

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

République du Mali

Un Peuple- Un But- Une Foi

SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES

ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (U.S.T.T.B)

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017- 2018

N°/2018

Mémoire

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas

Présenté et soutenu publiquement le :09/01/2019 devant la Faculté de Médecine et
d'Odonto-Stomatologie

par : Docteur Doumbia Saleck

Pour obtention du Diplôme d'Etudes Spécialisé (D.E.S)
en Gynécologie Obstétrique

JURY

Président Pr. Niani Mounkoro

Membre Pr Moustaph Touré

Co-directeur : Pr Youssouf Traoré

Directeur : Pr Ibrahima Tegueté

SOMMAIRE

I INTRODUCTION	1-2
II GENERALITES	3-45
III METHODES ET PATIENTES	46-53
IV RESULTATS	54-70
VI COMMENTAIRES	71-74
VII CONCLUSION	75
IX. REFERENCES	76-121

1. Introduction :

Les maladies chroniques sont aujourd'hui largement répandues dans nos sociétés et en constante progression. Elles sont liées à l'amélioration de l'espérance de vie mais sont également le reflet d'un contexte actuel dominé par une surconsommation alimentaire et un mode de vie sédentaire (Thèse Sophie Lievin). Les maladies cardiovasculaires représentent la 1^{ère} cause de mortalité à l'échelle mondiale dont l'Afrique. Ceci est la conséquence de l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque associés à des maladies [1]. Ces facteurs de risque tabagisme, l'obésité, HTA. Les dyslipidémies, diabète, la sédentarité, la consommation de l'alcool, le stress et le statut socio-économique peuvent se présenter isolément ou être associés chez un individu [7]. L'association de certains de ces facteurs a été décrite par plusieurs auteurs comme étant à la base de certains syndromes cliniques et biologiques tels que le syndrome métabolique encore appelé syndrome neurométabolique ou syndrome de l'insulinorésistance ou syndrome X [9].

L'intérêt croissant porté au syndrome métabolique provient du fait qu'il prédispose au diabète type II et aux maladies cardiovasculaires ischémiques qui peuvent constituer en gynécologie des causes de difficultés au projet parental (fertilité) mais aussi de sérieuses complications pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum. En outre la fréquence, la gravité (certains pays) en font un problème majeur de santé publique.

La prévalence ne cesse d'augmenter dans de nombreux pays. Aux USA selon les données de la NHANES (Enquête Nationale sur la Santé Nutrition) (Définition Harmonisée FID et AHA/NHLBI) prévalence = 22,9% (20/0) En France étude DESIR (Data EpidemiStudy on the insuline Resistance syndrome) et MONICA

16% Homme

11% Femme

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

MONICA (Réalisé Lille Strasb Toulouse)

Chine : 7,9% et 10,8%

Inde : 19,52%

En Afrique il est difficile d'évaluer à l'état actuel des connaissances, la prévalence du syndrome métabolique surtout en consultation gynécologique. Hormis quelques pays en occurrence l'Afrique Magreb (Algérie Maroc, Tunisie) et de l'Afrique du sud où les études en Afrique de l'Ouest sauf Burkina Faso, côte d'Ivoire et le Sénégal, la plupart des autres pays n'en disposent pas. Il nous paraît nécessaire de mener au Mali et à Bamako. La présente étude a pour objectif d'évaluer la prévalence du syndrome métabolique dans une population des sujets consultant en gynécologie et d'obstétrique d'une clinique de la place ALGI.

La description des caractéristiques épidémiologique et biologique de la population d'étude. L'évaluation de la prévalence du syndrome métabolique sont les objectifs spécifiques de cette étude.

Déterminer le ratio des prévalences (risque relatif)

2. GENERALITES

2.1. Contexte historique du syndrome métabolique

Les premières références au syndrome métabolique remontent au XVIII^e siècle, et sont rapportées par le médecin et anatomiste italien Morgagni. Celui-ci constate chez ses patients l'association de plusieurs anomalies métaboliques telles que l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les taux élevés d'acide urique dans le sang et les troubles respiratoires pendant le sommeil (Enzi *et al.*, 2003). Plus récemment, en 1923, Eskil Kylin un médecin suédois met en évidence que l'hyperglycémie s'accompagne fréquemment d'une hypertension artérielle et d'une hausse de l'uricémie et appelle ce phénomène le « syndrome hypertensionhyperglycémie hyper uricémie » (Kylin, 1923).

En 1927, Gregorio Marañón le fondateur de l'endocrinologie moderne en Espagne, définit l'hypertension artérielle et l'obésité comme un état de pré-diabète et émet l'hypothèse d'une prédisposition constitutionnelle à l'origine de l'association entre diabète, hypertension artérielle, et obésité. Il souligne également le rôle essentiel de l'alimentation pour prévenir et traiter ces altérations (Crepaldi et Maggi, 2006).

Deux cents ans après Morgagni, en 1947, le médecin Français Jean Vague redécouvre l'importance de l'obésité qu'il qualifie d'« androïde » (distinguée de l'obésité « gynoïde ») et la décline comme la condition la plus communément associée au diabète et aux maladies cardiovasculaires (Vague, 1947). Depuis lors, d'innombrables études épidémiologiques et physiologiques ont documenté l'importance de l'obésité abdominale comme facteur déterminant de résistance à l'insuline, diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie et morbi- mortalité cardiovasculaire. Ensemble, ces études ont abouti à la notion actuelle du « tour de taille », critère sélectif du syndrome métabolique.

On attribue à Camus la première description du trisyndrome métabolique en 1966 qui associait la présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète et d'une anomalie de l'homéostasie du cholestérol.

Le terme syndrome métabolique fut reconnu en 1981 par Hanefeld et Leonhardt et c'est Gerald Reaven en 1988 qui introduit la notion de syndrome X. Gerald Reaven incrimine alors la résistance à l'insuline comme facteur étiologique commun des troubles du métabolisme. En plus de l'hypertension, la définition du syndrome X de Reaven inclue l'altération de la tolérance au glucose, l'hyper-insulinémie, des niveaux élevés de triglycérides et de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et des faibles taux de lipoprotéines de haute densité (HDL).

Cependant le syndrome X ne retenait pas l'obésité abdominale comme critère de définition et l'excès d'adiposité centrale a été ajouté par la suite comme une caractéristique clinique du syndrome métabolique par Norman Kaplan (Kaplan, 1989).

On emploie aujourd'hui le terme « syndrome métabolique » (ou syndrome d'insulino-résistance) pour désigner la présence d'anomalies glucido-lipidiques:

- ✓ Intolérance au glucose (diabète de type 2, atteinte de la tolérance au glucose ou anomalie de la glycémie à jeun) ù Insulino-résistance ù Dyslipidémie (particulièrement hypertriglycéridémie et baisse du taux des HDL-cholestérol)
- ✓ Hypertension artérielle ù Obésité abdominale

Néanmoins, il existe à l'heure actuelle de nombreuses définitions du syndrome métabolique fondées sur des consensus.

2.2. Les différentes définitions du syndrome métabolique

2.2.1. Comparaison des différentes définitions

Le tableau 1 ci-dessous résume l'ensemble des critères de définitions du syndrome métabolique.

Tableau 1 : Définition du syndrome métabolique selon différents auteurs

Critères	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATPIII (2001)	AACE (2003)	AHA/NHLBI (2004)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)
Insulino-résistance	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée ou diminution sensibilité à l'insuline ou DT2	Insulinémie plasmatique > 75 ^{ème} percentile	Non nécessaire	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale anormalement élevée	Non nécessaire	Non nécessaire	Non nécessaire
Obésité	IMC > 30 Rapport T/H : H>0,9 F>0,85	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88 cm	Tour de taille (européens): H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille: H≥ 94 cm F≥ 80 cm
Bilan lipidique	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H≤ 0,90 mmol/l F≤ 1 mmol/l	TG ≥ 2 mmol/l HDL < 1 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l		TG ≥ 1,7 mmol/l ou traitement hypolipémiant en cours HDL : H< 1,03 mmol/l F< 1,29 mmol/l		TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l
Glycémie	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée ou DT2	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l (inclus DT2)	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée (pas de DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l ou traitement hypoglycémiant	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l (inclus DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l
Pression artérielle	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg ou traitement anti-HTA	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg		PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours		PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg
Autre	Micro-albuminurie	-	-	-	-	-	-
Critères de diagnostic	Résistance à l'insuline + 2 autres critères		3 critères sur 5		Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale 3 critères		Tour de taille élevé + 2 autres critères 3 critères sur 5

2.2.2. Divergences et limites des différentes définitions

Toutes les définitions prennent en considération l'association de plusieurs anomalies métaboliques favorisant la survenue de pathologies graves comme les événements cardiovasculaires ou le diabète de type 2. Cependant, ces définitions diffèrent entre elles sous plusieurs aspects. La définition de l'OMS se base soit sur l'obésité globale (IMC) soit sur le rapport taille/hanche alors que la définition du NCEP-ATP III ne retient que le tour de taille.

L'IMC est le résultat d'un calcul basé sur la taille et le poids d'un individu, il ne tient pas compte de la localisation du tissu adipeux. A l'inverse, la mesure du tour de taille évalue le tissu adipeux viscéral dont l'excès est nocif car il augmente les risques de diabète et de complications cardiovasculaires (Pouliot *et al.*, 1994).

La définition du NCEP-ATP III ne mentionne pas l'insulino-résistance, l'hypothèse la plus plausible étant que les auteurs considèrent que la présence d'au moins trois des critères de la définition s'associe de façon systématique à une insulino-résistance.

La nouvelle définition de la FID quant à elle, accorde encore plus d'importance à l'obésité abdominale en proposant différents tours de taille critiques en fonction de l'appartenance ethnique ce qui facilite la comparaison des répercussions du syndrome métabolique entre différents pays.

2.2.3. Anomalies biologiques dans le syndrome métabolique

En dehors des critères intégrés dans les définitions, un certain nombre d'autres anomalies biologiques sont souvent associées au syndrome métabolique. L'excès de poids contribue à une élévation des marqueurs de l'inflammation, dont nous savons maintenant qu'ils jouent un rôle important dans le développement et la progression des maladies cardiovasculaires (Pearson *et al.*, 2003). L'interleukine-6 est une hormone

sécrété par le tissu adipeux viscéral dont la production augmente avec l'indice de masse corporelle.

Elle contribuerait au syndrome métabolique en augmentant la production des VLDL et la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (Lafontan, 2005). Plusieurs études montrent d'ailleurs une forte association entre un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et le syndrome métabolique et ses composantes (Ftouhi *et al.*, 2010).

De même, des anomalies au niveau de l'un des facteurs de l'hémostase, l'inhibiteur du plasminogène (Plasminogen Activator Inhibitor-1), ont été décrites dans le syndrome métabolique. Chez l'insulino-résistant plus particulièrement une expression anormalement élevée de PAI-1 est associée à une réduction de la fibrinolyse et à un risque cardio-vasculaire accru (Alessi et Juhan-Vague, 2006). Une autre anomalie est une diminution de l'excrétion rénale d'acide urique chez les sujets obèses qui présentent un syndrome métabolique. Il en résulte une élévation de l'uricémie (Sakhaee *et al.*, 2002). Il s'agit d'un marqueur de plus en plus étudié, du fait de sa prévalence élevée et surtout de son rôle dans le stress oxydant et l'état inflammatoire associés à ce syndrome (Coutinho *et al.*, 2007). Enfin, la microalbuminurie est une augmentation faible mais pathologique de la quantité d'albumine excrétée dans les urines. Une microalbuminurie est fréquemment retrouvée chez les patients présentant un syndrome métabolique, si bien qu'en 1998 l'OMS décide même d'inclure cette anomalie dans sa définition du syndrome métabolique. Ainsi, dans une étude portant sur 78 patients atteints de syndrome métabolique, la prévalence de la microalbuminurie était de 38 %. De la même façon, cette microalbuminurie majore le risque cardio-vasculaire en cas de syndrome métabolique associé (Bendriss *et al.*, 2012).

2.2.4. Controverse autour du syndrome métabolique

L'importance pronostique du syndrome métabolique par rapport à celle de la somme de ses composants individuels (obésité, hypertension artérielle, glycémie à jeun élevée, taux élevé de triglycérides et faible taux de HDL-cholestérol) a été contestée de nombreuses fois (Kahn *et al.*, 2005 ; Johnson et Weinstock, 2006 ; Grundy, 2007). La controverse subsiste et selon certains auteurs ou organismes scientifiques comme l'American Diabetic Association et l'Association européenne pour l'étude du diabète, le syndrome métabolique n'est pas plus prédictif du risque cardio-vasculaire que chacune de ses composantes (Kahn *et al.*, 2005). Cependant, des études cliniques et physiologiques prouvent, comme nous le verrons par la suite, qu'il existe bien une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes de syndrome métabolique, indépendamment des critères diagnostiques utilisés. Dépister le syndrome métabolique permettrait l'identification précoce des personnes apparemment en bonne santé qui présentent un risque important de développer des événements cardio-vasculaires et un diabète de type 2

2.3. Importance du syndrome métabolique : les raisons

d'un dépistage

2.3.1. Prévalence / Epidémiologie du syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique dépend de la définition retenue, de l'année de l'étude, de l'ethnie, de l'âge et du sexe de la population, ce qui complique les analyses entre pays et entre continents (Cameron *et al.*, 2004 ; Eckel *et al.*, 2005).

Entre **1988 et 1994**, aux **Etats-Unis**, une étude d'observation fut menée au sein d'une cohorte de 8814 sujets âgés de plus de 20 ans et représentative de la population américaine. Les conclusions en sont les suivantes : le syndrome métabolique tel qu'il est décrit par le NCEP-ATP III, est répandu aux Etats-Unis, touchant approximativement **une personne sur quatre** (Ford *et al.*, 2002). La prévalence ne diffère pas selon le sexe (24 % chez l'homme et 23.4 % chez la

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

femme) bien que des taux de triglycérides élevés et une hypertension artérielle soient plus fréquemment observés chez l'homme. Plus globalement, la **prévalence** du syndrome métabolique **augmente avec l'âge** (40 % des sujets sont concernés après 60 ans) et est plus faible chez les caucasiens que chez les afro-américains et les mexicains américains.

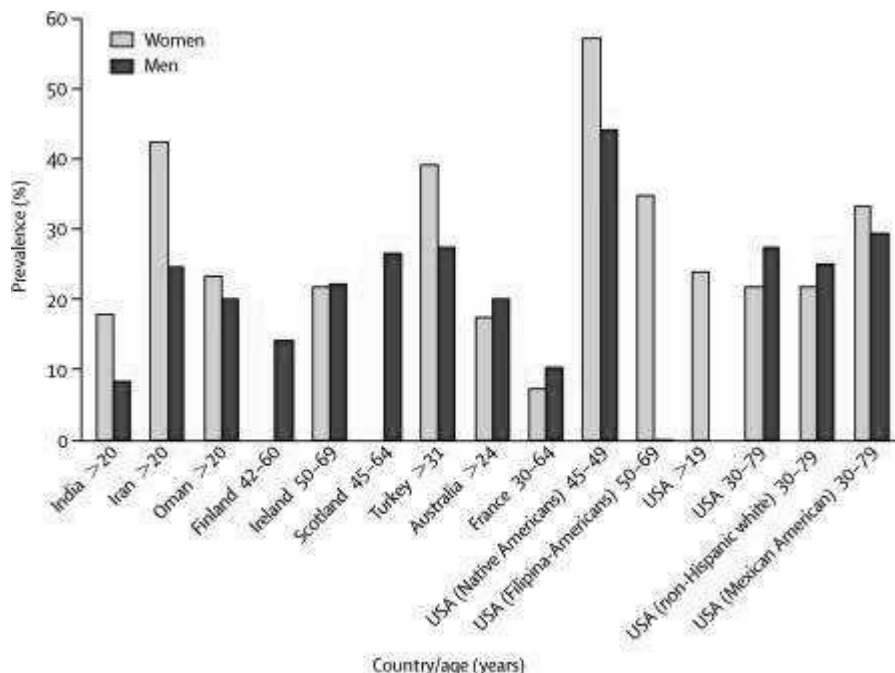
La nouvelle définition apportée par la FID rendait nécessaire une nouvelle évaluation de la prévalence du syndrome métabolique ainsi que de l'ampleur de la morbidité et de la mortalité associées au syndrome métabolique chez les adultes aux Etats-Unis. C'est ainsi qu'**entre 1999 et 2002**, l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) apporte ces résultats alarmants : près de **40 % des adultes américains** sont considérés comme ayant le syndrome métabolique (Ford, 2005). Par la suite, les données de la NHANES montrent une réduction de la prévalence du syndrome métabolique aux États-Unis (selon la définition harmonisée FID et l'AHA /NHLBI), passant de 25,5 % en 1999-2000 à 22,9 % en 2009-2010. Mais ces chiffres sont faussement rassurants ; bien que l'hypertriglycémie et l'hypertension artérielle soient effectivement en baisse, elles sont corrélées à une augmentation de la consommation de médicaments hypolipémiants et antihypertenseurs. De plus, les prévalences de l'hyperglycémie et surtout de l'obésité abdominale ont quant à elles augmenté (Beltrán Sánchez *et al.*, 2013). En **France**, quelques données sont disponibles, notamment grâce aux études DESIR (Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome) et MONICA.

En 2003, l'étude **DESIR** qui utilise à nouveau la définition du syndrome métabolique selon le NCEP-ATP III montre une prévalence 2,5 fois plus faible du syndrome métabolique dans notre pays qu'aux Etats-Unis : au total, **16 % des hommes et 11 % des femmes** présentent le syndrome métabolique ainsi défini. En contradiction avec l'étude américaine, la prévalence du syndrome métabolique était

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Balkau B *et al.*, 2003). Dans l'étude **MONICA** réalisée à Lille, Strasbourg et Toulouse, **22,5 % des hommes et 18,5 % femmes** étaient concernés par ce syndrome (Gamila et Dallongeville, 2003). Cette étude met également en exergue une grande disparité nord/sud : environ 26 % de syndrome métabolique pour les lillois, contre 15 % pour les toulousains.

L'**Etude Nationale Nutrition Santé** (ENNS) menée en France auprès de 1856 personnes âgées de 18 à 74 ans entre **2006 et 2007** révèle que la prévalence du syndrome métabolique varierait entre **14,6 % et 21,1 %** selon les définitions employées. Le risque de syndrome métabolique augmenterait avec l'âge, sans différence significative entre hommes et femmes cette fois-ci. Chez les femmes, il a cependant été constaté que la prévalence du syndrome métabolique diminue significativement quand le niveau d'éducation augmente. Chez les hommes, aucun lien avec le statut socio-économique n'a été retrouvé. En revanche, la prévalence était augmentée chez les hommes immigrés par rapport aux hommes nés sur le sol français (Vernay *et al.*, 2013).



En ce qui concerne l'Asie, le syndrome métabolique et le surpoids semblent être plus fréquents dans le nord que dans le sud de la Chine, et touchent davantage les zones urbaines que rurales (Gu *et al.*, 2005). Une étude récente chez des adultes âgés de 18 à 80 ans vivant dans des zones rurales au nord-ouest de la **Chine**, révèle que la prévalence du syndrome métabolique est de **7,9 % et 10,8 %** selon la définition du NCEP-ATP III et de la FID respectivement. La prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Zhao *et al.*, 2014). L'étude de Sawant *et al.*, menée dans la ville de Mumbai, en **Inde** portait sur 548 personnes âgées de plus de 20 ans (Sawant *et al.*, 2011). **19,52 %** de la cohorte présentait le syndrome métabolique défini par les critères de NCEP-ATP III. La prévalence était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (25,16 % des hommes, 12,6 % des femmes).

La figure 1 représente la prévalence (%) du syndrome métabolique dans différents pays.

Figure 1 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction du pays, de l'âge et du sexe (selon la définition du NCEP-ATP III) (D'après Eckel *et al.*, 2005)

D'autres études ciblent des catégories particulières de la population. L'étude

LATINMETS par exemple, identifie une prévalence du syndrome métabolique de 17,5 % parmi des professionnels de santé de l'Université d'Antioquia en Colombie (González Zapata *et al.*, 2013) et de 4,5 % parmi des professionnels de santé au Brésil cette fois-ci (Vidigal *et al.*, 2015).

En résumé, le syndrome métabolique concerne toutes les populations à travers le monde, sa prévalence augmente avec l'âge et certaines ethnies sont plus touchées que d'autres. L'analyse détaillée des divers composants de ce syndrome permet de

mieux appréhender certaines particularités : aux Etats-Unis, c'est l'obésité abdominale qui contribue le plus au syndrome métabolique alors qu'en France, en Europe et en Chine c'est l'hypertension artérielle qui est le paramètre le plus fréquemment retrouvé (Hu *et al.*, 2004).

Par ailleurs, le syndrome métabolique concerne de façon générale de plus en plus de sujets jeunes y compris des enfants et des adolescents et ceci est en lien direct avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans cette population (Zimmet *et al.*, 2007). En effet, le syndrome métabolique sans excès pondéral reste exceptionnel chez l'enfant.

2.3.2. Etiologie/ Physiopathologie du syndrome métabolique

Les causes du syndrome métabolique sont complexes et mettent en jeu divers facteurs **génétiques, comportementaux, métaboliques** et **hormonaux**.

2.3.2.1. Facteurs génétiques

La prévalence du syndrome métabolique varie selon les groupes ethniques comme nous l'avons vu précédemment. Selon la troisième Enquête Nationale Santé et Nutrition aux Etats-Unis, la prévalence du syndrome métabolique était de 32 % chez les hispano-américains, 22 % chez les afro-américains et 24 % chez les caucasiens-américains (Ford *et al.*, 2002). Les raisons de ces disparités ethniques n'étaient pas claires. Outre les variations des facteurs environnementaux, une susceptibilité génétique accrue pourrait expliquer les différences observées. C'est ainsi que plusieurs études ont démontré que la contribution génétique peut varier avec l'âge ou le sexe mais qu'il existe bel et bien **une héritabilité modérée à importante** aussi bien **pour le syndrome métabolique** lui-même que pour les différents composants du syndrome. Le cholestérol HDL affiche l'héritabilité estimée la plus élevée (50 % à 60 %), tandis que la pression artérielle systolique

affiche le résultat le plus faible (6 % à 18 %) (Lin *et al.*, 2005 ; Van Dongen *et al.*, 2013).

2.3.2.2. Facteurs comportementaux

Contrairement aux facteurs génétiques qui prédisposent les sujets à développer un syndrome métabolique, les facteurs comportementaux (donc liés au style de vie) déterminent l'apparition effective ou non de ce syndrome et surtout à quel moment de la vie. Les principaux facteurs comportementaux favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique sont : une **alimentation déséquilibrée** (riche en acides gras saturés, sucres simples, sodium et pauvre en fibres), **une consommation excessive d'alcool**, un **manque d'activité physique** et le **tabagisme**.

Un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses énergétiques entraîne une augmentation de la masse de tissu adipeux viscéral et par la suite une diminution de sensibilité à l'insuline, principal mécanisme à l'origine du syndrome métabolique. En effet dans des situations pathologiques comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline (Weisberg *et al.*, 2003). D'autre part, alors qu'une consommation modérée et régulière d'alcool pourrait prévenir l'insulino-résistance, un risque accru de syndrome métabolique est rapporté en cas de consommation excessive d'alcool (Fan *et al.*, 2008). Boire de l'alcool en excès entraîne une augmentation du taux de triglycérides et de la pression artérielle ; sans oublier les effets délétères que cela produit sur le foie, le cerveau et le cœur. De plus, l'alcool est une source de calories vides c'est-à-dire sans éléments nutritifs, ce qui peut conduire à un gain pondéral. Les recommandations fixent comme limites un verre de vin par jour pour les femmes et deux verres pour les hommes. Comme nous le verrons par la suite, le tabagisme est également connu pour aggraver l'insulino-résistance (Chiolero *et al.*, 2008). Dans la population

iranienne, les fumeurs les plus âgés et ceux d'âge moyen présentent un risque de syndrome métabolique 4 à 5 fois plus élevé (Gharipour *et al.*, 2011).

2.3.2.3. Modifications métaboliques et hormonales

La résistance à l'insuline correspond à une diminution de l'efficacité de l'insuline à stimuler l'absorption du glucose dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux.

Dans le foie des animaux résistants à l'insuline, la glucose-6-phosphatase est surexprimée et l'insuline inhibe moins efficacement la production hépatique de glucose. Dans un premier temps, la combinaison de ces facteurs entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline ; à un stade plus avancé, ces facteurs conduisent à des altérations de l'homéostasie du glucose et à un diabète de type 2.

D'origine en partie génétique et environnementale, l'insulino-résistance se situe au cœur des mécanismes physiopathologiques à l'origine du syndrome métabolique. Elle est globalement causée par l'obésité mais elle l'aggrave également : en raison de la surabondance du tissu adipeux viscéral, il existe un excès d'acides gras libres circulants qui entraînent une insulino-résistance dans les tissus sensibles comme le foie et le muscle (Carey *et al.*, 1996).

Les conséquences de l'insulino-résistance sont les suivantes : Sur le métabolisme glucidique :

- une **réduction de la captation du glucose** au niveau des tissus cibles, en particulier du muscle
- **le foie active les voies de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse** ce qui a pour conséquence une **hyperglycémie**.

Sur le métabolisme lipidique :

- une **augmentation de la lipolyse adipocytaire** (Arner, 2005) conduit à une **augmentation des acides gras circulants** (l'insuline n'exerçant plus son action inhibitrice sur la lipolyse adipocytaire) qui vont aller en

priorité vers le foie participant largement à la synthèse accrue des VLDL hépatiques et donc à l'augmentation des triglycérides circulants.

- une **hypertriglycémie** résultant d'une synthèse hépatique accrue et d'une clairance ralentie des triglycérides.
- une **augmentation des VLDL** par effet direct et cercle vicieux : le glucose n'entre plus assez dans les cellules, il n'est donc plus beaucoup utilisé comme substrat énergétique. Les seuls substrats restant sont les acides gras d'où l'augmentation de la lipolyse adipocytaire et donc des acides gras circulants qui sont captés par le foie ; il s'en suit une augmentation de stimulation de la synthèse des VLDL qui sont captés par le tissu adipeux avec synthèse de nouveaux triglycérides puis une lipolyse... En résumé on stimule le métabolisme lipidique.
- une **diminution des HDL** par échange de cholestéryl ester en provenance des HDL contre des triglycérides en provenance des VLDL. Le cholestérol estérifié ne rejoint plus le foie grâce aux HDL mais va s'accumuler dans les tissus grâce aux VLDL.

Initialement considéré comme un tissu de réserve énergétique, le tissu adipeux est actuellement reconnu comme un véritable organe sécréteur : il produit de nombreuses hormones protéiques appelées adipokines.

Au niveau du tissu adipeux, l'obésité (c'est-à-dire l'hypertrophie du tissu adipeux) entraîne :

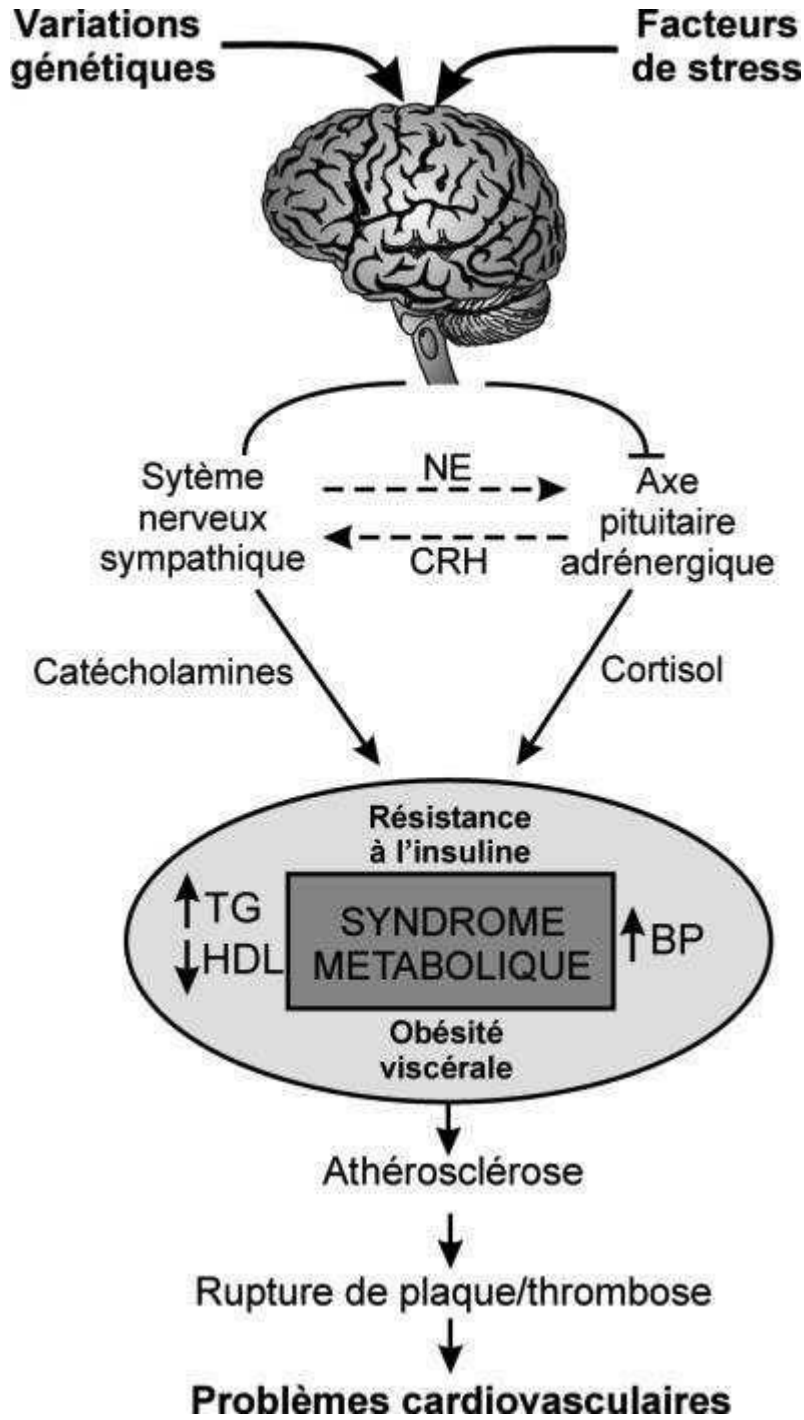
- une **augmentation de sécrétion de leptine** qui augmente elle-même la lipolyse adipocytaire et l'insulino-résistance et qui de plus, possède un effet proinflammatoire au niveau vasculaire, en agissant sur la

production de TNF- α et sur l'activation des macrophages (Bastard *et al.*, 2006).

- une **diminution de sécrétion de l'adiponectine**, qui a un rôle de synergie avec l'insuline, diminue la glycémie et augmente la β oxydation des acides gras par le muscle. Elle a également des effets protecteurs sur la paroi vasculaire et est antiathérogène. Enfin, elle inhibe la production de TNF- α par les macrophages (Esfahani *et al.*, 2015).
- une **sécrétion de TNF α et d'IL6**, molécules pro-inflammatoires entraînant une augmentation de la synthèse des acides gras circulants

2.3.2.4. Implication de la microflore intestinale

Des études suggèrent que la composition de la flore intestinale chez l'individu sain est de celle retrouvée chez l'individu obèse ou diabétique de type 2 (Delzenne et Cani, 2008). Or, le rôle de la flore intestinale est majeur : elle aurait la capacité d'augmenter la rentabilité énergétique des aliments et d'extraire davantage l'énergie qu'ils contiennent pour la redistribuer à l'individu. D'autre part, la flore intestinale modulerait l'expression de facteurs impliqués dans le flux des acides gras et dans leur stockage adipocytaire (théorie du FIAF). Enfin, un régime riche en lipides provoquerait des altérations de la composition de la flore intestinale, et notamment une diminution des bifidobactéries et une augmentation des taux plasmatiques de lipopolysaccharides induisant une inflammation systémique, une insulino-résistance et un diabète de type 2 associé à l'obésité (Delzenne et Cani, 2008).



Cependant aucune donnée ne permet d'affirmer que c'est la flore intestinale (dont le profil est acquis à la naissance) qui déclenche l'obésité, ou au contraire que c'est l'obésité qui entraîne des altérations de la flore intestinale.

2.3.2.5. Le rôle du stress

Plusieurs études suggèrent que le **stress chronique**, via un **déséquilibre hormonal**, peut **augmenter l'incidence** de l'obésité viscérale et du **syndrome métabolique** (Chandola *et al.*, 2006). L'hyperactivité de l'axe corticotrope et l'hypersecretion de catécholamines consécutives au stress chronique au travail peuvent en effet induire un syndrome métabolique.

Le cortisol interfère à différents niveaux de la production d'insuline et de l'activation de son récepteur. Il inhibe directement la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. Par la suite, dans le tissu adipeux, le cortisol stimule l'activité de la lipoprotéine lipase, qui favorise le stockage des triglycérides, et celle de la lipase hormono-sensible qui augmente la lipolyse et favorise l'hypertrophie des adipocytes. Cela est à l'origine d'une libération accrue d'acides gras libres dans la circulation portale, favorisant la résistance à l'insuline et la néoglucogenèse hépatique (Boullu-Ciocca *et al.*, 2005) comme l'illustre la figure 3.

Figure 3 : Rôle du stress dans le développement du syndrome métabolique et des pathologies cardiovasculaires (D'après Rosmond, 2005)

2.3.2.6. Malnutrition fœtale ou faible poids de naissance

De nombreuses études, essentiellement transversales, ont montré sans équivoque une relation inverse entre le poids de naissance des nourrissons nés à terme et le risque de développer un syndrome métabolique, une maladie cardio-vasculaire, un diabète de type 2 ou une obésité à l'âge adulte. En effet, **les nourrissons** avec un **poids de naissance inférieur à 2,5 kg** auraient un **risque 10 fois plus élevé** de développer un **syndrome métabolique** comparativement aux nourrissons ayant un

Un poids de naissance normal (Neitzke U *et al.*, 2011). L'explication retenue pour expliquer ce phénomène se base sur la théorie du phénotype d'épargne. Un petit poids de naissance, par rapport à l'âge gestationnel, est synonyme de retard de croissance in utero, et fréquemment, de sous-développement placentaire. Il en résulte une adaptation métabolique dans la vie fœtale qui persiste dans l'enfance puis dans l'adolescence et à l'âge adulte. La conséquence directe est une facilitation du stockage énergétique (expliquant le regain de poids dans l'enfance) conduisant à un excès pondéral et à un syndrome métabolique (Prentice *et al.*, 2005).

Par ailleurs, les **enfants** présentant un **poids de naissance élevé** et **nés de mère diabétique** ont un **risque important de syndrome métabolique** au cours de l'enfance indépendamment de l'obésité. Par rapport aux enfants nés de mère diabétique mais avec un poids de naissance normal, ces enfants ont un risque 3 fois plus élevé d'être atteint d'un syndrome métabolique à 11 ans (Bonney *et al.*, 2005). D'autre part, **l'obésité maternelle** est un **facteur supplémentaire aggravant** le risque de syndrome métabolique dans l'enfance, ce qui suggère le rôle de l'hyperinsulinémie in utero.

2.3.3. Conséquences cliniques du syndrome métabolique

2.3.3.1. Risque cardiovasculaire

Plusieurs études prospectives ont mis en évidence que la présence du syndrome métabolique augmentait de façon significative le risque cardio-vasculaire quel que soit le sexe.

De très nombreuses études se sont intéressées au sujet, elles sont réunies dans une première méta-analyse (Gami *et al.*, 2007). Au total, 37 études analysaient le lien de causalité entre le syndrome métabolique et le risque d'évènement cardio-vasculaire et de mortalité globale. Ces études utilisaient différentes définitions du syndrome métabolique notamment celle de l'OMS, du NCEP-ATP III ; parfois certains critères étaient modifiés dans ces définitions.

Dans cette méta-analyse, il a été mis en évidence un risque relatif 2,18 fois plus grand d'apparition d'un événement cardio-vasculaire en cas de syndrome métabolique associé comme l'illustre la figure 4.

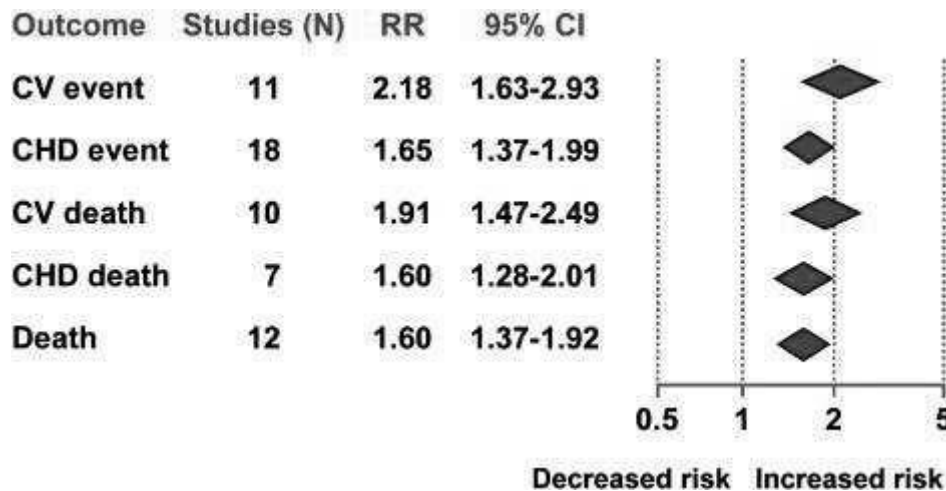


Figure 4 : Diagramme représentant l'association entre syndrome métabolique et Risque Relatif global d'évènement cardiovasculaire (CV)(d'après Gami *et al.*, 2007)

Néanmoins, cette enquête sur le syndrome métabolique incluait seulement des études publiées avant 2005. Une deuxième méta-analyse, plus récente, s'intéressait au risque cardio-vasculaire associé au syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III et aussi selon la définition de 2004 de l'AHA/NHLBI. Les résultats sont cohérents avec la première méta-analyse puisqu'une fois les deux définitions regroupées, le syndrome métabolique est associé globalement à un risque 2 fois plus élevé de maladies cardiovasculaires (RR : 2,35), de mortalité cardiovasculaire (RR : 2,40), d'infarctus du myocarde (RR : 1,99), d'AVC (RR : 2,27) et à un risque 1,5 fois plus élevé de mortalité toutes causes confondues (RR : 1,58). Cette étude révèle également qu'il y a peu de variation de risque entre les définitions du NCEP-ATP III et AHA/NHLBI et que les patients non diabétiques atteints du syndrome

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

métabolique restent à risque élevé de mortalité par maladie cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC (Mottillo *et al.*, 2010).

Les résultats des différentes études montrent donc un **risque moyen 2 à 3 fois supérieur de complications cardio-vasculaires** lorsqu'un syndrome métabolique a été diagnostiqué et ce, quelque soit la définition utilisée.

2.3.3.2. Risque de diabète

En plus de favoriser les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique est fortement associé au développement du diabète de type 2, lui-même facteur de risque important de maladies cardio-vasculaires. La présence d'une obésité androïde témoigne d'une insulino-résistance et augmente le risque de diabète de type 2 indépendamment de l'index de masse corporelle (Lorenzo *et al.*, 2003).

Dès 1999, c'est l'OMS qui, en intégrant comme critère dans sa définition, une anomalie de la régulation du glucose met en exergue un risque majoré de développer un diabète de type 2 par la suite.

Certaines définitions du syndrome métabolique retiennent la présence d'une hyperglycémie modérée à jeun or, les résultats de l'Etude Prospective Parisienne suggèrent, après un suivi médian de 3 ans que l'hyperglycémie modérée à jeun (entre 6,1 et 7 mmol/l) s'accompagne d'une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 (Charles *et al.*, 1996).

Quatre études (Laaksonen *et al.*, 2002 ; Lorenzo *et al.*, 2003 ; Resnick *et al.*, 2003 ; Stern *et al.*, 2004) ont examiné le risque de développer un diabète chez les personnes atteintes du syndrome métabolique selon les critères NCEP. Le risque relatif estimé de diabète en présence d'un syndrome métabolique était de 2,99 (IC à 95 % 1,96 à 4,57).

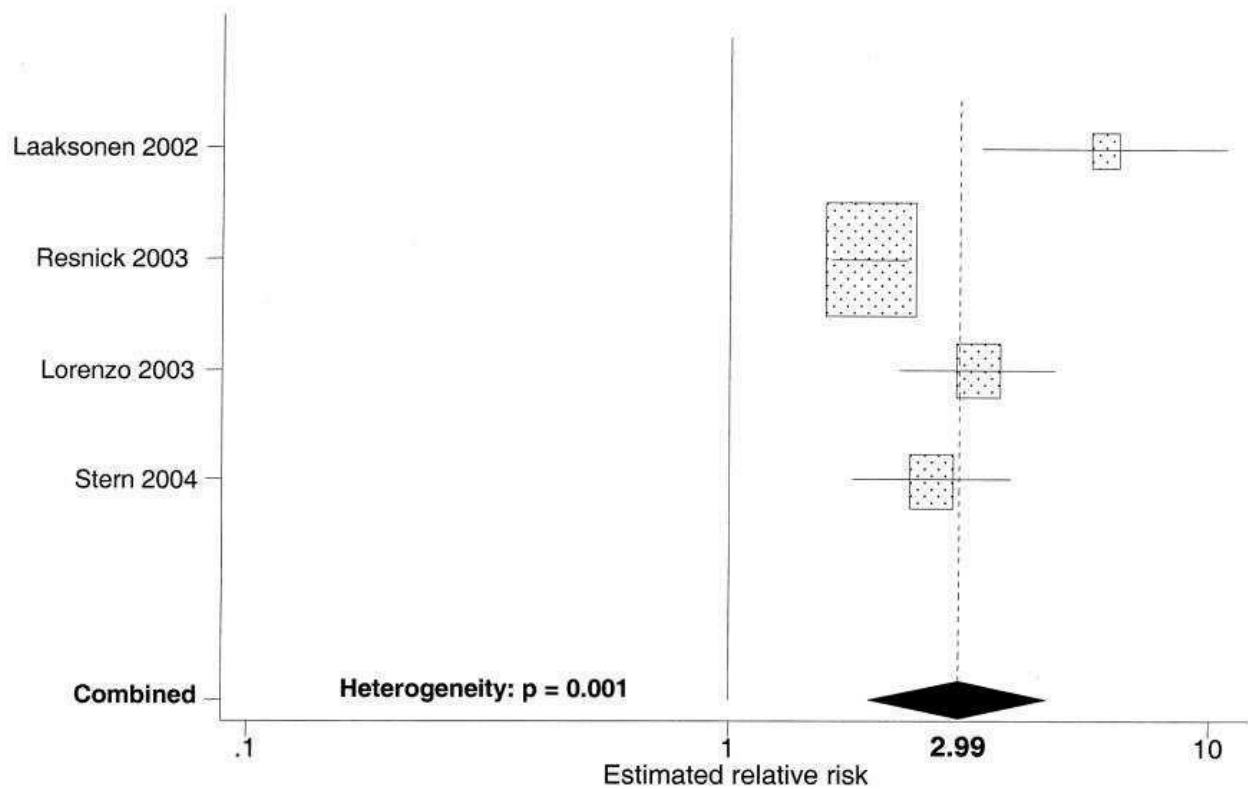


Figure 5 :Relation entre syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATPIII et le Risque Relatif de diabète (D'après Ford, 2005)

L'étude WOSCOPS utilisant une définition modifiée du NCEP, quant à elle confirme que les risques de diabète sont plus que triplés en présence d'un syndrome métabolique (Sattar *et al.*, 2003). De plus, si quatre des cinq critères de syndrome métabolique s'avéraient existants, le risque d'apparition d'un diabète de type 2 était considérablement accru (la constatation chez un sujet, de 4 des 5 critères du syndrome métabolique multiplie par 24,5 le risque de devenir diabétique par rapport aux sujets indemnes).

Ces conclusions sont également celles de l'étude EPIMIL (Etude Epidémiologique des Facteurs de Risque et du Syndrome Métabolique en Milieu Militaire) qui avait pour but de surveiller la population militaire pendant une durée de 10 ans. La

relation réunissant syndrome métabolique et insulino-résistance apparaît clairement : l'insulinémie augmentera régulièrement avec l'apparition des différents critères du syndrome métabolique, il en résulte une élévation de la glycémie et l'installation d'un diabète de type 2 (Bauduceau *et al.*, 2005).

Au sein des définitions du syndrome métabolique, il apparaît logique que la valeur de la glycémie à jeun reste l'élément le plus prédictif de la survenue d'un diabète de type 2. Rappelons que la définition du NCEP-ATP III retient la présence d'une hyperglycémie modérée à jeun (≥ 6.1 mmol/l) tandis que celle de la FID retient une glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l.

En résumé, selon les études, le syndrome métabolique **augmente de 3 à 5 fois le risque de diabète** de type 2.

Pour conclure sur les risques cardio-vasculaires et de diabète, le syndrome métabolique prédit le risque de maladies cardio-vasculaires de façon modeste.

Cependant, il est plus fortement associé à l'incidence du diabète (Ford, 2005). Ceci peut s'expliquer par le fait que le syndrome métabolique n'intègre pas dans sa définition plusieurs facteurs majeurs du risque cardio-vasculaire tels que l'âge, le sexe, la consommation de tabac.

Il existe d'ailleurs d'autres scores pour l'évaluation générale du risque cardiovasculaire. Par exemple, le **score de Framingham** utilise l'âge, le sexe, le cholestérol total, la consommation de tabac comme critères mais ne tient pas compte de l'obésité, du taux de glucose sanguin, des triglycérides, et des facteurs familiaux (Wannamethee *et al.*, 2005). En le comparant avec le syndrome métabolique, il s'est avéré que le score de Framingham était un meilleur prédicteur de maladies coronariennes et d'accidents vasculaires cérébraux que le syndrome métabolique, en revanche il prévoyait moins le risque de diabète de type 2.

2.3.3.3. Risque de cancer

De récentes méta-analyses (2012) ont démontré que les personnes atteintes d'un syndrome métabolique, étaient plus susceptibles de développer un cancer. En effet, il prédisposait majoritairement, chez l'**homme** au **cancer du foie**, de la **vessie** et au cancer **colorectal** et chez la **femme** au **cancer de l'endomètre**, du **pancréas**, du **sein** et également au **cancer colorectal** (Esposito *et al.*, 2012).

La figure 6 représente les cancers associés au syndrome métabolique par ordre d'importance chez l'homme (foie, colon, colorectal, thyroïde, rectal, vessie, prostate, poumon, estomac) et chez la femme (endomètre, rectum, pancréas, sein en post-ménopause, foie, colorectal, colon, ovaire, thyroïde, sein, vessie, estomac, poumon).

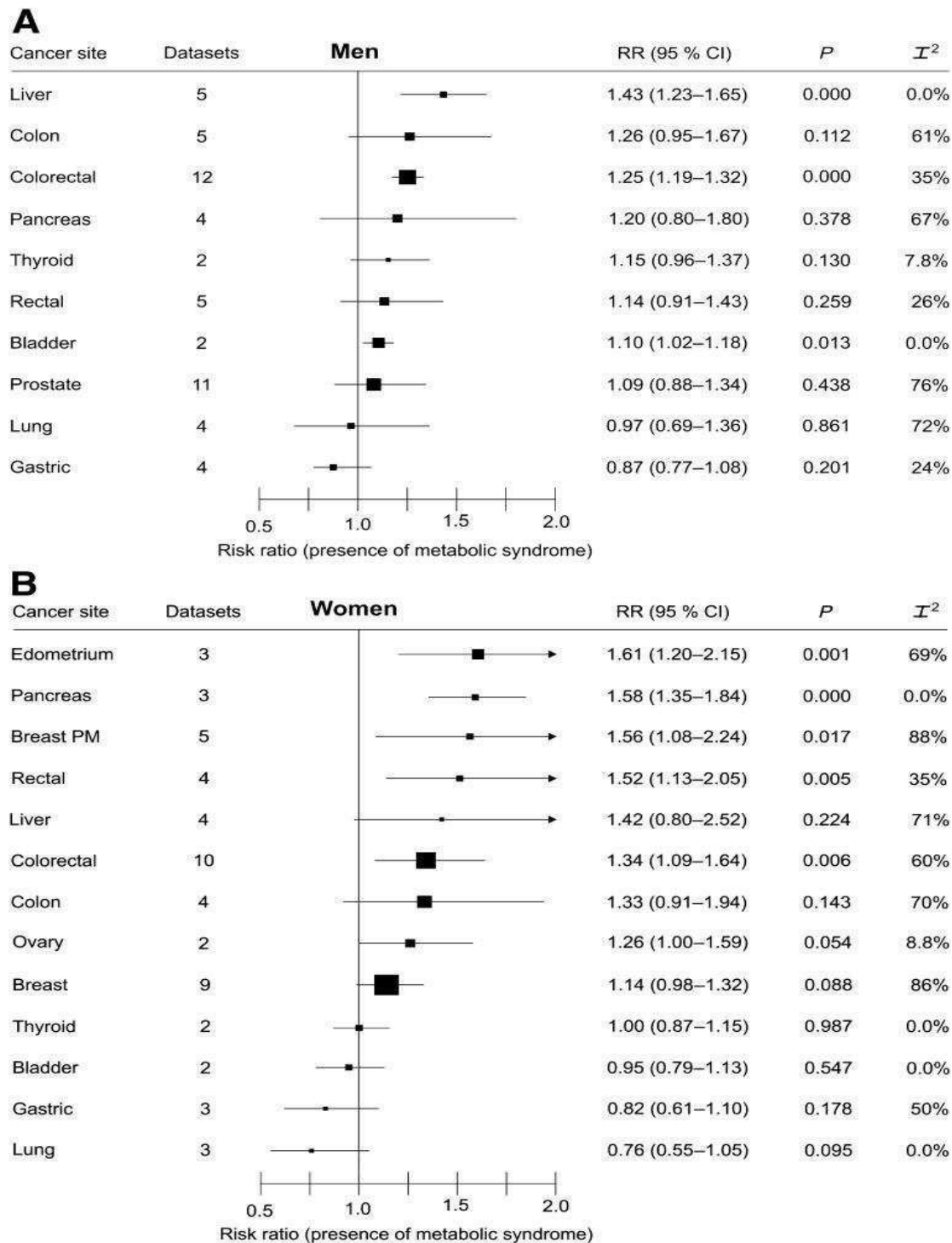


Figure 6 : Classification par ordre d'importance des cancers associés au syndrome métabolique chez l'homme et la femme (D'après Esposito *et al.*, 201

2.3.3.4. Syndrome des ovaires polykystiques / dysfonction sexuelle

- ✓ Le **syndrome des ovaires polykystique** résulte d'un désordre hormonal et peut être une cause d'infertilité. Il se caractérise par une production accrue d'hormones androgènes par les ovaires, ce qui cause la formation de kystes et empêche la maturation des ovules. Le lien entre le syndrome métabolique et le syndrome des ovaires polykystiques n'est pas tout à fait compris. Il est probable que la résistance à l'insuline soit un facteur sous-jacent commun à ces deux états. Beaucoup de femmes touchées par le syndrome des ovaires polykystiques souffrent aussi d'un excès de poids et de résistance à l'insuline. Certaines études récentes ont utilisé les critères du NCEP pour évaluer la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes atteintes du SOPK. Les conclusions sont révélatrices : la prévalence du syndrome métabolique dans le SOPK est presque deux fois plus élevée que celle rapportée dans la population générale (Glueck *et al.*, 2003 ; Apridonidze *et al.*, 2005). En revanche, le syndrome métabolique ne semble pas être à l'origine du SOPK. Il semble que l'hyperinsulinémie chez la femme, peut accroître la sécrétion d'androgènes ovariens et favoriser leur effet biologique réalisant le syndrome des ovaires polykystiques avec anovulation et hyperandrogénie.
- ✓ De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre syndrome métabolique et la **dysfonction sexuelle**.

Une étude de 2005 conclut que, en comparaison avec un groupe témoin, les patients atteints du syndrome métabolique avaient une prévalence accrue de dysfonction érectile (26,7 % contre 13 %) et que cette prévalence augmente avec le nombre de composantes du syndrome métabolique (Esposito *et al.*, 2005). En 2008, une étude menée par la même équipe estime que l'obésité et l'excès de poids

peuvent augmenter le risque de dysfonction érectile de 30 à 90 % comparé à des sujets de poids normaux. Bien que plus difficile à déceler, les désordres sexuels chez la femme sont également une conséquence du syndrome métabolique (Esposito *et al.*, 2005).

2.3.3.5. Stéatose hépatique non alcoolique

La stéatohépatite non alcoolique est une affection hépatique asymptomatique fréquente. Les études de Marchesini *et al.* ont montré un lien direct entre stéatohépatite non alcoolique et insulino-résistance/syndrome métabolique (Marchesini *et al.*, 2001 et 2003). De nombreux auteurs l'ont par la suite confirmé sur des populations européennes ou asiatiques : le syndrome métabolique, ou ses différents éléments, sont prédictifs de l'apparition de troubles hépatiques (Hamaguchi *et al.*, 2005). Au premier stade, le syndrome métabolique entraîne une **stéatose bénigne du foie**. La stéatose est la conséquence de la résistance à l'insuline en périphérie et de l'hyperinsulinémie au niveau central. La stéatose seule est de bon pronostic.

A un stade plus avancé, le syndrome métabolique est responsable d'une stéatose associée à une inflammation, c'est ce que l'on appelle l'**hépatite stéatosique non alcoolique** (NASH). Les complications retrouvées par la suite peuvent être majeures : fibroses, cirrhoses voire carcinomes hépato-cellulaires. La fréquence de la stéatose en cas de syndrome métabolique dépasse 60 % alors que celle de la NASH est de l'ordre de 20 à 30 % (Cheung et Sanyal, 2009).

2.3.3.6. Désordres respiratoires et apnées du sommeil

Le **syndrome d'apnée du sommeil** se définit par la présence d'anomalies respiratoires nocturnes associées à une somnolence diurne. Sa forme obstructive ou syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) est liée à la survenue répétée

d'obstructions partielles ou complètes des voies aériennes supérieures à l'origine d'arrêts respiratoires d'au moins 10 secondes.

La présence conjointe d'un syndrome métabolique et des apnées obstructives du sommeil a été appelée « **syndrome Z** ». Les données actuelles suggèrent que le SAOS ne peut pas juste être une comorbidité du syndrome métabolique mais qu'un lien plus profond les unit. La corrélation entre le syndrome d'apnées obstructives du sommeil et hypertension artérielle, intolérance au glucose et dyslipidémie a été démontrée dans la littérature : il existe bien une association indépendante du SAOS aux différentes composantes du syndrome métabolique (Kono *et al.*, 2007). Par ailleurs des études révèlent que le risque de syndrome métabolique est 9 fois plus important chez les patients présentant un SAS et que la prévalence du syndrome métabolique augmente avec la sévérité du SAS (Coughlin *et al.*, 2004 ; Lam *et al.*, 2006).

A l'heure actuelle, on ne sait pas si le SAOS est observé dans le cadre de la physiopathologie de base du syndrome métabolique ou s'il induit l'apparition des caractéristiques du syndrome métabolique, la prévalence du SAOS dans le syndrome métabolique étant peu connue.

Néanmoins, plusieurs études suggèrent que le **SAOS** pourrait être une **manifestation du syndrome métabolique** (Vgontzas *et al.*, 2005).

2.3.3.7. Risque rénal

Comme nous l'avons vu précédemment, le syndrome métabolique s'accompagne d'un risque accru de diabète de type 2. Or, le diabète de type 2 - et l'hypertension artérielle - sont deux facteurs de risque majeurs pour l'apparition et la progression de la maladie rénale chronique.

Il serait donc intéressant de démontrer que le syndrome métabolique est une cause indépendante de maladie rénale chronique.

Chen *et al.* , en analysant les résultats de la base de données de la NHANES III sur plus 6000adultes ont constaté que le risque de **micro albuminurie** et de **maladie rénale chronique**(définie par un Débit de Filtration Glomérulaire < 60 ml / min) est significativement **plusélevé chez les patient présentant un syndrome métabolique** et que ce risque augmente progressivement avec le nombre de composants du syndrome (Chen *et al.*, 2004).

Cette même étude révèle que des taux réduits de HDL-cholestérol ou des niveaux élevés de triglycérides ont été indépendamment associés à un risque significativement accru de maladie rénale chronique. L'obésité est également désignée comme un facteur indépendant de dysfonctionnement rénal : le risque d'être affecté par une maladie rénale chronique est plus de deux fois plus élevé chez les patients avec un tour de taille augmenté, ce qui suggère que l'obésité peut être un facteur de risque indépendant de maladie rénale. Encore une fois, diabète et d'hypertension sont très souvent associés à l'obésité ce qui rend difficile l'établissement de relations de cause à effet entre l'obésité et les lésions rénales. Malgré la forte association entre syndrome métabolique et maladie rénale, aujourd'hui aucune relation causale n'a été prouvée

Prise en charge du syndrome métabolique

2.4.1. Approche non pharmacologique

Différents essais d'interventions mettent en évidence qu'une régression significative des composants du syndrome métabolique est possible en recourant simplement à des mesures hygiéno-diététiques. Une étude réalisée sur 224 patients révèle que pour chaque kilo perdu, le risque de syndrome métabolique est diminué de 8 % (Phelan *et al.*, 2007). Le but n'est donc pas d'obtenir une réduction pondérale spectaculaire, mais plutôt modérée, progressive et durable. L'association d'une alimentation adaptée et d'une activité physique régulière permettra cette perte de poids.

2.4.1.1.L'importance de l'alimentation

Une **restriction calorique** associée à une **alimentation équilibrée** doit être mise en place. Cette dernière se base sur un **apport glucidique** de l'ordre de **50 %** avec une réduction des glucides simples ; un **apport lipidique** qui ne devrait pas dépasser **30 %** de l'apport énergétique total en ayant pour objectif principal de diminuer les acides gras saturés donc les graisses animales ; en ce qui concerne les **apports protéiques**, ils seront de l'ordre de **20 %**. Quelques études récentes ont examiné le rôle du régime alimentaire et sa relation avec l'apparition du syndrome métabolique. Les résultats, en général, ont montré qu'un régime alimentaire sain (qui comprend notamment des céréales, du poisson, des légumineuses, des légumes et des fruits) est inversement associé à la survenue du syndrome métabolique chez l'adulte (Sonnenberg *et al.*, 2005 ; Panagiotakos *et al.*, 2007 ; Lutsey *et al.*, 2008 ; Leite et Nicolosi, 2009). En revanche, la consommation d'aliments de haute densité énergétique (c'est à dire de haute teneur en graisses et/ou riches en glucides) peut contribuer à un apport excédentaire de calories ce qui favorise le surpoids et l'obésité, ainsi que le développement de maladies chroniques au fil du temps. De plus, des études ont montré que certains composants alimentaires influent directement sur le syndrome métabolique, en tant que facteurs de protection. C'est le cas notamment des **fruits** (fibres solubles d'une manière plus générale) mais aussi des **produits laitiers**. Les principaux effets bénéfiques d'un régime alimentaire riche en fibres chez ces patients sont les suivants : prévention de l'obésité, amélioration des taux de glucose et du profil lipidique. Nous savons aussi maintenant que les fibres alimentaires peuvent favoriser le contrôle de la pression artérielle (Aleixandre et Miguel, 2008).

Concernant les produits laitiers, l'étude CARDIA (Pereira *et al.*, 2002) qui analysait une population de 3000 Américains en surpoids, met en évidence que le risque d'apparition d'un syndrome métabolique est diminué de 72 % chez les

personnes qui consomment le plus de produits laitiers (5 ou plus par jour) comparé à ceux qui en consomment le moins (moins de 2 par jour). Les mêmes conclusions sont retrouvées dans la population française de la cohorte DESIR avec une diminution de 40 % du risque de syndrome métabolique chez les hommes consommant au moins une portion de produit laitier par jour (Mennen *et al.*, 2000) et dans une cohorte de Téhéran montrant une réduction de 30 % de la prévalence du syndrome métabolique chez les plus forts consommateurs de laitages (Azadbakht *et al.*, 2005). Les mécanismes à l'origine de ces effets favorables sont concentrés autour du rôle du calcium dans la régulation du métabolisme énergétique, mais pas uniquement. La vitamine D, les protéines du lait, des peptides spécifiques et des probiotiques contribueraient aussi à l'effet protecteur (Fumeron *et al.*, 2011).

Une étude comprenant 116 participants recrutés parmi les participants de l'étude de Téhéran (voir ci-dessus) avait pour but d'évaluer l'effet du régime DASH - riche en fruits et légumes, en calcium, potassium, magnésium, faible en graisse et en sodium - sur les patients avec le syndrome métabolique. Ce régime était comparé à un groupe contrôle et à un autre régime amaigrissant mais celui-ci contenait de plus grandes quantités de viande rouge, de graisses saturées, de cholestérol, et de sucres par rapport au régime DASH (Azadbakht *et al.*, 2005).

Le régime DASH a entraîné une amélioration de tous les composants du syndrome métabolique comparativement au régime amaigrissant, cela souligne qu'au-delà de la perte pondérale, la teneur en éléments nutritifs de l'alimentation consommée est également d'une grande importance.

Pour conclure sur l'alimentation, il est indispensable d'évoquer les nombreuses études qui s'intéressent à l'effet bénéfique du régime dit « **méditerranéen** » sur le syndrome métabolique. Cette alimentation est notamment riche en fruits, légumes, légumineuses, céréales, avec une consommation modérée d'alcool,

de produits laitiers et de viandes et un ratio de graisse mono-insaturés/saturés élevé. En 2007, l'étude de cohorte prospective SUNmet en évidence un lien inverse entre l'adhésion à un régime méditerranéen et l'incidence cumulative du syndrome métabolique (Tortosa *et al.*, 2007). Esposito *et al.* montrent qu'un régime de type méditerranéen riche en fruits et légumes, légumineuses, huile d'olive et huile de noix pourrait être efficace dans la réduction de la prévalence du syndrome métabolique et du risque cardio-vasculaire associé (Esposito *et al.*, 2004). Cette étude comparait deux groupes : un groupe adoptant le régime méditerranéen et un groupe contrôle avec un apport en matière grasse inférieur à 30 %. Après un suivi de 2 ans, 44 % des patients du groupe régime méditerranéen montraient des signes de syndrome métabolique contre 87 % dans le groupe contrôle soit une réduction de 51 % du risque de syndrome métabolique grâce au régime méditerranéen.

De plus, d'autres avantages sont attribués au régime méditerranéen : il diminuerait de 52 % l'incidence du diabète après un suivi de 4 ans (Salas-Salvadó *et al.*, 2011), réduirait de 15 % le risque de maladies cardio-vasculaires après 3 mois (Vincent-Baudry *et al.*, 2005) et baisserait de 35 % les accidents coronariens aigus chez les sujets atteints de syndrome métabolique (Pitsavos *et al.*, 2003).

Une alimentation riche en fruits et légumes, légumineuses, céréales complètes, produits laitiers allégés, pauvre en graisses saturées et s'accompagnant d'une restriction sodée modérée peut considérablement réduire le risque d'apparition du syndrome métabolique.

2.4.1.2. Activité physique quotidienne

La majorité des études randomisées s'intéressant au rôle de l'activité physique sur le syndrome métabolique comparait un groupe entraînement (endurance, résistance, ou mixte) à un groupe témoin sans activité physique (Dunstan *et al.*, 2002 ; Crist *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2012). Toutes ces études démontrent le **rôle positif de l'activité physique** dans l'amélioration des paramètres associés au syndrome

métabolique et au diabète de type 2. Dans l'étude HERITAGE par exemple, sur les 105 participants atteints du syndrome métabolique au départ, 30,5 % (32 participants) ne rentrait plus dans les critères du syndrome métabolique après un entraînement aérobie pendant 20 semaines (Katzmarzyk *et al.*, 2003).

Plus précisément, les données suggèrent qu'un sport d'endurance est le mode d'exercice le plus efficace pour améliorer le syndrome métabolique comparativement à un sport de résistance, caractérisé par une courte durée d'activité mais intensive (Bateman *et al.*, 2011).

Dans les groupes exerçant une activité d'endurance, la pression artérielle systolique a été significativement réduite (Earnest *et al.*, 2014). Cependant, un sport de résistance agit efficacement sur le contrôle glycémique et la sensibilité à l'insuline (Cauza *et al.*, 2005 ;

Eriksson *et al.*, 1998). **L'association d'un entraînement résistance et endurance** semble être la combinaison la plus adaptée pour améliorer les paramètres du syndrome métabolique et plus particulièrement pour réduire significativement le tour de taille (Earnest *et al.*, 2014). Bien évidemment la prévention du syndrome métabolique fait intervenir de multiples paramètres et associer activité physique régulière et alimentation équilibrée permet de réduire d'autant plus le risque de voir apparaître des anomalies métaboliques. Ainsi, dans le Diabetes Prevention Program le but de l'étude était d'obtenir une réduction de poids d'au moins 7 % chez des sujets grâce à un régime sain, faible en calories et en gras et à une activité physique d'intensité modérée, comme la marche rapide, à raison d'au moins 150 minutes par semaine.

L'incidence du syndrome métabolique a été réduite de 41 % dans le groupe « diététique plus exercice » comparativement au groupe témoin (Orchard *et al.*, 2005). L'exercice physique est considéré comme une intervention importante et les

recommandations actuelles reposent sur une activité physique régulière d'intensité modérée pendant au moins 30 minutes en continu au moins 5 jours par semaine (idéalement 7 jours par semaine). Le maintien de l'adhésion à long terme reste néanmoins un défi.

2.4.1.3. Le sevrage tabagique

Les **fumeurs** sont plus à risque que les non-fumeurs de **développer une résistance à l'insuline** (Facchini *et al.*, 1992 ; Ronnema *et al.*, 1996) et par la suite un diabète (Foy *et al.*, 2005). De plus, la consommation de tabac entraîne une diminution du taux de HDL et une augmentation des taux de LDL et de triglycérides (Lee *et al.*, 2005).

Par conséquent, le tabagisme peut aussi être considéré comme un important facteur de risque modifiable du syndrome métabolique. Il est donc important de prévenir l'initiation au tabac chez les jeunes adultes et de mettre en place des programmes de sevrage tabagique pour les patients fumeurs avec un syndrome métabolique ou ses composants individuels (Dzien *et al.*, 2004).

Dans une étude réalisée sur une population de portoricains, les chances de voir se développer un syndrome métabolique étaient 2,24 fois plus grandes chez les gros fumeurs (consommant au moins 20 cigarettes par jour) que chez les non fumeurs, et ce risque accru semblait être lié à des anomalies des triglycérides et du HDL-cholestérol (Calo *et al.*, 2012).

Par ailleurs, la prévalence du syndrome métabolique était plus élevée chez les anciens fumeurs que chez les fumeurs actuels. Il a été constaté que le syndrome métabolique persiste pendant au moins 10 ans chez les personnes qui fumaient 20 cigarettes ou plus par jour avant d'arrêter, et plus de 20 ans chez ceux qui fumaient 40 cigarettes ou plus par jour (Wada *et al.*, 2007).

Non seulement le fait de **fumer contribue à l'apparition du syndrome métabolique**, mais un **passé de fumeur accentue encore ce risque**. Une

intervention diététique s'avère alors indispensable pour lutter contre l'aggravation du syndrome métabolique à l'arrêt du tabac.

2.4.2. Approche pharmacologique

La recherche de nouvelles cibles moléculaires pharmacologiques pour le traitement du syndrome métabolique et ses composantes suscite de nombreux espoirs. En attendant, il n'existe pas de pharmacothérapie spécifique pour les sujets atteints par ce syndrome. Chaque composant du syndrome métabolique est donc pris en charge de façon indépendante. Néanmoins, ce sont les médicaments qui ciblent l'obésité et l'insulinorésistance qui semblent être les thérapies les plus prometteuses pour ce syndrome.

2.4.2.1. Pré-diabète

Le traitement médicamenteux de l'hyperglycémie chez les patients atteints du syndrome métabolique consiste typiquement en un agent augmentant la sensibilité à l'insuline, tel que la **Metformine**. Certaines études suggèrent que la Metformine, combinée à des changements du mode de vie (Orchard *et al.*, 2005), à des agonistes PPAR tels que les fibrates (Nieuwdorp *et al.*, 2007) ou aux thiazolidinediones (Derosa *et al.*, 2007) peut aider à inverser les modifications physiopathologiques du syndrome métabolique. La Metformine **diminue la production de glucose hépatique, diminue l'absorption intestinale du glucose, et augmente l'absorption du glucose** dans les tissus périphériques (muscle et adipocytes). Ils'agit d'un médicament de première ligne pour les patients obèses et qui souffrent de diabète de type 2. La Metformine a également des **propriétés anti-inflammatoires** modestes (Krysiak et Okopien, 2012) et réduit le risque de voir apparaître un diabète chez un individu atteint du syndrome métabolique ; son utilisation devrait donc être systématiquement préconisée chez ces sujets et plus

particulièrement quand une hyperglycémie modérée à jeun ou une intolérance au glucose est constatée.

2.4.2.2. Dyslipidémie

Les **statines**, médicaments **inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase**, et les **fibrates**, **agonistes PPARs** (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) sont des agents pharmacologiques de choix dans le traitement de la dyslipidémie du syndrome métabolique. L'association d'une statine et d'un fibrate peut être recommandée pour contrôler la dyslipidémie athérogène dans le syndrome métabolique, ces médicaments ayant deux cibles pharmacologiques bien distinctes.

Des études prospectives, randomisées comme l'étude COMETS (COMparative study with rosuvastatin in subjects with Metabolic Syndrome) ou MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I) attestent que les statines améliorant les dyslipidémies athérogènes chez les personnes atteintes du syndrome métabolique (Deedwania *et al.*, 2005 ; Stalenhoef *et al.*, 2005 ; Stender *et al.*, 2005). Bien que l'utilisation des statines pour la prévention primaire chez les sujets présentant un risque faible de maladies cardio-vasculaires reste discutable (Koo, 2014), chez les personnes à risque élevé de maladies cardio-vasculaires, le traitement par les statines a démontré systématiquement une réduction significative de la mortalité associée (Pyorala *et al.*, 2004). Hormis leur action sur le cholestérol ; les **statines diminuent le stress oxydatif et améliorent la fonction endothéliale** (Liao, 2002) et possèdent également des **propriétés anti-inflammatoires** (Meyer-Sabellek et Brasch, 2006). Néanmoins, plusieurs méta-analyses récentes d'essais randomisés contrôlés suspectent un risque de plus grande résistance à l'insuline après traitement par statines (Preiss *et al.*, 2011). Les mécanismes par lesquels les statines aggravent l'insulino-résistance n'ont pas été entièrement élucidés. Chez des patients pré-

diabétiques, ce mécanisme pourrait précipiter la transition du prédiabète au diabète (Ridker *et al.*, 2012). Un autre inconvénient est la prise de poids récemment décrite chez des patients traités par statines (Sugiyama *et al.*, 2014).

Les **fibrates** quant à eux, sont des agonistes PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activating Receptors*) utilisés dans le traitement des dyslipidémies, en particulier chez des patients présentant une hypertriglycéridémie et de faibles taux de HDL-cholestérol (Zambon *et al.*, 2006). Le Fénofibrate améliore également la fonction endothéliale des patients atteints du syndrome métabolique, autre mécanisme potentiel de protection contre les maladies cardiovasculaires (Kilicarslan *et al.*, 2008).

2.4.2.3. Hypertension artérielle

Le système rénine-angiotensine n'est pas étranger à l'insulino-résistance et la dysfonction endothéliale touchant les personnes atteintes de syndrome métabolique (Henriksen et Prasannarong, 2013). En effet, l'angiotensine II inhibe les signaux insuliniques et entraîne un stress oxydatif qui aggrave l'hyperglycémie et l'athérosclérose (Shatanawi *et al.*, 2011). Par conséquent, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine tels que les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (IEC) ou les **antagonistes du récepteur de l'angiotensine II** (ARAII) sont des agents thérapeutiques majeurs dans la prise en charge du syndrome métabolique. Une étude de 2013 analysait l'effet des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC et ARA II) sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires chez des patients hypertendus, âgés de plus de 65 ans et présentant un syndrome métabolique défini selon le NCEP-ATP III. Comme on peut s'y attendre l'utilisation de ces médicaments était associée à une diminution du risque d'évènements cardio-vasculaires par rapport à d'autres antihypertenseurs. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont donc de bonne indication dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les personnes atteintes de syndrome métabolique.

2.4.2.4. Les médicaments de l'obésité

Certains médicaments ont été proposés plus particulièrement car ils favorisent la perte pondérale :

L'**Orlistat** (Xénical®), est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales qui inhibe l'absorption des graisses de 30 %. Il faut l'associer à un régime pauvre en graisses et à un supplément vitaminique liposoluble. L'étude prospective randomisée en double aveugle XENDOS étudiait l'effet de l'association d'un traitement par l'Orlistat à des changements dans le style de vie sur la prévention du diabète de type 2 chez des patients obèses (Torgerson *et al.*, 2004).

La perte de poids moyenne à un an était significativement plus élevée avec l'Orlistat qu'avec le placebo (10,6 kg contre 6,2 kg respectivement). Il en est de même pour la perte de poids à 4 ans (5,8 contre 3,0 kg perdus). Cette étude met également en évidence après 4 ans, une réduction du risque de diabète de type 2 de 37,3 % dans l'ensemble du groupe traité par Orlistat et de 52 % dans le sous-groupe présentant une diminution de la tolérance au glucose. D'autres paramètres tels que la pression artérielle, le tour de taille et le taux de LDL-cholestérol ont également été améliorés de façon significative.

La **Sibutramine** (Reductil®), de structure apparentée aux amphétamines est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline qui augmente la satiété. Une diminution de poids de 4,6 % était obtenue après un an de traitement. En revanche, aucune amélioration de la glycémie ou du taux de cholestérol n'était observée (Padwal et Majumdar, 2007). De plus, l'hypertension artérielle et l'augmentation de la fréquence cardiaque, effets indésirables fréquents, ont conduit, en 2010, à un arrêt de commercialisation de la Sibutramine en Europe et aux Etats-Unis. Le **Rimonabant** (Acomplia®), antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 a été évalué dans un vaste programme de phase 3, le programme RIO

(Rimonabant In Obesity and related disorders) (Després *et al*, 2005), chez plus de 6600 patients obèses ou en surpoids, suivis pendant 1 à 2 ans. En comparaison avec le placebo, le Rimonabant augmentait la perte de poids, réduisait le périmètre abdominal, augmentait le taux de HDL cholestérol, diminuait le taux de triglycérides, réduisait l'insulino-résistance et atténuait la prévalence du syndrome métabolique. Cependant en raison d'effets indésirables neuropsychiatriques graves à type d'anxiété, de dépression, de modification de l'humeur, ou d'insomnie, son autorisation de mise sur le marché a été suspendue en 2008.

On peut également citer un agoniste du Glucagon Like Peptide 1, le **liraglutide** qui non seulement améliore significativement le contrôle de la glycémie ainsi que la résistance à l'insuline chez les patients atteints d'un diabète de type 2, mais qui dispose également d'une indication dans l'obésité et ce, parce qu'il ralentit la vidange gastrique et entraîne une satiété plus rapidement, à l'origine d'une réduction de la prise alimentaire.

3. Les compléments alimentaires

3.1. Définition

La notion de complément alimentaire est relativement récente. Elle a été définie par la directive européenne 2002/46/CE du Parlement européen, transposée en droit français par le décret du 20 mars 2006 : « On entend par compléments alimentaires les **denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal** et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». La législation ajoute également qu'ils sont « commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues

depréparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (LegiFrance, 2006). Les nutriments retrouvés dans les compléments alimentaires sont des vitamines (vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, K) et des minéraux (calcium, magnésium, fer, cuivre, iode, zinc, manganèse, sodium, potassium, chrome, chlorure, phosphore, sélénium...)

Les compléments alimentaires peuvent également contenir des plantes (sont exclues de ce cadre les plantes destinées à un usage exclusivement thérapeutique).

3.2. Quelles justifications ?

La consommation de compléments alimentaires a augmenté dans la population française depuis quelques années. Pourtant, les carences effectives en nutriments sont très rares et pour une grande majorité de la population, une alimentation équilibrée permet d'apporter l'essentiel des nutriments nécessaires pour couvrir les besoins. Néanmoins, dans certaines catégories particulières de la population plus souvent carencées, comme les femmes enceintes, les personnes âgées, les individus en situation de grande précarité, les sujets en surpoids et les fumeurs, par exemple, des supplémentations en vitamines, minéraux et autres nutriments par les compléments alimentaires peuvent présenter un intérêt. De même, certains nutriments spécifiques (vitamine D, Fer) sont parfois apportés en quantité insuffisante par l'alimentation et les conséquences de ce déficit peuvent être délétères. Par exemple, une étude menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a révélé que près de 80 % de la population française souffrirait d'une insuffisance en vitamine D, ce qui constituerait un facteur de risque d'anomalies osseuses, d'ostéoporose, voire d'affections chroniques comme les maladies cardiovasculaires ou les cancers (Vernay *et al.*, 2012).

Si l'on s'intéresse maintenant aux Etats-Unis, où la prévalence du syndrome métabolique est bien plus élevée qu'en France, le constat est bien différent. En effet, les habitudes alimentaires sont dominées par la consommation d'aliments généralement peu coûteux, de haute densité énergétique, pauvres en vitamines et minéraux. Un pourcentage important de la population américaine a en effet, des apports en vitamines A, C, D, E, calcium, magnésium, potassium et vitamine K inférieurs aux apports journaliers recommandés (Fulgoni *et al.*, 2011).

D'une façon générale, les déficits en vitamines, minéraux et oligo-éléments peuvent entraîner asthénie, vulnérabilité au stress, diminution de la concentration et des facultés intellectuelles, vieillissement prématuré, altérations de la peau mais aussi une diminution des défenses immunitaires, un risque plus grand d'ostéoporose, et une augmentation importante du risque cardio-vasculaire (Ames, 2006). Une étude suédoise vient étayer cette théorie: dans une population consommant peu de fruits et légumes avec de surcroît une alimentation pauvre en acide folique, l'utilisation d'une faible dose de suppléments en vitamines est associée à un risque beaucoup plus faible d'infarctus du myocarde (Holmquist *et al.*, 2003). De récentes études s'accordent à dire que l'on peut prévenir un certain nombre de problèmes de santé avec les compléments alimentaires. L'anémie ferriprive peut être évitée par la prise de fer, les anomalies de fermeture du tube neural diminuent avec la prise d'acide folique chez la femme enceinte, la vitamine B12 limite les troubles cognitifs chez les sujets âgés de plus de 65 ans et la vitamine D est largement utilisée pour prévenir l'ostéoporose.

Cependant, les résultats des études qui s'intéressaient à l'utilité des compléments alimentaires dans la prévention des maladies cardio-vasculaires et des cancers sont assez contradictoires. Il n'existe donc pas de recommandation actuelle qui encourage la prise systématique de ces compléments dans le but de prévenir ces maladies (Ward E, 2014) ; d'autant plus que, nécessaires au bon fonctionnement de

notre organisme, vitamines et minéraux en excès peuvent entraîner de graves pathologies.

Des risques aux indications

Les données sont encore une fois contradictoires mais selon certaines études une consommation abondante de compléments alimentaires (acide folique, fer, cuivre notamment) serait associée à un risque de mortalité plus élevé (Mursu *et al.*, 2011). Les compléments alimentaires sont également mis en cause dans l'apparition de certains cancers : l'utilisation de β -carotène, lutéine et rétinol à long terme serait associée à un risque accru de cancer du poumon, en particulier chez les personnes à haut risque (Satia *et al.*, 2009). L'administration régulière d'un fort dosage de vitamine E augmenterait le risque de cancer de la prostate chez des hommes sains (Klein *et al.*, 2011). Enfin, une prise trop importante de vitamine A pourrait augmenter le risque de problèmes osseux (dont les fractures de la hanche) (Michaëlsson *et al.*, 2003).

En conclusion, de nombreuses études observationnelles ont été menées mais il y avait probablement trop de variables confondantes telles que les variations au sein des populations, les doses administrées, les fréquences de prise et surtout la nature des vitamines ou minéraux inclus, pour évaluer précisément les effets positifs ou négatifs des compléments alimentaires. Une chose est sûre, il vaut mieux éviter des prises prolongées, répétées ou multiples au cours de l'année de compléments alimentaires sans l'avis d'un professionnel de santé, respecter les conseils de prise fixés par le fabricant et signaler tout effet indésirable consécutif à la prise à un professionnel de santé. Par ailleurs, il est évident qu'il faut tenir compte de l'âge, du sexe et des antécédents médicaux d'une personne ainsi que de la qualité de son régime alimentaire avant de conseiller un complément alimentaire pour éviter des interactions ou un dépassement des apports journaliers recommandés.

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

C'est l'évaluation de la balance bénéfice - risque qui permettra de prendre une décision.

3. Méthodes et patientes

1. Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée à la clinique ALGI situé à Quizambougou Rue Titi Niaré Porte 1427 Bamako Mali. Le personnel est composé de :

- Trois consultants,
- Un Médecin Biologiste,
- Cinq pharmaciens,
- Six Biologistes spécialisées,
- Sept techniciens supérieurs,
- Trois infirmiers
- Trois secrétaires,
- Trois manœuvres,
- Un informaticien

Ce personnel est réparti entre les sections

- ✓ Hématologie
- ✓ Biochimie
- ✓ Parasitologie
- ✓ Bactériologie
- ✓ Immunologie
- ✓ Biologie moléculaire
- ✓ Virologie.

2. Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de 18mois allant du 1^{er} Janvier 2017 au 30 Juin 2018.

3. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale.

4. Population d'étude

La population est constituée de toutes les patientes qui ont constaté dans l'Unité de Gynécologie et d'Obstétrique de la Clinique ALGI.

Il s'agit de 94 patientes qui ont pu réaliser un Bilan biologique incluant un lipogramme.

5. Echantillonnage

5.1 La taille de l'échantillon :

Il s'agissait d'un recrutement exhaustif répondant à la loi de la probabilité normale.

5.2. Critères d'inclusion

- Les femmes reçues en constatation gynécologiques
- Aucun régime alimentaire thérapeutique particulier
- Ayant réalisé un lipidogramme
- Toutes les femmes en surpoids ou obèse
- Toutes les femmes hypertendues
- Toutes les femmes diabétiques

5. 3 Critères de non inclusion

- Les femmes n'ayant pas réalisé de Bilans
- Les dossiers inexploitable

6. Le déroulement de l'étude

a. Description générale

Nous avons procédé à une sensibilisation après avoir réunis les dossiers.

Une fois le consentement éclairé obtenu elles ont bénéficié un examen clinique et paraclinique dont le lipidogramme.

Un interrogatoire téléphonique a été nécessaire pour certaines patientes.

Pour poser le diagnostic du syndrome métabolique, nous avons utilisé dans notre étude la définition du NCEP.ATP III selon laquelle au moins 3 des cinq critères sont nécessaires pour poser le diagnostic.

b. Technique des examens

Les examens biologiques ont été réalisés à la clinique à partir d'un prélèvement du sérum ou du plasma selon les techniques standard de ponction veineuse dans des tubes en verre ou en plastique. Le kit de réactifs

REF : 7D62-21.

Les échantillons prélevés ont subi des procédures de dosage soit par dilution automatique ou par dilution manuelle avec des critères bien définis.

La calibration de l'appareil est stable pendant 30 jours et la qualité de contrôle suivait la procédure recommandée par Abott.

Le laboratoire suivait les recommandations relatives au valeur des lipides pour la population analysée. (Voir fiches techniques en annexe).

7. Collecte des données

7.1. Source des données :

Les données ont été recueillies à partir d'une base de donnée de laboratoire d'analyse biologique, l'examen clinique et dossiers des malades.

7.2. Technique de collecte des données

Nous avons collecté les données sur des fiches d'enquêtes en faisant la lecture de la base des données du laboratoire d'analyse et de l'examen clinique.

8. Variables

Les variables étudiées au cours de cette étude : l'âge, la glycémie, l'hyperglycémie, le cholestérol total, le cholestérol LDL, le Cholestérol HDL, l'IMC, le triglycéride, la pression artérielle.

8.1. Liste des variables

Tableau 1 : Liste des variables

Nom	Etiquette	Unité
AGE	Age de la femme	an
G	Glycémie	g/l
HYPE1	Hyperglycémie mesurée après 1 heure	g/l
HYPE2	Hyperglycémie mesurée après 2 heure	g/l
HYPE3	Hyperglycémie mesurée après 3 heure	g/l
CHO	Cholestérol total	g/l
HDL	High density lipoprotein cholesterol	g/l
LDL	Low density lipoprotein cholesterol	g/l
CHOL/HDL	Ratio entre le cholestérol total et le High density lipoprotein cholesterol	
POIDS	Poids de la femme	Kg
TAILLE	Taille de la femme	m
IMC	Indice de Masse Corporelle	Kg/m ²
Smet	Syndrome métabolique	
HTA	Hypertension artérielle	mmhg

9. Analyse et traitement des données :

Avant la production des tableaux statistiques presque toutes les variables ont subi des transformations afin de mieux faciliter les analyses.

Les variables étaient continues au départ mais après transformations, elles sont devenues normales avec plusieurs modalités.

Les conditions de transformation ont été basées sur les critères définissant le syndrome métabolique.

En effet un individu est considéré à risque lorsque son bilan révèle une glycémie $\geq 1\text{g/l}$, un HDL – cholestérol bas ($\text{HDL} < 0,5$) et un IMC supérieur à 25 kilogramme par mètre carré ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$). la pression artérielle $\geq 130/85\text{mmhg}$. La variable **Smet** pour syndrome métabolique a été créée à partir de ses critères.

C'est une variable a deux modalités :

Sujet à risque et

Sujet sans risque

L'ensemble de variables et les modalités ainsi que les critères de définition de ces modalités sont consignés dans le tableau ci-après.

L'ensemble de variables et les modalités ainsi que les critères de définition de ces modalités sont consignés dans le tableau ci-après.

Variables	Modalités	Critères
Classe d'âge]<--, 25]	Moins de 26 ans
]25, 35]	Entre 26 et 35 ans
]35, 45]	Entre 36 et 45 ans
]45, -->[45 ans et plus
Glycémie à jeun	Glycémie à jeun < 1g/l	G < 1g/l
	Glycémie à jeun $\geq 1\text{g/l}$	G $\geq 1\text{g/l}$
Hyperglycémie mesurée après 1 heure	taux élevé	HYPE $\geq 2\text{g/l}$
	taux normal	HYPE < 2g/l
Hyperglycémie mesurée après 2 heure	taux élevé	HYPE $\geq 2\text{g/l}$
	taux normal	HYPE < 2g/l
Hyperglycémie mesurée après 3 heure	taux élevé	HYPE $\geq 2\text{g/l}$
	taux normal	HYPE < 2g/l

Cholestérol total	CHOL > 2,8g/l	CHOL > 2,8g/l
	CHOL ≤ 2,8g/l	CHOL ≤ 2,8g/l
High density lipoprotein cholesterol	HDL-cholestérol bas	HDL < 0,5
	HDL-cholestérol normal	HDL ≥ 0,5
Low density lipoprotein cholesterol	LDL-cholestérol normal	LDL < 1,6g/l
	LDL-cholestérol élevé	LDL > 1,6g/l
Cholestérol total divisé par HDL	Standard	CHOL/HDL < 4,44
	Anormal	CHOL/HDL ≥ 4,44
Indice de Masse Corporelle	Maigreur	IMC < 18,5
	Poids Normal	[18,5 ; 25[
	Surpoids	[25 ; 35[
	Obésité	Plus de 30
Syndrome métabolique	Sujet à risque	G ≥ 1g/l et HDL < 0,5 g/l et IMC > 25 kg/m ²
	Sujet sans risque	Autrement
HTA	Hypertension artérielle	mm hg

10.La limite de l'étude :

Nous n'avons pas pu faire certaines tests statistiques eu égard à la taille limitée de notre échantillon (les intervalles de confiance, et autres tests paramétriques).

11. Considérations éthiques

Le consentement éclairé a été obtenu de chaque participant avant leurs recrutements. Toutes les données ont été recueillies, enregistrées et analysées dans la confidentialité en gardant l'anonymat. Le strict respect de l'intimité et la confiance des patientes ont été de règles.

4. RESULTATS

1.1. Liste des tableaux

1.1.1. Analyse univariée

Tableau 1 : Proportion de femmes selon les modalités des différentes variables

Variables	Modalités	Effectif	Proportion
Classe d'âge]<--, 25]	20	21,3%
]25, 35]	33	35,1%
]35, 45]	19	20,2%
]45, -->[22	23,4%
	Sous-total	94	100,0%
Glycémie à jeun	Glycémie à jeun < 1g/l	41	43,6%
	Glycémie à jeun >=1g/l	53	56,4%
	Sous-total	94	100,0%
Hyperglycémie mesurée après 1 heure	taux élevé	72	76,6%
	taux normal	22	23,4%
	Sous-total	94	100,0%
Hyperglycémie mesurée après 2 heures	taux élevé	12	12,8%
	taux normal	82	87,2%
	Sous-total	94	100,0%
Hyperglycémie mesurée après 3 heures	taux élevé	9	9,6%
	taux normal	85	90,4%
	Sous-total	94	100,0%
Cholestérol total	CHOL>2,8g/l	2	2,1%
	CHOL<=2,8g/l	92	97,9%

	Sous-total	94	100,0%
High density lipoprotein cholesterol	HDL-cholestérol bas	78	83,0%
	HDL-cholestérol normal	16	17,0%
	Sous-total	94	100,0%
Low density lipoprotein cholesterol	LDL-cholestérol normal	18	19,1%
	LDL-cholestérol élevé	76	80,9%
	Sous-total	94	100,0%
Cholestérol total divisé par HDL	Standard	21	22,3%
	Anormal	73	77,7%
	Sous-total	94	100,0%
Indice de Masse Corporelle	Maigreur	0	0,0%
	Poids Normal	39	41,5%
	Surpoids	34	36,2%
	Obésité	21	22,3%
	Sous-total	94	100,0%
Syndrome métabolique	Sujet sans risque	53	56,4%
	Sujet à risque	41	43,6%
	Sous-total	94	100,0%

1.1.2. Analyse bivariée

Tableau 2 : Répartition des femmes selon l'IMC et la classe d'âge

Classe d'âge IMC		Classe				Total
]<--, 25]]25, 35]]35, 45]]45, -->[
Poids Normal	Effectif	6	13	9	11	39
	Proportion	6,4%	13,8%	9,6%	11,7%	41,5%
Surpoids	Effectif	8	14	4	8	34
	Proportion	8,5%	14,9%	4,3%	8,5%	36,2%
Obésité	Effectif	6	6	6	3	21
	Proportion	6,4%	6,4%	6,4%	3,2%	22,3%
Total	Effectif	20	33	19	22	94
	Proportion	21,3%	35,1%	20,2%	23,4%	100,0%

Tableau 3 : Répartition des femmes selon l'IMC et le LDL-cholestérol

IMC \ LDL		LDL-cholestérol		Total
		normal	élevé	
Poids Normal	Effectif	7	32	39
	Proportion	7,4%	34,0%	41,5%
Surpoids	Effectif	6	28	34
	Proportion	6,4%	29,8%	36,2%
Obésité	Effectif	5	16	21
	Proportion	5,3%	17,0%	22,3%
Total	Effectif	18	76	94
	Proportion	19,1%	80,9%	100,0%

Tableau 4 : Répartition des femmes selon l'IMC et le cholestérol total

IMC \ CHOL		CHOL		Total
		CHOL>2,8g/l	CHOL<=2,8g/l	
Poids Normal	Effectif	1	38	39
	Proportion	1,1%	40,4%	41,5%
Surpoids	Effectif	1	33	34
	Proportion	1,1%	35,1%	36,2%
Obésité	Effectif	0	21	21
	Proportion	0,0%	22,3%	22,3%
Total	Effectif	2	92	94
	Proportion	2,1%	97,9%	100,0%

Tableau 5 : Répartition des femmes selon l'IMC et le HDL-cholestérol

IMC \ HDL		HDL-cholestérol	HDL-cholestérol	Total
		bas	normal	
Poids Normal	Effectif	31	8	39
	Proportion	33,0%	8,5%	41,5%
Surpoids	Effectif	30	4	34
	Proportion	31,9%	4,3%	36,2%
Obésité	Effectif	17	4	21
	Proportion	18,1%	4,3%	22,3%
Total	Effectif	78	16	94
	Proportion	83,0%	17,0%	100,0%

Figure 1 : Proportion des femmes susceptibles d'être atteinte du syndrome métabolique ou non suivant l'IMC

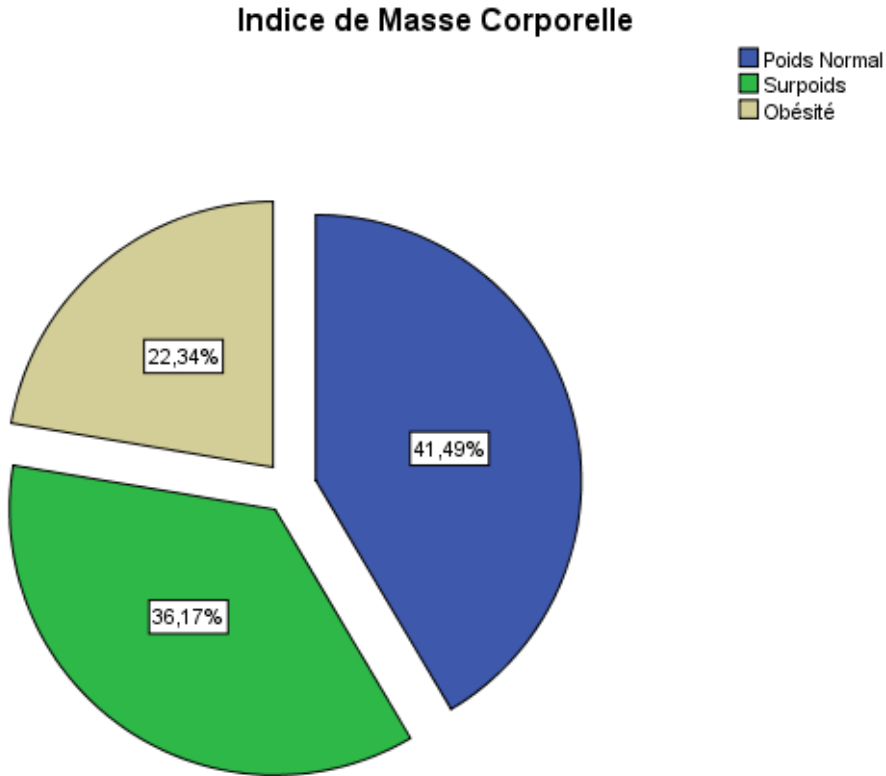


Tableau 6 : Proportion des femmes susceptibles d'être atteinte du syndrome métabolique ou non suivant le cholestérol total

Smet		CHOL		Total
		CHOL>2,8g/l	CHOL<=2,8g/l	
Sujet sans risque	Effectif	2	51	53
	Proportion	2,1%	54,3%	56,4%
Sujet à risque	Effectif	0	41	41
	Proportion	0,0%	43,6%	43,6%
Total	Effectif	2	92	94
	Proportion	2,1%	97,9%	100,0%

Tableau 7 : Proportion des femmes susceptibles d'être atteinte du syndrome métabolique ou non suivant le HDL-cholestérol

Smet		HDL		Total
		HDL-cholestérol bas	HDL-cholestérol normal	
Sujet sans risque	Effectif	37	16	53
	Proportion	39,4%	17,0%	56,4%
Sujet à risque	Effectif	41	0	41
	Proportion	43,6%	0,0%	43,6%
Total	Effectif	78	16	94
	Proportion	83,0%	17,0%	100,0%

Tableau 8 : Proportion des femmes susceptibles d'être atteinte du syndrome métabolique ou non suivant le LDL-cholestérol

Smet		LDL	LDL-cholestérol normal	LDL-cholestérol élevé	Total
Sujet sans risque	Effectif		15	38	53
	Proportion		16,0%	40,4%	56,4%
Sujet à risque	Effectif		3	38	41
	Proportion		3,2%	40,4%	43,6%
Total	Effectif		18	76	94
	Proportion		19,1%	80,9%	100,0%

Figure 22 : Répartition des femmes selon l'IMC et le niveau de la glycémie à jeun

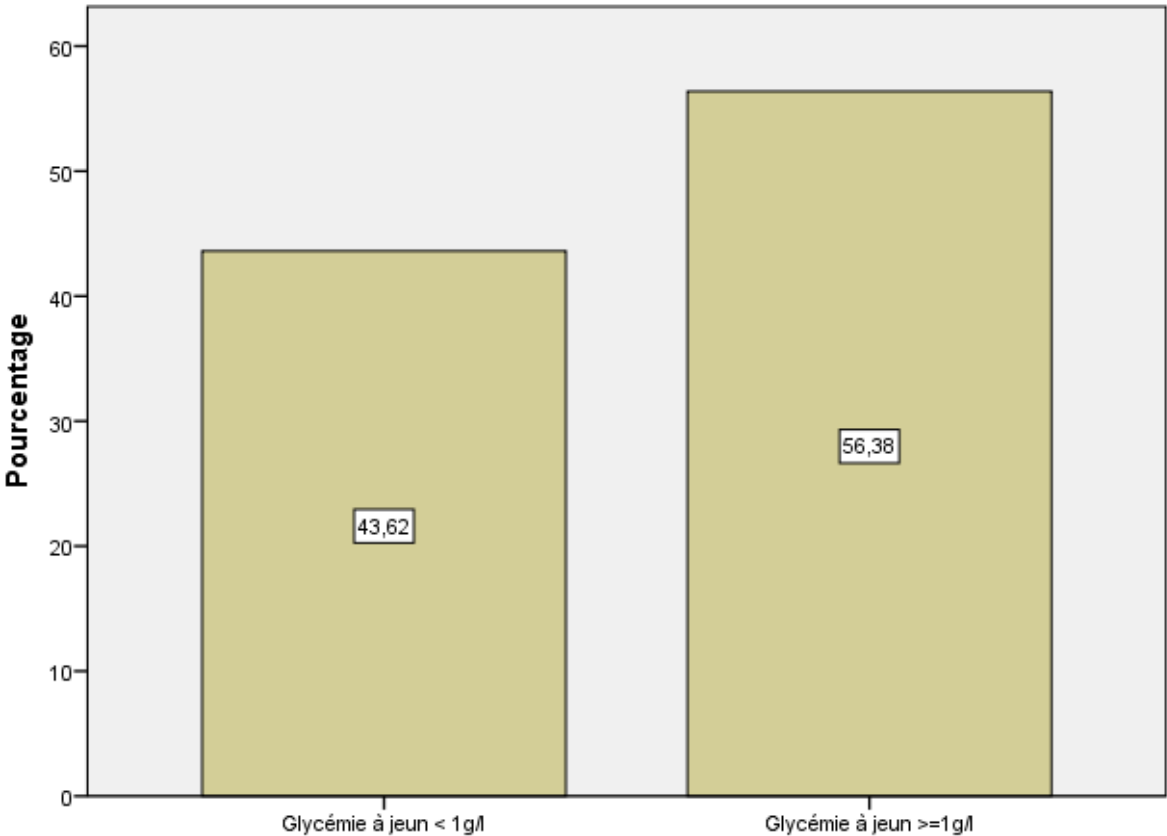


Figure 3 : Hyperglycémie après 01heure

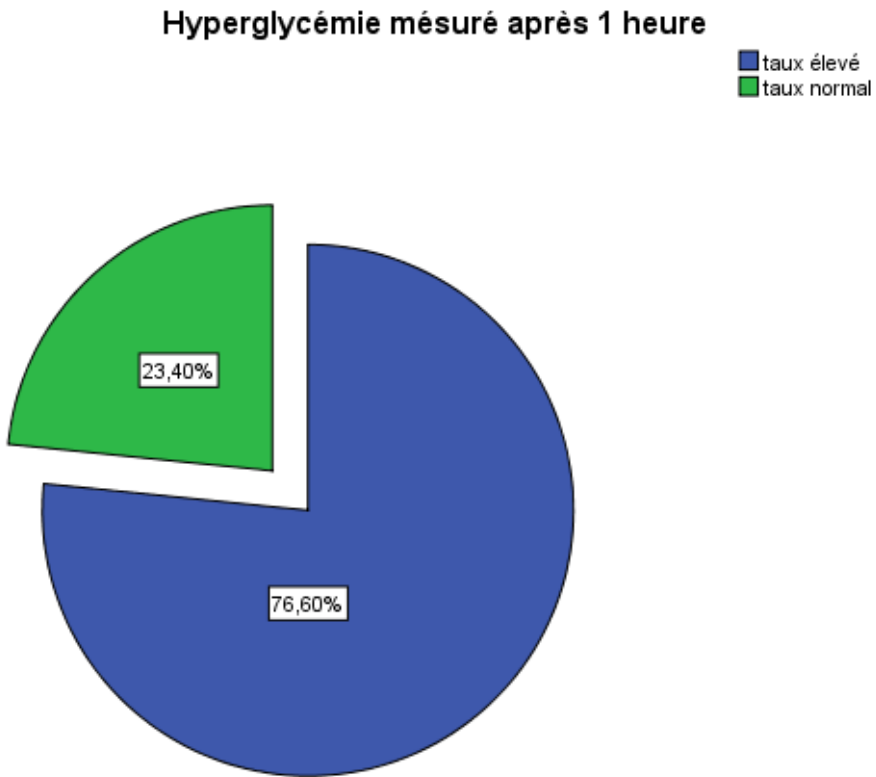


Figure 4 : Hyperglycémie après 02 Heures et 03 Heures

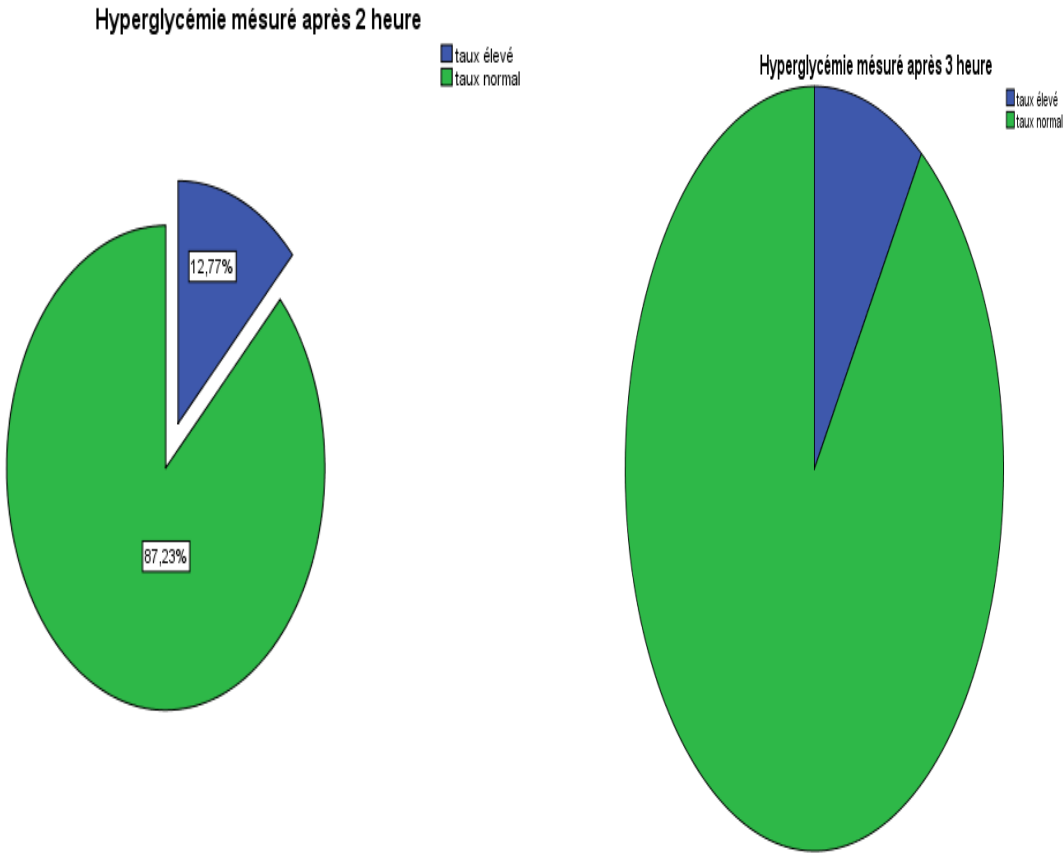


Figure 4 : Cholestérol total divisé par HDL

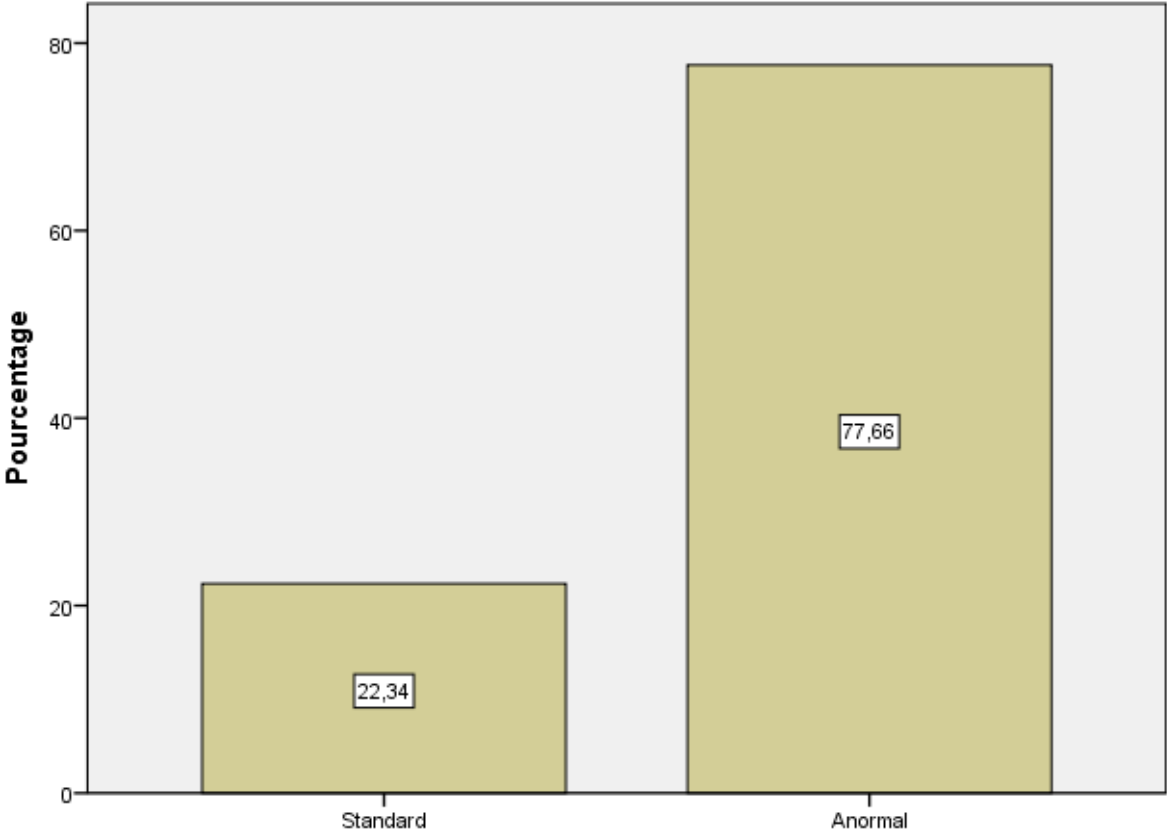


Figure 5 : Syndrome métabolique

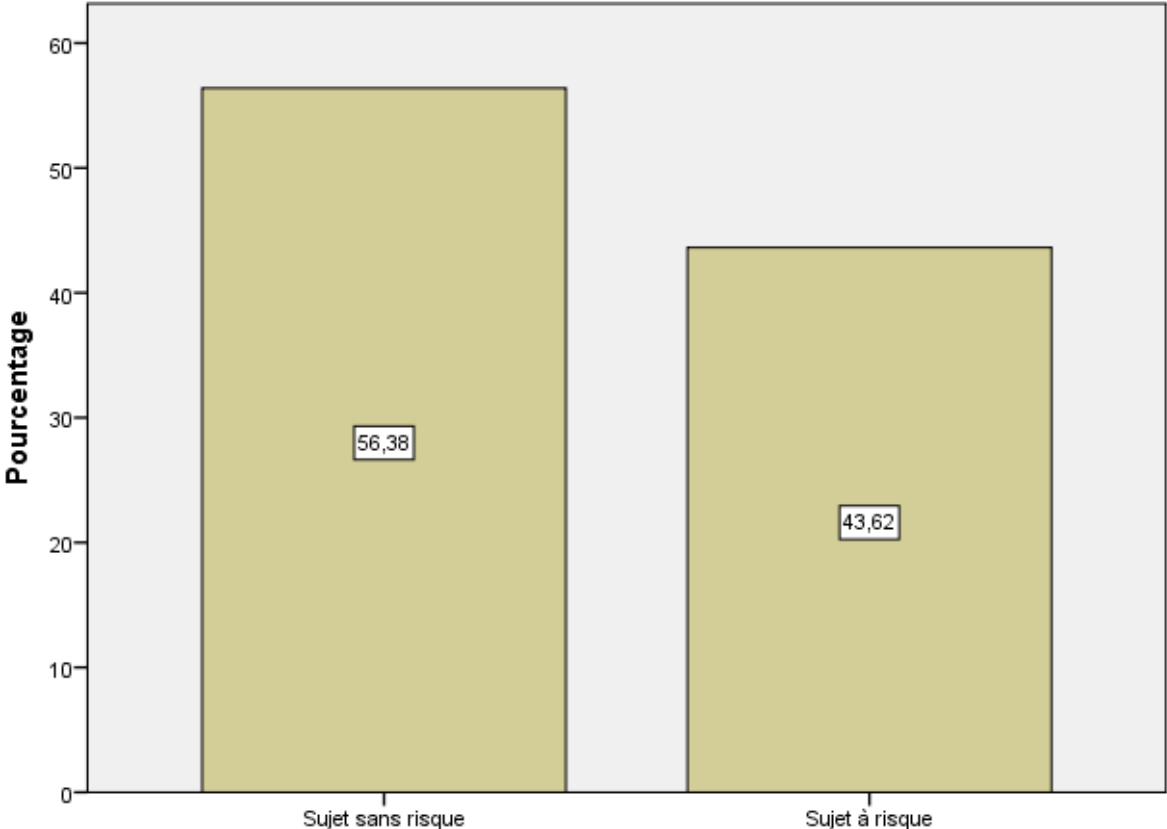


Tableau 9 : Proportion des femmes selon les catégories de l'Hypertension artérielle

Catégorie	Effectif	Proportion
Optimal	16	17,0%
Normal	47	50,0%
Normale haute	11	11,7%
Légère	15	16,0%
Modérée	5	5,3%
Sévère	0	0,0%
Total	94	100,0%

Tableau 10 : Proportion des femmes susceptibles d'être atteinte du Smet selon les catégories de HTA

Smet		HTA		Total
		Sujet sans risque	Sujet à risque	
Optimale	Effectif	9	7	16
	Proportion	56,3%	43,8%	100,0%
Normale	Effectif	30	17	47
	Proportion	63,8%	36,2%	100,0%
Normale haute	Effectif	4	7	11
	Proportion	36,4%	63,6%	100,0%
Légère	Effectif	9	6	15
	Proportion	60,0%	40,0%	100,0%
Modérée	Effectif	1	4	5
	Proportion	20,0%	80,0%	100,0%
Total	Effectif	53	41	94
	Proportion	56,4%	43,6%	100,0%

Ce tableau s'interprète comme suite :

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

Parmi les femmes chez qui une HTA optimale est observée, 56,4% ne risquent pas de développer un syndrome métabolique tandis que 43,8% d'entre elles risquent d'en développer.

Par ailleurs, 80% des femmes souffrant d'une HTA modérée risquent d'être atteintes du syndrome métabolique.

Ainsi de suite...

Tableau 11 : Test d'indépendance du Chi2 entre quelques variables

Variables		Age	G	IMC	HDL	HTA	Smet
Age	Chi2	282,000	3,776	5,105	12,321	17,824	3,690
	Pr	0,000	0,287	0,530	0,006	0,121	0,297
G	Chi2		94,000	59,311	1,199	4,620	56,253
	Pr		0,000	0,000	0,273	0,329	0,000
IMC	Chi2			188,000	1,063	6,551	52,130
	Pr			0,000	0,588	0,586	0,000
HDL	Chi2				94,000	4,661	14,916
	Pr				0,000	0,324	0,000
HTA	Chi2					376,000	5,624
	Pr					0,000	0,229
Smet	Chi2						94,000
	Pr						0,000

Le Ainsi de suite...

Tableau donne la matrice du test d'indépendance de Chi2 entre les variables. Le test est significatif au seuil de 5%, donc, peut-on considérer qu'il y a dépendance entre deux variables lorsque la valeur de la probabilité Pr est inférieure ou égale à 0,05. Ainsi, peut-on constater par exemple que les variables HDL et Age sont

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

dépendantes ($\text{Chi}^2 = 12,321$; $\text{Pr} = 0,006$), par contre, les variables IMC et Age sont indépendantes ($\text{Chi}^2 = 5,105$; $\text{Pr} = 0,530$).

Il est évident qu'une variable est dépendante d'elle-même, c'est pourquoi sur la diagonale, toutes les probabilités sont inférieures à 0,05. (NB : On peut s'en passer de la diagonale de cette matrice).

5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

1.Profil clinico biologique du syndrome métabolique

La présente étude est la première au Mali et en Gynéco-Obstétrique pour identifier les facteurs de risque du syndrome métabolique.

Dans notre étude le syndrome métabolique existait chez 43,6%. Avec une forte relation de dépendance entre l'âge et le cholestérol HDL ($P= 0,006$).

Ce qui fait que environs un quart de nos sujets étaient un âge supérieur à 45ans. L'âge avancé est un facteur de risque d'athérosclérose qui prédisposerait à une augmentation de l'insulino résistance et du tissu adipeux.

Il existe aussi une forte prévalence d'une diminution de la cholestérolémie HDL(8/10) de nos sujets. Ce taux est supérieur à une étude menée en Côte d'Ivoire à l'Institut Cardiologique d'Abidjan 42,1% des hypertendues étaient en hypo HDL. Au Nigéria ce taux était 38,8%.

Il existe une association entre une baisse de HDLc et une augmentation de l'IMC et notre étude en témoigne car la moitié de nos sujets était en surpoids ou en obésité.La même dépendance existe entre le syndrome métabolique HDLc et la glycémie et l'IMC. Pour ces 3 variables ($P=0,000$).

Cette même corrélation existe entre l'IMC et la Glycémie avec un test statistiquement significatif ($P=0.000$). Cette corrélation s'explique par le fait que un IMC élevé entraînent une insulinoresistance avec une repercusion sur la glucémie.

La triade HDLc - Glycémie – IMC était le phénotype le plus souvent observé du syndrome métabolique. Environ un quart de nos sujets étaient hypertendues.

HTA \ Smet		Sujet sans risque	Sujet à risque	Total
		Optimale	Effectif Proportion	9 56,3%
Normale	Effectif Proportion	30 63,8%	17 36,2%	47 100,0%
Normale haute	Effectif Proportion	4 36,4%	7 63,6%	11 100,0%
Légère	Effectif Proportion	9 60,0%	6 40,0%	15 100,0%
Modérée	Effectif Proportion	1 20,0%	4 80,0%	5 100,0%
Total	Effectif	53	41	94
	Proportion	56,4%	43,6%	100,0%

Ce risque augmentait lorsqu'il existait des facteurs de risque supplémentaire. Nos constatons que l'HTA et l'âge avancé de nos sujet étaient des variables indépendantes ($P=0,121$) et chacune contribuait à la survenue du syndrome métabolique.

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

Dans notre étude la forte prévalence d'HTA retrouvée chez les sujets (23%) est cohérente avec celle rapportée dans les études Marocaines (25-38%) [102]. Nous savons que l'HTA augmente significativement avec l'âge atteste les résultats des études MONICA, OMS, NHANESIII aux Etats Unis.

Dans notre étude la prévalence de l'obésité est de 22,3% comparable à celle de la prévalence national du Maroc qui est de 23%, mais supérieure à la prévalence Algérienne (19,1%) et inférieure à celle rapportée par la Tunisie (47%) [208].

En incluant les sujets présentant un surpoids ($IMC \geq 25$ et < 30) la prévalence de la surcharge pondérale atteint 58,8%. Cette augmentation est due probablement aux mauvaises habitude alimentaire, socio-culturelle, l'altération du métabolisme lipidique accompagnant le vieillissement et la non pratique régulière de l'activité sportif.

La prévalence de l'hyperglycémie à jeun est de 56,38%.

Ce taux reflète l'extension exponentielle du diabète du type2 dont la prévalence connaît une forte augmentation dans tous les pays du monde prenant même des allures épidémiques .Une n'existe pas de dépendance variable entre l'âge et l'hyperglycemie dans notre étude ($P=0,287$).mais cependant un lieu statistiquement existe entre l'hyperglycémie et l'IMC ($P=0,000$).

Concernant le syndrome métabolique nous avons une prévalence de 43,6% selon les critères de NCEP-ATPIII. Ce taux est comparable à celle rapportée par l'étude l'Egyptienne (44,3%) [95].

La forte prévalence du syndrome métabolique est une situation alarmante dont les causes doivent être recherchées. Cependant il est très probable que cette situation soit la conséquence des changements socio-économiques et comportementaux liés à l'évolution de la Société Malienne. En effet l'urbanisation rapide a conduit à un bouleversement des habitudes alimentaires de la population avec une tendance

Epidémiologie du syndrome métabolique dans une clinique privée de Bamako à propos de 94 cas.

accrue au recours à une restauration hors foyer dominée par les Fast food avec des recettes hypercalorique et très riches en sucre et en sel.

L'urbanisation rapide a eu également des conséquences sur les différents aspects du mode de vie notamment sur l'activité physique, le stress et la sédentarité .

Conclusion :

Bien qu'il n'existe pas de définition universellement reconnue la fréquence du syndrome métabolique est très répandue dans le monde avec une triade HDLc-Glycémie et l'IMC qui constituent le phénotype le plus observé dans notre étude. Son origine est multifactorielle mais l'insulinorésistance associée à l'obésité permettent d'expliquer en grande partie la physiopathologie de ce syndrome. Le dépistage présente un intérêt majeur puisque le syndrome métabolique accroît considérablement le risque de développer un diabète de type 2 ou une maladie cardiovasculaire. Or, il passe souvent inaperçu auprès des patients et parfois même les médecins lorsqu'un traitement réduit le risque de complication potentiellement mortelle. Sa prise en charge repose dans un premier temps sur une modification des habitudes de vie (alimentation, activité physique).

REFERENCES

1. **Abraham A.S.** , Brooks B.A., Eylath U. (1991). Chromium and cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Ann Nutr Metab*, 35, 203-207.
2. **Abraham A.S.** , Brooks B.A., Eylath U. (1992). The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulindependent diabetes. *Metabolism*, 41, 768-771.
3. **AFSSA.** (2009). Étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA 2) 2006-2007.
4. **Alam M.A.** , Rahman M.M. (2014). Mitochondrial dysfunction in obesity: potential benefit and mechanism of Co-enzyme Q10 supplementation in metabolic syndrome. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 13, 60.
5. **Albarracin C.A.** , Fuqua B.C., Evans J.L., Goldfine I.D. (2008). Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 24, 41-51.
6. **Alberti K.G.** , Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. *etal.* (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International

Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-5.

7. **Aleixandre A.** , Miguel M. (2008). Dietary fiber in the prevention and treatment of metabolic syndrome: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48, 905-912.
8. **Alessi M.C.** , Juhan-Vague I. (2006). PAI-1 and the metabolic syndrome links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 2200-2207.
9. **Allender P.S.** , Cutler J.A., Follmann D., Cappuccio F.P., Pryer J., Elliott P. (1996). Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *AnnIntern Med*, 124, 825-831.
10. **Ames B.N.** (2006). Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad SciUSA*, 103(47), 17589-17594.
11. **ANSES.** (2011). Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés pour les acides gras RAPPORT d'expertise collective « Comité d'Experts Spécialisé Nutrition humaine » « Groupe de travail ANC acides gras ». Saisine n° 2006-SA-0359, ANC AG.
12. **Anderson R.A.** , Bryden N.A., Polansky M.M., Reiser S. (1990). Urinary chromium excretion and insulinogenic properties of carbohydrates. *Am J Clin Nutr*, 51, 864-868.
13. **Anderson R.A.** , Cheng N., Bryden N.A., Polansky M.M., Cheng N., Chi

J. *et al.* (1997). Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, 46, 1786-1791.

14. **Anderson R.A.** (2003). Chromium and insulin resistance. *Nutr Res Rev*, 16, 267-275.

15. **Ansar H.** , Mazloom Z., Kazemi F., Hejazi N. (2011). Effect of α -lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*, 32, 584-588.

16. **Apridonidze T.** , Essah P., Iourno M.J., Nestler J.E. (2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 1929-1935.

17. **Arner P.** (2005) Human fat cell lipolysis : biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19, 471-482.

18. **Azadbakht L.** , Mirmiran P., Esmailzadeh A., Azizi F. (2005). Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr*, 82, 523-30.

19. **Azadbakht L.** , Mirmiran P., Esmailzadeh A., Azizi T., Azizi F. (2005). Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 28, 2823-2831.

20. **Azadbakht L.** , Mirmiran P., Esmailzadeh A., Azizi F. (2005). Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr*, 82, 523-530.
21. **Bagchi M.** , Jensen N., Preuss H.G., Bagchi D. Efficacy and toxicological assessment of a novel, niacin-bound chromium in ameliorating metabolic disorders. In: 10th international congress of toxicology, 2004, Finland, p 354.
22. **Bagchi M.** , Preuss H.G., Zafra-Stone S., Bagchi D. Chromium (III) in promoting weight loss and lean body mass. In : Bagchi D., Preuss H.G., editors. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *Boca Raton: CRC Press*, 2007, 339-347.
23. **Balk E.M.** , Tatsioni A., Lichtenstein A.H., Lau J., Pittas A.G. (2007). Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 30, 2154-2163.
24. **Balkau B.** , Charles M.A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *DiabetMed*, 16, 442-3.
25. **Balkau B.** , Vernay M., Mhamdi L., Novak M., Arondel D., Vol S. (2003). The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French DESIR study. *Diabetes Metab*, 29, 526532.

26. **Barbagallo M.** , Dominguez L.J., Galioto A., Ferlisi A., Cani C., Malfa L. (2003). Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *MolAspects Med*, 24, 39-52.
27. **Bastard J.P.** , Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H. *et al.* (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 17(1), 4-12.
28. **Bateman L.A.** , Slentz C.A., Willis L.H., Shields A.T., Piner L.W., Bales C.W. *et al.* (2011). Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). *The American journal of cardiology*, 108(6), 838-844.
29. **Bauduceau B.** , Baigts F., Bordier L., Burnat P., Ceppa F., Dumenil V. *et al.* (2005). Epidemiology of the metabolic syndrome in 2045 French military personnel (EPIMIL study). *Diabetes Metab*, 31, 353-359.
30. **Baynes K.C.** , Boucher B.J., Feskens E.J., Kromhout D. (1997). Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*, 40, 344-347.

31. **Beltrán-Sánchez H.** , Harhay M.O., Harhay M.M., McElligott S. (2013). Prevalence and trends of Metabolic Syndrome in the adult US population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*, 62(8), 697-703.
32. **Bendriss L.** , Lebbaq A., Jallal H., Mrani S., Khatouri A. (2012). Usefulness of microalbuminuria in the metabolic Syndrome as a predictor of cardiovascular disease. Prospective study about 78 cases. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 61(1), 15-19.
33. **Bian S.** , Gao Y., Zhang M., Wang X., Liu W., Zhang D. et al. (2013). Dietary nutrient intake and metabolic syndrome risk in Chinese adults: A case-control study. *Nutr.J*, 12, 106-112.
34. **Bilbis L.S.** , Muhammad S.A., Saidu Y., Adamu Y. (2012). “Effect of Vitamins A, C, and E Supplementation in the Treatment of Metabolic Syndrome in Albino Rats.” *Biochemistry Research International*, 2012, 678582.
35. **Blaner W.S.** , Olson J.A. Retinol and retinoic acid metabolism. In: Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S., editors. *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*. Raven Press. New York, USA, 1994, 229-255.
36. **Bonney C.** , Verma A., Tucker R., Vohr B. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115(3), 290-296.

37. **Boullu-Ciocca S.** , Verger P., Bocquier A., Oliver C. (2005). Axe corticotrope et stress chronique dans l'obésité abdominale et le syndrome métabolique. *Presse Médicale*, 34, 1646-1653.
38. **Browning L.M.** , Krebs J.D., Moore C.S., Mishra G.D., O'Connell M.A., Jebb S.A. (2007). The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab*, 9, 70-80.
39. **Buckley J.D.** , Howe P.R. (2009). Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Obes Rev*, 10, 648-659.
40. **Burk R.F.** (2002). Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care*, 5(2), 47-49.
41. **Calder P.C.** (2004). N-3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci*, 107, 1-11.
42. **Calo W.A.** , Ortiz A.P., Suárez E., Guzmán M., Pérez C.M. (2012). Association of cigarette smoking and metabolic syndrome in a Puerto Rican adult population. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 15(4), 810-816.

43. **Cameron A.J.** , Shaw J.E., Zimmet P.Z. (2004). The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2), 351-75.
44. **Canner P.L.** , Furberg C.D., McGovern M.E. (2006). Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project) *Am J Cardiol*, 97(4), 477-479.
45. **Capdor J.** , Foster M., Petocz P., Samman S. (2013). Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo-controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol*, 27, 137-142.
46. **Carbonelli M.G.** , Di Renzo L., Bigioni M., Di Daniele N., De Lorenzo A., Fusco M.A. (2010). α -Lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? *Curr PharmDes*, 16, 840-846.
47. **Carey D.G.** , Jenkins A.B., Campbell L.V., Freund J., Chisholm D.J. (1996). Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*, 45, 633-638.
48. **Carpentier Y.A.** , Portois L., Malaisse W.J. (2006). N-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *The American journal of clinical nutrition*, 83(6), 1499-1504.
49. **Cauza E.** , Hanusch-Enserer U., Strasser B., Ludvik B., Metz-Schimmerl S., Pacini G. *et al.* (2005). The relative benefits of endurance and strength

training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(8), 1527-1533.

50. **Cefalu W.T.** , Rood J., Pinsonat P., Qin J., Sereda O., Levitan L. *et al.* (2010). Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 59, 755-762.
51. **Chandola T.** , Brunner E., Marmot M. (2006). Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*, 332(7540), 521-525.
52. **Charles M.A.** , Balkau B., Vauzelle-Kervroedan F., Thibault N., Eschwege E. (1996). Revision of diagnostic criteria for diabetes. *Lancet*, 348(9042), 1657-1658.
53. **Chen J.** , Muntner P., Hamm L.L., Jones D.W., Batuman V., Fonseca V. *et al.* (2004). The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*, 140, 167-174.
54. **Chen X.** , Touyz R.M., Park J.B., Schiffrin E.L. (2001). Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR. *Hypertension*, 38(3), 606-611.
55. **Cheung O.** , Sanyal A.J. (2009). Recent advances in non alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 25, 230-277.

56. **Chiolero A.** , Faeh D., Paccaud F., Cornuz J. (2008). Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*, 87, 801-809.
57. **Chiu K.C.** , Chu A., Go V.L., Saad M.F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 79, 820-825.
58. **Clarke R.** , Lewington S., Sherliker P., Armitage J. (2007). Effects of B vitamins on plasma homocysteine concentrations and on risk of cardiovascular disease and dementia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10, 32-39.
59. **Coughlin S.R.** , Mawdsley L., Mugarza J.A., Calverley P.M., Wilding J.P. (2004). Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart*, 25, 735-741.
60. **Coutinho Tde A.** Tunner S.T., Peyser P.A., Bielak L.F., Sheedy P.F., Kullo I.J. (2007). Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens* 20, 8389.
61. Crawford V. Scheckenbach R., Preuss H.G. (1999). Effects of niacin bound chromium supplementation on body composition in overweight African American women. *Diabetes Obes Metab*, 1, 331-337.

62. **Crepaldi G.** , Maggi S. (2006). The metabolic syndrome: a historical context. *DiabetesVoice*, 51, 8-10.
63. **Crist L.A.** , Champagne C.M., Corsino L., Lien L.F., Zhang G., Young D.R. Influence of change in aerobic fitness and weight on prevalence of metabolic syndrome, *PrevChronic*, 2012, <http://dx.doi.org/10.5888/pcd9.110171>, consulté le 31 août 2015.
65. **Cunningham J.J.** , Mearkle P.L., Brown R.G. (1994). Vitamin C: an aldose reductaseinhibitor that normalizes erythrocyte sorbitol in insulindependent diabetes mellitus. *JAm Coll Nutr*, 13, 344-350.
66. **Czernichow S.** , Vergnaud A.C., Galan P., Arnaud J., Favier A., Faure H. *et al.* (2009).Effects of long-term antioxidant supplementation and association of serum antioxidantconcentrations with risk of metabolic syndrome in adults. *Am J Clin Nutr*, 90, 329-335.
67. **Dakhale G.N.** , Chaudhari H.V., Shrivastava M. (2011). Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetesmellitus: a randomized, double-blind study. *Adv Pharmacol Sci*, 2011, 195271.
68. **Dakshinamurti K.** (2015). Vitamins and their derivatives in the prevention and treatment of metabolic syndrome diseases (diabetes). *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93(5), 355-362.

69. **De Lorgeril M.** , Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J.L., Monjaud I. *et al.* (1994). Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343, 1454-1459.
69. **Deedwania P.C.** , Hunninghake D.B., Bays H.E., Jones P.H., Cain V.A., Blasetto J.W. *et al.* (2005). Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 95(3), 360-366.
70. **Delarue J.** , Couet C., Cohen R., Bréchet J.F., Antoine J.M., Lamisse F. (1996). Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *Am J Physiol*, 270, 353-362.
71. **Delzenne N.M.** , Cani P.D. (2008). Gut microflora is a key player in host energy homeostasis. *Medicine Sciences*, 24(5), 505-510.
72. **Derosa G.** , D'Angelo A., Ragonesi P.D., Ciccarelli L., Piccinni M.N., Pricolo F. *et al.* (2007). Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J*, 37(2), 79-86.
73. **Després J.P.** , Golay A., Sjöström L. (2005). Rimonabant in Obesity Lipids Study Group. Effects on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *NEngl J Med*, 353, 2121-2134.
74. **Devaraj S.** , Leonard S., Traber M.G., Jialal I. (2008). Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation

in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*, 44(6), 1203-1208.

75. **Digiesi V.** , Cantini F., Oradei A., Bisi G., Guarino G.C., Brocchi A. *et al.* (1994). Coenzyme Q10 in essential hypertension. *Mol Aspects Med*, 15, 257-263.
76. **Draznin B.** , Sussman K., Kao M., Lewis D., Sherman N. (1987). The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem*, 262, 14385-14388.
77. **Dunstan D.W.** , Daly R.M., Owen N., Jolley D., De Courten M., Shaw J. *et al.* (2002). High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, 1729-1736.
78. **Dzien A.** , Dzien-Bischinger C., Hoppichler F., Lechleitner M. (2004). The metabolic syndrome as a link between smoking and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*, 6 (2), 127-132.
79. **Earnest C.P.** , Johannsen N.M., Swift D.L., Gillison F.B., Mikus C.R., Lucia A. *et al.* (2014). Aerobic and strength training in concomitant metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, 46 (7), 1293-1301.
80. **Eckel R.H.** , Grundy S.M., Zimmet P.Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365, 1415-28.

81. **Einhorn D.** , Reaven G.M., Cobin R.H., Ford E., Ganda O.P., Handelsman Y. *et al.*(2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 9, 237-52.
82. **Elwood P.C.** , Pickering J.E., Fehily A.M. (2007). Milk and dairy consumption,diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J EpidemiolCommunity Health*, 61, 695-698.
83. **Enzi G.** , Busetto L., Inelmen E.M., Coin A., Sergi G. (2003). Historical perspective:visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibuset causis morborum per anatomen indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 534-535.
84. **Eriksson J.** , Tuominen J., Valle T., Sundberg S., Sovijärvi A., Lindholm H. *et al.*(1998). Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individualswith impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res*, 30, 37-41.
85. **Esfahani M.** , Movahedian A., Baranchi M., Taghi Goodarzi M. (2015). Adiponectin:an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran J Basic MedSci*, 18(5), 430-442.
86. **Esposito K.** , Marfella R., Ciotola M., Di Palo C., Giugliano F., Giugliano G. (2004).Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers ofvascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*, 292,1440-1446.

87. **Esposito K.** , Ciotola M., Marfella R., Di Tommaso D., Cobellis L., Giugliano D.(2005). The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women. *Int J ImpotRes*, 17(3), 224-226.
88. **Esposito K.** , Giugliano F., Martedì E., Feola G., Marfella R., D'Armiento M. *et al.*(2005). High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 28, 1201-1203.89
89. **Esposito K.** , Chiodini P., Colao A., Lenzi A., Giugliano D. (2012). Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*,35, 2402-2411.
90. **Facchini F.S.** , Hollenbeck C.B., Jeppesen J., Chen Y.D., Reaven G.M. (1992).Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*, 339(8807), 1128-1130.
91. **Fan A.Z.** , Russell M., Naimi T., Li Y., Liao Y., Jiles R., *et al.* Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2788>, consulté le 27 août 2015.
92. **Ford E.S.** , Giles W., Dietz W.H. (2002). Prevalence of the metabolic syndromeamong US adults : findings from the third National Health and Nutrition ExaminationSurvey. *JAMA*, 287, 356-359.
93. **Ford E.S.** , Mokdad A.H., Giles W.H., Brown D.W. (2003). The metabolic syndromeand antioxidant concentrations: findings from the

Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, 52, 2346-2352.

94. **Ford E.S.** (2005). Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care*, 28, 2745-2749.
95. **Ford E.S.** (2005). Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care*, 28, 1769-1778.
96. **Ford E.S.** , Ajani U.A., McGuire L.C., Liu S. (2005). Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, 28, 1228-1230.
97. **Foy C.G.** , Bell R.A., Farmer D.F., Goff D.C. Jr, Wagenknecht L.E. (2005). Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 28(10), 2501-2507.
98. **Frey S.K.** , Vogel S. (2011). Vitamin A metabolism and adipose tissue biology. *Nutrients*, 3, 27-39.
99. **Ftoui B.** , Zidi W., Elasmî M., Zayani Y., Ounifi S., Slimen H., Kaabachi N. (2010). P263 Taux de C-Reactive Proteine et Syndrome métabolique. *Diabetes & metabolism*, 36, A101.
100. **Fujita T.** , Sakagami Y., Tomita T., Okamoto Y., Oku H. (1978).

Insulin secretion after oral calcium load. *Endocrinol*

Jpn, 25, 645-648. 101. **Fulgoni V.L.** , Keast D.R.,

Bailey R.L., Dwyer J. (2011). Foods, fortificants, and supplements: Where do Americans get their nutrients? *J Nutr*, 141, 18471854.

102. **Fumeron F.** , Lamri A., Abi Khalil C., Jaziri R., Porchay-Balderelli I., Lantieri O. *etal.* (2011). Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: Results from a French prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*, 34, 813817.

103. **Gagnon C.** , Lu Z.X., Magliano D.J., Dunstan D.W., Shaw J.E., Zimmet P.Z. *et al.*(2012). Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (the Australian diabetes, obesity and lifestyle study: AusDiab). *J Clin Transl Endocrinol*, 97(6), 1953-1961.90

104. **Galleano M.** , Calabro V., Prince P.D., Litterio M.C., Piotrkowski B., Vazquez-Prieto M.A., *et al.* (2012). Flavonoids and the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 1259,87-94.

105. **Gami A.S.** , Witt B.J., Howard D.E., Erwin P.J., Gami L.A., Somers V.K. *et al.*(2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: asystematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 49,403-14.

106. **Gamila S.** , Dallongeville J. (2003). Épidémiologie du syndrome métabolique en France. *Med Nutr*, 39, 89-94.
107. **Gedik O.** , Zileli M.S. (1977). Effects of hypocalcemia and theophylline on glucose tolerance and insulin release in human beings. *Diabetes*, 26, 813-819.
108. **Gharipour M.**, Kelishadi R., Toghianifar N., Tavassoli A.A., Khosravi A.R., Sajadi F., Sarrafzadegan N. (2011). Socioeconomic Disparities and Smoking Habits in Metabolic Syndrome: Evidence from Isfahan Healthy Heart Program, *Iran Red Crescent Med J*, 13(8), 537-543.
109. **Gillingham L.G.** , Harris-Janzen S., Jones P.J.H. (2011). Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *Lipids*, 46, 209-228.
110. **Glueck C.J.** , Papanna R., Wang P., Goldemberg N., Sieve-Smith L. (2003). Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*, 52, 908-915.
111. **González-Zapata L.I.** , Deossa G.C., Monsalve-Álvarez J., Díaz-García J., Babio N., Salas-Salvadó J. (2013). Metabolic syndrome in healthcare personnel of the university of Antioquia-Colombia. LATINMETS study. *Nutr Hosp*, 28(2), 522-531.

112. **Graf B.L.** , Raskin I., Cefalu W. T., Ribnicky D. (2010). M. Plantderived therapeuticsfor the treatment of metabolic syndrome. *Current Opinion in Investigational Drugs*,11(10), 1107-1115.
113. **Grant K.E.** , Chandler R.M., Castle A.L., Ivy J.L. (1997). Chromium and exercise training: effect on obese women. *Med Sci Sports Exerc*, 29, 992-998.
114. **Grundy S.M.** , Brewer H.B. Jr, Cleeman J.I., Smith S.C. Jr, Lenfant C. (2004).
Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 433-438.
115. **Grundy S.M.** (2007). Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 399-404.
116. **Gu D.** , Reynolds K., Wu X., Chen J., Duan X., Reynolds R.F. *et al.* (2005).Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*,365, 1398-1405.
117. **Hamaguchi M.** , Kojima T., Takeda N., Nakagawa T., Taniguchi H., Fujii K. *et al.*(2005). The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *AnnIntern Med*, 143, 722-728.

118. **Hanefeld M.** , Leonhardt W. (1981). Das metabolische syndrom. *Dt Gesundheitswesen*,36, 545-551.91
119. **Hanhineva K.** , Törrönen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykkänen H. *et al.* (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci*, 11(4), 1365- 1402.
120. **Hathcock J.N.** , Azzi A., Blumberg J., Bray T., Dickinson A., Frei B. *et al.* (2005). Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr*, 81:736-745.
121. **He K.** , Liu K., Davilgus M.L., Morris S.J., Loria C.M., Van Horn L. *et al.* (2006). Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*, 113, 1675-1682.
122. **Henriksen E.J.** , Prasannarong M. (2013). The role of the reninangiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*, 378(1–2), 15-22.
123. **Hill A.M.** , Buckley J.D., Murphy K.J., Howe P.R. (2007). Aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr*, 85, 1267-1274.
124. **Hirashima O.** , Kawano H., Motoyama T., Hirai N., Ohgushi M., Kugiyama K. *et al.* (2000). Improvement of endothelial function and insulin sensitivity with vitamin C in patients with coronary spastic

angina: possible role of reactive oxygen species. *J Am Coll Cardiol*, 35, 1860-1866.

125. **Holmquist C.**, Larsson S., Wolk A., De Faire U. (2003). Multivitamin supplements are inversely associated with risk of myocardial infarction in men and women-Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *J Nutr*, 133, 2650-2654.

126. **Hu G.**, Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyorala K. (2004). DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 164, 1066-76.

127. **Inomata S.**, Kadowaki S., Yamatani T., Fukase M., Fujita T. (1986). Effect of 1 alpha(OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner*, 1, 187-192.

128. **International Diabetes Federation** (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome,

http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf, consulté le 27 août 2015.

129. **Isaia G.**, Giorgino R., Adami S. (2001). High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care*, 24, 1496.

130. **Jacob R.A.**, Kelley D.S., Pianalto F.S., Swendseid M.E., Henning

S.M., Zhang J.Z. *et*

al. (1991). Immunocompetence and oxidant defense during ascorbate depletion of healthy men. *Am J Clin Nutr*, 54, 1302S-1309S.

131. **Jee S.H.** , Miller E.R., Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J. (2002). The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*, 15, 691-696.

132. **Jialal I.** , Devaraj S. (2005). Scientific evidence to support a vitamin E and heart disease health claim: research needs. *J Nutr*, 135, 348-353.

133. **Johnson L.W.** , Weinstock R.S. (2006). The metabolic syndrome: concepts and controversy *Mayo Clin Proc*, 81(12), 1615-1620.92

134. **Kahn R.** , Buse J., Ferrannini E., Stern M. (2005). The metabolic syndrome: time for acritical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 28, 2289-2304.

135. **Kaplan N.M.** (1989). The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 149(7), 1514– 1520.

136. **Katzmarzyk P.T.** , Leon A.S., Wilmore J.H., Skinner J.S., Rao D.C., Rankinen T. *etal.* (2003). Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*, 35, 1703-1709.

137. **Ke L.**, Mason R.S., Kariuki M., Mpofu E., Brock K.E.(2015). Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control*, 8, 13-35.
138. **Kelly G.S.** (2000). Insulin resistance: lifestyle and nutritional interventions. *AlternMed Rev*, 5, 109-132.
139. **Kilicarslan A.** , Yavuz B., Guven G.S., Atalar E., Sahiner L., Beyazit Y. *et al.* (2008). Fenofibrate improves endothelial function and decreases thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor concentration in metabolic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 19(4), 310-314.
140. **Kim J.** (2013). Dairy food consumption is inversely associated with the risk of the metabolic syndrome in Korean adults. *J Hum Nutr Diet*, 26, 171-179.
141. **Kim H.J.** , Kang C.K., Park H., Lee M.G. (2014). Effects of vitamin D supplementation and circuit training on indices of obesity and insulin resistance in T2D and vitamin D deficient elderly women. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 18(3), 249-257.
142. **Kleefstra N.** , Houweling S.T., Jansman F.G., Groenier K.H., Gans R.O., Meyboom-de Jong B. *et al.* (2006). Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 29, 521525.
143. **Kleefstra N.** , Houweling S.T., Bakker S.J., Verhoeven S., Gans R.O., Meyboom-deJong B. *et al.* (2007). Chromium treatment has no effect in

patients with type2diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial.*Diabetes Care*, 30, 1092-1096.

144. **Klein E.A.** , Thompson I.M. Jr, Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J.*et al.* (2011). Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin ECancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 306 (14), 1549-1556.

145. **Koh E.H.** , Lee W.J., Lee S.A., Kim E.H., Cho E.H., Jeong E. et al. (2011). Effects of α -lipoic acid on body weight in obese subjects. *Am J Med*, 124, 85-88.

146. **Kono M.** , Tatsumi K., Saibara T., Nakamura A., Tanabe N., Takiguchi Y. *et al.*(2007). Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*, 131, 1387-1392.

147. **Koo B.K.** (2014). Statin for the primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*, 38(1), 32-34.

148. **Krysiak R.** , Okopien B. (2012). Lymphocyte-suppressing and systemic anti-inflammatory effects of high-dose metformin in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. *Atherosclerosis*, 225(2), 403-407.93

149. **Kucharska J.** , Braunova Z., Ulicna O., Zlatos L., Gvozdjakova A. (2000). Deficit of coenzyme Q in heart and liver mitochondria of rats with streptozotocininduced diabetes. *Physiol Res*, 49, 411-418.

150. **Kylin E.**(1923). Studien ueber dasHypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*, 44, 105-127.

151. **Laaksonen D.E.** , Lakka H.M., Niskanen L.K., Kaplan G.A., Salonen J.T., Lakka T.A.(2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 156, 1070-1077.

152. **Lafontan M.** Hétérogénéité des tissus adipeux et différences entre les adipocytes viscéraux et périphériques. (2005). Présentation aux Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris.

153. **Lam J.C.** , Lam B., Lam C.L., Fong D., Wang J.K., Tse H.F. *et al.* (2006). Obstructivesleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese subjects inHong Kong. *Respir Med*, 100, 980-987.

154. **Lee H.** , Lee J., Hwang S.S., Kim S., Chin H.J., Han J.S. *et al.* (2013). Potassium

intake and the prevalence of metabolic syndrome: the Korean National Health and

Nutrition Examination Survey 2008-2010. *PLoS One*, 8(1), e55106.

155. **Lee B.J.** , Huang Y.C., Chen S.J., Lin P.T. (2012). Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant

- enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition*, 28, 250-255.
156. **Lee W.Y.** , Jung C.H., Park J.S., Rhee E.J., Kim S.W. (2005). Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract*, 67(1), 70-77.
157. **LegiFrance**. (2006). «Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires».
158. **Leite M.L.** , Nicolosi A. (2009). Dietary patterns and metabolic syndrome factors in a non-diabetic Italian population. *Public Health Nutr*, 12, 1494-1503.
159. **Li Y.** , Wang C., Zhu K., Feng R.N., Sun C.H. (2010). Effects of multivitamin and mineral supplementation on adiposity, energy expenditure and lipid profiles in obese Chinese women. *International Journal of Obesity*, 34, 1070-1077.
160. **Liao J.K.** (2002). Beyond lipid lowering: The role of statins in vascular protection. *IntJ Cardiol*, 86(1), 5-18.
161. **Lin H.F.** , Boden-Albala B., Juo S.H., Park N., Rundek T., Sacco R.L. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study *Diabetologia*, 2005, <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00125-005-1892-2>, consulté le 27 août 2015.
162. **Lips P.** (2006). Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*, 92(1), 48.

163. **Liu S.** , Song Y., Ford E.S., Manson J.E., Buring J.E., Ridker P.M. (2005). Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middleaged and older U.S. women. *Diabetes Care*, 28, 2926-2932.
164. **Lopez-Ridaura R.** , Willett W.C., Rimm E.B., Liu S., Stampfer M.J., Manson J.E. *etal.* (2004). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *DiabetesCare*, 27, 134-140.94
165. **Lorenzo C.** , Okoloise M., Williams K., Stern M.P., Haffner SM. (2003). San AntonioHeart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*, 26, 3153-3159.
166. **Louie J.C.** , Flood V.M., Rangan A.M., Burlutsky G., Gill T.P., Gopinath B. *et al.*(2012). Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence ofmetabolic syndrome but not type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(9), 816-821.
167. **Lutsey P.L.** , Steffen L.M., Stevens J. (2008). Dietary intake and the development ofthe metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*,117, 754-761.
168. **Lutsey P.L.** , Steffen L.M., Stevens J. (2008). Dietary intake and the development ofthe metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*,117, 754-761.

169. **Maestro B.** , Campion J., Davila N., Calle C. (2000). Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*, 47, 383-391.
170. **Marchesini G.** , Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M. *et al.* (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50, 1844-1850.
171. **Marchesini G.** , Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R. *et al.* (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37, 917-923.
172. **Marles R.J.** , Farnsworth N.R. (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2, 137-189.
173. **Maron B.A.** , Loscalzo J. (2009). The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annual review of medicine*, 60, 39-54.
174. **Martin J.** , Wang Z.Q., Zhang X.H., Wachtel D., Volaufova J., Matthews D.E. *et al.* (2006). Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(8), 1826-1832.

175. **Martinez-Gonzalez M.A.** , Bes-Rastrollo M. (2006). The cardioprotective benefits of monounsaturated fatty acid. *Altern Ther Health Med*, 12, 24-30.
176. **McNeilly A.M.** , Davison G.W., Murphy M.H., Nadeem N., Trinick T., Duly E. *et al.*(2011). Effect of α -lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis*, 10, 217.
177. **Mennen L.I.** , Lafay L., Feskens E.J.M., Novak M., Lepinay P., Balkau B. (2000). Possible protective effect of bread and dairy products on the risk of the metabolic syndrome. *Nutr Res*, 20, 335-347.
178. **Meredith M.E.** , Qu Z.C., May J.M. (2014). Ascorbate reverses high glucose- and RAGE-induced leak of the endothelial permeability barrier. *Biochem Biophys Res Commun*, 445, 30-35.
179. **Meyer-Sabellek W.** , Brasch H. (2006). Atherosclerosis, inflammation, leukocyte function and the effect of statins. *J Hypertens*, 24(12), 2349-2351.95
180. **Michaëlsson K.** , Lithell H., Vessby B., Melhus H. (2003). Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med*, 348(4), 287-294.
181. **Modi K.** , Santani D.D., Goyal R.K., Bhatt P.A. (2006). Effect of coenzyme Q10 on catalase activity and other antioxidant parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res*, 109, 25-34.

182. **Mottillo S.** , Filion K.B., Genest J., Joseph L. (2010). The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ACC*, 56(14), 1113-1132.
183. **Mursu J.** , Robien K., Harnack L.J., Park K., Jacobs D.R. Jr. (2011). Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med*, 171(18), 1625-1633.
184. **National Cholesterol Education Program (NCEP)**. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2486-97.
185. **Neitzke U.** , Harder T., Plagemann A. (2011). Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. *Microcirculation*, 18, 304-311.
186. **Nieuwdorp M.** , Stroes E.S., Kastelein J.J. (2007). Normalization of metabolic syndrome using fenofibrate, metformin or their combination. *Diabetes Obes Metab*, 9(6), 869-878.
187. **Orchard T.J.** , Temprosa M., Goldberg R., Haffner S., Ratner R., Marcovina S. *et al.* (2005). Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the diabetes prevention program randomized trial . *Annals of Internal Medicine*, 142(8), 611-619.

188. **Padwal R.S.** , Majumdar S.R. (2007). Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 369, 71-77.
189. **Page G.L.** , Laight D., Cummings M.H. (2011). Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract*, 65(6), 684-690.
190. **Panagiotakos D.B.** , Pitsavos C., Skoumas Y., Stefanadis C. (2007). The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: The ATTICA Study. *J Am Diet Assoc*, 107, 979-987.
191. **Paniagua J.A.** , De la Sacristana A.G., Sanchez E., Romero I., Vidal Puig A., Berral F.J. *et al.* (2007). A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin resistant subjects. *J Am Coll Nutr*, 26, 434-444.
192. **Paolisso G.** , D'Amore A., Galzerano D., Balbi V., Giugliano D., Varricchio M. (1993). Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 16, 1433-1437.
193. **Paolisso G.** , Balbi V., Volpe C., Varricchio G., Gambardella A., Saccomanno F. *et al.* (1995). Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. *J Am Coll Nutr*, 14(4), 387-392.

194. **Paolisso G.** , Giugliano D. (1996). Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? *Diabetologia*, 39, 357-363.96
195. **Partida-Hernandez G.** , Arreola F., Fenton B., Cabeza M., Roman Ramos R., Revilla-Monsalve M.C. (2006). Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2diabetic patients. *Biomed Pharmacother*, 60, 161-168.
196. **Pearson T.A.** , Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O., Criqui M. *et al.* (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from theCenters for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.*Circulation*, 107, 499-511.
197. **Pedersen M.H.** , Molgaard C., Hellgren L.I., Lauritzen L. (2010). Effects of Fish OilSupplementation on Markers of the Metabolic Syndrome . *J Pediatr*, 157 (3), 395-400.
198. **Pereira M.A.** , Jacobs D.R. Jr., Van Horn L., Slattery M.L., Kartashov A.I., Ludwig D.S. (2002).Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA*, 287, 2081-2089.
199. **Phelan S.** , Wadden T.A., Berkowitz R.I., Sarwer D.B., Womble L.G., Cato R.K. *et al.*(2007). Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes*, 31(9), 1442-1448.

200. **Pitsavos C.** , Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Papaioannou I., Papadimitriou L.,Tousoulis D. *et al.* (2003). The adoption of Mediterranean diet attenuates the development of acute coronary syndromes in people with the metabolic syndrome. *Nutr J*, 2, 1.
201. **Pittas A.G.** , Dawson-Hughes B., Li T., Van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E. *et al.* (2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 29, 650-656.
202. **Pittas A.G.** , Harris S.S., Stark P.C., Dawson-Hughes B. (2007). The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Non-diabetic Adults. *Diabetes Care*, 30(4), 980-986.
203. **Poudyal H.** , Panchal S.K., Diwan V., Brown L. (2011). Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*, 50,372-387.
204. **Pouliot M.C.** , Despres J.P., Lemieux S., Moorjani S., Bouchard C., Tremblay A. *etal.*(1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*, 73, 460-8.
205. **Preiss D.** , Seshasai S.R., Welsh P., Murphy S.A., Ho J.E., Waters D.D. *et al.* (2011). Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA*, 305(24), 2556-2564.

206. **Prentice A.M.** , Rayco-Solon P., Moore S.E. (2005). Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc*, 64, 153-61.
207. **Preuss H.G.** , Wallerstedt D., Talpur N., Tutuncuoglu S.O., Echard B., Myers A. *et al.*(2000). Effects of niacin-bound chromium and grape seed proanthocyanidin extract on the lipid profile of hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *J Med*, 31, 227-246.
208. **Puchau B.** , Zulet M.A., Gonzalez De Echavarri A., Navarro Blasco I., Martinez J.A. (2009). Selenium intake reduces serum C3, an early marker of metabolic syndromemanifestations, in healthy young adults. *Eur J Clin Nutr*, 63, 858-864.97
209. **Pyorala K.** , Ballantyne C.M., Gumbiner B., Lee M.W., Shah A., Davies M.J. *et al.*(2004). Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronaryheart disease patients with and without the metabolic syndrome: Subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 27(7), 1735-1740.
210. **Reaven G.M.** (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12),1595-1607.
211. **Resnick H.E.** , Jones K., Ruotolo G., Jain A.K., Henderson J., Lu W., Howard B.V.(2003). Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk

- of incident cardiovascular disease in non diabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 26,861-867.
212. **Reungjui S.** , Roncal C.A., Mu W., Srinivas T.R., Sirivongs D., Johnson R.J. *et al.*(2007). Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J Am SocNephrol*, 18(10), 2724-2731.
213. **Richart T.** , Thijs L., Nawrot T., Yu J., Kuznetsova T., Balkestein E.J. *et al.* (2011).The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D (3) ratio in a general population. *Am J Hypertens*, 24, 102-109.
214. **Ridker P.M.** , Pradhan A., MacFadyen J.G., Libby P., Glynn R.J. (2012).Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet*, 380(9841), 565-71.
215. **Roberts C.K.** , Sindhu K.K. (2009). Oxidative stress and metabolic syndrome. *LifeSci*, 84, 705-712.
216. **Ronnemaa T.** , Ronnemaa E.M., Puukka P., Pyorala K., Laakso M. (1996).Smoking isindependently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *DiabetesCare*, 19(11), 1229-1232.
217. **Ros E.** (2003). Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 78, 617S-625S.

218. **Rosenfeldt F.L.** , Haas S.J., Krum H., Hadj A., Ng K., Leong J.Y. *et al.* (2007). Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens*, 21, 297-306.
219. **Rosmond R.** (2005). Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 1-10.
220. **Roussel A.M.** Syndrome métabolique et diabète de type 2 : Intérêt des micronutriments dans les états d'insulinorésistance. La Lettre de l'Institut Européen de Physionutrition n° 18. http://iepp-eu.com/images/stories/Lettre_IEP_n18.pdf, consulté le 16 Septembre 2015.
221. **Salas-Salvadó J.**, Bulló M., Babio N., Martínez-González M.Á., Ibarrola-Jurado N., Basora J. (2011). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Navarra nutrition intervention randomized trial. *DiabCare*, 34, 14-19.
222. **Sakhae K.** , Adams-Huet B., Moe O.W., Pak C.Y. (2002). Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acnephrolithiasis. *Kidney Int*, 62, 971-979.98
223. **Sanchez M.** , De la Sierra A., Coca A., Poch E., Giner V., UrbanoMárquez A. (1997). Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients. *Hypertension*, 29, 531-536.
224. **Sargeant L.A.** , Wareham N.J., Bingham S., Day N.E., Luben R.N., Oakes S. *et al.*

(2000). Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer - Norfolk (EPIC-Norfolk) study: a population-based study. *Diabetes Care*, 23(6), 726-732.

225. **Satia J.A.** , Littman A., Slatore C.G., Galanko J.A., White E. (2009). Long-term use of beta-carotene, retinol, lycopene, and lutein supplements and lung cancer risk: results from the VITamins And Lifestyle (VITAL) study. *Am J Epidemiol*, 169, 815-828.

226. **Sattar N.** , Gaw A., Scherbakova O., Ford I., O'Reilly D.S., Haffner S.M. *et al.* (2003). Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 108, 414-419.

227. **Sawant A.** , Mankeshwar R., Shah S., Raghavan R., Dhongde G., Raje H. *et al.* (2011). Prevalence of metabolic syndrome in urban India. *Cholesterol*, Article ID 920983, 7 pages.

228. **Schmelzer C.** , Kitano M., Hosoe K., Doring F. (2012). Ubiquinol affects the expression of genes involved in PPAR alpha signalling and lipid metabolism without changes in methylation of CpG promoter islands in the liver of mice. *J Clin Biochem Nutr*, 50, 119-126.

229. **Scragg R.** , Sowers M., Bell C. (2004). Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 27, 2813-2818.

230. **Shatanawi A.** , Romero M.J., Iddings J.A., Chandra S., Umaphathy N.S.,

Verin A.D. *et al.* (2011). Angiotensin II-induced vascular endothelial dysfunction through RhoA/Rho kinase/p38 mitogen-activated protein kinase/arginase pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*, 300(5), 1181-1192.

231. **Shay K.P.**, Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. (2009).

Alpha-lipoic

acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutical potential. *Biochem Biophys Acta*, 1790 (10), 1149-1160.

232. **Shidfar F.**, Rezaei K., Hosseini Esfahani S., Heydari I. (2009). The Effects of Vitamin E on Insulin Resistance and Cardiovascular Diseases Risk Factors in Metabolic Syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10 (5), 445-454.

233. **Shin E.**, Park N.Y., Jang Y., Oh H., Jeong J., Lim Y. *et al.* (2012). The association of lipoprotein lipase PvuII polymorphism and niacin intake in the prevalence of metabolic syndrome: a KMSRI-Seoul study. *Genes Nutr*, 7(2), 331-341.

234. **Simopoulos A.P.** (2008). The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 233(6), 674-688.

235. **Singh R.B.**, Rastogi S.S., Sharma V.K., Saharia R.B., Kulshretha S.K. (1990). Can dietary magnesium modulate lipoprotein metabolism? *Magnes Trace Elem*, 9, 255-264.

236. **Singh R.B.**, Niaz M.A., Rastogi S.S., Bajaj S., Gaoli Z., Shoumin Z.

(1998). Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr*, 17,564-570.

237. **Som S.** , Basu S., Mukherjee D., Deb S., Choudhury P.R., Mukherjee S. *et al.* (1981).Ascorbic acid metabolism in diabetes mellitus. *Metabolism*, 30, 572-577.

238. **Song Y.** , Ridker P.M., Manson J.E., Cook N.R., Buring J.E., Liu S. (2005).

Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*, 28, 1438-1444.

239. **Song Y.**, Wang J., Li X.K., Cai L. (2005). Zinc and the diabetic heart. *Biometals*, 18,325-332.

240. **Sonnenberg L.** , Pencina M., Kimokoti R., Quatromoni P., Nam B.H., D'Agostino R.*et al.* (2005). Dietary patterns and the metabolic syndrome in obese and nonobese Framingham women. *Obes Res*, 13, 153-162.

241. **Stalenhoef A.F.** , Ballantyne C.M., Sarti C., Murin J., Tonstad S., Rose H. *et al.*(2005). A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J*, 26(24), 2664-2672.

242. **Stapleton S.R.** (2000). Selenium: an insulino mimetic. *Cell Mol Life Science*, 57,1874-1879.
243. **Stender S.** , Schuster H., Barter P., Watkins C., Kallend D. (2005). Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterolgoals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or withoutthe metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab*, 7(4), 430-438.
244. **Stern M.P.** , Williams K., Gonzalez-Villalpando C., Hunt K.J., Haffner S.M. (2004).Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27, 2676-2681.
245. **Sugiyama T.** , Tsugawa Y., Tseng C.H., Kobayashi Y., Shapiro M.F. (2014). Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers amonUS adults: Gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med*, 174(7), 1038-1045.
246. **Thirunavukkarasu M.** , Penumathsa S., Juhasz B., Zhan L., Bagchi M., Yasmin T. *et al.* (2006). Enhanced cardiovascular function and energy level by a novel chromium (III)-supplement. *Biofactors*, 27, 53-67.
247. **Torgerson J.S.** , Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L. (2004). Xenical in thePrevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study oforlistat as an adjunct to lifestyle changes for

the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 27(1), 155-161.

248. **Tortosa A.** , Bes-Rastrollo M., Sanchez-Villegas A., Basterra-Gortari F.J., Nunez-Cordoba J.M., Martinez-Gonzalez M.A. (2007). Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care*, 30, 2957-2959.

249. **Tousoulis D.** , Plastiras A., Siasos G., Oikonomou E., Verveniotis A., Kokkou E. *et al.*(2014). Omega-3 PUFAs improved endothelial function and arterial stiffness with a 100parallel antiinflammatory effect in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*,232, 10-6.

250. **Vague J.** (1947). La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité . *Presse Méd*, 30, 339-340.

251. **Van Dam R.M.** , Hu F.B., Rosenberg L., Krishnan S., Palmer J.R. (2006). Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care*, 29, 2238-2243.

252. **Van Dongen J.** , Willemsen G., Chen W.M., De Geus E.J., Boomsma D.I. (2013).Heritability of metabolic syndrome traits in a large population-based sample. *Journal of lipid research*, 54(10), 2914-23.

253. **Van Gaal L.** , De Leeuw I.D., Vadhanavikit S., Folkers K. Exploratory study of

coenzyme Q10 in obesity. In: Folkers K., Yamamura Y., editors. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, vol. 4. Elsevier Publishers, 1984, 369-373.

254. **Vernay M.** , Sponga M., Salanave B., Oléko A., Deschamps V., Malon A., Castetbon K. (2012). Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH*, n°16-17.

255. **Vernay M.** , Salanave B., De Peretti C., Druet C., Malon A., Deschamps V. *et al* (2013). Metabolic syndrome and socioeconomic status in France : the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health*, 58(6), 855-864.

256. **Vgontzas A.N.** , Bixler E.O., Chrousos G.P. (2005). Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*, 9, 211-224.

257. **Vidigal F. de C.** , Ribeiro A.Q., Babio N., Salas-Salvado J., Bressan J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. *Diabetol Metab*

Syndr, 2015, <http://dx.doi.org/10.1186%2Fs13098-015-0003-x>, consulté le 27 août 2015.

258. **Vincent-Baudry S.** , Defoort C., Gerber M., Bernard M.C., Verger P., Helal O. *et al.* (2005). The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*, 82, 964-71.

259. **Vinson J.A.** , Mandarano M.A., Shuta D.L., Bagchi M., Bagchi D.

(2002). Beneficial effects of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract and a niacin-bound chromium in a hamster atherosclerosis model. *Mol Cell Biochem*, 240, 99-103.

260. **Wada T.**, Urashima M., Fukumoto T. (2007). Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking. *Intern Med*, 46(14), 1079-1082.

261. **Wang X.**, Hsu F.C., Isom S., Walkup M.P., Kritchevsky S.B., Goodpaster B.H., *et al.* (2012). Effects of a 12-month physical activity intervention on prevalence of metabolic syndrome in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(4), 417-424.

262. **Wannamethee S.G.**, Shaper A.G., Lennon L., Morris R.W. (2005). Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 165, 2644-2650.

263. **Ward E.** (2014). Addressing nutritional gaps with multivitamin and mineral supplements. *Ward Nutrition Journal*, 13, 72-101

264. **Weisberg S.P.**, McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 112, 1796-1808.

265. **Wendland E.**, Farmer A., Glasziou P., Neil A. (2006). Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart*, 92, 166-169.

266. **West I.C.** (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*, 17, 171-180.
267. **Wester P.O.** (1987). Magnesium. *Am J Clin Nutr*, 45, 1305 -1312.
268. **Will J.C.** , Byers T. (1996). Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? *Nutr Rev*, 57(7), 193-202.
269. **World Health Organization** (1999). Report of a WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 20-21.
270. **Wright D.C.**, Hucker K.A., Holloszy J.O., Han D.H. (2004). Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes*, 53, 330335.
271. **Wu J.H.** , Cahill L.E., Mozaffarian D. (2013). Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(6), 2451-2459.
272. **Zafra-Stone S.** , Bagchi M., Preuss H.G., Bagchi D. Benefits of chromium (III) complexes in animal and human health. In: Vincent JB., editor. *The nutritional biochemistry of chromium (III)*. Elsevier, Amsterdam, 2007, 183-206.
273. **Zambon A.** , Gervois P., Pauletto P., Fruchart J.C., Staels B. (2006).

Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR- α activators: clinical and experimental evidence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(5), 977-986.

274. **Zemel M.B.** , Shi H., Greer B., Dirienzo D., Zemel P.C. (2000).

Regulation of adiposity by dietary calcium. *Faseb J*, 14, 1132-1138.

275. **Zhang Y.** , Han P., Wu N., He B., Lu Y., Li S. *et al.* (2011).

Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity*, 19, 1647-1653.

276. **Zhao Y.** , Yan H., Yang R., Li Q., Dang S., Wang Y. (2014). Prevalence and determinants of metabolic syndrome among adults in a rural area of Northwest China. *PLoS ONE*, 9(3), e91578.

277. **Zhou Y.E.** , Kubow S., Dewailly E., Julien P., Egeland G.M. (2009).

Decreased activity of desaturase 5 in association with obesity and insulin resistance aggravates declining long-chain n-3 fatty acid status in Cree undergoing dietary transition. *Br J Nutr*, 102, 888-894.

278. **Zimmet P.** , Alberti K.G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arslanian S. *et al.* (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 8, 299-306.

279. **Zulet M.A.** , Puchau B., Hermsdorff H.H., Navarro C., Martinez J.A. (2009). Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutr Res*, 29, 41-48.