [Garg A et al] [Chen Y-DI et al].

C'est pour cette raison que les recommandations de l'ADA n'imposent pas de pourcentage de calories glucidiques, mais les intègrent à des recommandations plus larges en préconisant que la somme des calories apportées par les glucides et les graisses monoinsaturées se situent aux alentours des 2/3 de l'apport énergétique total [Monnier L et al] [Franz MJ et al].

Ceci permet de respecter les habitudes du patient et de personnaliser le régime en fonction de son statut clinique, en modulant l'apport respectif des glucides et des graisses monoinsaturées. D'après les recommandations de l'ALFEDIAM, un apport quotidien de l'ordre de 180 à 220 g d'hydrates de carbone est nécessaire, représentant de 40-45 à 50-55 % de la ration calorique quotidienne.

La proportion des hydrates de carbone dans la ration calorique quotidienne (RCQ) est d'autant plus élevée que l'activité physique est plus importante, et d'autant plus basse que le régime est riche en acides gras monoinsaturés [Recommandation ALFEDIAM 1995].

**Fig 19 : Equilibre nutritionnel conseillé**



Il avait été démontré, il y a une vingtaine d'années, que la réponse glycémique chez le diabétique de type 2 est proportionnelle à la quantité de la charge glucidique orale. A titre d'exemple, une portion de pain blanc apportant 50 grammes de glucides entraîne une réponse glycémique deux fois plus forte que celle obtenue avec une demi portion de pain blanc apportant 25 grammes de glucides [Jenkins DJA et al].

La quantité de glucides ingérés à chaque repas conditionne en partie la montée glycémique post prandiale, il convient de les répartir sur le nyctémère de façon judicieuse, en fonction des types de traitement administrés et des résultats glycémiques observés. Ceci nécessite une limitation et une quantification de l'apport en hydrates de carbone au cours de la journée d'une part, et un étalement de l'apport glucidique en respectant les trois repas quotidiens habituels en introduisant des collations intraprandiales d'autre part. A titre d'exemple, voici la quantité d'hydrates de carbones contenus dans différents aliments : 5 à 10% dans les légumes, 12 à 15%

de la plupart des fruits, 20% dans les raisins, les figues et les bananes, et également 20% dans les pommes de terre, les patates douces et le maïs frais.

Il a été conclu, par un comité d'experts de l'ADA [Franz MJ et al] que l'opportunité de fragmenter les prises alimentaires avec introduction de collations devraient être laissée au libre choix des patients diabétiques de type 2, en fonction de leurs préférences personnelles, en se basant sur le fait que l'absence ou la présence de collation n'entraîne à long terme aucune différence en terme de réponses glycémiques, insulinémiques ou lipidiques. Ceci mérite toutefois d'être discuté en fonction du moment de la journée.

Chez le sujet diabétique de type 2, les collations de milieu de matinée peuvent être néfastes, dans la mesure où elles risquent d'aggraver les dérives hyperglycémiques, qui suivent le petit déjeuner et sont également le point faible de la journée chez la majorité d'entre eux [Monnier L et al]. La période après le petit déjeuner est caractérisée par une montée excessive de la glycémie sous l'influence de deux facteurs: d'une part, un effet hyperglycémiant du petit déjeuner qui dans le modèle français est souvent constitué par des aliments à index glycémique élevé, et d'autre part une hyperproduction du glucose par le foie atteignant le maximum en fin de nuit, mais qui peut se poursuivre sur une partie de la matinée (phénomène de l'aube prolongé).

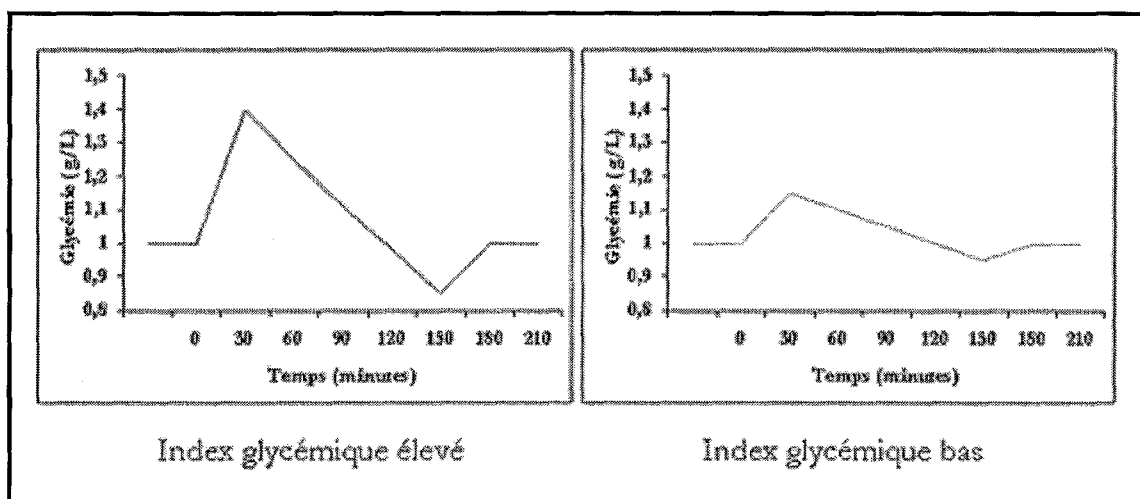
Les collations de milieu d'après midi et de coucher sont justifiées uniquement s'il existe un risque d'hypoglycémie à ces mêmes moments de la journée. Ce risque n'est pas négligeable chez les patients traités par insulinosécrétagogues, car il a été démontré que les glycémies en fin d'après midi et de début de nuit sont souvent les plus basses du nycthèmère [Monnier L et al]. Cependant la survenue d'hypoglycémie devrait conduire en premier lieu à réduire la posologie

des insulinosécrétagogues ou voire à les arrêter avant d'introduire des collations en milieu d'après midi ou en fin de soirée, ceci permettrait d'éviter de transformer les hypoglycémies en dérivés hyperglycémiques et limiterait également l'apport calorique.

#### 4.2.2 Influence de la nature

D'après les travaux de Jenkins des quantités identiques d'hydrates de carbone contenues dans des aliments différents entraînent des réponses hyperglycémiques très variables [Jenkins DJA et al]. Les aliments sont alors classés en fonction de la valeur de leur index glycémique. L'index glycémique reste à ce jour la méthode de référence pour estimer le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment ou d'un repas glucidique et permet donc de donner des conseils en clinique courante [Foster-Powell K et al].

Fig 20 : Index glycémique



Les recommandations classiques pour limiter les montées glycémiques post prandiales consistent à privilégier la consommation d'aliments à faible index glycémique. Les apports

glycémiques doivent se faire essentiellement sous forme d'aliments amylicés (pâtes, riz, féculents, pomme de terre) souvent riches en fibres alimentaires solubles (légumes secs) et dans une moindre mesure de fruits et de lait. Un apport de saccharose ajouté (sucre blanc de table), de l'ordre de 10 % de la RCQ est acceptable, et ce d'autant plus que le patient est compliant aux mesures diététiques recommandées [recommandation ALFEDIAM 1995].

**Fig 21 : Index glycémique des aliments courants**

<b>ALIMENT A FORT INDEX GLYCEMIQUE</b>	
-glucose -miel -soda -barre chocolatée -confiserie -pain blanc -céréales raffinées sucrées -biscuits, pâtisseries, viennoiseries	<b>IG &gt; 70</b>
<b>ALIMENT A MOYEN INDEX GLYCEMIQUE</b>	
-riz blanc -sucre ou saccharose -fruits secs -pomme de terre cuites dans leur peau -betteraves -bananes -ananas -pâtes cuites -pain complet, pain au son, pain de seigle complet -riz complet -semoule	<b>40 &lt; IG &lt; 70</b>
<b>ALIMENT A FAIBLE INDEX GLYCEMIQUE</b>	
-laitages -carottes crues -lentilles -haricots secs -pois chiches -fruits frais (fructose) -soja -légumes verts -champignons	<b>IG &lt; 40</b>

La consommation d'aliments contenant des glucides très hyperglycémiant ne doit pas être interdite chez le diabétique mais il est préférable de rester dans des limites très raisonnables. Les pâtisseries ou confiseries ne doivent être consommées que de manière occasionnelle. Il est préférable de consommer les aliments à fort pouvoir hyperglycémiant aux périodes de la journée où la glycémie est le mieux régulée, ou tend vers l'hypoglycémie, ou avant un effort physique et d'éviter les moments de la journée où les dérives hyperglycémiques sont les plus marquées [Monnier L et al]. Le pain blanc ayant un pouvoir hyperglycémiant élevé, voisin du saccharose devrait être réservé aux repas où le risque de montée glycémique post prandiale est plus faible : repas du midi et du soir.

Il est conseillé de prendre des glucides plutôt au cours des repas glucido-lipido-protidiques (repas mixtes). Ceci ne doit cependant pas conduire à un enrichissement lipidique excessif de la RCQ. De plus, il est intéressant de jouer sur la notion d'effet/dose, ce qui permet de moduler la quantité de la prise alimentaire en fonction de son index glycémique; par exemple une ration de pain est équivalente en terme de glycémie à 2 ou 3 rations de légumineuses [Recommandation ALFEDIAM 1995].

Par ailleurs, il a été démontré, chez des patients intolérants au glucose, que des petits déjeuners à faible index glycémique où l'apport glucidique est assuré par du lait et des fruits améliore considérablement l'évolution glycémique par rapport à un petit déjeuner à fort index glycémique à base de pain et de confiture [Percheron C et al].

Le respect de toutes ces règles a l'avantage de n'exclure aucune catégorie d'aliments, sauf les boissons pétillantes sucrées qui restent interdites, en dehors du traitement de l'hypoglycémie [Recommandation ALFEDIAM 1995].

Etant donné que tant la qualité que la quantité d'hydrates de carbone alimentaires influencent l'impact glycémique d'un aliment, le concept de "charge glycémique" (indice glycémique x contenu en hydrates de carbone alimentaires) a été proposé, afin de permettre des comparaisons de l'effet glycémique prévisible de portions habituelles d'aliments et de repas [Foster-Powell K] [Monro J].

#### **4.2.3 Influence des traitements culinaires et industriels**

Les index glycémiques définis pour un aliment donné peuvent varier sous l'influence de tous les procédés susceptibles d'entraîner une dégradation mécanique ou thermique des aliments amyliacés, avec hydrolyse des amidons qui les constituent [Monnier L]. Les fruits et les légumes frais, correctement manipulés et préparés, conservent leur teneur en minéraux et en vitamines. La cuisson, l'ébullition, le broyage, la réduction en purée ou en compote, la panification, et la cuisson extrusion appliquée à certains produits céréaliers augmentent le pouvoir hyperglycémiant des aliments, car l'amidon est ainsi plus rapidement transformé en glucose pendant la digestion. Par ailleurs, il est important de noter que dans les processus de surgélation comme dans les processus de mise en conserve, la valeur nutritionnelle est perdue et les additifs, comme le sodium, altèrent l'équilibre nutritionnel des aliments. La vitamine C et l'acide folique sont généralement les nutriments les plus touchés.

Par opposition, certains procédés industriels sont destinés à réduire le pouvoir hyperglycémiant des aliments. C'est le cas lorsqu'on remplace une partie des hydrates de carbone naturels (sucres simples, oligosaccharides et polysaccharides) par des édulcorants intenses. Les édulcorants se distinguent en deux groupes selon leur charge calorique. Certains comme le fructose et certains polyols comme le sorbitol, doivent être pris en compte pour

l'évaluation de la ration calorique. D'autres au contraire comme l'aspartame, la saccharine, l'acésulfame ou les cyclamates sont quasiment ou totalement dépourvus de calories aux doses utilisées [Franz MJ et al]. C'est à partir de ces substitus que sont fabriqués les produits dits allégés en sucres. Leur utilisation est favorable à condition que la charge calorique de l'aliment ne soit pas augmentée. En outre, les sodas édulcorés sont intéressants pour remplacer les boissons sucrées. En revanche, le chocolat allégé en sucre conserve une charge calorique importante qui peut être néfaste dans le cadre d'un régime hypocalorique.

Pour ce qui est des produits allégés en graisses et notamment pour les laits et fromages à faible teneur en matière grasse, ils ont le mérite de permettre à des sujets surveillant leur poids de maintenir un apport adéquat en calcium en dépit d'une restriction calorique globale. On gardera à l'esprit le risque théorique d'entraîner une surconsommation compensatrice chez les sujets consommant ce type de produits allégés.

Enfin, les substituts de repas n'ont aucune place dans le traitement du diabète car leur utilisation entraînerait une réduction drastique des apports glucidiques avec risque de cétose ou d'hypoglycémie chez les diabétiques insulinés [Recommandation ALFEDIAM 1995].

#### 4.2.3.1 Les fibres alimentaires

L'ajout de fibres alimentaires à une hyperglycémie provoquée par voie orale ou à un repas exclusivement glucidique ou équilibré en protides, glucides, et lipides, améliore la tolérance glucidique [Chandalia M]. Une alimentation riche en fibres alimentaires, surtout de type soluble (pectines, guar, gomme) contenues dans les fruits, les légumes verts et les légumineuses, est



souhaitable en terme de régulation glycémique [Monnier L]. Ces aliments ont souvent un index glycémique bas.

D'un point de vue quantitatif, l'apport total en fibres alimentaires devrait se situer aux alentours de 20 à 30 grammes par jour. Cette supplémentation peut être assurée par des préparations diététiques enrichies en fibres, mais il est préférable d'utiliser des aliments naturels. En effet, les fibres de texture contenues dans les céréales complètes ou les légumes secs ralentissent l'hydrolyse des glucides assimilables (amidon) qui sont « emprisonnés » dans le réseau fibreux dont la destruction partielle est indispensable pour que les polysaccharides soient attaqués par les enzymes du tube digestif. En revanche, le simple ajout de fibres plus ou moins purifiés sous forme de poudre ou de granulés à un repas glucidique est beaucoup moins efficace [Monnier L].

Les études épidémiologiques montrent que la consommation de céréales complètes protège du diabète de type 2, avec un risque diminué de 20 à 30% chez les personnes qui consomment en moyenne 3 fois par jour ces aliments, comparé à ceux qui en consomment moins de 3 fois par semaine [Venn BJ] [Mann JJ].

Les fruits ont un indice glycémique variable. Cela s'explique en partie par la mesure dans laquelle la structure du fruit reste intacte. Par exemple, les pommes entières ont un indice glycémique plus faible que le jus de pomme. De plus, les fruits ont une teneur en sucre variable. Ceux qui sont principalement constitués de glucose auront un indice glycémique plus élevé que ceux qui contiennent une combinaison de glucose et de fructose. Le fructose est utilisé par l'organisme d'une façon différente du glucose et ne provoque pas une augmentation similaire de la glycémie.

#### 4.2.3.2 Les protides alimentaires

Chez le diabétique, une réduction de l'apport quotidien des protéines vers des quantités plus modérées (0,8 à 1,0 g/kg de poids corporel idéal) est peut être souhaitable [Pedersen MM et al, Monnier L].

L'efficacité reconnue des régimes franchement hypoprotidiques (<0,8g/kg/j) pour ralentir la détérioration de la fonction rénale chez le diabétique porteur d'une néphropathie avérée (albuminurie supérieure à 300 mg/24h et/ou créatinine sérique élevée) est un argument en faveur de ce conseil de modération chez le diabétique non compliqué, même si aucune étude n'a permis d'en confirmer formellement le bien fondé. Ces recommandations peuvent avoir toutefois des exceptions comme chez l'enfant, la femme enceinte, le sujet âgé ou le patient en état d'hypercatabolisme. De même, au cours des régimes hypocaloriques, le maintien d'une ration protéique supérieure ou égale à 1g/kg/j en privilégiant les protéines animales à haute valeur biologique, participe au respect de la masse musculaire [Recommandation ALFEDIAM 1995].

Un apport inférieur ou égal à 10 grammes de protides alimentaires ne modifient pas de manière significative la réponse glycémique post-prandiale [Nuttall FQ et al]. Toutefois, les enrichissements protidiques de l'ordre de 30 à 50 g mélangés à un repas glucidique sont capables d'atténuer la réponse glycémique post-prandiale [Nuttall FQ et al].

La qualité même des protéines est également à prendre en compte. Le maintien d'une variété des sources dans la ration protéique est utile pour fournir un apport équilibré. En particulier, il convient de réduire le rapport protéines animales/protéines végétales. La réduction des

premières au profit de leurs homologues végétaux permet de réduire l'apport en graisses saturées. Dans ce contexte, les légumineuses ont des qualités nutritionnelles originales liées à leur teneur relativement élevée en protéines, en glucides et en fibres, ce qui leur confère un faible pouvoir hyperglycémiant [Recommandation ALFEDIAM 1995].

#### 4.2.3.3 Les lipides alimentaires

Au sein de l'apport lipidique (30 à 35%), le rapport monoinsaturés / polyinsaturés / saturés devrait être théoriquement égal à 2 / 1 / 1. Il existe aussi une balance glucides / graisses monoinsaturés sur laquelle on peut agir pour, chez un individu donné, adapter le régime aux impératifs médicaux et aux différentes composantes sociales, culturelles, familiales et hédoniques de l'alimentation du sujet [Grundy SM].

Ainsi on peut positionner la balance glucides / graisses monoinsaturés entre deux types d'alimentation extrêmes : l'une qui apporte 55% d'hydrates de carbone sous forme d'aliments à index glycémique faible et riches en fibres, et de 30% de lipides avec un rapport 1 / 1 / 1 (monoinsaturés: polyinsaturés : saturés) et l'autre qui apporte 45% d'hydrates de carbone et 40% de lipides avec un rapport 2 / 1 / 1, c'est à dire avec un enrichissement spécifique en monoinsaturés représentant alors 20% de RCQ. Les lipides et plus particulièrement les graisses monoinsaturées sont capables de réduire l'effet hyperglycémiant d'un repas glucidique [Collier G].

D'après une méta analyse parue en 1998 GARG chez des patients diabétiques de type 2, les régimes enrichis en acides gras monoinsaturés améliorent le profil lipidique et les profils

glycémiques [Garg A]. Les améliorations paraissent plus importantes sur les glycémies post-prandiales que pré-prandiales.

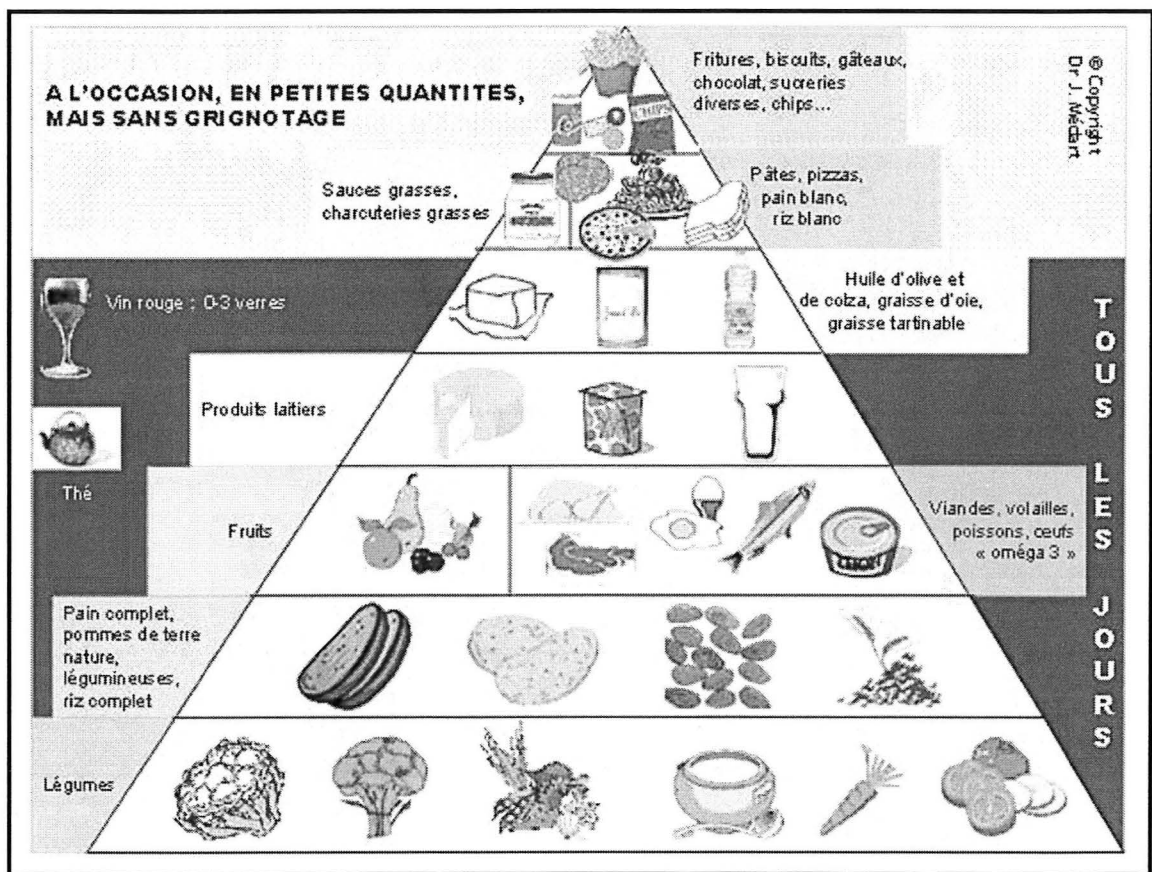
#### 4.2.3.4 Les micronutriments : antioxydants, vitamines et minéraux

Lorsque le diabétique a un apport alimentaire équilibré, les besoins en minéraux, vitamines et autres micronutriments sont en général largement couverts. Dans certaines situations particulières, et pour certains nutriments, il convient toutefois d'envisager soit des réductions de consommation, soit des suppléments.

L'apport sodé doit être réduit chez les diabétiques hypertendus, qu'ils aient ou non une néphropathie. Les apports en K et Mg sont en général correctement assurés si l'alimentation est suffisamment riche en légumes et fruits. Des suppléments peuvent être nécessaires chez les sujets soumis à des traitements diurétiques couplés ou non à des régimes hypocaloriques. A l'inverse une restriction en K peut être indispensable chez les diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique ou chez les patients soumis à des traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. D'une manière plus générale, et sur des bases théoriques, certains auteurs recommandent des suppléments presque systématiques en vitamines antioxydantes comme la vitamine E [Brown JE et al], chez les sujets à risque cardiovasculaire augmenté, mais les effets bénéfiques de ces suppléments n'ont pas reçu de confirmation évidente. Les micronutriments ne semblent pas améliorer les profils glycémiques post-prandiales [Franz MJ].

Ces résultats n'ont jamais été confirmés ultérieurement. Il convient toutefois de préciser qu'absence d'efficacité ne signifie pas absence de toxicité [Franz MJ]. Seule une préparation à base de chrome a montré, il y a quelques années, une amélioration de la tolérance du glucose en potentialisant l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques [Anderson RA et al].

Fig 22 : Nouvelle pyramide alimentaire : version 2003



### 4.3 Le régime méditerranéen

#### 4.3.1 Son intérêt

Des essais cliniques randomisés ont démontré que les changements de style de vie pouvaient retarder le développement du diabète de type 2. Un certain nombre d'études ont montré que les taux de décès dus à des maladies cardiovasculaires (MCV) étaient plus bas dans les pays méditerranéens. En effet, les habitants de cette région bénéficient d'une plus longue espérance de vie que leurs contemporains d'Europe du nord. Il serait donc intéressant d'explorer les propriétés préventives du régime alimentaire méditerranéen. Ce dernier se caractérise par la

consommation modérée de graisses totales et une importante consommation d'aliments riches en fibres (légumes frais et secs).

Deux essais clés, l'un réalisé aux Etats-Unis et l'autre en Finlande, ont démontré qu'une perte de poids modérée (environ 5 % du poids corporel initial) accompagnée d'une intensification de l'activité physique constituaient un moyen efficace de prévenir le diabète de type 2 chez les personnes exposées à un risque élevé. Dans ces deux études, les aliments complets, les légumes, le lait écrémé et les produits à base de viande ainsi que les huiles végétales apportaient les macronutriments appropriés dans ce régime expérimental. La composition de ce régime alimentaire ressemblait au régime méditerranéen traditionnel, soutenant l'idée que ce modèle nutritionnel associé à des niveaux moyens d'activité physique pouvait contribuer au contrôle du poids corporel et à la prévention du diabète de type 2 [Mann JJ].

Des données scientifiques ont montré que, indépendamment des changements en termes de poids corporel, le risque de diabète de type 2 était lié à la composition du régime alimentaire, en particulier une consommation réduite de fibres, et une faible proportion de graisses végétales par rapport aux graisses animales.

Dans une étude italienne randomisée menée auprès de 180 patients, âgés de 40 à 50 ans, atteints de syndrome métabolique, les patients ont été réparti en deux groupes : groupe testé et groupe témoin. Dans cette étude d'intervention nutritionnelle, l'objectif était d'identifier le rôle du régime méditerranéen dans l'amélioration de la fonction endothéliale et des marqueurs de l'inflammation chez des sujets atteints du syndrome métabolique. Les sujets du groupe testé ont reçu des conseils alimentaires les incitant à suivre un régime méditerranéen, c'est-à-dire à

augmenter leurs apports en céréales complètes, en fruits, en légumes, en noix, en huile d'olive. Les sujets du groupe témoin ont pour leur part reçu des conseils relatifs au bon équilibre alimentaire (de 50 % à 60 % de glucides, de 15 % à 20 % de protéines et moins de 30 % de matières grasses). Après 2 ans, les résultats sont les suivants : les sujets ayant suivi le régime méditerranéen ont consommé plus d'acides gras mono et polyinsaturés et avaient un ratio omega 6/omega 3 plus faible. La consommation de fruits, de légumes, de noix, d'huile d'olive et de céréales complètes était également significativement plus élevée dans le groupe testé. Les sujets suivant le régime méditerranéen ont perdu plus de poids (- 4 kg) que les sujets témoins ( $p < 0,001$ ). Les sujets ayant suivi le régime méditerranéen ont vu une amélioration de leur fonction endothéliale, qui est restée constante dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ) ; et une atténuation de l'inflammation mesurée sur quelques paramètres biologiques. Enfin seuls 40 sujets du groupe testé avaient toujours des symptômes du syndrome métabolique, contre 78 dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ) [Esposito K et al]. En conclusion, les auteurs indiquent que le régime méditerranéen aurait des effets positifs sur l'amélioration du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire associé.

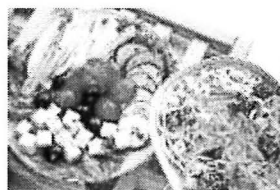
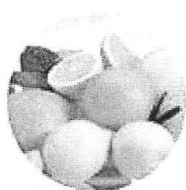


Au cours d'une étude antérieure portant sur 120 femmes obèses, ce même régime méditerranéen et un programme d'activité physique avaient donné de bons résultats sur la perte de poids et sur la réduction de la résistance à l'insuline et des marqueurs de l'inflammation

(protéine C-réactive, interleukine-6). Par ailleurs, une étude portant sur 42 sujets atteints du syndrome métabolique indique que l'ajout de 21 g par jour de fibres de blé à un régime alimentaire riche en fibres a fait baisser de façon significative l'hypertension, la glycémie et le taux de cholestérol des participants, par rapport à un régime seulement riche en fibres [Sabovic M et al].

D'après une étude menée dans sept pays, pendant trente ans, il a été conclu qu'une observation plus rigoureuse du régime méditerranéen traditionnel est associée à une réduction significative de la mortalité totale. Dans cette étude, le régime comprenait la consommation quotidienne de fruits, de légumes et de vin, qui contiennent typiquement une concentration élevée de composés phénoliques, et ont été associés à un risque réduit de maladies cardiovasculaires.

#### 4.3.2 Les fibres



Le rôle protecteur des fibres alimentaires pour arrêter ou ralentir le développement du diabète de type 2 est suggéré dans de nombreuses études. Dans une étude randomisée, en cross-over et double aveugle menée auprès de dix-sept femmes en surpoids ou obèses présentant un métabolisme du glucose normal, il a été posé l'hypothèse que l'ingestion de fibres insolubles d'avoine pouvait améliorer l'insulino-sensibilité. Les sujets ont consommé pendant trois jours, soit du pain enrichi en fibre (31.2g/j de fibres insolubles) soit du pain blanc. L'insulino-sensibilité a été mesuré par un clamp euglycémique hyperinsulinique. Les apports énergétiques ont été ajustés pour chaque sujet. Les résultats indiquent que la consommation de fibres



insoluble induit une amélioration de l'utilisation du glucose et de la sensibilité à l'insuline chez tous les sujets. Ceci suggère qu'il existe bien un lien entre la consommation de fibres et la réduction de survenue de diabète de type 2 [Weickert MO et al].

Parmi les bonnes sources de fibres alimentaires, citons les légumes secs, les légumes frais et les fruits. Une plus grande consommation de ces aliments est associée à une meilleure régulation des lipides sanguins. Ces aliments constituent également une bonne source d'antioxydants, de vitamines et de minéraux, qui peuvent jouer un rôle protecteur face au diabète de type 2 [Fidanza F].



#### 4.3.3 Les graisses

Les données épidémiologiques disponibles suggèrent un effet potentiellement bénéfique des graisses végétales insaturées et un effet potentiellement néfaste des graisses animales saturées et des acides gras trans, sur le risque de diabète de type 2.

Le mécanisme à travers lequel la consommation de graisses alimentaires pourrait influencer le développement du diabète est étroitement lié à la sensibilité à l'insuline. Une étude récente a démontré qu'un régime contenant des quantités modérées de graisses totales (moins de 37 % du total des calories) permettait d'obtenir une meilleure sensibilité à l'insuline lorsque les acides gras saturés étaient remplacés par des huiles végétales insaturées. Les graisses totales consommées en grandes quantités peuvent influencer le développement du diabète de type 2 en provoquant une surcharge pondérale. En résumé, les données disponibles indiquent que passer d'une alimentation riche en graisses animales (le beurre, le fromage ou les viandes grasses) à un

régime alimentaire dans lequel les graisses végétales (huile d'olive) constituent la principale source de graisses peut s'avérer bénéfique pour prévenir le diabète de type 2 [Fidanza F]. Une exception est la consommation de poisson qui, dans certaines études, est associée à un risque réduit de diabète [Mann JJ].

Le contenu et la répartition des graisses dans les régimes alimentaires sont donc des facteurs fondamentaux du développement de dégâts cardiovasculaires. Les recommandations théoriques sont de réduire les apports lipidiques à moins de 30 % des calories totales. Ceci paraît un peu excessif car l'adhésion à de telles recommandations est souvent incompatible avec une vie sociale correcte. Des recommandations de l'ordre de 30 à 35 %, nous semblent beaucoup plus raisonnables, la palatabilité de l'alimentation étant en grande partie liée à l'apport lipidique. Ainsi une réduction trop drastique des graisses alimentaires risque de réduire le repas à un simple acte physiologique en lui supprimant une grande partie de sa valeur hédonique. Au sein de l'apport lipidique, le rapport monoinsaturés/polyinsaturés/saturés devrait être théoriquement égal à 2/1/1. En d'autres termes, l'apport en graisses saturées dites athérogènes devrait être inférieur à 10 % de l'apport calorique total. Cette restriction des graisses saturées a également pour avantage de ramener les apports alimentaires en cholestérol en dessous de 300 mg/jour car le cholestérol et les graisses saturées sont en général apportées par les mêmes aliments. Cet objectif peut être réalisé en remplaçant les produits laitiers normaux par des équivalents écrémés ou demi-écrémés, en remplaçant les viandes grasses par des viandes maigres, en favorisant la consommation de poissons et en évitant les fritures et l'adjonction de graisses saturées dans les plats cuisinés (beurre, sauces). Les graisses polyinsaturées ne devraient représenter que le 1/4 des apports lipidiques totaux, soit environ 10% de la RCQ, mais leur apport doit être modulé en fonction de leur nature [recommandation ALFEDIAM 1995].

Les acides gras de la série n-6 (acide linoléique et dérivés supérieurs) ont un effet hypocholestérolémiant mais leur apport sous forme d'huile de tournesol, de maïs ou de pépin de raisin, doit rester dans des limites raisonnables (10 à 15g/jour), tout excès pouvant entraîner la production de lipoperoxydes potentiellement néfastes [Monnier L et al]. Les acides gras de la série n-3, fournis par certaines huiles végétales (colza, noix, soja) sous forme d'acide alpha-linolénique ou par les huiles et chairs de poissons gras (acide eicosapentaénoïque et des dérivés supérieurs), sont intéressants pour leurs effets hypotriglycéridémiant et antithrombogène [Leaf A et al]. Les doses doivent être suffisantes, ce qui revient à préconiser une consommation régulière de poissons gras.

Les graisses monoinsaturées, non peroxydables, devraient représenter au minimum 10%, au plus 20% de la RCQ [Parthasarathy S et al]. Elles entraînent en effet une baisse du cholestérol total sans diminution parallèle du HDL cholestérol. L'acide oléique est largement réparti dans l'alimentation mais son apport peut être assuré de manière quasi élective par l'huile d'olive qui contient 65 à 75% d'acide oléique ou à défaut par d'autres huiles végétales (arachide par exemple, cependant celle-ci a un mauvais goût lorsqu'elle est consommée crue et devient thrombogène lorsqu'elle est utilisée en friture) [Fedeli E].

Dans une étude randomisée, menée chez des hommes obèses, il a été évalué l'effet de la consommation de beurre enrichi en acide gras linoléique sur les taux de lipoprotéines plasmatiques et la composition corporelle. Deux groupes d'hommes obèses ou en surpoids, ont suivi pendant 4 semaines, le même régime composé de 15% de protéines, 45% de glucides et 40% de lipides dont 60% de matières grasses expérimentales: un beurre enrichi en acide gras linoléique (teneur 10 fois supérieure) ou un beurre standard, puis après une période de wash-out

de 8 semaines, les deux bras ont été croisés. Les résultats indiquent que le régime composé de beurre enrichi induit une petite réduction significative du cholestérol total sans que le rapport des fractions lipidiques soient changées. En revanche, la composition corporelle ne varie pas quelque soit le type de matière grasse consommée. Les auteurs concluent que chez les hommes obèses ou en surpoids, un enrichissement du beurre de 10 fois la teneur standard en acide gras linoléique n'a pas d'effet bénéfique sur le métabolisme [Desroches S et al].

Les huiles végétales comme l'huile de noix de coco ou l'huile de palme contiennent des acides aminés saturés, semblables à ceux d'origine laitière comme le beurre par exemple. L'huile d'olive, par contre, est riche en acides gras mono-insaturés (plus de 79 %) principalement l'acide oléique. Celui-ci est responsable des bienfaits cardiovasculaires de l'huile d'olive.

Remplacer les graisses saturées par des graisses monoinsaturées réduit le cholestérol LDL, réduisant ainsi le risque cardiovasculaire. En même temps, la concentration de cholestérol HDL protège le coeur des maladies cardiaques. Le taux de cholestérol HDL dans le sang est augmenté par la consommation d'huile d'olive, le cholestérol étant ramené vers le foie pour être traité sans se déposer sur les parois des artères, réduisant ainsi le risque de maladie cardiaque. Le troisième facteur lipidique lié au risque cardiovasculaire est le taux élevé de triglycérides. Dans le flux sanguin, celles-ci rendent les particules LDL plus petites et plus denses, ce qui leur permet d'endommager plus facilement les parois des artères. Lorsque la consommation d'hydrates de carbones est remplacée par des graisses monoinsaturées, le taux de triglycérides dans le sang chute. Ceci entraîne une augmentation de la taille des particules de cholestérol LDL, ce qui limite également le risque cardiovasculaire.

Toutefois, tous les effets bénéfiques de la consommation d'huile d'olive ne sont pas uniquement dus à l'acide oléique, et ils ne sont pas tous liés au métabolisme des graisses. D'autres composants secondaires de l'huile d'olive ont des effets bénéfiques. Les tocophérols, comme la vitamine E, sont des anti-toxines qui jouent un rôle important dans la réduction du risque cardiovasculaire. Les vitamines hydrosolubles présentes dans l'huile d'olive, sont anti-inflammatoires. Les stérols sont des substances ayant des effets bénéfiques sur le contrôle des taux de cholestérol sanguin. Ces derniers réduisent à la fois les taux de cholestérol total et de LDL. Des quantités suffisantes de stérols sont présentes dans l'huile d'olive pour apporter ces effets bénéfiques. Les huiles sont généralement modifiées pendant la cuisson. Si la température de l'huile dépasse le point d'ébullition, des composés potentiellement toxiques sont produits. L'huile d'olive, qui a un point d'ébullition plus élevé que les huiles de tournesol ou de maïs, est plus résistante dans la production de ces composés toxiques. Le mélange de plusieurs types d'huile n'est pas recommandé pour frire des aliments. Le point d'ébullition plus élevé de l'huile d'olive pourrait par exemple faire brûler l'huile de tournesol [Carralafuente].

#### 4.3.4 L'alcool



L'étude menée par Stockley analyse l'observation selon laquelle une consommation modérée de vin complète les effets cardioprotecteurs d'une alimentation déjà riche en composés phénoliques et annule les effets nocifs d'un régime riche en graisses sur la thrombose, la fonction endothéliale et l'oxydation lipidique, qui contribuent au développement des maladies cardio-vasculaires. Cependant, lorsque les sujets suivent un régime pauvre en composés phénoliques, la consommation régulière de vin rouge ne permet pas à court terme d'améliorer la

fonction endothéliale ou d'empêcher l'oxydation des lipides tels que les LDL. Cette étude analyse également l'observation selon laquelle une consommation modérée de vin réduit le risque de maladies cardiovasculaires chez les sujets présentant un syndrome métabolique, et analyse les mécanismes biologiques potentiels du vin qui réduisent le risque. Par exemple, les sujets obèses qui consomment du vin sont beaucoup moins prédisposés au diabète et présentent une meilleure sensibilité à l'insuline et un meilleur profil lipidique sanguin [Stockley C.S].

L'éthanol est un nutriment qui peut avoir des effets toxiques. Ses effets métaboliques ont un retentissement particulier chez le sujet diabétique [Avogaro A]. Les effets de l'alcool sur le contrôle glycémique sont de deux ordres. La consommation à jeun peut entraîner la survenue d'hypoglycémies sévères. En effet, l'oxydation de l'éthanol entraîne une augmentation du rapport NADH /NAD à l'origine d'une inhibition de la néoglucogenèse à partir du lactate, des acides aminés et du pyruvate. L'hypoglycémie est d'autant plus sévère que les réserves hépatiques en glycogène sont faibles, que le sujet est dénutri, ou éthylique et qu'il reçoit un traitement par insuline ou antidiabétiques oraux. L'alcool peut également potentialiser la sécrétion d'insuline en présence de glucides. A l'inverse, l'alcool peut entraîner en situation postprandiale un état d'insulinorésistance qui peut aggraver le déséquilibre du diabète.

L'alcool est également susceptible d'entraîner une hypertriglycéridémie, parfois sévère. L'éthanol est un nutriment énergétique (7 kcal/g), la quantité consommée, même modérée (inférieure à 10% de l'apport énergétique total) s'ajoute à la prise alimentaire habituelle, et par conséquent l'excès calorique est stocké sous forme de lipides. Au total, la consommation d'alcool est autorisée chez le sujet diabétique à deux conditions : la quantité doit être limitée (en moyenne 2 verres/jour) et la prise doit se faire au cours d'un repas.

**Fig 23 : Tableau récapitulatif : conseils diététiques**

	<b>CONSEILLE</b>	<b>DECONSEILLE</b>
<b>GLUCIDES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Manger suffisamment de glucides.</li> <li>✦ favoriser les IG bas.</li> <li>✦ répartir les prises entre les différents repas (surtout en cas de traitement par sulfamides ou insuline).</li> <li>✦ Evaluer la quantité en fonction de l'activité physique et de l'âge.</li> <li>✦ Proposer des édulcorants (aspartam, saccharine...).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Excès de glucides à IG haut</li> <li>✦ Excès de pain blanc (pour les diabétiques, il n'est pas interdit, il faut répartir la prise entre les différents repas).</li> <li>✦ L'interdiction des produits sucrés avec du saccharose : consommer avec modération.</li> <li>✦ Les boissons sucrées (sauf en cas d'hypoglycémies).</li> </ul>
<b>LIPIDES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Diminuer les graisses d'origine animale (charcuterie, fromage, beurre...)</li> <li>✦ Diminuer les aliments gras (pâtisserie, viennoiserie, friture...)</li> <li>✦ Augmenter la consommation de poissons.</li> <li>✦ Préférer les viandes maigres (volailles...).</li> <li>✦ Favoriser les matières grasses d'origine végétales.</li> <li>✦ Oter le gras du jambon, de la viande.</li> <li>✦ Adopter une cuisine diététique : vapeurs, poché, grill, papillote, broche...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Associer plusieurs aliments gras dans un même repas</li> <li>✦ Utiliser de la graisse pour la cuisson</li> </ul>
<b>FIBRES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Consommer 5 portions de fruits et légumes/jour</li> <li>✦ Favoriser les céréales complètes</li> </ul>	
<b>PROTEINES</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Excès pendant l'enfance</li> </ul>
<b>ALCOOL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Privilégier le vin rouge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ La consommation de plus de 2 verres de vin/jour</li> <li>✦ les alcools forts</li> </ul>
<b>LAITAGES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Consommer 3 portions/jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Laitages à forte teneur en matières grasses</li> </ul>
<b>FER</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Excès de viande rouge</li> </ul>



## 4.4 L'activité physique

### 4.4.1 Son intérêt

Dans la population générale, une diminution de la morbidité vasculaire est observée chez les sujets présentant une capacité cardio-respiratoire élevée et/ou un haut niveau d'activité physique [Lakka TA et al]. Cet effet cardiovasculaire protecteur s'explique en partie par le fait que l'activité physique régulière améliore les anomalies du syndrome pluri-métabolique: augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de la masse grasse, modification du profil lipidique dans un sens moins athérogène, augmentation de la fibrinolyse, diminution de la pression artérielle et diminution de l'incidence du diabète de type 2.

Au cours de deux études cliniques menées en Finlande (522 sujets suivis durant 3,3 ans [Tuomilehto J et al]) et aux États-Unis (3 224 sujets suivis durant 2,8 ans [Knowler WC et al]), une perte de poids d'environ 4 % et une pratique de 20 à 30 minutes d'activité physique par jour ont permis de réduire de façon spectaculaire (58 %) l'incidence du diabète chez des personnes obèses souffrant d'insulino-résistance. Les conclusions d'une étude clinique antérieure (577 sujets suivis durant six ans) menée en Chine allaient dans le même sens : le recours à l'exercice physique et à un régime alimentaire faible avait fait baisser l'incidence du diabète de 42 % [Pan XR].

Selon une analyse de la cohorte de Framingham, les personnes modérément à fortement actives ont une espérance de vie plus longue et vivent plus longtemps à l'abri du diabète que les personnes sédentaires. Cette étude a été conduite auprès de 5.200 personnes âgées de 28 à 62 ans d'origine européenne. Ces personnes ont été interrogées sur la durée et le type d'activités physiques qu'elles pratiquaient. Cela a été traduit en coût métabolique et exprimé selon un



"score d'activité physique". Le score minimum est de 24 équivalent à 24 heures de repos ou sommeil, un score inférieur à 30 correspond à une faible activité physique, un score compris entre 30 et 33 à une activité modérée et un score supérieur à 33 à une forte activité. Des niveaux élevés d'activité physique sont associés à de faibles taux de nouveaux cas de diabète. Le risque diminue de 40% avec une forte activité comparée à une faible activité. L'activité physique diminue le risque de mortalité chez les personnes non diabétiques. Une activité modérée diminue le risque de 14% et une forte activité de 30% par rapport à une faible activité. On observe la même tendance chez les personnes diabétiques mais elle n'est significative que pour une activité forte, qui diminue le risque de mortalité par deux. Quant à l'espérance de vie totale, elle est de 27,2 ans chez un homme de 50 ans et de 33,8 ans chez une femme de 50 ans. Le diabète diminue cette espérance de vie qui était, chez un homme et une femme de 50 ans non diabétiques, de 25,5 et 32,1 ans respectivement, contre 23,8 et 24,3 ans chez un homme et une femme de 50 ans atteints d'un diabète. A l'inverse, l'activité physique avait un effet bénéfique sur l'espérance de vie. Celle-ci était de 1,8 et 4,1 ans plus longue chez les hommes et de 1,7 et 3,7 ans plus longue chez les femmes, respectivement dans les groupes d'activité modérée et forte comparés au groupe d'activité faible. Cette différence correspond à un plus grand nombre d'années vécues sans diabète et une plus faible durée de vie passée avec un diabète. Les hommes et les femmes actifs vivent ainsi 2,3 ans (activité modérée) à environ 4 ans (activité forte) de plus sans diabète que leurs homologues faiblement actifs et environ 6 mois de moins avec un diabète en cas d'activité modérée, les résultats obtenus avec le groupe d'activité forte n'étant pas significatifs. Ainsi, si les personnes sédentaires étaient modérément actives, elles pourraient prolonger leur vie et augmenter le temps passé sans diabète, sans pour autant vivre plus d'années avec un diabète [Jonker Jt et al].

#### **4.4.2 Régulation du métabolisme énergétique**

Chez l'homme sain, les principaux substrats énergétiques sont le glycogène musculaire, le glucose plasmatique (qui comprend le glucose produit par le foie), les acides gras libres plasmatiques et les triglycérides intramusculaires [Coyle EF] [Romijn JA et al]. Les réserves de glucides de l'organisme avoisinent 5 à 10 MJ (1200 à 2400 kcal) et sont principalement localisées dans le muscle (79% des stocks totaux), le foie (14%) sous forme de glycogène et dans le sang (7%) sous forme de glucose. Les réserves de glucides sont donc relativement faibles et leurs déplétions sont une limitation à l'exercice prolongé. Au repos, le muscle oxyde principalement les acides gras libres mis en circulation par les adipocytes qui représentent un stock inépuisable d'énergie [Recommandation ALFEDIAM 1998].

Il existe différents types d'exercices physiques; les exercices anaérobies et les exercices aérobies. Au début de l'exercice, le muscle utilise le glucose provenant du glycogène intramusculaire et il libère de l'acide lactique, c'est la glycolyse anaérobie. Ce processus énergétique ne permet l'activité musculaire que pendant quelques minutes. Lorsque l'exercice se poursuit, le débit sanguin musculaire augmente et le glucose et les acides gras libres sont oxydés via le cycle de Krebs, c'est le métabolisme aérobie, tandis que la synthèse musculaire de lactates diminue. Le processus énergétique aérobie possède un rendement beaucoup plus important que le processus anaérobie : 36 contre 2 molécules d'ATP sont produits pour une molécule de glucose [Recommandation ALFEDIAM 1998].

Les exercices physiques aérobies se distinguent en fonction de l'intensité à laquelle ils sont pratiqués, et s'expriment en pourcentage de la capacité aérobie maximale ou VO<sub>2</sub> max (maximum d'O<sub>2</sub> que peut consommer l'organisme). On parle d'exercice faible, modéré ou

intense. A très faible intensité (25% VO<sub>2</sub>max), la majorité de l'énergie provient des acides gras libres plasmatiques avec une discrète contribution du glucose plasmatique. Pour des intensités plus importantes, la contribution des acides gras libres plasmatiques diminue d'autant plus que l'intensité est forte. A forte intensité (environ 85% VO<sub>2</sub>max), les glucides apportent plus des 2/3 de l'énergie nécessaire, le reste provenant des acides gras libres et des triglycérides intramusculaires. Ce type d'effort est hyperglycémiant compte tenu de la sécrétion importante des catécholamines [Recommandation ALFEDIAM 1998].

Lorsque l'exercice est modéré (65-70% VO<sub>2</sub>max), l'énergie est d'abord fournie en parts approximativement égales par les glucides et les lipides. Pendant les premières minutes de l'effort le muscle utilise ses propres réserves en glycogène. Dans la suite, le débit sanguin musculaire augmente et le glucose plasmatique prend une part progressivement croissante dans les oxydations. Le muscle en activité induit une augmentation des besoins énergétiques s'accompagnant d'une augmentation de l'utilisation du glucose. Pendant l'exercice, l'augmentation de l'utilisation du glucose serait en partie indépendante de l'insuline, le transport transmembranaire du glucose insulino-dépendant étant minoritaire. Ploug et son équipe furent les premiers à montrer que la contraction musculaire isolée in vitro stimulait le transport de glucose en l'absence d'insuline [Ploug T et al] [Wasserman DH et al].

Les études de mobilisation active et unilatérale d'un membre chez l'homme ont démontré que l'exercice augmentait l'utilisation musculaire du glucose localement, mais également au niveau des muscles non mobilisés par l'exercice, suggérant que le muscle en activité produit un facteur humoral où interagit avec le système nerveux autonome, modifiant ainsi à distance la captation du glucose des autres muscles au repos [Richter EA et al]. L'augmentation de

l'utilisation musculaire de glucose induit une diminution significative de la glycémie sans toutefois provoquer d'hypoglycémie. Ceci est rendu possible grâce à l'augmentation de la production endogène de glucose. Ces modifications métaboliques pendant l'exercice musculaire sont régulées par un système neuroendocrinien complexe. La sécrétion de l'insuline est inhibée par l'augmentation de l'activité du système nerveux autonome (récepteur  $\alpha$ ). Les concentrations plasmatiques des hormones de contre régulation (adrénaline, noradrénaline, glucagon, hormone de croissance et cortisol) augmentent pendant l'exercice musculaire et jouent un rôle important dans l'homéostasie glucidique en particulier en augmentant la production hépatique de glucose. Les acides gras libres oxydés par le muscle proviennent de la lipolyse qui est stimulée par l'augmentation du tonus sympathique, l'élévation des concentrations plasmatiques des catécholamines et par la décroissance de l'insulinémie.

A l'état basal, le transport de glucose musculaire dépend essentiellement de la présence de transporteurs de glucose ubiquitaires GLUT 1. En période post-prandiale, après stimulation par l'insuline, le transport de glucose est assuré par les transporteurs GLUT 4, exprimés au niveau du muscle squelettique, du myocarde et de l'adipocyte [Kahn BB]. L'exercice physique aigu induit la translocation des transporteurs du glucose GLUT4 d'un compartiment cytoplasmique vers la membrane plasmique [Thorell A]. La contraction musculaire, par le biais de la diminution du rapport ATP/AMP dans la cellule musculaire, active l'AMPK (AMP activated protein kinase). Ce dernier est l'intermédiaire clé dans le transport du glucose musculaire induit par la contraction [Goodyear LJ]. L'AMPK en activant la NOSe (nitric oxid synthase endotheliale) entraîne une production de NO [Chen ZP et al] qui va activer une guanylate cyclase cellulaire et entraîner la translocation d'un stock spécifique de transporteurs GLUT4 vers la membrane plasmique. Alors que l'exercice musculaire régulier chez l'homme et chez

l'animal, augmente l'expression et donc la quantité totale de GLUT4 musculaire [Goodyear LJ et al] [Holloszy JO et al]. Il a été suggéré que les vésicules de GLUT4 recrutés à la membrane par la contraction musculaire étaient différentes de celles recrutées par l'insuline [Douen AG et al] [Ploug T et al]. Chez l'homme sain, la quantité de protéine GLUT4 musculaire induite par un entraînement peut augmenter de 40 à 80 % [Dela F et al] [Houmard JA et al]. Les travaux du groupe d'Edward Horton à Joslin Clinic ont montré que les mécanismes de translocation de glucose induits par la contraction musculaire impliquent une augmentation du renouvellement et de l'activité intrinsèque globale des GLUT 4 présents à la surface membranaire en recrutant des transporteurs plus actifs [Hayashi T et al].

Dans des situations d'insulinorésistance, l'expression des transporteurs GLUT 4 est diminuée dans les tissus adipeux, celle-ci reste normale dans le muscle [Kahn BB].

#### **4.4.3 Activité physique et sensibilité à l'insuline**

L'exercice musculaire régulier s'accompagne d'une augmentation de l'utilisation du glucose en réponse à l'insuline au repos [Mikines KJ]. Il a été démontré une augmentation de la captation du glucose en réponse à l'insuline, plusieurs heures après l'arrêt d'une simple séance d'exercice [Ivy JL et al] [Young DA et al]. Ce phénomène semble localisé aux seuls muscles mobilisés pendant l'exercice [Richter EA et al]. Durant la période post-exercice, l'augmentation du transport de glucose s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de glycogène induite par l'insuline favorisant la répletion des stocks de glycogène [Richter EA et al]. Le degré de la déplétion en glycogène suivant un exercice détermine en partie l'intensité et la durée de l'utilisation musculaire du glucose et donc l'insulinosensibilité pendant la période post-exercice [Price TB et al]. La sensibilité musculaire à l'insuline augmente en période post exercice. Dans

certaines études, la sensibilité à l'insuline a été estimée dans les 48 heures suivant le dernier exercice physique. Les études évaluant la sensibilité à l'insuline par la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique ont montré que l'effet bénéfique de l'exercice physique sur la sensibilité à l'insuline disparaît dans les sept à dix jours après la dernière session d'exercice [Burstein R et al] [King DS et al]. Il est donc difficile de distinguer l'effet propre de l'entraînement de l'effet de la dernière session d'exercice. L'équipe de G. Shulman a montré qu'un entraînement de six semaines à raison de quatre sessions par semaine de quarante cinq minutes (à 65 % des capacités aérobies maximales) augmente la sensibilité à l'insuline en doublant la capacité de synthèse de glycogène en réponse à l'insuline [Perseghin G et al].

Les mesures diététiques doivent être modulées en fonction de l'intensité et de la durée de l'effort musculaire [Jandrain B et al]. Chez les diabétiques de type 2 traités par régime seul, on doit appliquer les mêmes mesures diététiques que dans la population générale. Si l'exercice physique reste modéré, ce qui est souvent le cas, aucune recommandation diététique n'est à envisager. Chez les diabétiques de type 2 traités par sulfamides hypoglycémiantes ou par insuline, des mesures diététiques doivent être envisagées pour prévenir le risque d'hypoglycémie [Recommandation ALFEDIAM 1995]. Lorsque la durée est inférieure à une heure, il suffit de vérifier la glycémie au début et à la fin de l'effort physique. Si la glycémie est inférieure à la fourchette conseillée, un apport glucidique de 20 à 30 g est recommandé. Seules des suppléments glucidiques modérés au cours de la période d'effort physique (10 à 15 g de glucides), régulièrement espacés (toutes les heures), s'avèrent utiles. La suppression d'une prise de sulfamide hypoglycémiant dans les heures qui précèdent l'effort peut être utile [Recommandation ALFEDIAM 1995].

Il a été démontré chez les patients devenus insulino-dépendants, qu'un exercice modéré de plusieurs heures le matin à jeun pouvait être réalisé sans injection d'insuline tout en maintenant une glycémie proche de la normale [Berger M et al]. Par ailleurs, des patients traités par pompe sous cutanée d'insuline peuvent déconnecter leur pompe pendant la durée de l'activité musculaire même si celle-ci est prolongée [Sonnenberg GE et al]. Toutefois, il faut toujours conseiller au patient d'avoir trois sucres sur soi. L'ingestion de glucose pendant l'exercice musculaire modifie la contribution des substrats dans la fourniture d'énergie. Il est préférentiellement oxydé ce qui permet de réduire l'oxydation des glucides endogènes, de retarder la fatigue et d'augmenter les performances [Lefebvre PJ et al].

L'ingestion de glucides après un effort musculaire augmente les concentrations de glycogène et accélère le retour à une utilisation de glucose à des valeurs pré-exercice. A l'inverse, la restriction en glucides maintient la déplétion en glycogène et ralentit le retour à une utilisation musculaire de glucose à des niveaux de bases [Young JC et al] [Cartee GD et al].

#### **4.4.4 Activité physique et diabète**

L'exercice musculaire régulier diminue le risque de survenue de diabète de type 2 à l'âge adulte dans la population générale et chez les sujets à risques [Gautier JF et al] [Clark DO] [Knowler WC et al].

Certaines études contrôlées et randomisées, réalisées chez les patients porteurs d'un diabète de type 2 ont montré que l'entraînement physique à jeun ou en période post prandial entraînait une amélioration du contrôle glycémique évalué sur l'hémoglobine glyquée [Gautier JF et al] [Boule NG et al].

Aussi bien chez le sujet sain que chez les sujets intolérants au glucose ou diabétiques de type 2, l'activité physique régulière augmente la sensibilité à l'insuline [Gautier JF et al] [Clark DO] et le nombre de GLUT4 musculaire [Hughes VA et al] [Dela F et al]. Cependant, plusieurs paramètres doivent être pris en considération : l'ancienneté du diabète, les patients insulino-péniques ne sont pas répondeurs, contrairement aux patients qui présentent une hyperglycémie modérée ou qui sont au stade de l'intolérance aux hydrates de carbone [Rogers MA et al] et également l'intensité de l'entraînement.

A jeun, une session d'exercice musculaire d'endurance d'intensité modérée entraîne un effet hypoglycémiant chez le sujet sain; cet effet est encore plus marqué chez le patient diabétique de type 2, du fait d'une atténuation de la diminution des concentrations plasmatiques d'insuline habituellement observée au cours de l'effort musculaire [Koivisto VA et al]. Les efforts musculaires d'endurance d'intensité modérée sont associés à des effets favorables non seulement sur la glycémie postprandiale mais également sur l'insulinémie post-prandiale [Larsen JJ et al].

A jeun, une session d'exercice musculaire intermittent dans laquelle s'alterne intensité modérée et sub-maximale (tennis, jeux de ballon), entraîne une augmentation de la glycémie car elle induit une forte augmentation des hormones contre-régulatrices responsables d'un accroissement de la production hépatique de glucose [Kjaer M et al]. Larsen et al ont étudié chez des patients présentant un diabète de type 2 traités par régime seul, l'effet d'un exercice intermittent comprenant quatre périodes de quatre minutes (deux périodes à 50% VO<sub>2</sub>max en alternance avec deux périodes à 100% VO<sub>2</sub>max) réalisé 45 minutes après le petit déjeuner [Larsen JJ et al]. Les résultats montrent clairement une diminution des glycémies et des



insulinémies post-prandiales. Cela peut s'expliquer par l'inefficacité des hormones contre-régulatrices à augmenter la production hépatique de glucose compte tenu des concentrations plasmatiques d'insuline élevées induites par le repas [Larsen JJ et al]. La tolérance au glucose est améliorée, lorsque l'exercice est très intense [Holloszy JO et al].

Les effets de l'entraînement sur l'hémoglobine glyquée sont contradictoires. Il semble que les effets bénéfiques d'une activité physique régulière exclusivement d'endurance (aérobie) touchent essentiellement la sensibilité à l'insuline et les autres facteurs de risques cardiovasculaire [Lehmann R et al].

L'efficacité sur le contrôle glycémique serait due à chaque séance d'exercice ce qui souligne la nécessité de répéter les séances de façon rapprochée, au moins 3 fois par semaine. Les entraînements comprenant des efforts de résistance entraînent chez le sujet sain une augmentation de la capillarisation musculaire et des capacités de stockage [Eriksson JG], ce qui pourrait expliquer la supériorité des programmes d'entraînement faisant intervenir des efforts musculaires intermittents ou de résistance sur la diminution de l'hémoglobine glyquée [Mourier A et al] [Eriksson J et al]. Boulé et al ont rapporté les résultats d'une méta analyse comprenant 14 études (dont 11 randomisées) au cours desquelles, environ 250 diabétiques de type 2 ont été soumis à des programmes d'entraînement de plus de huit semaines. L'entraînement était associé à une diminution significative de l'hémoglobine glyquée de 0.66% [Boule NG et al].

Nous ne disposons actuellement pas d'étude prouvant que l'exercice physique régulier sans être associé à un régime restrictif entraîne une perte de poids à court terme [Gautier JF et al]. Cependant, l'entraînement physique modifie la répartition corporelle, à savoir augmente la

masse maigre et diminue la masse grasse. De plus, l'activité physique aurait un rôle sur les autres facteurs de risques cardiovasculaires.

#### **4.4.5 Activité physique et pression artérielle**

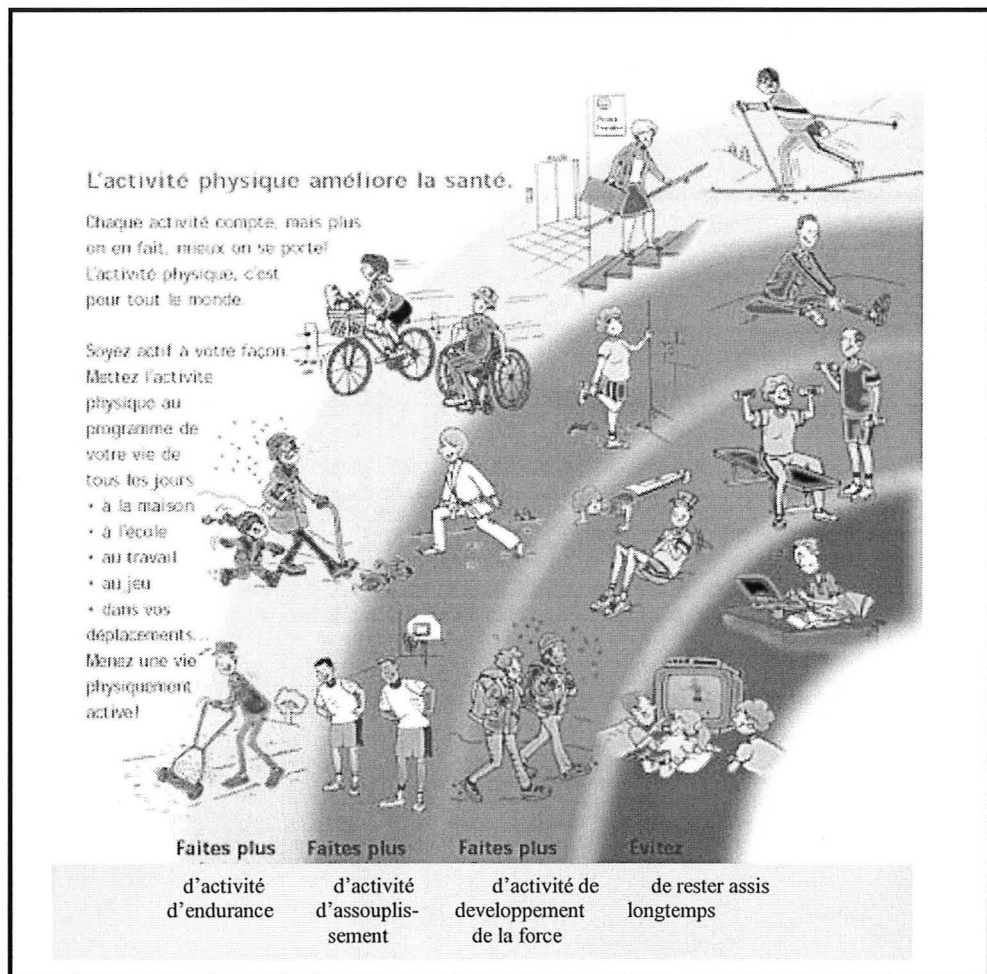
Chez les patients normotendus, il a été montré qu'un programme d'entraînement améliorerait la pression artérielle au repos [Lehmann R et al] et le profil tensionnel à l'effort [Krotkiewski M et al]. Nous ne disposons pas de données concernant des patients diabétiques de type 2 hypertendus. La plupart des études ont montré que l'activité physique modifiait le profil plasmatique des lipides dans un sens moins athérogène (diminution des triglycérides, augmentation du HDL cholestérol) et avait un effet antithrombotique. L'activité physique régulière améliore la condition physique comme l'atteste l'augmentation de la VO<sub>2</sub>max. Cette notion est importante puisque la VO<sub>2</sub>max qui est abaissée chez le patient diabétique de type 2 semble représenter un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [Lakka TA et al]. Enfin, l'entraînement permet de diminuer la graisse viscérale dont on connaît le rôle délétère dans la survenue des anomalies du syndrome pluri-métabolique [Lehmann R et al] [Mourier A et al].

#### **4.4.6 Conseils aux patients**

Des recommandations d'activité physique chez les patients diabétiques de type 2 ont été publiées récemment en France par l'ALFEDIAM [recommandation ALFEDIAM 1998]. Il faut rappeler au patient diabétique de type 2 qu'une activité physique surtout si elle est intense et sans entraînement préalable, risque d'induire ou d'aggraver : une insuffisance coronarienne latente, une hémorragie du vitrée ou décollement de rétine en cas de rétinopathie proliférante, une protéinurie, une plaie des pieds surtout s'il existe une neuropathie et/ou une artériopathie.

Une activité physique intense est donc contre-indiquée en cas : d'insuffisance coronarienne, d'HTA d'effort, de rétinopathie proliférante, et de macroprotéinurie. Le patient diabétique de type 2 doit effectuer une évaluation médicale préalable comprenant une épreuve cardiologique d'effort (avec prise de la PA), une consultation ophtalmique, une recherche de protéinurie et un examen soigneux des membres inférieurs et des pieds.

**Fig 24 : L'activité physique, quelques conseils**



Il faudra privilégier les exercices d'endurance : cyclisme, marche à pied, jogging, natation, golf, ski de fond, voile par opposition aux efforts de résistance comme l'haltérophilie, le lancer de poids ou la musculation qui sont des activités hyperglycémiantes pouvant avoir des

conséquences cardiovasculaires et orthopédiques néfastes. Les exercices intenses (efforts maximums de courte durée supérieurs à 80% VO<sub>2</sub>max, comme le sprint ou les courses à vélo contre la montre), peuvent se concevoir après réadaptation cardio-respiratoire à l'effort et s'ils sont associés à une activité d'endurance. La plupart des jeux de ballon impliquent habituellement des exercices intermittents constitués par des phases d'exercice intense (anaérobie) entrecoupés de courtes périodes de repos ou d'effort musculaire modéré, ont l'avantage d'être ludiques et d'augmenter la compliance à la pratique d'une activité physique régulière. Il est conseillé de commencer par une activité physique à faible intensité (40-50% VO<sub>2</sub>max) qui ne doit pas induire de point de côté ni de fatigue, et de courte durée (environ 15 min) puis sera progressivement croissante pour atteindre 70% de la puissance maximale aérobie.

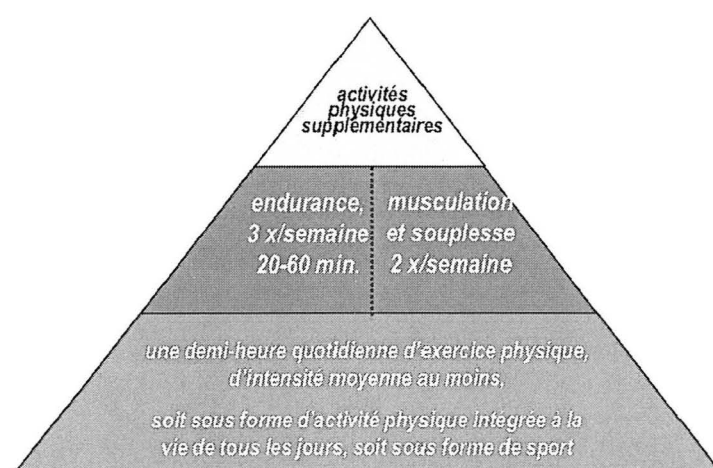
Concernant la durée de l'exercice, l'objectif est d'atteindre une durée supérieure à 30 min pour induire les effets métaboliques favorables. L'intensité et la durée de l'exercice seront progressivement augmentées toutes les 2 à 3 séances. Une période d'échauffement et de récupération active après l'exercice sera recommandée pendant 5 à 10 min pour diminuer les douleurs musculaires et ostéoarticulaires ainsi que le risque d'hypotension orthostatique en fin d'exercice, il s'agit par exemple de marcher pour les coureurs ou de pédaler contre une faible résistance pour les cyclistes. La fréquence minimale recommandée est de 3 séances d'exercice par semaine.

En réalité il est difficile de donner avec certitude une fréquence seuil. Cependant, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline induite par une session d'exercice disparaît dans les 30 heures qui suivent l'exercice. La phase de remise en condition physique est primordiale car

elle améliore la tolérance à l'effort. Elle est réalisée sur une période de 2 à 3 semaines à raison de 3 séances par semaine.

En pratique l'intensité de l'effort peut être évaluée à partir de la fréquence cardiaque maximale théorique (FMT). Ainsi, la FMT d'un homme de 55 ans est à 165/min. Pour un exercice à 50% des capacités, la fréquence cardiaque se situera entre 80 et 85/min. Il est donc important d'enseigner l'autodétermination de la fréquence cardiaque (prise du pouls), à moins que le patient se procure un " fréquence mètre " qui se porte comme une montre et qui indique la fréquence cardiaque instantanée. L'utilisation d'un cahier d'entraînement est conseillée pour noter la durée des séances, la fréquence cardiaque au cours de l'exercice, et éventuellement les résultats de l'autosurveillance glycémique avant et après exercice. Celle-ci peut-être proposée à double titre: d'une part elle démontre au patient les effets bénéfiques de l'activité musculaire sur la glycémie; d'autre part elle permet de vérifier l'adaptation des doses d'hypoglycémiant.

**Fig 25 : Fréquence de l'activité physique**



L'hygiène des pieds doit être parfaite et le chaussage adapté à l'activité physique pratiquée. Pour les patients atteints de complications diabétiques avancées, l'activité physique est possible

mais doit être bien orientée aussi bien sur le type que sur l'intensité. Il s'agit par exemple de favoriser la natation chez les patients qui présentent une arthropathie des pieds, les activités comme le jardinage, la pétanque, le bricolage sont à conseiller.

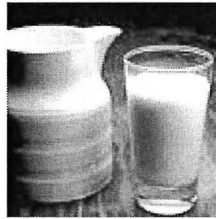
Parallèlement à la pratique sportive, les moyens simples de lutte contre la sédentarité doivent être encouragés, surtout chez les obèses: marcher est essentiel pour contrôler le poids, se déplacer à pied le plus souvent possible, utiliser le bus, descendre un arrêt avant la destination, utiliser les escaliers à la place de l'ascenseur ou des escaliers mécaniques, éviter de rester assis pendant des périodes prolongées.

La pratique d'une activité physique régulière doit trouver sa place au sein du projet thérapeutique chez le patient ayant un syndrome métabolique. Elle permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique au stade précoce de la maladie. Elle pourrait retarder l'apparition d'un diabète chez les sujets à risque. Dans tous les cas, une évaluation médicale préalable s'avère indispensable et permet la prescription d'un programme d'entraînement adapté au patient [Recommandation ALFEDIAM 1998].

**Fig 26 : Tableau récapitulatif : conseils hygiéniques (sport et tabac)**

	<b>CONSEILLE</b>	<b>DECONSEILLE</b>
<b>ACTIVITE PHYSIQUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ Marcher le plus souvent possible : (30 min au minimum/jour)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descendre du bus un arrêt avant</li> <li>• Utiliser les escaliers</li> <li>• Jardiner</li> <li>• Promener le chien</li> </ul> </li> <li>⚡ Pratiquer une activité physique plus intense, 30 min 3 fois / semaine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ Rester assis pendant une période prolongée.</li> <li>⚡ La sédentarité.</li> </ul>
<b>TABAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ Conseiller un sevrage</li> </ul>	

## 4.5 Autres pistes...



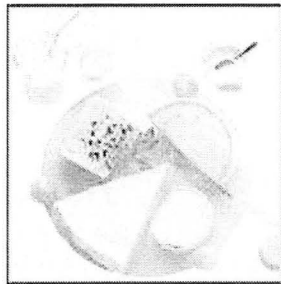
### 4.5.1 Les Laitages

Les données épidémiologiques récentes sur des populations américaines, canadiennes et européennes montrent que les laitages pourraient contribuer à lutter contre le syndrome métabolique.

Une étude prospective dirigée par l'équipe de F. Duengler et R. Maréchaux (Poitiers) avait pour objectif principal d'évaluer la prise de poids lors de l'instauration d'un traitement par insuline chez des diabétiques de type 2 en fonction de la consommation quotidienne de calcium. Pendant 5 mois, 21 patients (11 femmes et 10 hommes) ont été suivis : la prise de poids moyenne a été de  $2.8 \pm 5.2$  kg avec une augmentation du tour de taille de  $4 \pm 6$  cm. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre la variation de poids et la consommation alimentaire de calcium, qu'elle soit d'origine minérale ou laitière, cependant ils ont constaté, une relation inverse entre la variation du tour de taille et la consommation de calcium d'origine laitière. Le calcium pourrait donc avoir un rôle sur la répartition de la masse grasse. L'absence de relation entre la variation de poids et la consommation de calcium est probablement liée à un manque de l'étude en raison du faible nombre de patients.

D'après l'étude CARDIA, le syndrome métabolique est moins fréquent chez les consommateurs de laitages. Il a été démontré, après ajustement des apports énergétiques et calciques, une relation inverse entre la consommation de produits laitiers et l'insulinorésistance [Pereira MA et al]. Les laitages sont associés à un moindre risque de maladies ischémiques du cœur et du cerveau d'après une dizaine d'études prospectives [Elwood PC et al].

L'étude française DESIR évalue les liens entre la densité nutritionnelle en calcium (rapport entre la consommation en calcium et les apports énergétiques, alcool exclu) et les éléments du syndrome métabolique à l'aide de modèles de régression linéaire multiple. Après ajustement de différents paramètres (l'âge, l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool), la moyenne de la pression artérielle systolique, diastolique et l'insulinémie étaient significativement plus basse, le taux de HDL cholestérol était plus haut, chez les femmes qui se situaient dans le quartile supérieur de consommation de calcium, comparativement à celles qui se trouvaient dans le quartile inférieur. Dans l'étude DESIR, le risque de syndrome métabolique est réduit de 40% chez les hommes consommant au moins une portion journalière de produits laitiers [Mennen LI et al].



Une relation inverse entre la consommation de produits laitiers et la prévalence du syndrome métabolique a également été décrite dans la cohorte MONICA-France [Bongard V et al]. Cette même relation inverse a été décrite entre les lipoprotéines athérogènes circulantes et les acides gras du lait et suggère que le lait aurait des effets bénéfiques dans le domaine cardio-vasculaire.

Ces données conduisent à relativiser le rôle athérogène des acides gras saturés du lait dont certains (stéarique, palmitique, myristique), sont en partie convertis par désaturation en acides gras monoinsaturés [Legrand Ph]. L'acide myristique à dose nutritionnelle améliore le profil lipidique et le rapport LDL/HDL chez l'homme [Tholstrup T et al] [Dabadie H et al].



Par ailleurs, chez les obèses, la consommation quotidienne de 2 à 3 parts de laitage par jour faciliterait la perte de poids lors d'un régime hypocalorique et diminuerait la masse grasse [Zemel MB et al]. Cet effet a été imputé à une action indirecte du calcium sur la lipolyse mais le calcium d'origine laitière s'avère plus efficace qu'une supplémentation calcique [Zemel MB].

D'après le professeur Jean-Louis Schlienger, les gros consommateurs de produits laitiers (plus de cinq par jour) ont un risque de syndrome métabolique diminué de 72% par rapport aux petits consommateurs (moins de deux produits laitiers).

Le calcium est aujourd'hui, également reconnu pour ses effets sur la pression sanguine artérielle. L'étude DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) a montré sur la base d'un essai contrôlé et randomisé qu'un régime alimentaire comprenant 2 produits laitiers allégés par jour améliore les chiffres de pression artérielle de sujets hypertendus et normotendus [Appel LJ et al]. Dans cet essai, au terme de huit semaines d'intervention, le régime enrichi en fruits, légumes et produits laitiers allégés et pauvre en graisses saturées et cholestérol, engendrait une réduction moyenne de 5,5 mmHg de pression systolique et 3,0 mmHg de pression diastolique par rapport au régime de référence à teneur équivalente en sodium. Comparativement au régime exclusivement enrichi en fruits et légumes, l'adjonction de produits laitiers allégés (environ 800 mg/jour de calcium) permettait une réduction supplémentaire significative de 2,7 et 1,9 mmHg pour la systolique et la diastolique, respectivement.

Ces résultats apparaissent concordants avec les données issues d'études d'observation, données résumées dans une méta-analyse estimant que pour 100 mg de calcium alimentaire ingéré, il existe une réduction attendue de 0,39 mmHg pour la pression systolique et 0,35 mmHg pour la diastolique [Birkett NJ].

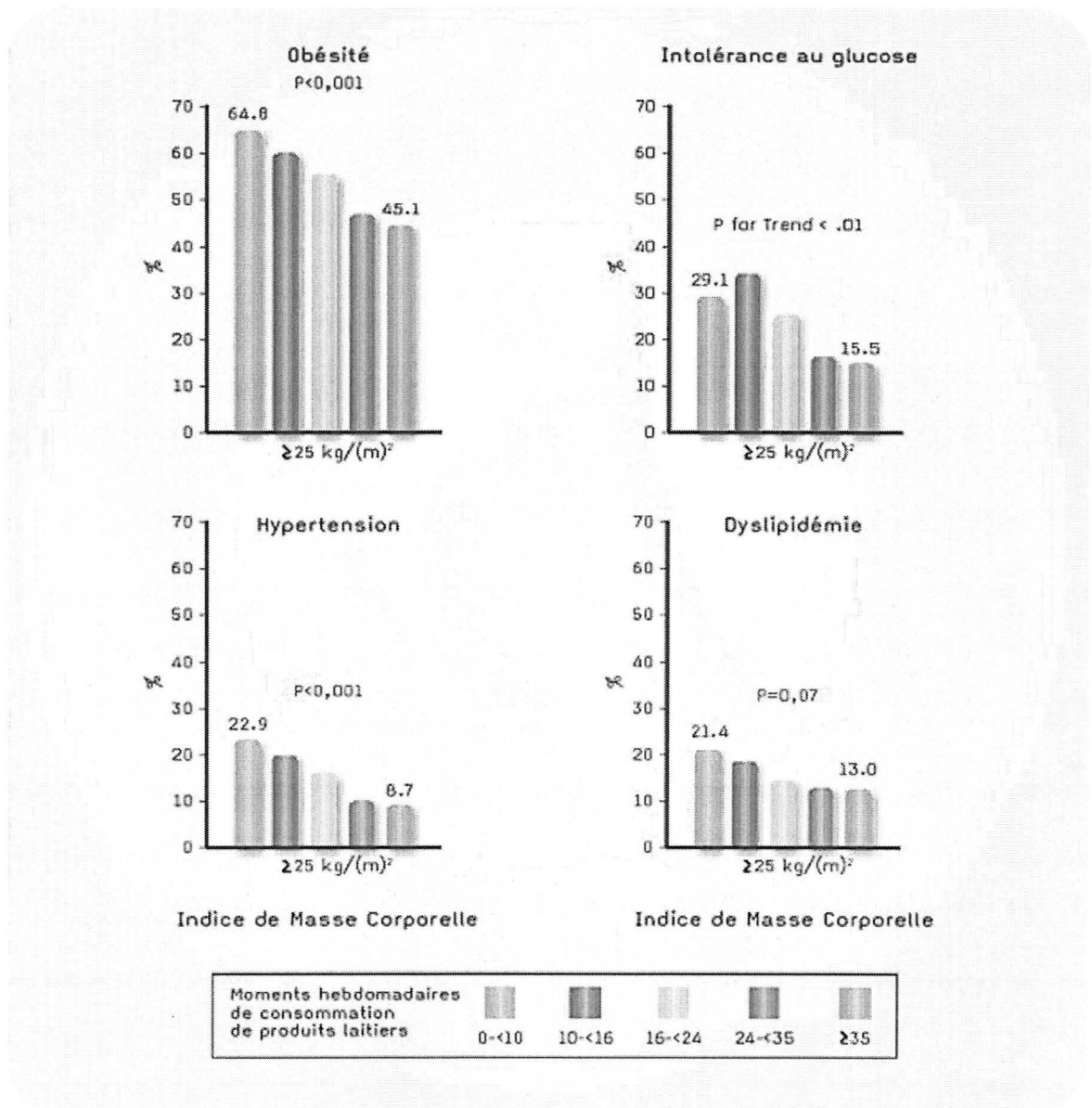
Récemment, à partir de l'analyse des données d'un recueil alimentaire sur trois jours en population française, le calcium n'est possiblement pas le seul composant des produits laitiers pouvant être actif sur la pression artérielle [Ruidavets JB et al]. Après prise en compte de facteurs de confusions multiples, le calcium est associé significativement à la variabilité de la pression dans l'échantillon, que lorsqu'il s'accompagnait d'une consommation élevée en produits laitiers. Plusieurs auteurs ont évoqué le rôle de protéines actives sur le système rénine-angiotensine. Le calcium pourrait par ailleurs présenter une meilleure biodisponibilité lorsqu'il est ingéré au sein de produits laitiers.

Les arguments en faveur de l'effet bénéfique du calcium sur la pression artérielle tendent à s'accumuler. L'effet du calcium sur l'hypertension artérielle est en partie expliqué par un effet de chasse du sodium par le calcium, un effet particulièrement sensible chez les sujets répondeurs, c'est à dire en cas d'apports insuffisants en calcium.

Cependant, les mécanismes impliqués méritent d'être clairement élucidés et le rôle des composants non calciques des produits laitiers doit être précisé.

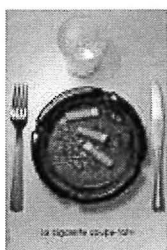
Ces données sont en faveur d'un rôle spécifique et favorable du lait dans la gestion du syndrome métabolique par un effet protecteur sur chacun de ses composants, à côté d'une formule alimentaire proche du régime méditerranéen, en parfait accord avec les recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS).

**Fig 27 : Les bénéfices de la consommation de produits laitiers**



Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer les effets du calcium. Des modèles in vitro suggèrent que la vitamine D3 favoriserait l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire qui à son tour déclencherait une stimulation de la lipogénèse et une réduction de la lipolyse.

D'autres hypothèses sont également possibles, notamment celle selon laquelle le calcium peut former avec les lipides des savons qui ne seraient pas absorbés, limitant ainsi l'absorption des graisses dont on sait qu'elles jouent un rôle majeur dans la prise de poids et l'insulinorésistance. Cet effet sur l'absorption des graisses a été clairement observé dans une étude randomisée en double aveugle où les sujets recevaient du chocolat enrichi ou non en calcium [Shahkhalili Y]. Le bénéfice de l'apport de calcium a été mesuré par une diminution significative du LDL cholestérol, des TG et de la densité énergétique du chocolat enrichi.



#### 4.5.2 Le sevrage tabagique

Le tabagisme et le diabète interagissent en tant que facteurs de risque du développement du syndrome métabolique. La *UK Prospective Diabetes Study* a clairement montré que, chez les personnes atteintes de diabète de type 2, le tabagisme était un facteur de risque important et indépendant de la maladie cardiaque, de l'accident vasculaire cérébral et de la maladie vasculaire périphérique [Turner RC]. Une analyse de la *UK Nurses' Health Study* a démontré une relation dose-effet entre le tabagisme et la mortalité. [Al-Delaimy WK]. Le risque de décès de causes diverses et de maladie cardiaque est clairement lié au tabagisme.

Pour établir que le tabagisme conduit au développement du diabète, plusieurs conditions doivent être remplies, notamment : la démonstration de la relation dose-réaction (c'est-à-dire que plus la personne fume, plus le risque de développer un diabète est grand), un mécanisme biologique plausible mettant en relation le tabagisme et le diabète, des preuves que d'autres

explications possibles ont été écartées, des preuves qu'arrêter de fumer réduit le risque de développer le diabète.

Au cours des 15 dernières années, les données scientifiques se sont accumulées suggérant un lien entre le tabagisme et le risque de développer un diabète de type 2, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Ces études étaient généralement vastes, de cohorte, basées sur la population. Will et son équipe ont analysé les données collectées dans le cadre de la *Cancer Prevention Study I*, une étude de cohorte réalisée entre 1959 et 1972, impliquant 275 190 hommes et 434 637 femmes [Will JC et al]. Ces chercheurs ont découvert que, les fumeurs affichaient un risque accru de diabète de type 2 par rapport aux non-fumeurs, à raison de : moins de 20 cigarettes par jour : 5 % chez les hommes et 0 % chez les femmes, de 20 à 40 cigarettes par jour : 19 % chez les hommes et 21 % chez les femmes, de plus de 40 cigarettes par jour : 45 % chez les hommes et 74 % chez les femmes.

De la même façon, dans la *Physicians Health Study*, des fumeurs de moins de 20 cigarettes par jour et de plus de 20 cigarettes par jour avaient un risque accru de diabète de 50 % et 70 % respectivement par rapport aux non-fumeurs. Des résultats pratiquement identiques chez les hommes ont été présentés dans le cadre des études *Zutphen Study*, *Health Professionals' Follow-up Study* et *British Regional Heart Study*, et chez les femmes dans l'étude *Nurses Health Study*. D'autres associations solides entre le tabagisme et le risque de développer un diabète de type 2 ont également été signalées parmi les populations chinoises et japonaises.

Plusieurs études de cohorte antérieures n'avaient montré aucun lien entre le tabagisme et le risque de diabète. Toutefois, la plupart de ces études avaient été réalisées à petite échelle et n'avaient pas pour objectif principal de détecter le risque de diabète dû au tabagisme. Un bon

nombre d'entre elles avaient des définitions vagues du tabagisme et n'avaient pas évalué de façon adéquate la fréquence et l'intensité de la dépendance tabagique. Aussi, dans certaines de ces études, le diagnostic de diabète n'était établi que par la personne elle-même dans un questionnaire.

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont démontré que la cigarette pouvait réduire considérablement la sensibilité à l'insuline, aussi bien chez les personnes atteintes ou non de diabète de type 2 [Nilsson PM]. Par rapport aux non fumeurs, des données cohérentes indiquent que les fumeurs chroniques sont moins sensibles à l'insuline [Eliasson B].

Il a été suggéré que l'augmentation de l'insensibilité à l'insuline observée chez les fumeurs était provoquée par la nicotine et les autres substances chimiques présentes dans la fumée de cigarette. Certaines études ont montré que chez les personnes atteintes de diabète de type 2, la prise de nicotine réduisait considérablement la sensibilité à l'insuline. Cette dernière était également réduite chez les personnes qui utilisent des chewing-gums à la nicotine pendant de longues périodes. Cette observation laisse entendre que, de tous les composants de la fumée de cigarette, la nicotine est le principal responsable du développement du syndrome métabolique, notamment des troubles de la sensibilité à l'insuline. Par conséquent, lorsqu'une personne arrête de fumer, les thérapies de substitution de la nicotine doivent être utilisées avec modération.

En petites concentrations, la nicotine stimule l'activité des récepteurs à l'acétylcholine nicotinique, provoquant entre autre une hausse des taux d'hormones connues sous le nom de catécholamines, qui incluent la noradrénaline et l'adrénaline. La diffusion de l'adrénaline provoque une augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle et une accélération de la respiration, ainsi qu'une hausse des taux de glycémie. Des études ont montré que, au niveau

cellulaire, les catécholamines altéreraient les mécanismes liés à la production de l'insuline ainsi que l'activité et la synthèse des protéines qui transportent le glucose vers les cellules. Il est donc possible que la nicotine, via ces mécanismes du cerveau et des récepteurs des tissus encore mal compris ainsi que via d'autres mécanismes, altère à la fois la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline [Mitchell BD et al] [Turner RC et al]. Il est intéressant de noter qu'une étude a récemment montré que la nicotine administrée par voie intraveineuse chez des diabétiques de type 2 non-fumeurs provoquait une réduction importante (environ 30 %) de la sensibilité à l'insuline.

Plusieurs autres raisons contribuent à expliquer l'insensibilité à l'insuline des fumeurs [Eliasson B]. Le tabagisme et l'ingestion de nicotine augmentent les taux d'hormones, telles que les catécholamines, le glucagon, l'hormone de croissance, et le cortisol, altérant l'action de l'insuline.

Le tabagisme peut également provoquer des altérations des vaisseaux sanguins. La réduction du flux sanguin dans le tissu musculaire perturbe la sensibilité à l'insuline. Il a également été signalé que le tabagisme provoquait une inflammation des parois des vaisseaux sanguins, ainsi qu'un stress oxydatif. Ce dernier, en plus d'accroître le risque de maladie cardiovasculaire, peut altérer la tolérance au glucose [Eliasson B].

La prise de nicotine provoque également une augmentation de la décomposition des graisses (lipolyse) et des taux d'acides gras libres dans le sang. La nicotine fait cela en partie en activant les mécanismes liés à l'adrénaline dans le cerveau et en activant directement un récepteur à la surface des cellules lipolytiques, situées dans le tissu adipeux. Ces acides gras, dérivés des lipides, sont en compétition avec le glucose en tant que source d'énergie des muscles. Cette

augmentation chronique des taux d'acides gras a un impact négatif sur la sensibilité à l'insuline et sur la sécrétion d'insuline via les effets sur le foie, le pancréas et les muscles. Il a également été suggéré que le tabagisme chronique pouvait avoir un impact direct sur la répartition de la graisse corporelle. En effet, plusieurs études montrent que les fumeurs chroniques souffrent d'un dysfonctionnement de la zone du cerveau (l'hypothalamus) associé au gain de poids et à l'obésité. Ce phénomène joue un rôle important dans la détermination de l'accumulation des graisses autour des organes abdominaux, exposant alors le fumeur à un risque accru de développer une insensibilité à l'insuline et une altération de la tolérance au glucose. D'autres mécanismes, qui peuvent également contribuer à la tolérance abaissée au glucose, incluent les effets toxiques directs de la nicotine, du monoxyde de carbone ou d'autres composants chimiques du tabac sur les cellules sécrétrices d'insuline du pancréas [Eliasson B].

Le lien étroit entre le tabagisme et l'insensibilité à l'insuline peut expliquer la plus grande prévalence de différents aspects du syndrome métabolique chez les fumeurs [Eliasson B]. Les fumeurs ont, en moyenne, des taux élevés de triglycérides dans le sang et des taux réduits de cholestérol HDL. Par rapport à ceux qui ne fument pas, les fumeurs présentent généralement un plus grand pourcentage d'obésité centrale, avec une graisse abdominale plus importante.

Des études ont également montré que, bien que les risques restaient élevés pendant plusieurs années après avoir arrêté de fumer et dépendaient fortement de la durée du tabagisme, le fait d'arrêter de fumer réduisait le risque de décès chez les personnes atteintes de diabète [Chaturvedi N et al]. Après ajustement des variables, notamment des facteurs nutritionnels, chez les personnes non atteintes de diabète, une relation dose-réaction a été démontrée entre les taux d'hémoglobine glyquée et le nombre de cigarettes fumées par jour. Il est intéressant de noter



que les taux de HbA1c chez les hommes sont inversement liés au temps écoulé depuis l'arrêt du tabac. Il a également été démontré qu'une dose plus forte d'insuline était nécessaire pour atteindre un contrôle métabolique équivalent chez les personnes atteintes de diabète qui fument par rapport à celles qui ne fument pas. Le tabagisme semble donc avoir des effets néfastes sur la glycémie.

Lorsque les individus arrêtent de fumer, leur sensibilité à l'insuline ainsi que tous les composants du syndrome métabolique s'améliorent. L'insensibilité à l'insuline peut être normalisée quelques semaines ou quelques mois après avoir arrêté de fumer [Eliasson B]. Seules deux études de cohorte ont étudié de façon appropriée l'effet du sevrage tabagique. L'équipe de Will JC ont indiqué qu'arrêter de fumer pendant 10 ans chez les hommes et cinq ans chez les femmes pouvait ramener le risque de diabète au niveau de celui des non-fumeurs. [Will JC et al]. Wannamethee et son équipe ont mis en évidence que l'avantage lié à l'arrêt du tabagisme chez les hommes d'âge moyen était visible après cinq ans de sevrage et que le risque de diabète était ramené au niveau de celui des non-fumeurs après 20 ans [Wannamethee SG et al]. Par conséquent, pour minimiser le risque de développer le diabète, il est conseillé à tous les fumeurs d'arrêter de fumer dès que possible ou de diminuer la consommation de tabac car, plus le nombre de cigarettes fumées est réduit, plus le risque le diabète est faible.

Dans le cadre de la prise en charge du diabète, arrêter de fumer est d'une importance capitale pour faciliter un contrôle glycémique efficace et limiter le développement des complications du diabète. Une éducation du patient diabétique de type 2 à la prise en charge de sa maladie est recommandée car elle améliore l'observance, favorise la réduction pondérale et est associée à un meilleur contrôle glycémique [Recommandation ANAES 2000].

## **5 Prise en charge pharmacologique**

Chez les personnes où le changement du style de vie s'avère insuffisant et que les conséquences métaboliques; pathologies cardiovasculaires et diabète sont élevés, une thérapeutique pharmacologique doit être envisagée. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement spécifique ayant un impact sur les mécanismes fondamentaux du syndrome métabolique et donc sur tous les facteurs de risques. Même si les chercheurs se questionnent encore sur la pertinence de traiter le syndrome métabolique comme un tout, plutôt que de réduire les facteurs individuels un à un grâce à des traitements classiques (antihypertenseurs, hypocholestérolémiants...) l'objectif principal à atteindre reste aujourd'hui la diminution du risque de souffrir d'un trouble plus grave [Reaven et al].

Certains médicaments classiques se sont révélés efficaces pour prévenir les complications liées au syndrome métabolique au cours d'études de grandes envergures. Par exemple les hypoglycémifiants utilisés pour traiter le diabète de type 2 peuvent aider à lutter contre l'insulino-résistance chez les personnes atteintes de syndrome métabolique. Les traitements de l'obésité liée au syndrome avec des médicaments pour couper l'appétit (sibutramine) ou pour inhiber l'absorption de gras (orlistat) s'avèrent également intéressants. Le traitement de l'hypertension ou de l'hypercholestérolémie, ainsi que l'utilisation de l'aspirine, font eux aussi partie des stratégies pour prévenir les maladies cardiovasculaires.

Pour le moment, l'absence de médicament ciblant exclusivement le syndrome métabolique, demande au médecin de traiter ces patients en agissant sur les différents composants

individuellement, ainsi chacun réduira l'impact global sur le risque cardiovasculaire et de diabète de type 2 [IDF].

## **5.1 Prise en charge individuelle des facteurs de risques**

Les objectifs à atteindre et les thérapeutiques recommandés par l'IDF sont les suivants :

### **5.1.1 Les dyslipidémies**

La thérapeutique mise en place devra abaisser le taux de triglycérides (ApoB et cholestérol non HDL) et de LDLc et élever les niveaux de HDLc. Pour atteindre ces objectifs l'utilisation des fibrates (agonistes des alphas de PPAR) d'une part et des statines d'autre part s'avèrent intéressantes. Les premiers améliorent tous les composants de la dyslipidémie et sembleraient réduire les risques de maladies cardiovasculaires chez les sujets atteints de syndrome métabolique. En effet, on observe un effet hypocholestérolémiant modéré et un effet hypotriglycéridémiant dus à la réduction de la synthèse hépatique des VLDL et du cholestérol par inhibition de 50% de l'activité de l'hydroxy-méthyl-glutarylcoenzyme A réductase (HMG-CoA réductase). En terme de chiffre, la réduction du cholestérol total et du LDLc est estimée entre 10 et 25%, celle de l'ApoB à 10% et celle des TG à 45%, l'élévation du HDLc est de 15 à 25% et de 25% pour l'Apo A1 [VIDAL - Doroz]. Le VA-HIT (the Veterans Affairs High-Density lipoprotein Intervention Trial) a montré que l'utilisation de fibrates chez des patients à haut taux de HDLc réduisait de manière significative le risque de survenue des troubles coronariens [Robins SJ et al].

Les statines offrent quand à elles un effet hypocholestérolémiant puissant et supérieur par rapport aux fibrates car elles inhibent de façon compétitive l'HMG CoA réductase. Après une

utilisation de 4 à 6 semaines, on relèvera une réduction du cholestérol total de 30%, du LDLc de 20 à 40%, de l'Apo B de 30%, des triglycérides de 10% et une élévation cependant faible du HDLc (< 10%) [VIDAL – doroz]. Les statines ont une efficacité supérieure à celle des fibrates dans les hypercholestérolémies pures. Plusieurs études cliniques ont confirmé leurs avantages en thérapeutique [Heart Protection Study collaborative Group] [Goldberg RB et al].

Selon les recommandations de l'HAS (haute autorité de santé), l'objectif de LDL-cholesterol inférieur à 1,9 g/l est réservé au patient diabétique de type 2 depuis moins de 5 ans, sans facteur de risque additionnel et dépourvu de microangiopathie. L'objectif sera de 1,6 g/l chez les diabétiques présentant au plus un facteur de risque additionnel. Pour les patients rentrant dans la définition du syndrome métabolique, c'est-à-dire chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète, le contrôle lipidique devra révéler une valeur de LDLc inférieure à 1.3 g/l. Cet objectif sera abaissé à 1g/l chez les patients diabétiques en prévention secondaire (antécédents de maladie coronaire ou vasculaire avérée) ou à risque équivalent (patients ayant une atteinte rénale, patients ayant un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire, patients ayant un risque supérieur à 20% de faire un évènement coronarien dans les 10 ans : risque calculé à partir d'une équation de risque) [recommandation HAS 2006].

### **5.1.2 l'Hypertension artérielle**

Un traitement devra être mis en place, suite à un diagnostic révélant des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé [recommandation HAS 2005] et du comité américains JNC (joint National committee) pour la prévention, la détection, l'évaluation et le traitement des hypertensions [Chobanian AV et al].

Pour les patients présentant un diabète associé, la thérapeutique sera mise en place dès un dépassement de la limite 130/80 mmHg (à adapter suivant les patients, le risque d'hypotension orthostatique chez les personnes âgées, chez les personnes atteintes de neuropathie cardiaque autonome et suivant les traitements associés). En première intention les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) seront instaurés chez les patients présentant un diabète associé. Selon certaines études, ces drogues présentent un avantage pour ce type de patients, à savoir un effet néphroprotecteur (diminution du débit de filtration glomérulaire), à partir du stade de microalbuminurie [recommandation HAS 2005].

Pour ce qui concerne les autres patients atteints de syndrome métabolique avec une hypertension aucune molécule pharmacologique ne s'est révélée préférable ou recommandée, par conséquent le médecin sera libre de choisir le traitement adapté dans l'arsenal thérapeutique antihypertenseur (bêtabloquant, diurétique thiazidique, IEC, ARA II, inhibiteur calcique). Les mesures hygiéno-diététiques seront bien entendu associées à la thérapeutique qui après un échec d'une monothérapie pourra devenir bithérapie puis trithérapie [recommandation HAS 2006].

### **5.1.3 L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline**

De nombreuses drogues existent pour diminuer la résistance à l'insuline et retarder l'apparition du diabète de type 2 et donc le risque cardiovasculaire quand un syndrome métabolique est présent. Le programme de prévention du diabète (DPP : Diabetes Prevention Program) a montré que la thérapie par metformine chez les patients présentant un prédiabète empêche ou retarde le développement du diabète. Récemment une étude utilisant les thiazolidinediones en thérapeutique pour des patients ayant une intolérance au glucose a montré son efficacité et son intérêt. Cependant aucune étude n'a encore montré l'efficacité des

thiazolidinediones en terme de diminution du risque cardiovasculaire et d'apparition du diabète de type 2 chez les patients souffrant de syndrome métabolique [Knowler WC et al], [Buchanan TA et al], [Durbin RJ]. L'acarbose et l'orlistat peuvent être employés pour retarder le développement du diabète de type 2 [Chiasson et al], [Torgerson et al].

Pour finir, en ce qui concerne la prévention du risque thrombotique, nous pouvons noter que l'utilisation d'aspirine à faible dose (75 à 150 mg) est recommandée chez les diabétiques ayant un risque cardiovasculaire associé, donc chez les sujets répondant à la définition du syndrome métabolique.

## **5.2 Prise en charge de l'insulinorésistance**

L'insulinorésistance et le diabète de type 2 ont une place centrale dans le syndrome métabolique par conséquent, nous étudierons dans la suite de ce travail, essentiellement leur prise en charge. Cette thérapeutique se divise en deux grandes étapes selon les recommandations de l'ANAES publiées en 2000. La première, non pharmacologique consiste à donner des conseils individualisés aux patients sur la diététique et l'activité physique comme nous l'avons déjà traité précédemment. La deuxième étape fait intervenir les traitements hypoglycémifiants oraux quand l'HbA1c sous régime seul reste supérieur à 6.5% sur deux contrôles successifs effectués à 3-4 mois d'intervalle [recommandation ANAES 2000].

### **5.2.1 Stratégie de la prise en charge**

L'initiation d'un traitement doit être une monothérapie orale, le choix de la classe thérapeutique prescrite repose principalement sur la présence ou non d'une obésité chez le patient à traiter. La metformine sera à préférer chez les patients en surpoids (IMC > 28) et à

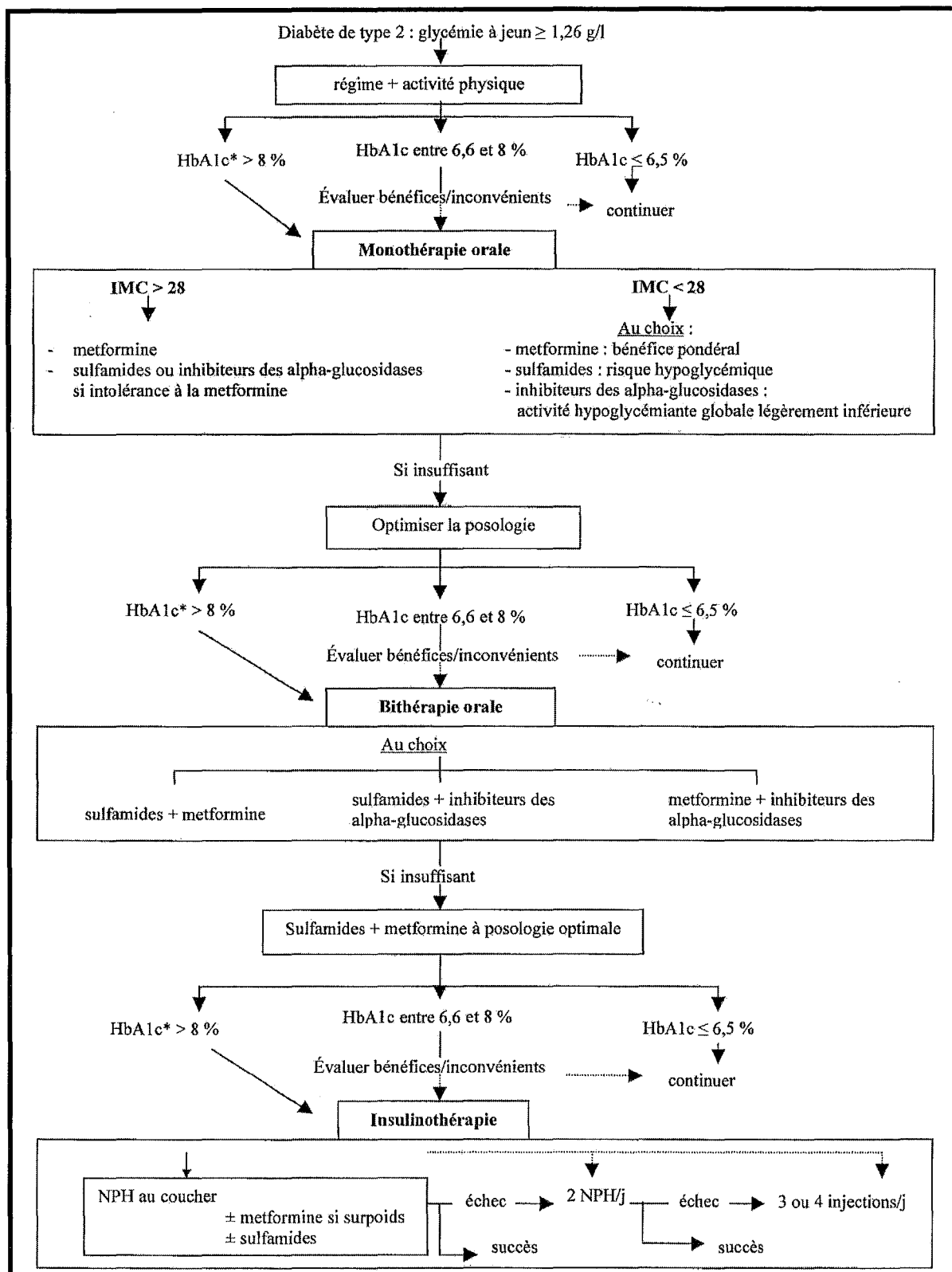
fonction rénale peu ou pas perturbée. Chez les patients sans surcharge pondérale, on prescrira de préférence les sulfonyles. Chez les patients ayant un mode de vie très variable et des habitudes alimentaires irrégulières, les glinides ou les sulfonyles à courte durée d'action peuvent être utiles [Institut national d'assurance maladie-invalidité].

En cas d'échec primaire ou secondaire de la monothérapie orale initiale, il est recommandé de mettre en place une bithérapie. On parlera d'échec de la monothérapie lorsque, malgré l'augmentation de la posologie jusqu'à la dose maximale de l'AMM (sous réserve de tolérance), l'HbA1c ne correspond pas aux objectifs. Si les résultats de l'HbA1c sont supérieurs à 6.5% sur deux contrôles successifs effectués à 3-4 mois d'intervalle il est conseillé d'instaurer la bithérapie et s'ils sont supérieurs ou égaux à 8% sous monothérapie il est recommandé d'instaurer la bithérapie. Le remplacement d'une monothérapie jugée inefficace par une autre monothérapie est conseillé dans deux cas distincts. Le premier est le remplacement de la metformine par un sulfamide ou inversement si des effets secondaires apparaissent empêchant ainsi d'atteindre la posologie maximale. Le second est lors de l'échec en monothérapie d'un inhibiteur des alphas-glucosidases, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant ou de la metformine en monothérapie avant de s'orienter vers la bithérapie. Dans la pratique clinique, l'association sulfonyle-metformine est la combinaison la plus courante et, en ce qui concerne la régulation glycémique, la plus efficace [Institut national d'assurance maladie-invalidité].

La place éventuelle d'une trithérapie n'a pas encore été évaluée mais peut être envisagée en cas d'échec de la bithérapie.

La dernière étape dans l'escalade thérapeutique est l'instauration d'une insulino-thérapie.

Fig 28 : Arbre décisionnel : prise en charge des diabétiques de type 2 (ANAES)





### 7-2-2 Les antidiabétiques oraux

Après échec ou insuffisance des mesures hygiéno-diététiques, un traitement pharmacologique est entrepris avec un ou plusieurs médicaments possédant des mécanismes d'action complémentaire [recommandation HAS 2006]. Toutes les classes d'antidiabétiques oraux ont prouvé être supérieurs au placebo, quant à leur effet sur le contrôle de la glycémie (HbA1c) [Institut national d'assurance maladie-invalidité].

On peut approximativement classer les molécules en trois catégories, la première correspond aux insulinosensibilisateurs avec les biguanides et les glitazones, la seconde correspond aux insulinosécréteurs avec les sulfamides hypoglycémifiants et les glinides. La dernière est un peu particulière car elle permet de singulariser les inhibiteurs des alphas glucosidases et leurs mécanismes d'action [recommandations ANAES 1999]. L'utilisation des antidiabétiques oraux chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et en particulier dans le contexte du syndrome métabolique semble être favorable, mais soulignons encore une fois qu'elle ne supprime pas la nécessité d'une intervention multifactorielle.

Suivant plusieurs études randomisées, seuls la metformine, les glitazones et l'acarbose sont efficaces dans la prévention du diabète de type 2 et la prise en charge du syndrome métabolique [IDF]. Plus particulièrement, la metformine est la molécule la plus intéressante, elle l'emporte sur l'acarbose en raison des effets moins prononcés qu'elle provoque et de son haut niveau de preuve démontrée dans de nombreuses études. Par conséquent nous développerons ici, uniquement les insulinosensibilisateurs et les IGA [Institut national d'assurance maladie-invalidité].

#### 5.2.1.1 Les biguanides

La seule molécule représentant cette classe pharmacologique est la metformine (dimethylbiguanide) connue sous le nom de spécialité Glucophage et Stagid. Elle est utilisée depuis 1957 comme anti-diabétique.

Les biguanides n'ont aucune action sur la sécrétion d'insuline, cependant ces dérivés à radical guanidine ont un mécanisme d'action nécessitant la présence d'insuline endogène ou exogène. Leur action hypoglycémiante se définit essentiellement par la diminution de la production hépatique de glucose, en réduisant la néoglucogénèse et la glucogénolyse. Dans une moindre mesure elle augmente la sensibilité, c'est-à-dire l'utilisation périphérique du glucose par les tissus cibles (muscles, tissus adipeux), améliore le métabolisme lipidique et diminue la synthèse de l'inhibiteur de la fibrinolyse. Après sept jours de traitement, il atteint son effet maximal et permet une réduction de l'HbA1c de 1 à 2%.

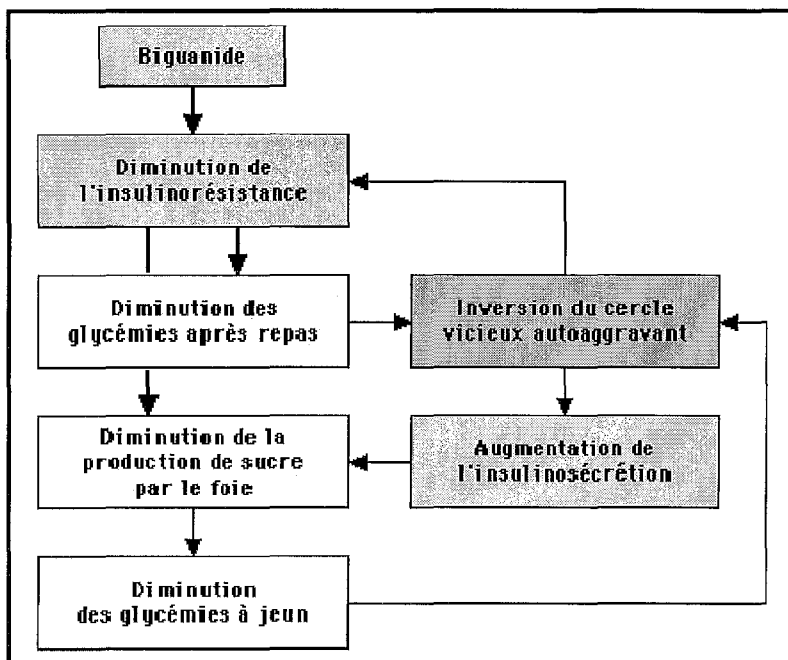
L'absorption intestinale de la metformine est incomplète, seuls 70 à 80% sont ingérés, cette dose se distribue rapidement dans son espace de diffusion et s'accumule dans le tube digestif, les glandes salivaires et le rein. Cette drogue ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée, il existe donc un risque d'accumulation et d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale [recommandations ANAES 1999] [VIDAL].

L'absence de stimulation de la sécrétion d'insuline de la metformine présente l'avantage de ne pas engendrer de risque d'hypoglycémie direct. Le risque d'acidose lactique est la complication la plus grave de ce type de traitement ; il est estimé à 9,7/100 000 patients année [Strang M et al], sans doute surévaluer ce risque impose toutefois le respect des contre-indications avec essentiellement l'insuffisance rénale même modérée, l'insuffisance hépatique,

l'injection de produits de contrastes iodés et toutes les situations de décompensations aiguës comme l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque. Les autres effets indésirables à attendre sont les troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, goût métallique dans la bouche douleurs abdominales voire vomissements et/ou diarrhée qui apparaissent chez 5 à 20% des patients. Afin de palier à ces troubles, la prise de metformine est conseillée au cours ou en fin de repas avec une augmentation très progressive des posologies. Toutefois si les troubles persistent le traitement doit être interrompu [Charbonnel B et al].

L'étude UKPDS a montré que la metformine prescrite chez un petit sous-groupe de sujets ayant une surcharge pondérale réduisait la mortalité liée au diabète de 42%, la mortalité toutes causes confondues de 36%, et la survenue d'évènements liés au diabète de 32% [UK Prospective Diabetes Study]. D'autre part la metformine sera privilégiée chez les patients ayant une surcharge pondérale, car il présente un léger effet anorexigène.

**Fig 29 : Mécanisme d'action des biguanides**



Comparé au régime sans prise de médicament, le traitement par metformine des patients diabétiques avec surcharge pondérale entraîne une réduction du risque de complications liées au diabète, du risque de mortalité liée au diabète, du risque de mortalité totale et du risque d'infarctus du myocarde. De même le traitement par metformine des patients diabétiques avec surcharge pondérale présente un avantage sur le régime sans prise de médicament ou l'utilisation de sulfamides ou d'insuline, en ce qui concerne la mortalité totale, les complications liées au diabète et l'incidence d'AVC [Charbonnel B et al].

La metformine représente donc la molécule la plus intéressante dans le cadre d'un syndrome métabolique, car chez les patients diabétiques avec surcharge pondérale, c'est la seule à avoir un effet favorable sur la mortalité totale, aussi bien comparé au placebo, qu'à un traitement par sulfonyles ou par insuline [Institut national d'assurance maladie-invalidité].

#### 5.2.1.2 Les thiazolidinediones ou glitazones

Deux molécules sont commercialisées, à savoir le pioglitazone connue sous le nom de spécialité Actos et le rosiglitazone avec l'Avandia et l'Avandamet. Ces antidiabétiques oraux mis sur le marché en 2002, agissent en réduisant l'insulinorésistance au niveau du muscle, du foie et du tissu adipeux par activation des récepteurs nucléaires PPAR-gamma ou peroxisomal pro liberator activated receptor gamma. Les glitazones sont en fait des agonistes sélectifs de ces récepteurs dont on ignore encore le ligand naturel, présent dans les cellules des tissus périphériques (tissus adipeux, foie, muscles). L'activation de ces récepteurs entraîne une modification de l'expression des gènes, ce qui va permettre une amélioration de la sensibilité à l'insuline. En pratique on observera une réduction de l'HbA1c en moyenne de 1% [Charbonnel

B]. Comme la metformine, ces molécules ne stimulent pas la sécrétion d'insuline et n'entraînent pas de risque d'hypoglycémie.

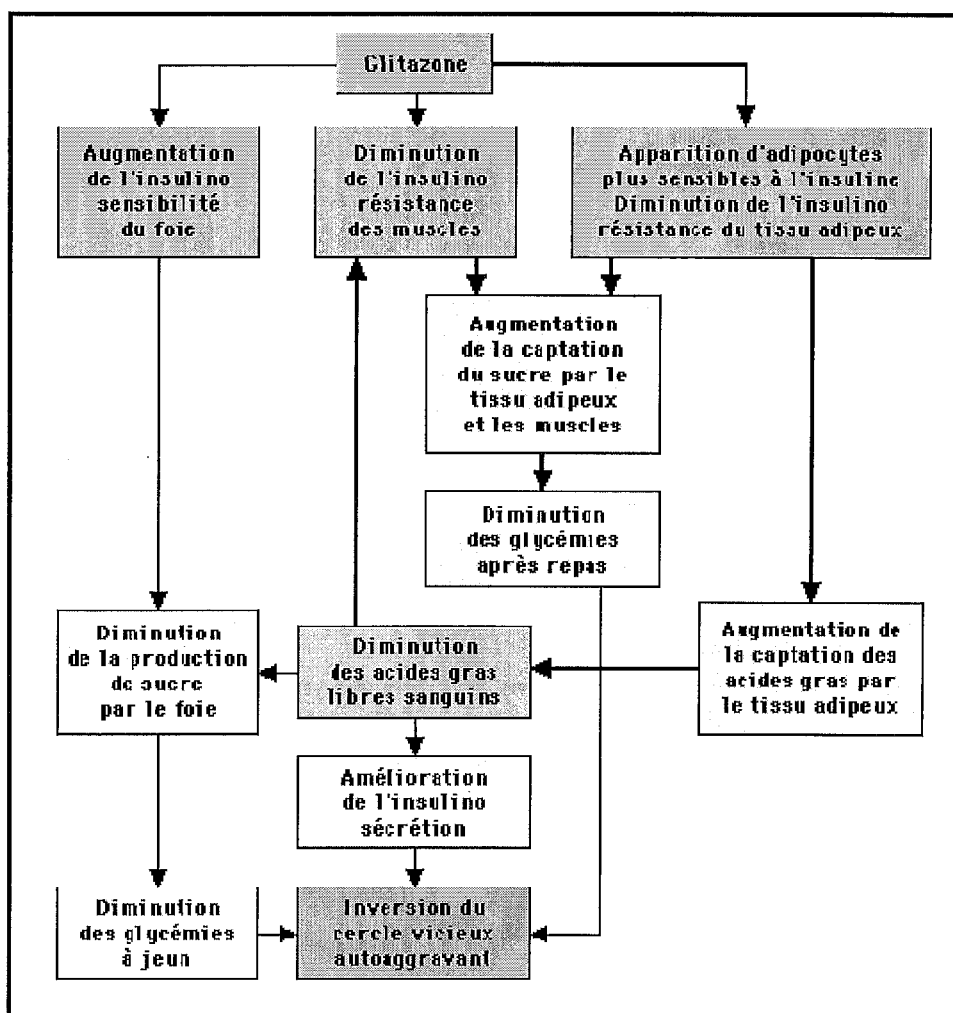
Leurs résorptions digestives se révèlent rapidement avec un pic plasmatique en 1 à 2h après la prise et ils se lient fortement aux protéines plasmatiques (99%). Ils sont métabolisés totalement par les cytochromes CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4 en métabolite avant d'être éliminés par voie urinaire surtout pour la rosiglitazone et par voie bilio-fécale et urinaire pour la pioglitazone [VIDAL].

Leur rapport bénéfices/risques est encore mal évalué, en effet les effets indésirables de type rétention hydrosodée pouvant aggraver ou décompenser une insuffisance cardiaque, prise de poids, anémie (par hémodilution), augmentation de l'appétit, troubles digestifs sont encore mal évalués (absence d'études au long court). Malgré une élimination majoritaire par voie rénale, une adaptation en cas d'insuffisance rénale n'est pas nécessaire sauf si celle-ci est sévère (dans ce cas les glitazones sont contre indiqués). L'instauration de ce type de traitement nécessitera un bilan préalable puis un suivi de la fonction cardiaque, de la fonction hépatique, de la numération de la formule sanguine et du poids.

L'indication des glitazones a été récemment étendue (2004-2005) : en monothérapie, chez les patients diabétiques en surpoids, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine ; en bithérapie, en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémifiants mais pas à l'insuline (contre indiquée pour risque accrue d'insuffisance cardiaque par augmentation de la rétention hydrosodée). L'indication en trithérapie (hors AMM à ce jour) chez les patients en surpoids insuffisamment contrôlés par bithérapie orale ne devrait être proposée qu'après avoir envisagé une alternative par l'insuline.

Ces molécules ont démontré non seulement leur pouvoir hypoglycémiant mais aussi une certaine capacité à réduire la pression artérielle. Ils peuvent réduire les taux de protéines C réactive et de l'inhibiteur I de l'activateur du plasminogène, marqueurs d'une légère inflammation et d'un déséquilibre préthrombotique. Et finalement rétablir le syndrome des LDL petites et denses dyslipidémiques.

Fig 30 : Mécanisme d'action des glitazones



### 5.2.1.3 Les inhibiteurs des alphas glucosidases (IAG)

A ce jour il existe deux représentants de cette classe thérapeutique commercialisés en France ; l'acarbose (Glucor) et le miglitol (Diastabol). Les IAG vont comme leur nom l'indique inhiber de façon compétitive et réversible les alphas glucosidases intestinales. Ces enzymes de la bordure en brosse des entérocytes permettent d'hydrolyser l'amidon ainsi que les poly-, oligo- et di-saccharides alimentaires à l'exception du lactose en monosaccharides absorbables (glucose, fructose). L'inhibition de ces enzymes est à l'origine de la diminution du pic d'hyperglycémie post-prandiale car elle entraîne le report de l'absorption des glucides vers les parties distales de l'intestin grêle. Cette activité n'est toutefois pas strictement dose-dépendante mais elle est d'autant plus prononcée que le repas est riche en saccharose ou en amidon et elle sera nulle en cas de prise de lactose ou de glucose. En parallèle cette réduction de la vitesse d'absorption des glucides alimentaires entraîne une diminution de la réponse insulinaire post-prandiale et une modification de la sécrétion de certaines hormones pariéto-digestive comme la GIP, la gastrine, la CCK et la somatostatine. L'effet sur la glycémie à jeun est plus modéré et est attribué à la levée des mécanismes de glucotoxicité ou de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline sous l'effet de la réduction de l'insulinémie post-prandiale [Blicklé JF].

L'acarbose, exerce un effet inhibiteur essentiellement sur les alpha-glucosidases. Il n'est que très faiblement absorbé (1 à 2%), cependant il est partiellement (33%) métabolisé par les alpha-amylases endogènes et bactériennes du tube digestif aboutissant à la production d'un métabolite trisaccharidique pouvant être réduit en une structure disaccharidique par les bêta-amylases et finalement absorbé. Au final, la dose d'acarbose absorbée sera éliminée par voie rénale. Le miglitol exerce quand à lui son effet inhibiteur sur la saccharase et la glucoamylase,

et contrairement à l'acarbose il est absorbé de façon rapide et quasi complète dans le tractus digestif supérieur sans toutefois exercer un effet systémique. Son élimination sera rénale sans métabolisation préalable [VIDAL].

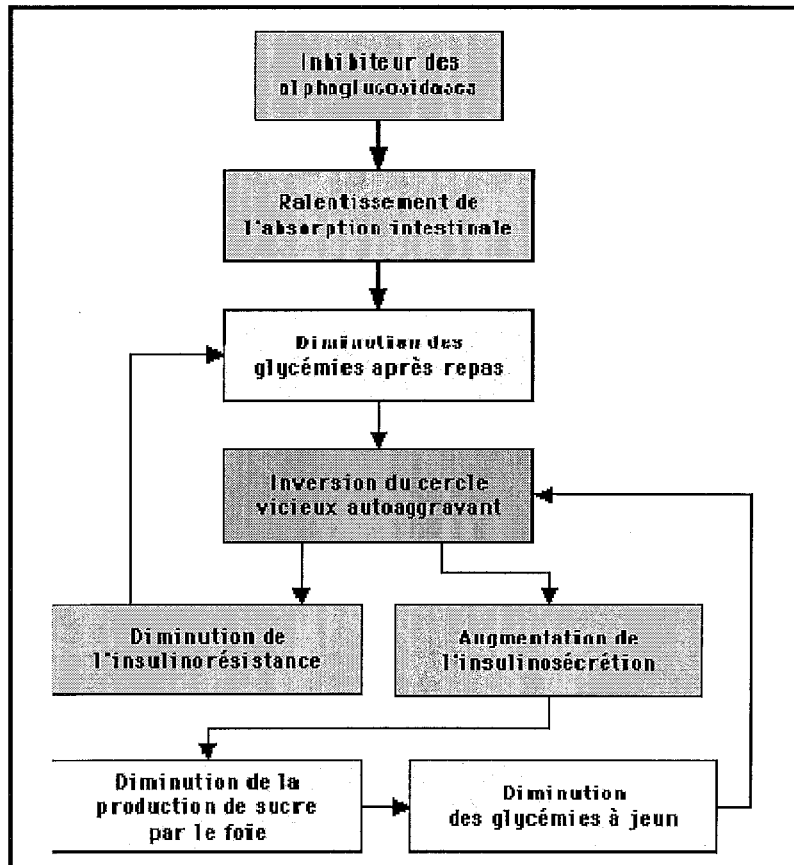
L'efficacité maximale de ce type de thérapeutique est obtenue après quelque mois et permet une réduction de l'HbA1c estimée à 0,5-1%. Bien que moins efficaces que les autres molécules, ils présentent l'avantage de ne pas avoir de risque pour les patients en terme d'acidose lactique ou d'hypoglycémie.

De plus, ces IGA ont montré un autre intérêt, à savoir selon plusieurs essais la perte de poids chez certains diabétiques de type 2 en surcharge pondérale, cependant l'acarbose ne s'est pas révélé utile pour le maintien du poids de sujets obèses ayant maigri.

Du point de vue des effets indésirables, les désordres digestifs à type de météorismes, de flatulences ou diarrhées sont les plus fréquents. Ils résultent de la fermentation des glucides non absorbés au niveau de l'intestin grêle via les bactéries du colon. Ces troubles peuvent être prévenus en instaurant le traitement progressivement afin de permettre à la flore bactérienne de s'adapter au traitement et en recommandant un apport limité des glucides. D'une manière générale on observe leur atténuation lors de la poursuite du traitement. Des cas d'hépatite médicamenteuse ont été rapportés avec l'acarbose à de forte dose (3\*200mg/j), par conséquent les fortes doses ne sont plus recommandées et une surveillance des transaminases est recommandée lors de l'instauration du traitement. Avec ce type de thérapeutique aucune interaction médicamenteuse ayant une signification clinique n'est à craindre. De même pour les contre-indications qui sont peu nombreuses et représentées essentiellement par les affections chroniques du tube digestif, les gastroparésies et l'insuffisance rénale sévère [Blicklé JF].



**Fig 31 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des alphaglucosidases**



En définitif, les IGA représentent une classe thérapeutique réellement ciblée sur le contrôle de la glycémie post-prandiale du fait de leur mécanisme d'action originale.

Leur utilisation peut être envisagée soit en monothérapie chez les patients sans surpoids ayant une hyperglycémie à jeun modérée ou aux autres patients obèses chez lesquels la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée, soit être associée avec l'ensemble des autres thérapeutiques du diabète. La prescription de seconde intention vise les patients obèses insuffisamment contrôlés par la metformine ou les patients sous sulfamides hypoglycémifiants qui auraient une hyperglycémie post-prandiale marquée ou intolérant à la metformine, ces indications correspondent également à celles des thiazolidinediones.

Les IGA ont fait la preuve de leur efficacité tant en monothérapie qu'en association avec les sulfamides hypoglycémisants, la metformine et l'insuline. L'amélioration du contrôle métabolique semble plus importante chez les sujets naïfs, sujets ayant encore une bonne fonction bêta cellulaire. Dans les diabètes plus évolués, elle apparaît sensiblement équivalente quelque soit la thérapeutique associée selon l'étude d'A. Scheen.

L'étude dirigée par S. Halimi publiée en 2000 a montré que chez les patients obèses, l'association d'IGA (acarbose) à la metformine permet d'obtenir une baisse de l'HbA1c de 0.9% après ajustement par rapport au placebo.

Cependant de nombreuses études ne s'accordent pas sur leurs résultats vis-à-vis de l'efficacité et la tolérance de l'acarbose. Ceci nous amène à penser, même s'il n'existe pas d'étude à ce sujet, qu'il pourrait exister des différences de réceptivité par rapport à ce traitement selon les populations se différenciant par leurs habitudes alimentaires régionales propres [Blicklé JF].

### **5.3 Les traitements de l'obésité**

Les recommandations de prise en charge de l'obésité ne sont pas récentes. En effet, les dernières publiées par l'HAS intitulées « recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France » date de 1998. Depuis de nouvelles molécules (sibutramine et orlistat) ont été commercialisées et peuvent venir aider la prise en charge de ces personnes. Avant de décrire ces nouvelles thérapeutiques, rappelons que la prévention dans la population générale doit rester le principal objectif du fait de l'importance des déterminants comportementaux et environnementaux de l'obésité et par l'accroissement de sa prévalence

chez les enfants. Une prévention de l'obésité sera d'autant plus justifiée chez les sujets à haut risque de prise de poids, à savoir les personnes ayant des apparentés du premier degré atteints d'obésité et les enfants présentant un rebond d'adiposité précoce avant l'âge de 6 ans. Mais aussi les sujets exposés à des circonstances favorisant la prise de poids comme par exemple l'arrêt du tabac, la prise de certains traitement médicamenteux (antidépresseurs, neuroleptique, corticoïdes...), l'arrêt de l'activité sportive, certaines maladies endocriniennes (hypothyroïdies), un changement d'habitudes de vie, une grossesse, la ménopause ou encore les périodes de vulnérabilité psychologique ou sociale. Et pour finir, la prévention sera indispensable chez les sujets présentant ou étant prédisposés à une maladie susceptible d'être aggravée par la prise de poids, avec pour exemple caractéristique nous citerons le diabète.

Le traitement pharmacologique de l'obésité est initié uniquement dans certaines conditions. A savoir l'échec des mesures hygiéno-diététiques chez les patients dont l'IMC est supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> ou chez ceux dont l'IMC est supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et qui présentent une anomalie clinique ou un risque de morbidité élevé, en rapport avec l'excès de poids. Les recommandations de 1998 insistent également sur le fait que l'objectif du traitement ne se limite pas à la perte de poids, en effet, d'une manière générale l'obésité s'inscrit au sein d'autres complications comme l'hypertension, le diabète, les dyslipidémies. Autrement dit les sujets obèses souffrent couramment d'un syndrome métabolique et par conséquent il ne faut pas oublier que la perte de poids au long cours a pour but la prévention des complications qui en découlent. De ce fait, l'initiation des traitements pharmacologiques des comorbidités comme le diabète, les dyslipidémies et de l'hypertension artérielle doit être envisagée si les anomalies métaboliques et tensionnelles persistent malgré les mesures hygiéno-diététique. Nous traiterons

dans les parties suivantes uniquement les deux thérapeutiques les plus récentes, à savoir la sibutramine et l'orlistat [AFERO, ALFEDIAM, SNDLF 1998].

### **5.3.1 La sibutramine**

Commercialisée sous le nom de Sibutral depuis 2001 en France, la sibutramine doit son activité à ses métabolites qui sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. En 1998, l'étude de Heal DJ a démontré que l'administration de sibutramine à des rongeurs entraînait une réduction de l'ingestion de nourriture. Cet effet était partiellement ou complètement annulé par le prétraitement des rongeurs avec des antagonistes de la sérotonine ou de la noradrénaline. La fluoxétine, inhibiteur sélectif de la sérotonine ou la nisoxétine, inhibiteur sélectif de la noradrénaline n'ont aucun effet sur l'ingestion de nourriture. Cette observation leur a permis de conclure à l'importance de la synergie de ces deux monoamines dans la commande du comportement « ingestion de nourriture ». C'est plus précisément les métabolites de la sibutramine (amines primaires et secondaire) qui sont responsables de cette activité [Heal DJ et al].

La sibutramine est donc sérotoninergique et noradrénergique, elle se différencie des autres drogues par son seul et exclusif effet inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline. Elle n'a pas d'affinité pour les récepteurs et ne stimule pas la libération de ces deux neurotransmetteurs, contrairement aux amphétamines ou autres médicaments. D'autres antidépresseurs comme la venlafaxine, inhibe également la recapture de sérotonine et de noradrénaline, ils ne possèdent pas d'effet anti-obésité pour autant et la sibutramine ne possède pas d'effet antidépresseur. En terme de comparaison les effets de la sibutramine sur l'organisme se rapprochent plus de celui des amphétamines, mais elle est dénuée du potentiel d'abus.

Deux mécanismes complémentaires sont à l'origine de la perte de poids, à savoir l'augmentation du processus physiologique de la satiété et l'augmentation de la thermogénèse. En effet, Stock MJ a observé au cours de son étude, une augmentation de la consommation en oxygène de 30% suite à l'administration de sibutramine chez le rat. Cet effet sur la thermogénèse résulte d'une activation centrale de l'activité sympathique efférente qui implique l'activation des récepteurs bêta 3 adrénergique. L'activation de ces derniers serait due au fait que la sibutramine augmente l'utilisation du glucose des tissus adipeux [Stock MJ].

L'efficacité de la sibutramine a été évaluée dans de nombreux essais cliniques. Ces derniers permettent aujourd'hui d'affirmer que la sibutramine est un traitement efficace de l'obésité car elle permet d'obtenir après quelques mois de traitement une perte de poids de l'ordre de 5kg. L'étude de Dujovne a démontré l'effet de la sibutramine chez les sujets obèses présentant une dyslipidémie. Les facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'obésité avec en particulier les dyslipidémies peuvent être améliorés suite à une perte de poids, d'où l'intérêt de favoriser celle-ci. Cette étude randomisée et en double aveugle s'est déroulée pendant 24 semaines sur 322 patients obèses (IMC  $\geq$  27) avec des niveaux de triglycérides compris entre 250 et 1000 mg/dl et des taux de HDLc  $\leq$  à 45 mg/dl chez les femmes et  $\leq$  à 40 mg/dl chez les hommes. Les patients ont été traités soit par sibutramine soit par un placebo et un régime adapté. La sibutramine a permis chez les patients la recevant une perte de 4,9kg contre 0,6kg sous placebo. De plus 42% des patients sous sibutramine ont perdu 5% de leur poids initial et 12% ont perdu plus de 10% contre 8% et 3% pour le groupe sous placebo. En terme d'amélioration lipidique, la sibutramine a permis une réduction de 33,4mg/dl chez les sujets ayant perdu 5% de leur poids et une réduction de 72,3mg/dl chez ceux ayant perdu 10%. Pour tout le groupe de patients non traités, c'est une augmentation de 31,7mg/dl qui a été observé. Le

taux de HDLc a lui aussi été amélioré, avec une augmentation de 4,9 mg/dl et 6,7 mg/dl respectivement pour les patients répondeurs d'une perte de 5 ou 10% de leur poids initial. Cette augmentation a aussi été observé dans le groupe placebo, mais elle était sensiblement plus faible (1,7 mg/dl) [Dujovne CA et al].

L'étude menée par Wirth A, a également montré l'efficacité de la sibutramine mais aussi que la perte de poids induite par la sibutramine pouvait être obtenue par des thérapies continues ou intermittentes [Wirth et al].

En terme de durée de l'efficacité, le recul reste cependant encore faible. James WP montre dans une étude réalisée sur 18 mois qu'il ne semble pas avoir d'échappement au traitement si celui-ci est poursuivi. Cette étude randomisée et réalisée en double aveugle a duré deux ans. Les six premiers mois tous les patients ont été traités par sibutramine, ensuite pour les 18 mois restants, un groupe a reçu du placebo alors que l'autre a continué à recevoir de la sibutramine. Après 18 mois de traitement 43% des patients sous sibutramine avaient maintenu 80% de leur perte de poids contre 16% sous placebo. Les améliorations biologiques à type de taux de triglycérides, VLDL, HDLc, insuline, peptide C et acide urique sont maintenues au cours des 24 mois de traitement par sibutramine, mais pas quand le traitement est arrêté après 6mois. Le taux de LDLc n'est quant à lui pas influencé par cette thérapeutique. Notons pour finir que la moitié des patients inclus dans l'étude au départ ont arrêté l'essai, ceci rend bien compte des difficultés persistantes malgré une perte de poids, à poursuivre un régime au long cours [James WP et al].

Ce travail nous permet également de soulever d'autres hypothèses et faits, moins valorisants pour le traitement ; certes la sibutramine au long court conserve son effet, cependant si elle est arrêtée, la perte de poids est aussi stoppée (seuls 16% des patients ayant eu le placebo pendant

les 18 mois ont conservé 80% de leur perte de poids initial). La reprise de poids chez la majorité des obèses traités semble être une évidence. C'est pourquoi la modification des habitudes alimentaires et l'exercice physique doivent être valorisés malgré un traitement médicamenteux.

La sibutramine présente des effets indésirables fréquents, dose-dépendant. Les plus fréquents sont les céphalées (30% contre 19% sous placebo), une sécheresse buccale (18%), des insomnies (11%), des sensations vertigineuses (7%), une nervosité (6%)....A coté de ces troubles non graves d'autres effets indésirables plus notables sont à attendre comme l'augmentation de la tension artérielle, tachycardie, palpitations, crises d'angor, IDM et donc une surveillance sera imposée [FDA] [VIDAL]. Cette spécialité se verra contre-indiquée a de nombreux sujets avec par exemple les patients aux antécédents de pathologie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive, de tachycardie, de pathologie artérielle oblitérante périphérique, d'arythmie ou de pathologie vasculaire cérébrale. Mais aussi les patients souffrant d'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée (supérieure à 145/90 mmHg), d'hyperthyroïdie, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère... La surveillance ciblera essentiellement la pression artérielle et la fréquence cardiaque et le traitement devra être interrompu en cas d'augmentation d'au moins 10 battements par minutes ou de 10 mmHg de la pression artérielle [VIDAL].

Au final l'amélioration de la santé des obèses sous sibutramine, n'a pas réellement été confirmée par les études. La perte de poids obtenue démontrée au cours des études permet d'obtenir une diminution des triglycérides et de l'hémoglobine glyquée, mais aucun effet favorable sur le taux de cholestérol n'a été mis en évidence. De plus, elle n'a pas fait la preuve de son effet préventif sur les complications de l'obésité ou des maladies qui lui sont associées,

et ne peut être prescrit sur le long terme (les recommandations fixent la durée de traitement à un an, ce qui ne va pas dans le sens d'une prévention au long terme).

A la suite d'une suspension temporaire de l'AMM en Italie en mars 2002, le CSP (comité des spécialités pharmaceutiques) a réévalué le rapport bénéfice/risque du sibutral. Celui-ci a conclu à un rapport favorable et identique à celui de la première évaluation. Cependant, en France l'Afssaps a décidé de restreindre les conditions de délivrance. Depuis le 2 décembre 2002, le sibutral est soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie et maladies métaboliques, en cardiologie et en médecine interne. Le renouvellement pourra, lui être effectué par tout médecin [Afssaps].

Pour conclure, la sibutramine sera indiquée uniquement en association à un programme d'amaigrissement pour les patients souffrant d'obésité et ayant un IMC égale ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, ou pour les patients en surpoids ayant un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup> associé à d'autres facteurs de risque liés à l'obésité.

### **5.3.2 L'orlistat**

L'orlistat, commercialisé sous le nom de spécialité Xénical depuis 1998 appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs des lipases intestinales. Comme la sibutramine il sera indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité ou du surpoids associé à des facteurs de risques. Ce traitement sera entrepris uniquement si un régime seul a précédemment permis une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 semaines consécutives. Et il devra être interrompu si les patients traités n'ont pas perdu au moins 5% de



leur poids initial après 12 semaines. La durée maximale du traitement est de 2 ans car au delà aucune étude de tolérance et d'efficacité n'ont été réalisés [VIDAL].

L'orlistat est un inhibiteur réversible puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales (enzymes impliquées dans la digestion des graisses). Son activité thérapeutique repose sur la formation d'une liaison covalente inhibitrice avec le site serine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme ainsi inactivée ne peut plus hydrolyser les triglycérides alimentaires en acides gras libres et monoglycérides absorbables par l'organisme. L'orlistat n'est presque pas absorbé par l'organisme (les concentrations plasmatiques sous forme inchangée ne sont pas mesurables 8 heures après l'administration), il a donc une action locale au sein de la lumière gastrique et intestinale.

L'efficacité des inhibiteurs des lipases sur la perte de poids a été démontrée il y a longtemps. En 1988, Borstorm décrivait le mécanisme d'action des inhibiteurs des lipases [Borstorm B]. En 1993, l'équipe de Drent démontre dans une étude randomisée et menée en double aveugle que l'orlistat permet une perte de 4,3 kg en moyenne contre 2,1kg sous placebo [Drent ML et al]. Les études qui ont suivi montrent que l'orlistat a une efficacité optimale à la posologie de 120mg trois fois par jour et qu'il permet également une amélioration de facteurs lipidiques. Cependant les études mentionnent le fait que l'orlistat est à l'origine d'une diminution de l'absorption des vitamines ADEK [Drent ML et al] [Tonstad S et al].

L'étude de Filippatos met l'accent sur l'effet bénéfique de l'orlistat sur les dyslipidémies (taux de LDL élevé : petites et denses, et augmentation de l'activité phospholipases A2). Afin d'obtenir de meilleurs résultats sur ces paramètres une association au fénofibrate semble intéressante [Filippatos TD et al].

L'originalité de l'orlistat est que outre ces effets bénéfiques sur la perte de poids et les dyslipidémies, il permet une amélioration de la tension artérielle et la tolérance au glucose. Rappelons que l'un des problèmes les plus courants associés à l'obésité est le diabète de type 2 (plus de 90% des diabétiques de types 2 sont obèses). Et l'excédent de poids reste le facteur de risque modifiable le plus important, contre lequel il faut lutter afin de prévenir le développement de ce type de diabète [Colditz et al]. Malheureusement de nombreux diabétiques de type 2 ont des difficultés à perdre du poids car leurs traitements anti-diabétiques sont susceptibles de les faire grossir. Le xenical par ses effets positifs sur le contrôle glycémique peut ainsi jouer un rôle majeur dans la gestion et la prévention du diabète.

Kuo CS a montré au cours de son étude randomisée réalisée en double aveugle et contre placebo que l'orlistat permettait en plus d'une perte de poids significative, une réduction du niveau d'insuline plasmatique a jeun ( $p < 0,01$ ), du glucose postprandiale ( $p < 0,01$ ), de la résistance à l'insuline ( $p > 0,05$ ), de l'HbA1c ( $p < 0,05$ ), du cholestérol et des triglycérides ( $p < 0,05$ ). Ces résultats peuvent être améliorés de manière significative avec l'addition d'un antidiabétique oral chez ces patients obèses et diabétiques [Kuo CS].

L'étude XENDOS a également étudié le rôle de l'orlistat dans la prévention du diabète de type 2 chez les sujets obèses. Cette étude randomisée et en double aveugle a inclus 3305 patients ayant ou non une intolérance au glucose. Les patients ont reçu les conseils adaptés en terme de changement de style de vie et ont reçu soit de l'orlistat soit un placebo. Après 4 ans de traitement, l'incidence de diabète de type 2 chez les sujets intolérants au glucose était de 9,0% dans le groupe placebo contre 6,2% dans le groupe orlistat ( $p < 0,0024$ ). Chez les patients ayant

une tolérance normale au glucose, l'incidence n'était pas sensiblement différente dans les deux bras de l'étude [Sjostrom L].

L'étude ARCOS a encore plus diversifié les sujets inclus, en effet elle a évalué l'effet de l'orlistat chez des patients hypertendus souffrant de syndrome métabolique. L'objectif était d'évaluer l'impact d'une perte soutenue de poids sur le risque coronaire chez ce type de patient. 181 patients ont été traités pendant 36 semaines par 120mg d'orlistat et un régime hypocalorique, puis le risque cardiovasculaire a été apprécié par l'évaluation du score de Frammingham. La thérapeutique appliquée a permis une réduction de l'IMC de 2,5 Kg/m<sup>2</sup> et de circonférence de taille d'environ 8 cm. 64,6% des patients ont perdu plus de 5% de leur poids initial, ceci s'expliquant par une amélioration du métabolisme glucidique. Parmi les patients présentant un métabolisme glucidique anormal diagnostiqué, 71,7% ont amélioré leur tolérance au glucose ( $p < 0,0005$ ). La tension artérielle systolique et diastolique a été également significativement réduite après 2 semaines de traitement. Sur la courbe de distribution du score de Frammingham, un net décalage vers la gauche s'est produit révélant une réduction du risque coronaire. On retiendra de cette étude que l'orlistat par son effet sur la perte du poids participe à la diminution du risque cardiovasculaire et à l'amélioration du métabolisme glucidique (protection vis-à-vis du diabète de type 2) [Zanella MT et al].

L'étude de Caterson a également appuyé ces résultats [Caterson I et al]. Le xénical est le seul médicament amaigrissant ayant démontré cet effet sur la pression artérielle.

Le xénical apporte ainsi un réel bénéfice chez les patients traités ; il améliore les facteurs de risque cardiovasculaire, réduit les risques liés au diabète, et améliore les composants du syndrome métabolique. En effet, citons l'étude menée par Broom qui démontre que la perte de

poids induite par cette thérapeutique induit une amélioration des co-morbidités associées et par conséquent diminue le risque cardiovasculaire [Broom I et al]. Ou encore l'étude de Henness qui conclut sur l'efficacité de l'orlistat en terme de perte de poids et son intérêt dans le traitement des patients obèses atteints de diabète de type 2 ou présentant un syndrome métabolique [Henness et al].

Les effets indésirables de ce traitement découlent de son mécanisme d'action et sont par conséquent essentiellement gastro-intestinales. Les patients traités observent fréquemment en début de traitement des traces de graisses anales (27%), des gaz avec suintement (24%), des selles impérieuses (22%), des selles graisseuses et pâteuses (20%) et ce d'autant plus que le régime est riche en graisse. Afin de limiter ces troubles digestifs, il est recommandé de suivre un régime hypocalorique, bien équilibré sur le plan nutritionnel et contenant environ 30% de l'apport calorique sous forme de graisse (réparti sur les 3 repas principaux). L'incidence de ces effets indésirables diminue au cours de l'utilisation.

D'autres effets indésirables ayant une faible incidence (1 à 2%) peuvent apparaître à type de douleur abdominale, rectale, problème dentaire, d'infection respiratoire, de céphalées, d'anxiété... Pour finir le traitement par orlistat peut être à l'origine d'une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) et du béta-carotène.

Par conséquent il faudra conseiller aux patients d'avoir un régime alimentaire riche en fruits et légumes. Une supplémentation multivitaminique peut même être envisagée si un déficit est observé, elle sera dans ce cas prise au moins deux heures après l'administration d'orlistat ou au moment du coucher.

La prescription de l'orlistat n'est pas restreinte aux spécialistes car il n'est pas à l'origine d'effets indésirables graves et n'est contre-indiqué que chez les personnes souffrant d'un syndrome de malabsorption chronique.

Une étude récente, a révélé un nouvel intérêt de l'orlistat, celui-ci présente une activité antitumorale (cytotoxique et cytostatique). Il empêche la néovascularisation en bloquant la synthèse d'acide gras et la prolifération endothéliale (empêche l'expression du récepteur du facteur de croissance VEGF à la surface de la cellule endothéliale). Ainsi cette drogue a peut être un avenir en tant qu'agent antiangiogénique... à suivre [Browne CD et al].

Aucune de ces 2 drogues (orlistat ou sibutramine) ne s'est avérée plus efficace pour l'indication de la perte de poids. Par conséquent, le choix de la thérapeutique est appréciée par le clinicien et sera spécifique à chaque patient (mécanisme d'action, contre-indication, effets indésirables...). Rappelons aussi que ces agents ont révélé leur efficacité, dans la majorité des études, s'il était associé à une modification de style de vie. Cette dernière visant à l'éducation des patients ne devra jamais être négligée même si un traitement pharmacologique est entrepris [Schnee DM et al] [Pinkston MM et al].

#### **5.4 Une nouvelle thérapeutique : Le Rimonabant (Acomplia)**

Le Rimonabant, nouvelle molécule bientôt commercialisée par Sanofi apporte un atout intéressant dans la prise en charge pharmacologique des patients atteints de syndrome métabolique. Le 28 avril 2006, Sanofi annonce que le comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments a donné un avis favorable pour l'octroi de l'autorisation de la mise sur le marché du rimonabant sous le nom de spécialité

Acomplia. L'indication de ce traitement est : « traitement des patients obèse (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>), ou en surpoids (IMC>27 kg/m<sup>2</sup>) avec des facteurs de risques associés, tels que le diabète de type 2 ou dyslipidémie en association au régime et à l'exercice physique » [Sanofi aventis]. La recommandation d'autoriser la mise sur le marché a été motivée par l'examen des données tirées du programme d'essais cliniques RIO.

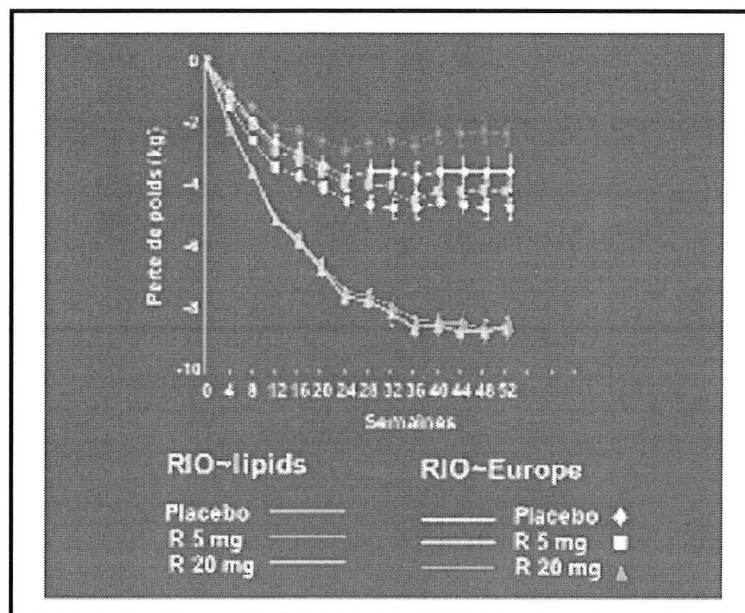
La première étude qui évalua l'effet de ce médicament, est l'étude STRATUS, celle-ci avait pour but d'évaluer l'effet du rimonabant sur la consommation de tabac. 787 fumeurs, consommant en moyenne 23 cigarettes par jour ont participé à cette étude. Ils ont reçu de manière randomisée pendant 10 semaines soit du rimonabant à la dose de 5 ou 20 mg/j soit un placebo. Les 15 premiers jours les patients étaient autorisés à fumer sous condition de stopper au quinzième jour. Les résultats ont montré que 36% des patients recevant 20mg de rimonabant avaient arrêté de fumer, contre 20% sous 5 mg de rimonabant ou placebo [Dale et al].

La seconde étude est l'étude RIO-lipids, 1036 patients en surpoids ou obèses ont été inclus pour ce premier essai de phase trois randomisé et en double aveugle. Divisé en trois groupes, les patients ont reçus soit 20 mg, soit 5 mg de rimonabant, soit un placebo. Tous ont bénéficièrent d'un régime hypocalorique pendant la durée de l'étude. Après un an, les résultats sont encourageants, les patients traités par 20 mg ont perdu 8,6 kg en moyenne contre 2,3 Kg pour ce ne recevant que le placebo.

L'étude RIO-EUROPE fut, elle réalisée sur 2 ans chez 1507 patients (homme et femme). Ce travail fut réalisé dans des conditions optimales à savoir randomisée et en double aveugle contre placebo. Son objectif a été d'évaluer l'efficacité du rimonabant sur le poids et les facteurs de risque métabolique de sujets obèses (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>) ou en surpoids (IMC>27 kg/m<sup>2</sup>) avec

ou sans comorbidité (dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète...). Les sujets, tous soumis à un régime alimentaire (diminution de 600 kcal/j de leur ration alimentaire quotidienne) ont été répartis de façon aléatoire afin de recevoir soit 20 mg/j de rimonabant, soit 5 mg/j de rimonabant, soit un placebo. Après un an de traitement les résultats sont intéressants, particulièrement pour la posologie de 20 mg/j. Les sujets ayant reçu 20 mg de rimonabant par jour ont perdu 8,6 kg, alors que ceux traités par 5 mg ont perdu 4,8 kg et ceux traité par placebo ont eu une perte de poids de seulement 3,6 kg. Autrement dit 70% des patients traités par 20 mg/j de rimonabant ont perdu 5% de leur poids initial, comparativement au placebo et 15,3% ont perdu 10%. Cet amaigrissement s'est accompagné d'une réduction du tour de taille de 8,5 cm ( $p < 0,001$ ).

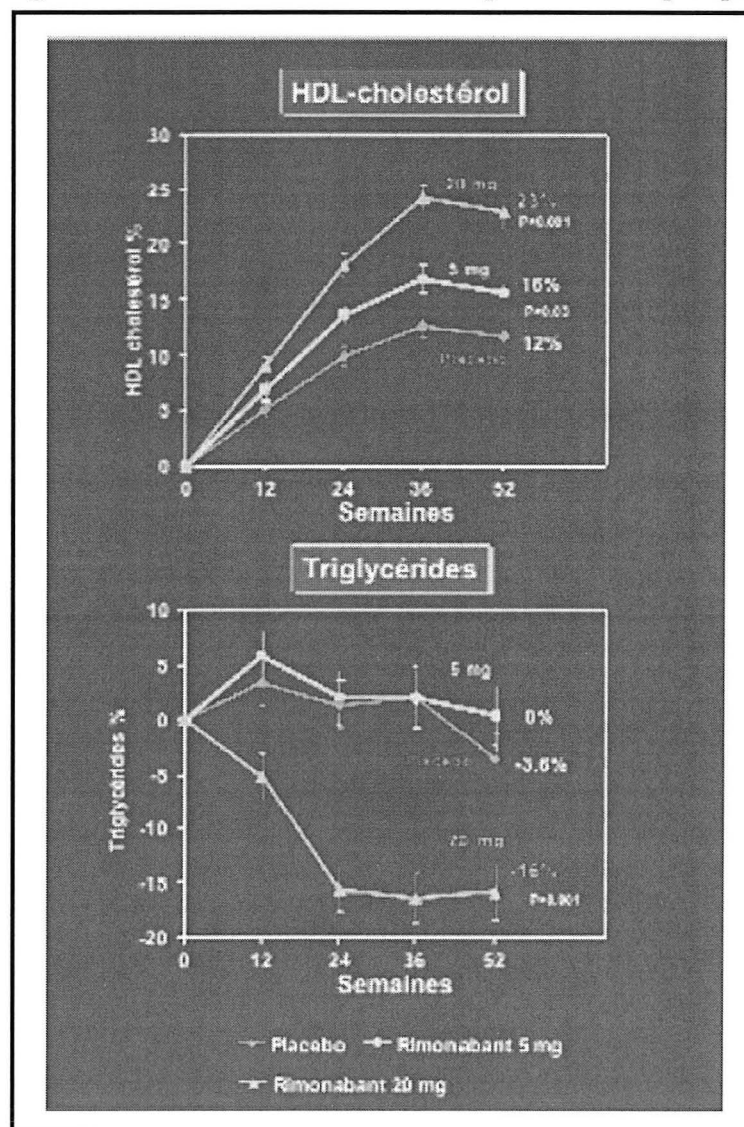
**Fig 32: Effet du rimonabant sur la perte de poids**



Une amélioration statistiquement significative des facteurs de risques métaboliques a également été observée à cette posologie ; avec une augmentation de 27% des taux de HDLc (contre 17,3% sous placebo) et une réduction de 10,6% du taux de triglycérides. Ce bénéfice sur

les paramètres lipidiques a été indépendant de la perte de poids, traduisant ainsi un effet direct du rimonabant sur le métabolisme lipidique. De plus cette étude RIO-EUROPE a évalué la réponse à l'insuline (test oral de tolérance au glucose) induite par le rimonabant, celle-ci s'est révélée améliorée. Et pour finir, à l'inclusion des patients dans l'étude, 42,2% des patients avaient un syndrome métabolique, à la fin de l'étude, après un an de traitement par rimonabant, seul 19,6 ont été dénombrés soit une réduction de plus de 50% [Van Gaal LF et al].

**Fig 33 : Effet du rimonabant sur les paramètres lipidiques**



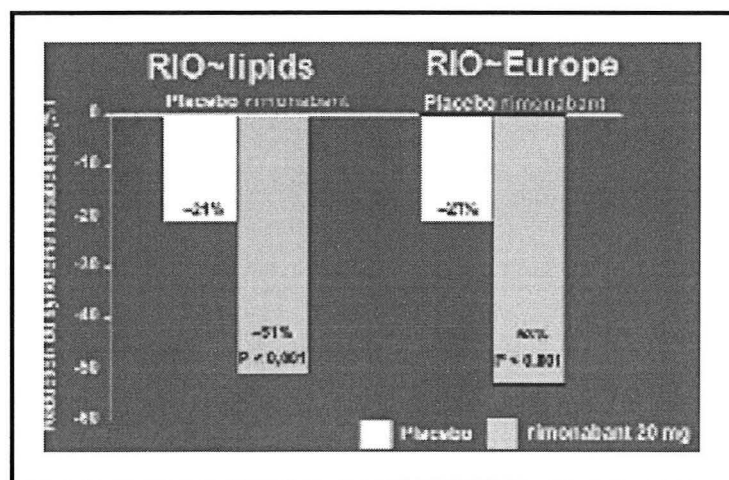


Suite à ces études révélant des résultats forts intéressants, les chercheurs décidèrent d'augmenter l'échantillon de patients traités. L'étude RIO (rimonabant in obesity) qui a permis d'obtenir l'accord d'AMM inclut 6600 personnes dans le monde. Cette étude regroupe en réalité 4 essais cliniques à savoir RIO-North America, RIO-Europe, RIO-Lipids et RIO-Diabete. Les études RIO-Europe et RIO-North America ont étudié principalement les effets du rimonabant sur les patients en surpoids ou obèses avec ou sans comorbidité. L'étude RIO-Lipids étudie l'effet de la molécule sur les dyslipidémies non traitées et l'étude RIO-diabète évalue son effet chez des patients obèses atteints de diabète et non contrôlé par metformine ou sulfonyles. Notons simplement le fait, pour l'étude RIO-diabète, que le rimonabant a permis de réduire le taux de glycémie de patients chez lesquels un meilleur contrôle ou une baisse supplémentaire du taux de glucose est souvent difficile à obtenir. Cet aspect est très important car chaque réduction de 1% du taux d'HbA1c entraîne une diminution de 21% du risque de développer des complications liées au diabète.

Cette vaste étude de phase trois RIO, a démontré que l'administration de rimonabant 20mg par jour permet d'augmenter uniformément la perte de poids, de réduire le tour de taille, d'augmenter le taux de cholestérol HDL, de diminuer les taux de triglycérides, de diminuer le taux d'HbA1c et la résistance à l'insuline, et de réduire la prévalence du syndrome métabolique. Dans les études RIO-Europe, RIO-lipids et RIO-North America, la réduction du syndrome métabolique a été respectivement de 53,6%, 51,2% et 39,1%. Ces effets métaboliques se produisent au-delà de la perte de poids, confirmant un effet périphérique direct du rimonabant [Scheen AJ et al].

Suite à la présentation de ces résultats, il semble que l'on est découvert un médicament qui agit simultanément sur trois facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Ainsi l'effet du rimonabant s'avère bénéfique pour le syndrome métabolique.

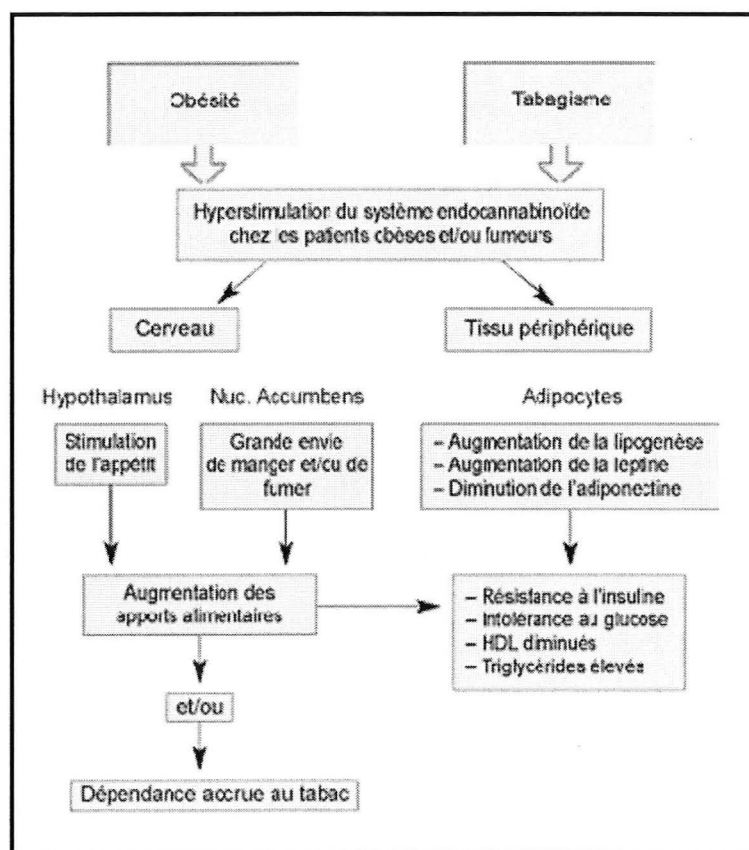
**Fig 34 : Réduction du syndrome métabolique**



Acomplia est un médicament innovant et il est le premier d'une nouvelle classe thérapeutique appelé antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1). Les récepteurs CB1 sont présents dans le cerveau et les organes périphériques qui interviennent dans le métabolisme du glucose et des lipides, à savoir le tissu adipeux, le foie, les voies gastro-intestinales et les muscles.

L'hyperactivation des récepteurs CB1 est associée à des apports alimentaires excessifs, mais également à une accélération de la lipogénèse, à une diminution de l'adiponectine et à une augmentation de la résistance à l'insuline.

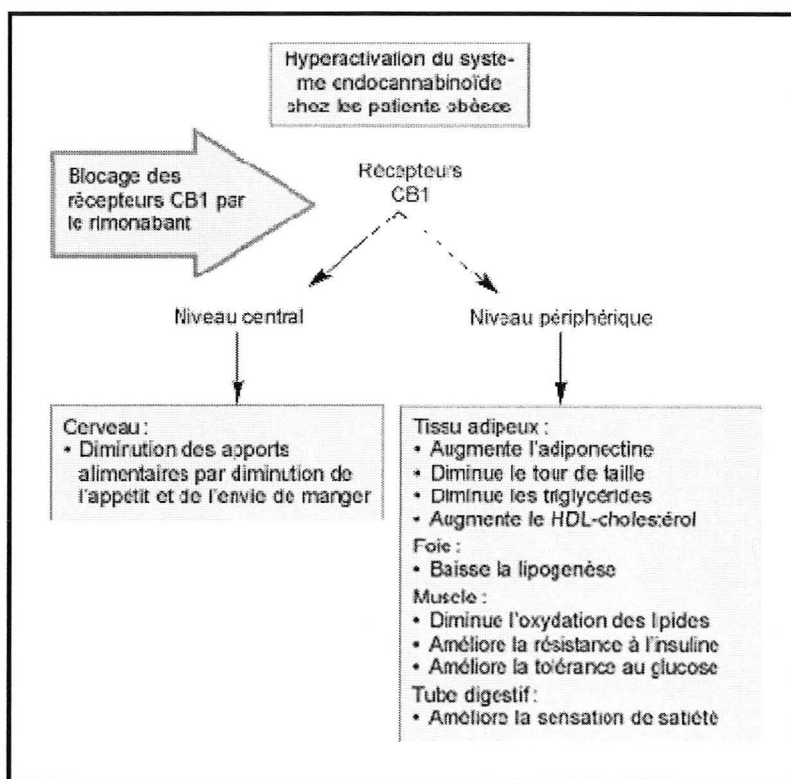
Fig 35 : Hyperstimulation du système endocannabinoïdes



Le rimonabant est le premier bloqueur des récepteurs CB1, centraux et périphérique. En bloquant ces récepteurs, le rimonabant freine le système endocannabinoïde. Ce dernier est un système physiologique découvert récemment, il joue un rôle important dans la régulation de la prise de poids corporel, des dépenses énergétiques, du métabolisme lipidique et glucidique ainsi que dans la dépendance au tabac. Les effets bénéfiques du rimonabant se traduisent donc par une perte de poids et une réduction de l'obésité abdominale mais aussi par une amélioration du profil lipidique et glucidique des patients. Il donne ainsi aux médecins une nouvelle façon de prendre en charge les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire incluant l'obésité, les dyslipidémies, le diabète de type 2 et le tabagisme. Une telle propriété laisse

entrevoir l'intérêt de ce médicament dans la prise en charge des patients ayant un syndrome métabolique [Godoy-Matos AF et al] [Sulcova A] [MakoundouV et al].

**Fig 36 : blocage des récepteurs CB1 par le rimonabant**



En ce qui concerne le sevrage tabagique, les experts de la division of Anesthesia Products de la FDA ont rejeté la demande d'autorisation du rimonabant dans cette indication.

La commission Européenne a donné au rimonabant (Acomplia) une autorisation de mise sur le marché dans les 25 états membres dans l'indication de la prise en charge des patients obèses. Acomplia a été lancé au mois de juillet 2006 dans 7 pays européens, mais la mise sur le marché français reste tributaire des négociations tarifaires et ne devrait pas être mis à la disposition du corps médical français avant 2007.

Toutefois, les experts resteront vigilants lors de l'utilisation du rimonabant. En février 2006 le journal JAMA publie les résultats de l'étude menée par Simons-Morton et al, révélant l'éventuel rôle du rimonabant dans l'apparition de troubles psychiatriques de type psychique (anxiété, dépression), neurologique (sensation vertigineuse). En effet il rapporte que ces troubles sont 2,7 fois plus élevés chez les patients sous rimonabant 20 mg/j que ceux sous placebo. A suivre... [Simons-Morton DG et al].

En terme de tolérance vis-à-vis du traitement, les résultats sont très bons, l'étude RIO a permis de confirmer que le rimonabant est à l'origine d'effets secondaires que modérés et transitoires tel que des troubles digestifs (nausées, diarrhée, vomissements...), étourdissement, hypoglycémie, fatigue et anxiété. Il n'entraîne pas de retentissement sur la fréquence cardiaque, ni sur la pression artérielle et ne modifie pas l'espace QT. Les taux d'arrêts du traitement pour événement indésirable ont été de 13,8% contre 7,2% à un an respectivement dans le bras rimonabant 20 mg et dans le bras placebo [Van Gaal LF et al].

L'obésité est un état médical chronique et hétérogène. La perte de poids et l'entretien à long terme de celle-ci sont les objectifs à atteindre. Actuellement, la gestion des patients obèses comporte le changement de style de vie (diététique, activité physique) accompagné ou non d'une intervention pharmacologique ou chirurgicale. La thérapie chirurgicale, non développée dans ce chapitre est souvent nécessaire chez les patients présentant une obésité morbide. Elle permet une perte de poids plus significative et plus durable comparé aux traitements pharmacologiques [Sharma AM et al].

**THESE SOUTENUE PAR :** Mlle TERRAZ Hélène et Mlle VAN MARREWIJK Nathalie

**TITRE :** Insulinorésistance, facteur prédominant du syndrome métabolique.

## **CONCLUSION**

Au cours de ces vingt dernières années, grâce aux avancées thérapeutiques, un net recul des décès par maladies cardiovasculaires a été observé, cependant aujourd'hui cette mortalité ne baisse plus. Selon certains experts, le syndrome métabolique en serait le principal responsable. De ce fait, sa reconnaissance et sa prise en charge devraient être instaurées en pratique clinique.

La notion de syndrome métabolique est ancienne, elle associe diverses altérations fonctionnelles, qui surviennent lors d'une accumulation de masse grasse intra-abdominale et qui majore les maladies cardiovasculaires et le diabète de type II. En effet, selon certains experts, le syndrome métabolique serait un état de prédiabète. De nombreuses propositions incluant des critères biologiques et cliniques ont été faites pour définir ce syndrome. Quelque soit la définition, le syndrome métabolique suggère un mécanisme commun impliquant l'insulinorésistance.

La dernière définition proposée est celle de la fédération internationale du diabète (IDF), elle vise la simplicité et l'aspect pratique, en se concentrant sur l'obésité abdominale et en faisant la principale condition du syndrome.

L'augmentation de la prévalence de surpoids, de l'obésité et de diabète est la preuve évidente des changements fondamentaux qui ont touchés nos sociétés. Le nombre d'enfants en surpoids ou obèses a été multiplié par quatre en dix ans. Le style de vie actuel est à l'origine de ces changements et de leurs conséquences nefastes sur la santé. En effet, on assiste à une augmentation de la sédentarité, et une alimentation riche en sucre et en

graisse combinée est devenue une banalité, faisant le lit pour l'installation d'une surcharge pondérale.

L'objectif du traitement sera essentiellement une perte de poids et la correction de l'insulinorésistance. Une prise en charge précoce de ce syndrome permet, en effet de ralentir l'apparition des risques cardiovasculaires et de diabète de type 2. Par conséquent, les mesures concernant le mode de vie des patients ont une place fondamentale dans la prise en charge de ce syndrome. Les professionnels de santé doivent s'associer pour éduquer le patient vers une alimentation équilibrée, la pratique d'une activité physique et la gestion de leur poids. Si les mesures préventives s'avèrent insuffisantes, un traitement pharmacologique sera instauré. Malgré les recherches et l'apparition de nouveaux médicaments, il faut souligner que la modification du style de vie restera la pierre angulaire de la thérapie.

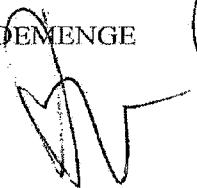
Cette thèse présente les données actuelles sur l'insulinorésistance au sein du syndrome métabolique et les méthodes de prise en charge. Le pharmacien d'officine est aujourd'hui un allié important dans la prise en charge de ses patients. Il participe à l'optimisation thérapeutique, indispensable pour ses patients à ordonnances multiples mais il intervient également dans l'éducation et le soutien des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le 11 janvier 2007

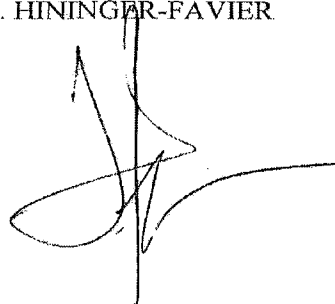
LE DOYEN :

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE LA THESE

I. HININGER-FAVIER



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### LES ARTICLES

#### [A]

Ahima RS et Flier JS. Leptin. *Ann Rev physiol* 2000; 62 : 413-437.

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Murauchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common proteceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105(24): 2893-8.

Albertini KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabete Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabete Mellitus Provisional Report of a WHO consultation. *Diabe Med* 1998; 15: 539-553.

Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(1):148-55.

Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes: The Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care*, 2001; 24(12): 2043-8.

Anderson RA. Chromium and parenteral nutrition. *Nutrition.* 1995; 11(1 Suppl): 83-6.

Anderson RA. Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997; 26(1 Pt 2):S35-41.

Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, 1997; 46(11): 1786-91.

Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutr Rev.* 1998; 56(9): 266-70.

Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(6):548-55.

Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(3):212-8.

Anderson RA., Polansky MM. Tea enhances activity. *J. Agric. Food. Chem.*, 2002, 50: 7182-7186.



Avogaro A, Tiengo A. Alcohol, glucose metabolism and diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1993; 9(2): 129-46.

**[B]**

Bahadori B, Wallner S, Schneider H, Wascher TC, Toplak H. Effect of chromium yeast and chromium picolinate on body composition of obese, non-diabetic patients during and after a formula diet. *Acta Med Austriaca*. 1997;24(5):185-7

Bahijiri SM, Mira SA, Mufti AM, Ajabnoor MA. The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med J*, 2000; 21(9): 831-7.

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: 442-443.

Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Pocai A, Scherer PE, Stepan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. *Science* 2004; 303 : 1195-8.

Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85(9): 3338-42.

Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999 ; 99(16) : 2221-2.

Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, Drost H, Kley HK, Muller WA, Wiegelmann W, Zimmerman-Telschow H, Gries FA, Kruskemper HL, Zimmermann H. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia*, 1977; 13(4): 355-65.

Blicklé Jean-Frédéric. Glinides et apparentés: insulinosécrétagogues d'action rapide et brève. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète* 2003. HS n°1. 49-53.

Blicklé Jean-Frédéric. Inhibiteurs des alphas glucosidases. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète* 2003. HS n°1. 45-48.

Boden G, Jadali F, White J et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest*. 1991; 88: 960-966.

Bogen G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes : defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32; 14-23.

Bolaffi JL, Rodd GG, Wang J, Grodsky GM. Interrelationship of changes in islet nicotine adeninedinucleotide, insulin secretion, and cell viability induced by interleukin-1 beta. *Endocrinology* 1994; 134(2): 537-42.

Bongard V, Cournot M, Ruidavets JB et al. High consumption of dairy products is associated with low prevalence of metabolic syndrome, XXVIIth Annual Congress of the European Society of Cardiology, septembre 3-7, 2005; Stockholm (Sweden). *European Heart Journal* 2005; 26 suppl: 677.

Bonnet F, Moulin PH, Berthezene F. Syndrome dysmétabolique : une entité pathologique. *Feuillets de biologie* 2004 ; 261 :55-59.

Borgstrom B. Mode of action of tetrahydrolipstatin : a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. *Biochim Biophys Acta* 1988; 962 (3): 308-16.

Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, 2001 12; 286(10): 1218-27.

Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem*. 2000; 48(3):849-52.

Brohet C, De Backer G, Scheen A, Van Gaal L. Screening and Treatment of high cardiovascular risk patients based on waist and age. *Louvain Medical*, 2006: vol.125, numéro3.

Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N, UK Multimorbidity Study Group. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* 2002; 56(7): 494-9.

Brown JE, Wahle KW. Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation in man. *Clin Chim Acta* 1990, 14; 193(3): 147-56.

Browne CD, Hindmarsh EJ, Smith JW. Inhibition of endothelial cell proliferation and angiogenesis by orlistat, a fatty acid synthase inhibitor. *FASED J* 2006; 20(12): 2027-35.

Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-803.

Burstein R, Polychronakos C, Toews CJ, MacDougall JD, Guyda HJ, Posner BI. Acute reversal of the enhanced insulin action in trained athletes. Association with insulin receptor changes. *Diabetes*, 1985; 34(8): 756-60.

Busserolles J. Fructose, stress oxydant et déviation métabolique. *Université d'été de nutrition* 2003, Clermont-Ferrand, 2003.

Busseroles J, Gueux E, Rock E, Demigné C, Mazur A, Rayssiguier Y. Oligofructos provides protection against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr* 2003.

Busserolles J, Gueux E, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of fructose. *J Nutr* 2002, 132: 3379-3382.

[C]

Campbell WW, Joseph LJ, Anderson RA, Davey SL, Hinton J, Evans WJ. Effects of resistive training and chromium picolinate on body composition and skeletal muscle size in older women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002;12(2):125-35.

Carralafuente Elena Leon. Les bienfaits de l'huile d'olive. *Diabetes voice*, 2003, volume 48, numéro 4.

Cartee GD, Holloszy JO. Exercise increases susceptibility of muscle glucose transport to activation by various stimuli. *Am J Physiol*, 1990; 258(2 Pt 1): E390-3.

Caterson I, Witter G. Orlistat markedly reduces blood pressure in obese patients independly of clinical setting – especially in those with baseline hypertension. Poster présenté au 10ième congrés international sur l'obésité.

Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(11): 2741-51.

Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ.

Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2000 11; 342(19): 1392-8.

Charbonnel B. Divers syndromes d'insulinorésistance. *Diabète et ...Edition Phase 5.* 2002.

Charbonnel B, Bouhanick B, Le Feuvre C. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 2004 ; 97(3) : 229-249.

Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabetes Care*, 1997; 20(8): 1266-72.

Chen YD, Coulston AM, Zhou MY, Hollenbeck CB, Reaven GM. Why do low-fat high-carbohydrate diets accentuate postprandial lipemia in patients with NIDDM? *Diabetes Care*, 1995; 18(1): 10-6.

Chen ZP, Mitchelhill KI, Michell BJ, Stapleton D, Rodriguez-Crespo I, Witters LA, Power DA, Ortiz de Montellano PR, Kemp BE. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. *FEBS Lett*, 1999 29; 443(3): 285-9.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose tractment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290(4): 486-94.

Choo JJ. Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through beta-adrenoceptor activation of thermogenesis in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem.* 2003; 14(11):671-6.

Clark DO. Physical activity efficacy and effectiveness among older adults and minorities. *Diabetes Care,* 1997; 20(7): 1176-82.

Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor clinical diabetes mellitus in women. *Ann Inter Med* 1995; 122: 481-486.

Collier G, McLean A, O'Dea K. Effect of co-ingestion of fat on the metabolic responses to slowly and rapidly absorbed carbohydrates. *Diabetologia,* 1984; 26(1): 50-4

Comité de nutrition de la société française de pédiatrie. Besoins en protéines des nourrissons et des enfants en bonne santé. *Arch Pediatr* 1997 ; 4 : 373-382.

Committee on Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-52.

Conlin PR, Chow D, Miller ER 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens.* 2000; 13(9): 949-55.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996 ; 334 (5): 292-5.

Coyle EF. Substrate utilization during exercise in active people. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61 (4 Suppl): 968S-979S.

Crawford V, Scheckenbach R, Preuss HG. Effects of niacin-bound chromium supplementation on body composition in overweight African-American women. *Diabetes Obes Metab.* 1999;1(6):331-7.

## [D]

Dabadie H, Peuchant E, Bernard M, LeRuyet P, Mendy F. Moderate intake of myristic acid in sn-2 position has beneficial lipidic effects and enhances DHA of cholesteryl esters in an interventional study. *J Nutr Biochem,* 2005; 16(6): 375-82.

Dale L, Anthenelli R, despres JP, Golay A, Sjastrom. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from STRATUS-US Trial (Smoking Cessation in Smokers Motivated to Quit) and the RIO LIPIDS Trial (Weight Reducing and metabolic Effects in Overweight/Obese Patient with Dyslipidemia). Late Breaking Clinical Trials II. American College of cardiology scientific session 2004.

Danesh J, Appleby P. Coronary Heart Disease and Iron Status : Méta-analyses of Prospective Studies. *Circulation* 1999; 99: 852-854.

Darwin D. Metabolic syndrome: Time for Action. *American Family Physician* 2004; 69: 2875-2887.

Davis CM, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry*, 1997 15; 36(15): 4382-5.

De Frenzo RA, Tobin JD, Andres. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979; 237 : E214-223.

De Fronzo RA, Jacot E, Jequier E et al. The effect of insuline on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 1981; 30: 1000-1007.

De Godoy-Matos AF, de Guedes PE, de Souza LL, Valerio CM. The endocannabinoid system: a new paradigm in the metabolic syndrome treatment. *Arq Bras Endocrinol Metaol*. 2006; 50(2): 390-9.

Deheeger M, Rolland-Cachera MF, Labadie MD, Rossignol C. Etude longitudinale de la croissance et de l'alimentation d'enfants examinés de l'âge de 10 mois à 8 ans. *Cah Nutr Diet* 1994 ; 29 : 16-23.

Dela F, Larsen JJ, Mikines KJ, Galbo H. Normal effect of insulin to stimulate leg blood flow in NIDDM. *Diabetes*, 1995; 44(2): 221-6.

Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, Galbo H. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1994; 43(7): 862-5.

Delarue J, Couet C, Cohen R, Brechot JF, Antoine JM, Lamisse F. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *Am J Physiol* 1996 ; 270 : 353-62.

Delarue J. Le fructose: un facteur de risqué du syndrome métabolique? Conférence en direct de DIETECOM. 2006.

Desroches S, Chouinard PY, Galibois I, Corneau L, Delisle J, Lamarche B, Couture P, Bergeron N. Lack of effect of dietary conjugated linoleic acids naturally incorporated into butter on the lipid profile and body composition of overweight and obese men. *Am J Clin Nutr*, 2005; 82(2): 309-19.

Douen AG, Ramlal T, Rastogi S, Bilan PJ, Cartee GD, Vranic M, Holloszy JO, Klip A. Exercise induces recruitment of the "insulin-responsive glucose transporter". Evidence for distinct intracellular insulin- and exercise-recruitable transporter pools in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 265(23): 13427-30.

Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubayko F, von Bergmann K, Strobel W, Sjostrom L, van der Veen EA. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(4): 221-6.

Drent ML, Van de Veen EA. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17 (4): 241-4.

Dugail I, Ferre P. Metabolisme du tissu adipeux blanc. In: *Encycl Med Chir* (Elsevier SA, Paris). Endocrinologie-Nutrition; 10-506-B-10.

Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM; Sibutramine Study Group. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidémie. *Am Heart* 2001; 142 (3): 489-97.

Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, Chantre P, Vandermander J. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(6):1040-5.

Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6: 280-5.

## [E]

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.

EGIR: The European Group for the Study on Insulin Resistance. Frequency of the Metabolic Syndrome in European Cohorts, and an Alternative Definition of on Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.

Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003; 45(5): 405-13.

Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*, 1997; 27(5): 450-6.

Elwood PC, Pickering JE, Hughes J, Fehily AM, Ness AR. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. *Eur J Clin Nutr*, 2004; 58(5): 718-24.

Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1997; 40(2): 125-35.

Eriksson JG. Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Med*, 1999; 27(6): 381-91.

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004 22; 292(12): 1440-6.

[F]

Faeh D, Minehina k, Schwartz J, Periasami R, Seongsu P, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and Fis Oil Administration on Hepatic de novo Lipogenesis and insulin Sensivity in Healthy Men. *Diabetes* 2005; 54:1907-13.

Fargion S, Dongiovanni P, Guzzo A, Colombo S, Valenti L, Fracanzani AL. Iron and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 61-3.

Fasshauer M, Klein J, Lossner U, Paschke R. Interleukin (IL)-6 mRNA expression is stimulated by insulin, isoproterenol, tumour necrosis factor alpha, growth hormone, and IL-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Horm Metab Res* 2003; 35(3): 147-52.

Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290(3):1084-9.

Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Tumor necrosis factor alpha is a negative regulator of resistin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 288 : 1027-31.

Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301(4): 1045-50.

Faure P, Halimi S. Excursions glycémiques post-prandiales et mécanismes des conséquences à long terme. *Endocrinologie et diabète* 2003 ; HS n°1 :23-28.

Fedeli E. Lipids of olives. *Prog Chem Fats other lipids*, 1977; 15: 57-74.

Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricard W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2348-54.

Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S et al. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1732-1747.

Ferre P. tissue adipeux et insulino-résistance. *Syndrome d'insulino-résistance*. Ch 9 ; 271-276.

Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Hafner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(10): 1407-1415

Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004; 14(5): 254-8.

Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf MS, Tselepis AD, Kiortsis DN. The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL

and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006 (pub ahead of print).

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CI, Johnson CL. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.

Fleming JD, Jacques PF, Tucker KL et al. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort : an iron replete population with a high prevalence of elevated iron stores. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 638-46.

Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309-314.

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.

Ford ES, Giles WH. A comparison of the Prevalence of the Metabolic syndrome Using Two Definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.

Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76(1): 5-56.

Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77(4): 994; author reply 994-5.

Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*, 2003; 348(21) :2082-90.

Fourcade M, Caro D. obésité androïde, savoir rechercher un syndrome métabolique. *Le quotidien du médecin*, Nutrition 2004 ; jeudi 29 avril 2004 : 28-29.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25(1):148-98.

Franz MJ, Horton ES, Bantle JP. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994, 17, 490-518.

Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83(3): 847-850.



Fruebis J, Tsao TS, Lodish HF. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 231-21.

Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muru zabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 ; 280(6) : E827-847.

Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenelamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47 (3): 345-351.

## [G]

Gannon MC, Nuttall FQ, Westphal SA, Fang S, Ercan-Fang N. Acute metabolic response to high-carbohydrate, high-starch meals compared with moderate-carbohydrate, low-starch meals in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998; 21(10): 1619-26.

Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1998; 67(3 Suppl): 577S-582S.

Garg A, Grundy SM, Koffler M. Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care*, 1992; 15(11): 1572-80.

Gautier JF, Berne C, Grimm JJ, Lobel B, Coliche V, Mollet E. Physical activity and diabetes. *Diabetes Metab*, 1998; 24(3): 281-90.

Gautier JF, Scheen A, Lefèbvre PJ. Exercise in the management of non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Int J Obesity*, 1995, Suppl 4, S58-S61.

Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Filice G. Prevalence of Metabolic Syndrome among HIV Patients. *Diabetes Care* 2002; 52: 1253-1254.

Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, Chowdhury S. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*, 2002; 13(11): 690-697.

Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. for the CARE investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-9.

Gomila S, Dallongeville M. Epidémiologie du syndrome métabolique en France. *Médecine et Nutrition*, 2003 ; 39 : 89-93.

Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simensick EM. Obesity, Regional Body Fat Distribution, and the metabolic syndrome in Older men and women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 777-783.

Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase: a critical signaling intermediary for exercise-stimulated glucose transport? *Exerc Sport Sci Rev*, 2000; 28(3): 113-6.

Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*, 1998; 49: 235-61.

Gorter PM, Olijhoek JK, Van Der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173: 361-367.

Grant KE, Chandler RM, Castle AL, Ivy JL. Chromium and exercise training: effect on obese women. *Med Sci Sports Exerc*. 1997; 29(8): 992-8.

Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism* 2006; 55(8): 1042-5.

Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 774-9.

Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med*, 1986 20; 314(12): 745-8.

Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97(9): 2152-7.

Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Arch Med Res*. 2005; 36(3):250-7.

Guillaume M, Lapidus L, Lambert A: Obesity and nutrition in Children. The Belgian Luxembourg Child Study IV. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 323-328.

## [H]

Halimi S, Le Berre MA, Grange V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin : a double-blind, placebo controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (1): 49-56.

Hallmark MA, Reynolds TH, DeSouza CA, Dotson CO, Anderson RA, Rogers MA. Effects of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 1996; 28(1):139-44.

Hattersley AT, Tooke JE, The Fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789-1792.

Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1997; 273(6 Pt 1): E1039-51.

Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, Cheetham SC. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22 (1):18-28.

Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.

Hegarty BD, Furler SM, YE J et al. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 373-383.

Heilbronn LK, Noakes M, Morris AM, Kind KL, Clifton PM. 360His polymorphism of the apolipoproteinA-IV gene and plasma lipid response to energy restricted diets in overweight subjects. *Arteriosclerosis* 2000; 150(1): 187-92.

Heinig MJ, Nomsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING study. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 152-161.

Heness S, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 2006; 66(12): 1625-56.

Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1986; 35(9):990-8.

Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61(5):917-25.

Hepburn DD, Xiao J, Bindom S, Vincent JB, O'Donnell J. Nutritional supplement chromium picolinate causes sterility and lethal mutations in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 ;100(7):3766-71. Epub 2003

Hermans KG. Le syndrome X. *Louvain Med* 1998; 117:232-239.

Hermans M, Symposium Syndrome Metabolique, Unilever Health Institute, 2006.

Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med.* 1995 27;155(4):381-6.

Holloszy JO, Hansen PA. Regulation of glucose transport into skeletal muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol,* 1996; 128: 99-193.

Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance. Brief review and some preliminary results. *Acta Med Scand Suppl,* 1986; 711: 55-65.

Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62(1):19-29.

Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996 ; 271 : 665-8.

Houmard JA, Shinebarger MH, Dolan PL, Leggett-Frazier N, Bruner RK, McCammon MR, Israel RG, Dohm GL. Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *Am J Physiol*, 1993; 264(6 Pt 1): E896-901.

Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, Kahn BB, Ferrara CM, Shepherd P, Fisher EC, Wolfe RR, Elahi D, Evans WJ. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol*, 1993 ; 264(6 Pt 1): E855-62.

Hulthe J, Bokemark L, Wikstran J, Fagerberg B. The Metabolic Syndrome, LDL Particle Size, and atherosclerosis. The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2140-2147.

## [I]

IDF : Fédération internationale du diabète. Le syndrome métabolique. *Diabètes Voice* 2006, nummero spécial 51.

Institut national d'assurance maladie-invalidité. L'usage adéquat des antidiabétiques oraux. Réunion de consensus, rapport du jury. Novembre 2003.

Isao H. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adult. *Ann. Inn. Mes.*, 2006, 144: 554-562.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated with the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The Metabolic syndrome influences the Risk of Chronic complications in Patients with Type II Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:1148-1154.

Ivy JL, Holloszy JO. Persistent increase in glucose uptake by rat skeletal muscle following exercise. *Am J Physiol*, 1981; 241(5): C200-3.

## [J]

Jain SK, Kannan K. Chromium chloride inhibits oxidative stress and TNF-alpha secretion caused by exposure to high glucose in cultured U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 289(3): 687-91.

James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, KOPelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356: 2119-25.

Jandrain B, Lefebvre P, Pirnay F, Scheen A. Eating before, during and after physical exercise in normal and diabetic subjects. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 1990; 159-70.

Jenkins DJ. Lente carbohydrate: a newer approach to the dietary management of diabetes. *Diabetes Care*, 1982; 5(6): 634-41.

Jenkins DJ, Wolever TM, Jenkins AL. Starchy foods and glycemic index. *Diabetes Care*. 1988;11(2):149-59.

Jenkins DJ, Wolever TM, Wong GS, Kenshole A, Josse RG, Thompson LU, Lam KY. Glycemic responses to foods: possible differences between insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr*, 1984; 40(5): 971-81.

Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(1):70-5.

Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004 11; 291(6): 711-7.

Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004 11; 291(6): 711-7.

Jonker JT, De Laet C, Franco OH, Peeters A, Mackenbach J, Nusselder WJ. Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*, 2006; 29(1): 38-43.

## [K]

Kao YH, Hiipakka RA, Liao S. Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology*. 2000;141(3):980-7.

Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes*, 1996; 45(11): 1644-54.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Staern M. The Metabolic syndrome: Time for a critical Appraisal. *Diabetes care and Diabetologia* 2005; 28: 2289-2304.

Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA et al. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1993; 92: 91-98.

Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52 (7): 1779-85.

- Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA. Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biol Trace Elem Res.* 1990; 24(3):183-8.
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(12):3215-8.
- King DS, Dalsky GP, Clutter WE, Young DA, Staten MA, Cryer PE, Holloszy JO. Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness. *J Appl Physiol.* 1988; 64(5): 1942-6.
- Kjaer M, Hollenbeck CB, Frey-Hewitt B, Galbo H, Haskell W, Reaven GM. Glucoregulation and hormonal responses to maximal exercise in non-insulin-dependent diabetes. *J Appl Physiol.* 1990; 68(5): 2067-74.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346 (6): 393-403.
- 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(6): 393-403.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group.
- Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev.* 1986: 445-81.
- Koyama Y., Abe K., Sano Y. et al. Effects of green tea on gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes in vivo. *Planta. Med.*, 70: 1100-1102.
- Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance--hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109(4): S516-26.
- Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Muhlhofer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Haring H. Tumor necrosis factor-alpha and hyperglycemia induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. *J Clin Invest* 1996 ; 97(6) : 1471-7.
- Krotkiewski M, Lonroth P, Mandroukas K, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1985, 28, 881-890.
- Kuo CS, Pei D, Yao CY, Hsieh MC, Kuo SW. Effect of orlistat in overweight poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2006; 60(8): 906-10.
- Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. *JAMA.* 2006 ;296(10):1255-65.

Kylin E. studien uber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom. Zentrallblatt fur innere medizin 1923; 44 ; 105-127.

## [L]

Laakso M, Uusitupa M, Takala J, Majander H, Reijonen T, Penttila I. Effects of hypocaloric diet and insulin therapy on metabolic control and mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetic subjects. *Metabolism*. 1988; 37(11):1092-100.

Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte : prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311(2) : 372-9.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilethu J et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.

Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, et al. Relation of leisure-time physical activity and cardio respiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N Engl J Med*, 1994, 330, 1549-1554.

Lamson DS, Plaza SM. The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev*. 2002; 7(3): 218-35.

Lanca S, Alves A, Vieira AI, Barata J, de Freitas J, de Carvalho A. Chromium-induced toxic hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2002; 13(8): 518-520.

Larsen JJ, Dela F, Kjaer M, Galbo H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia*, 1997; 40(4): 447-53.

Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Galbo H. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. *Diabetologia*, 1999; 42(11): 1282-92.

Latner JD, Schwartz M. The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings. *Appetite*. 1999; 33(1):119-28.

Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Socioeconomic position in childhood and adulthood and insulin resistance: cross sectional survey using data from British women's heart and health study. *BMJ* 2002; 325: 805-807.

Layman DK, Shiue H, Sather C, Erickson DJ, Baum J. Increased dietary protein modifies glucose and insulin homeostasis in adult women during weight loss. *J Nutr*. 2003;133(2):405-10.

Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988; 318(9): 549-57.

Lee W, Min WK, Chun S, Lee YW, Park H, Lee DH, Lee YK, Son JE. Long-term effects of green tea ingestion on atherosclerotic biological markers in smokers. *Clin Biochem.* 2005; 38(1):84-7.

Lefebvre PJ, Pirnay F, Pallikarakis N et al. Metabolic availability of carbohydrates ingested before, during, or after muscular exercise. *Diab Metab Reviews*, 1986, 483-500.

Legrand Ph. Intérêt nutritionnel des lipides laitiers, *Cah Nutr Diet* 2005; 40: 1S29-1S24.

Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia*, 1995, 38, 1313-1319.

Leibel RL, Hirsch J, Appel BE, Checeni GC. Energy intake required to maintain body weight is not affected by wide variation in diet composition. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(2):350-5.

Le KA, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(4): 469-75.

Le Roith D and Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes care.* 2001; 24: 588-97.

Lewis GF, Carpentier A, Adeli Kand et al. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews* 2002; 23:201-29.

Li RW., Douglas TD., Maiyoh GK., Adeli K., Theriault AG. Green tea leaf extract improves lipid and glucose homeostasis in a fructose-fed insulin-resistant hamster model. *J. Ethnopharmacol.*, 2006, 104: 24-31.

Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brenqman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. *FASEB J* 1998; 12(1): 57-65.

## [M]

MacDonald I. The effects of various dietary carbohydrates on the serum lipids during. *Clin Sci* 1965; 29: 193-197.

Machalinski B, Walczak M, Syrenicz A, Machalinska A, Grymula K, Stecewicz I, Wiszniewska B, Dabkowska E. Hypoglycemic potency of novel trivalent chromium in hyperglycemic insulin-deficient rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(1):33-9. Epub 2006.

Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectine, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50(9): 2094-9.

Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20(11):1744-66.



Makoundou V, Golay A. New obesity and metabolic syndrome treatment: rimonabant. *Revue medical Suisse* 2006; 2(47): 41-5.

Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004; 14(6): 373-94.

Mari A, Pacini G, Murphy E et al. A model based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 2001; 24: 539-548.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetol*, 1985; 28: 412-419.

McCarty MF. The case for supplemental chromium and a survey of clinical studies with chromium picolinate. *J Appl Nutr* 1991; 43:59-66.

McDevitt RM, Poppitt SD, Murgatroyd PR, Prentice AM. Macronutrient disposal during controlled overfeeding with glucose, fructose, sucrose, or fat in lean and obese women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(2): 369-77.

Mennen LI, Lafay L, Feskens EJM et al. Possible prospective effect of bread and dairy products on the risk of the metabolic syndrome, *Nutr Res* 2000; 20: 335-47.

Mikines KJ. The influence of physical activity and inactivity on insulin action and secretion in man. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1992; 609: 1-43.

Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415 : 339-43.

Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1990; 13(4): 434-7.

Mochizuki M., Hasegawa N. Stereospecific effects of catechin isomers on insulin induced lipogenesis in 3T3-L1 cells. *Phytother. Res*, 18: 449-450.

Monnier L, Avignon A, Virally ML, Guillausseau PJ, Sauvanet JP. Glycemic cycles in type 2 diabetes: lost past or back to the future? *Diabetes Metab*, 1999; 25(6): 526-31.

Monnier L, Colette C, Percheron C, Pares-Herbute N. Decreasing protein intake in diabetics: value and methods. *Diabete Metab*, 1990; 16(5): 460-3.

Monnier L, Colette C, Rabasa-Lhoret R, Lapinski H, Caubel C, Avignon A, Boniface H. Morning hyperglycemic excursions: a constant failure in the metabolic control of non-insulin-using patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25(4): 737-41.

Monnier L, Slama G, Vialettes B, Ziegler O. Nutrition and diabetes. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases). *Diabete Metab*, 1995; 21(3): 207-16.

Monnier L, Colette C, Percheron C, Boniface H, Very-low-calorie-diets: is there a place for them in the management of the obese diabetic?, *Diabetes Metab* 2000; 26 Suppl 3:46-51.

Monnier L, El Boustani S, Crastes de Paulet A, Descomps P, Mendy F. Aspects du métabolisme des acides gras polyinsaturés chez des sujets témoins et diabétiques. *Rev Fr Corps Gras*, 1989; 36: 3-10.

Monnier L. Value of dietary fiber in nutritional and gastroenterologic therapy. *Ann Med Interne (Paris)*, 1985; 136(8): 677-81.

Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11(0) : 1048-54.

Mooney RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM; Shang Y, Furlanetto RW. Suppressors of cytokine signalling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 2001 ; 276(28): 25889-93.

Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, Duvallet A, Guezennec CY, Cathelineau G. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*, 1997; 20(3): 385-91.

Monro J. Redefining the glycemic index for dietary management of postprandial glycemia. *J Nutr*, 2003; 133(12): 4256-8.

Mu J, Brozinick JT Jr, Valladares O, Bucan M, Birnbaum. A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol Cell* 2001 ; 7(5) : 1085-94.

Mule G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Cerasola G. Metabolic syndrome in subjects with essential hypertension: relationships with subclinical cardiovascular and renal damage. *Minerva Cardioangiol* 2006; 54 (2): 174-94.

## [N]

Nagao T., Kamine Y., Soga S. et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81: 122-129.

Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1(2):80-6.

NCEP: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, And, Treatment on High Blood cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.

NCEP: Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Evaluation Program. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). JAMA, 2001; 285: 2486-2497.

Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Cederholm J; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes--data from the National Diabetes Register in Sweden. Diabetes Metab, 2004; 30(3): 261-8.

Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Billington C, Krezowski P. Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load. Diabetes Care, 1984; 7(5): 465-70.

## [O]

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999 ; 100(25) : 2473-2479.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Nishizawa H, Hotta K, Murauchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation 2001; 103(8): 1057-63.

Oppert JM, Balarac N. Physical activity and management of obese patients. Ann Endocrinol (Paris), 2001; 62(4 Pt 2): S37-42.

## [P]

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. 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(4): 537-544.

Parizkova J. Nutrition, physical activity and health in early life. New York: CRC Press, 1996.

Parizkova J, Faltova E, Mraz M, Spatova M. Growth, food intake, motor activity and experimental cardiac necrosis in early malnourished male rats. Ann Nutr Metab 1982; 26: 121.

Parizkova J et Rolland-Cachera MF. High Proteins Early in Life as a Predisposition for Later Obesity and Further Health Risks. Nutrition 1997; 13(9): 818-819.

Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(3):425-30.

Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(10): 3894-8.

Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA*, 2002; 287(16): 2081-9.

Pedersen MM, Winther E, Mogensen CE. Reducing protein in the diabetic diet. *Diabetes Metab*, 1990; 16(5): 454-9.

Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med*, 1996; 335(18): 1357-62.

Piatti PM, Monti F, Fermo I, Baruffaldi L, Nasser R, Santambrogio G, Librenti MC, Galli-Kienle M, Pontiroli AE, Pozza G. Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism*, 1994; 43(12): 1481-7.

Pinkston MM, Poston WS, Reeves RS, Haddock CK, Taylor JE, Foreyt JP. Does metabolic syndrome mitigate weight loss in overweight Mexican American women treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification. *Eat Weight Disord* 2006; 11(1): 35-41.

Pittler MH, Stevinson C, Ernst E. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(4): 522-9.

Ploug T, Galbo H, Richter EA. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol*, 1984; 247(6 Pt 1): E726-31.

Ploug T, van Deurs B, Ai H, Cushman SW, Ralston E. Analysis of GLUT4 distribution in whole skeletal muscle fibers: identification of distinct storage compartments that are recruited by insulin and muscle contractions. *J Cell Biol*, 1998; 142(6): 1429-46.

Polonsky KS, Gumbiner B, Ostrega D, Griver K, Tager H, Henry RR. Alterations in immunoreactive proinsulin and insulin clearance induced by weight loss in NIDDM. *Diabetes*, 1994; 43(7): 871-7.

Position Statement. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994, 17, 519-522.

Pravenec M, Kazdova L, Landa V, Zidek V, Mlejnek P, Jansa P, Wang J, Qi N, Kurtz TW. Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Biol Chem* 2003; 278(46): 45209-15.

Price TB, Laurent D, Petersen KF, Rothman DL, Shulman GI. Glycogen loading alters muscle glycogen resynthesis after exercise. *J Appl Physiol*, 2000; 88(2): 698-704.

[R]

Rabinovitz H, Friedensohn A, Leibovitz A, Gabay G, Rocas C, Habot B. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004; 74(3): 178-82.

Räiha NCR, Axelsson IE. Protein intake during infancy. *Scand J Nutr* 1996 ; 40 : 151-155.

Räiha NCR, Axelsson IE. Protein nutrition during infancy: an update. *Ped Clin N Amer* 1995; 42: 745-764.

Rajpathak S, Ma J, Manson J, Willett WC, Hu FB. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1370-6.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-789.

Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesâniemi YA. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Drug-treated Hypertensive Patients and Control Subjects. *Journal of the Internal Medicine* 1999; 245: 163-174.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.

Reaven, Peter. Metabolic Syndrome. *J Insur* 2004 ; 36 : 132-42.

Richter EA, Garetto LP, Goodman MN, Ruderman NB. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise: modulation by local factors. *Am J Physiol*, 1984; 246(6 Pt 1): E476-82.

Richter EA, Garetto LP, Goodman MN, Ruderman NB. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: increased sensitivity to insulin. *J Clin Invest*, 1982; 69(4): 785-93.

Richter EA, Mikines KJ, Galbo H, Kiens B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 1989; 66(2): 876-85.

Rieusset J, Auwerx J, Vidal H. Regulation of gene expression by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma with rosiglitazone (BRL 40653) in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265(1): 265-71.

Rieusset J, Bastard JP, Vidal H. Inflammation, tissu adipeux et insulinorésistance. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète* 2004: 13 ; 60-64.

Robins SJ, Rubins HB, Faas FH et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003; 26 (5): 1513-7.

Rogers MA, Yamamoto C, King DS, Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO. Improvement in glucose tolerance after 1 wk of exercise in patients with mild NIDDM. *Diabetes Care*, 1988; 11(8): 613-8.

Roland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(8): 573-578.

Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984; 39(1): 129-135.

Rolland-Cachera MF. Épidémiologie et critères anthropométriques de diagnostic de l'obésité de l'enfant. *Med et Nutr* 1994; 30:120-128.

Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, and Wolfe RR. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*, 1993, 265, E380-E391.

Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva med.* 2005; 47(4): 229-44.

Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva med.* 2005; 47(4): 229-44.

Roussel AM, Anderson R, Le thé et les effets de ses polyphénols dans le syndrome métabolique et le diabète, Programme Thé & Santé Lipton, février 2006

Russell James C. Le picolinate de chrome pourrait présenter des bienfaits cardiovasculaires dans le prédiabète. *Bulletin Électronique du Canada de la Mission pour la Science et la Technologie à Ottawa*. BE Canada numéro 289 - 6 décembre 2005 – Bimensuel.

Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, Cook CB. Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2003 Jun; 7(6):876-85.

[S]

Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 1999; 149(2):162-7.

Sabovic M, Lavre S, Keber I. Supplementation of wheat fibre can improve risk profile in patients with dysmetabolic cardiovascular syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004; 11(2):144-8.

Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*, 2003; 348(21): 2074-81.

Sanofi aventis-l'essentiel c'est la santé. Recommandation d'approbation pour accomplia (rimonabant) dans l'union Européenne. Communiqué de presse juin 2006.

Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, MaG, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3<sup>rd</sup>, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185(1): 171-5.

Savage BD, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxysome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001 ; 50(10) : 2199-2202.

Scheen AJ. Place de l'acarbose dans le traitement du diabète sucré. *Diab Metab* 1998 ;24 :385-390.

Scheen AJ, Van Gaal LG, Despres JP, Pi-Sunyer X, Golay A, Hanotin C. Rimonabant improves cardiometabolic risk profile in obese or overweight subjects: overview of RIO studies. *Revue Medicale Suisse* 2006; 2: 1916-23.

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 (45) : 26746-9.

Schnee DM, Zaiken K, McCloskey WW. An update on the pharmacological treatment of obesity. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(8): 1463-74.

Seglen PO et al, *Biochim biophys Acta* 1974; 338: 317-336.

Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 1999;149(2):162-7.

Shahkhalili Y, Duruz E, Acheson K. Digestibility of cocoa butter from chocolate in humans: a comparison with corn-oil. *Eur J Clin Nutr*, 2000; 54(2): 120-5.

Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2002; 42(2): 217-26.

Sharma AM, Iacobellis G. Treatment of obesity: a challenging task. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 212-20.

Shirai N., Suzuki H. Effects of Western, Vegetarian, and Japanese dietary fat model diets with or without green tea extract on the plasma lipids and glucose, and lipids in mince. A long-term feeding experiment. *Ann. Nutr. Metab.*, 2004, 48: 95-102.

Shulman G. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.

Sigal RJ, Fisher S, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. The roles of catecholamines in glucoregulation in intense exercise as defined by the islet cell clamp technique. *Diabetes*, 1996, 45, 148-156.

Sjostrom L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects). *Endocr Pract* 2006; 12(1): 31-3.

Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23(5):528-36.

Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. *Diabetologia.* 1990; 33(11):696-703.

Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Haven PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectine 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(6): 1884-8.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.

Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Meta Disord* 1997; 21 (1): 25-9.

Stockley C.S. The importance of background diet and disease-state on the potential cardioprotective and other health effects of wine. *Bulletin de l'OIV.* 2005, vol. 78, no893-94, pp. 497-508

Strang M, Wysowski DK, Buttler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22: 925-7.

Sulcova A. Impact of endocannabinoid system in modulation of the metabolic syndrome. *Vnitr Lek* 2006; 52(6):615-8.

[T]

Teff K, Keim NL, Grudziak J, Townsend RR, Havel PJ, Philadelphia. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *JCEM* 2004; 89:2963-2972.

Tholstrup T, Vessby B, Sandstrom B. Difference in effect of myristic and stearic acid on plasma HDL cholesterol within 24 h in young men. *Eur J Clin Nutr*, 2003; 57(6) :735-42.

Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, Horton ES, Ljungqvist O, Goodyear LJ. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1999; 277(4 Pt 1): E733-41.

Toeller M. Diet and diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9(2):93-108.

Tonkin AM. The Metabolic Syndrome Current Atherosclerosis reports 2004; 6: 165-166.

Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, Schouten JA, Golay A, Reitsma J, Del Bufalo A, Pasotti E et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat,



on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46(5): 405-10.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.

Trent LK, Thieding-Cancel D. Effects of chromium picolinate on body composition. *J Sports Med Phys Fitness*. 1995; 35(4):273-80.

Trumbo PR, Ellwood KC. Chromium picolinate intake and risk of type 2 diabetes: an evidence-based review by the United States Food and Drug Administration. *Nutr Rev*. 2006; 64(8):357-63.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001; 344(18): 1343-50.

Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 1998; 316(7134): 823-8.

## [U]

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-65.

## [V]

Vaccaro O, Masulli M, Cuomo V, Albarosa Rivellesse A, Uusitupa M, Vessby B, Hermansen K, Tapsell L, Riccardi G, Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance, *Metabolism*, 200; 53(12): 1522-1526.

Vague P. Syndrome polymétabolique. In : A. Basdevant, M. Laville, E. Lorebours, *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Pris, Flammarion Medecine-Sciences ; 2001 : 451-456.

Van Gaal LF, Rissanen AM, SCheen AJ, Ziegler O, Rossner S (groupe d'étude de la RIO-Europe). Effect of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.

Vantyghem MC, Girardot C, Boulogne A, Wemeau JL. Iron overload and insulin resistance. *Presse Med* 2005; 34: 1391-8.

Venn BJ, Mann JI. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr*, 2004; 58(11): 1443-61.

Vincent JB. The potential value and toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent and muscle development agent. *Sports Med.* 2003; 33(3):213-30.

Vionnet N, Martin LJ, Comuzzie AG, Dupont S, Dina C, Gallina S, Houari M, Blangero J, Froguel P. *Diabetes* 2002 ; 51(12) : 3568-72.

Vladeva SV, Terzieva DD, Arabadjiiska DT. Effect of chromium on the insulin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2005; 47(3-4):59-62.

Volpe SL, Huang HW, Larpadisorn K, Lesser II. Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program. *J Am Coll Nutr*, 2001; 20(4): 293-306.

Vrtovec M, Vrtovec B, Briski A, Kocijancic A, Anderson RA, Radovancevic B. Chromium supplementation shortens QTc interval duration in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J.* 2005; 149(4):632-6.

#### [W]

Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK, Hall RK, Nawano M, Granner DK. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *J Biol Chem.* 2002; 277(38): 34933-40.

Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ; British Regional Heart Study. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 2001; 24(9): 1590-5.

Wasserman DH, Geer RJ, Rice DE, Bracy D, Flakoll PJ, Brown LL, Hill JO, Abumrad NN. Interaction of exercise and insulin action in humans. *Am J Physiol*, 1991; 260(1 Pt 1): E37-45.

Weickert MO, Mohlig M, Schofl C, Arafat AM, Otto B, Viehoff H, Koebnick C, Kohl A, Spranger J, Pfeiffer AF. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care.* 2006; 29(4): 775-80.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-808.

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(85) : 1930-5.

Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 2001; 30(3): 540-6.

Wilson BE, Gandy A. Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28(3):179-84.

Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987; 147(10): 1749-53.

Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(11): 1331-9.

Wolever TM. The glycemic index. *World Rev Nutr Diet*, 1990; 62: 120-85.

Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006, 50: 176-187.

Wrede CE, Buettner R, Bollheimer LC, Scholmerich J, Palitzsch KD, Hellebrand C. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 333-40

Wu LY., Juan CC, Ho LT., Hsu YP., Hwang LS. Effects of green tea supplementation on insulin sensitivity in Sprague-Dawley rats. *J Agric. Food Chem.*, 2004, 52: 643-648.

Wu LY., Juan CC., Hwang LS, Hsu YP., Ho PH., Ho LT. Green tea supplementation ameliorates insulin resistance and increase glucose transporter IV content in a fructose-fed rat model. *Eur J Nutr.*, 2004, 43: 116-124.

#### [X]

Xi L, Qian Z, Xu G, Zheng S, Sun S, Wen N, Sheng L, Shi Y, Zhang Y. Beneficial impact of crocetin, a carotenoid from saffron, on insulin sensitivity in fructose-fed rats. *J Nutr Biochem* 2007; 18(1): 64-72.

#### [Y]

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froquel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Naei R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8(11): 1288-95.

Yang X, Li SY, Dong F, Ren J, Sreejayan N. Insulin-sensitizing and cholesterol-lowering effects of chromium (D-Phenylalanine)<sub>3</sub>. *J Inorg Biochem.* 2006; 100(7):1187-93.

Yasmin T, Shara M, Bagchi M, Preuss HG, Bagchi D. Toxicological assessment of a novel niacin-bound chromium, known to ameliorate the symptoms of metabolic syndromes. *Journal of the American College of Nutrition*, 45th Annual Meeting, abs 77; 76(2):272-5.

Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(4): 1277-94.

Yokota T, Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto U, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 1595-9.

Young DA, Wallberg-Henriksson H, Sleeper MD, Holloszy JO. Reversal of the exercise-induced increase in muscle permeability to glucose. *Am J Physiol*, 1987; 253(4 Pt 1): E331-5.

Young JC, Garthwaite SM, Bryan JE, Cartier LJ, Holloszy JO. Carbohydrate feeding speeds reversal of enhanced glucose uptake in muscle after exercise. *Am J Physiol*, 1983; 245(5 Pt 1): R684-8.

## [Z]

Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB, Bertolami M, Falsetti AC, Yunes MA. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome : the ARCOS study. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(2): 268-76.

Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr*, 2005; 24(6 Suppl): 537S-46S.

Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res*, 2004; 12(4): 582-90.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-432.

Zheng G, Sayama K, Okubo T, Juneja LR, Oguni I. Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. *In Vivo*. 2004;18(1):55-62.

Ziegenfuss TN. Effects of a proprietary aqueous cinnamon extract on glucose regulation, lipid profiles, and body composition in prediabetic men and women. Ohio Research Group. Wadsworth, Ohio 44281, USA, novembre 2005.

Zimmet PZ, Alberti G. The Metabolic syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth- Where Does the Internal Diabetes Federation Stand?: *Medscape Diabetes and Endocrinology* 2005; 7.

## **LES TEXTES OFFICIELS:**

Association française d'études et de recherches sur l'obésité (AFERO), association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM), société de nutrition et de diététique de langue française (SNDLF). Recommandation pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France 1998.

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications mars 2000.

ANAES. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Février 1999.

ANAES, Service des Recommandations et Références Professionnelles, Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications, Mars 2000.

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Sibutral (sibutramine) : Nouvelles conditions de prescription et de délivrance à compter du 2 décembre 2002. Communiqué de presse 29 octobre 2002.

Groupe d'experts: obésité: recommandation pour le diagnostic, la prévention et le traitement chez l'adulte. Cah. Nutr Diet (Paris), 1998; 33 : 10-17.

Haute autorité de santé (HAS). Diabète de type 2, guide medecin. Mai 2006.

HAS: prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle actualisation 2005. Nutrition diabète et facteurs de risque 2006 ; 22 : 15-29.

IDF:international Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.

WHO: Reduction of Cardiovascular burden through cost-effective integrated management of comprehensive cardiovascular Risk. Geneva 2002.

WHO: World Health Organization Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation/NCD/98. 1998.

## LES OUVRAGES :

Dictionnaire Larousse médical  
Edition 2003.

DOROSZ – Guide pratique des médicaments  
Edition Maloine -26<sup>ème</sup> édition - 2006.

CNERNA-CNRS. Les apports nutritionnels conseillés pour la population française  
Edition Tec : Doc Lavoisier- 3<sup>ème</sup> édition-2001.

Prévention des maladies coronariennes. Recommandations de la société européenne  
d'athérosclérose.  
Editions médicales Merk-sharp et Dohme-Chibret -1987.

The Atlas of Heart Disease and stroke  
World Health Organisation. Geneva - 2004.

VIDAL – Dictionnaires des spécialités officinales  
Edition Vidal – 82<sup>ème</sup> édition – 2006.



# Serment des Apothicairees

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## Résumé

La notion de syndrome métabolique est ancienne, elle associe diverses altérations fonctionnelles, comme les troubles du métabolisme du glucose, l'hypertension artérielle, le surpoids, l'obésité abdominale et les dyslipidémies. Ces troubles sont à l'origine d'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Selon certains experts, le syndrome métabolique serait même un état de pré-diabète et l'insulinorésistance, serait l'élément central, impliqué dans le développement des anomalies et complications de ce syndrome.

Une prise en charge précoce, avec essentiellement une perte de poids et la correction de l'insulinorésistance, est nécessaire, afin de ralentir l'apparition des risques cardiovasculaires et de diabète de type II chez ces patients.

Les mesures concernant le mode de vie des patients (alimentation équilibrée, pratique d'une activité physique et gestion du poids) ont une place fondamentale dans la prise en charge de ce syndrome. Si les mesures préventives s'avèrent insuffisantes, un traitement pharmacologique sera instauré. Malgré les recherches et l'apparition de nouveaux médicaments, il faut souligner que la modification du style de vie restera la pierre angulaire de la thérapie.

Le pharmacien d'officine est aujourd'hui un allié important dans la prise en charge de ces patients. Il participe à l'optimisation thérapeutique, indispensable pour ces patients à ordonnances multiples mais il intervient également dans l'éducation et le soutien des patients.

Mots clés : syndrome métabolique, insulinorésistance, obésité abdominale

TERRAZ Hélène

VAN MARREWIJK Nathalie