

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.
BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

Marqueurs lipidiques de l'insulinorésistance

Présenté par :
BOUGHRARA Aya
BOURDIME Aicha

Soutenu le
20 Juin 2022

Jury

Président :

Dr BRIKCI NIGASSA Nawal.

Maitre assistante hospitalo-universitaire en biophysique

Membres :

Dr YOUCEF Amina

Maitre-assistante de classe A en pharmacologie

Dr TABTI Asma

Médecin spécialiste en médecine interne

Encadrant :

Pr LOUNICI Ali

Professeur hospitalo-universitaire en médecine interne

Année universitaire : 2021-2022

Avant-propos

REMERCIEMENTS

- ❖ ON REMERCIE **DIEU** LE TOUT PUISSANT DE NOUS AVOIR DONNÉ LA SANTÉ ET LA VOLONTÉ D'ENTAMER ET DE TERMINER CE TRAVAIL.
- ❖ UN PROFOND REMERCIEMENT VA AU PROFESSEUR **ALI LOUNICI**, CHEF SERVICE DE MÉDECINE INTERNE, POUR AVOIR DIRIGÉ ET ENCADRÉ CE MÉMOIRE. NOUS LE REMERCIONS PARTICULIÈREMENT POUR SA DISPONIBILITÉ, SON EXIGENCE, SA GENTILLESSE ET SES CONSEILS PRÉCIEUX.
- ❖ VEUILLEZ RECEVOIR L'EXPRESSION DE NOTRE PROFONDE GRATITUDE ET DE NOS SINCÈRES REMERCIEMENTS ET RECONNAISSANCE.
- ❖ NOUS ADRESSONS NOS SINCÈRES REMERCIEMENTS À DOCTEUR **NAWAL BRIKCI NIGASSA**, VOUS NOUS AVEZ ACCORDÉ UN GRAND HONNEUR EN ACCEPTANT DE PRÉSIDER LE JURY DE NOTRE MÉMOIRE, NOUS VOUS EN REMERCIONS ET VOUS TÉMOIGNONS NOTRE PROFONDE ET RESPECTUEUSE RECONNAISSANCE.
- ❖ NOS REMERCIEMENTS SINCÈRES ET RESPECTUEUX AUX MEMBRES DE JURY : DOCTEUR **AMINA YUCEF** ET DOCTEUR **ASMA TABTI**. VOUS NOUS FAITES UN GRAND HONNEUR EN ACCEPTANT DE JUGER CE TRAVAIL.
- ❖ UN REMERCIEMENT AU DOCTEUR **ABDELGHANI BENMEKKI**, POUR SON AIDE QUI NOUS A APPORTÉ POUR LA RÉALISATION DE CETTE ÉTUDE.
- ❖ NOS REMERCIEMENTS SINCÈRES À DOCTEUR **DOHA SENDANI**, POUR SON AIDE.

DÉDICACES

TOUT D'ABORD JE TIENS À REMERCIER **DIEU** LE TOUT PUISSANT DE M'AVOIR
DONNÉ LA SANTÉ, LA PATIENCE

ET LA VOLONTÉ DE M'AVOIR FOURNI SA BÉNÉDICTION.

J'AI LE GRAND PLAISIR DE DÉDIER CE TRAVAIL ;

À MON TRÈS CHER PÈRE,

TOUTES LES LETTRES NE SAURAIENT TROUVER LES MOTS QU'IL FAUT, TOUS LES
MOTS NE SAURAIENT EXPRIMER MA GRATITUDE, MON AMOUR, MA
RECONNAISSANCE.

RIEN AU MONDE NE VAUT LES EFFORTS FOURNIS JOUR ET NUIT POUR MON
ÉDUCATION ET MON BIEN ÊTRE.

CE TRAVAIL EST LE FRUIT DE TES SACRIFICES QUE TU AS CONSENTIS POUR MON
ÉDUCATION ET MA FORMATION.

QU'ALLAH, TE PRÉSERVE, T'ACCORDE SANTÉ, LE BONHEUR ET TE PROTÈGE DE
TOUT MAL.

À MA TRÈS CHÈRE MÈRE,

LES MOTS EXPRESSIFS SOIENT-ILS RESTÉS FAIBLES POUR ÉNONCER MON
AFFECTION, MON AMOUR ET MA RECONNAISSANCE HAUTEMENT PROFONDE.

TU N'AS CESSÉ DE ME SOUTENIR ET DE M'ENCOURAGER DURANT TOUTES LES
ANNÉES DE MES ÉTUDES, TU AS TOUJOURS ÉTÉ PRÉSENTE À MES CÔTÉS POUR ME
CONSOLER QUAND IL FALLAIT.

REÇOIS À TRAVERS CE TRAVAIL AUSSI MODESTE SOIT-IL, L'EXPRESSION DE MES
SENTIMENTS ET DE MON ÉTERNELLE GRATITUDE.

QU'ALLAH, TE DONNER SANTÉ, BONHEUR AFIN QUE JE PUISSE TE COMBLER À MON
TOUR.

A MES CHÈRES GRAND-MÈRES ET MES CHERS GRANDS-PÈRES,

QUE CE MODESTE TRAVAIL, SOIT L'EXPRESSION DES VŒUX QUE VOUS N'AVEZ CESSÉ DE FORMULER DANS VOS PRIÈRES.

QU'ALLAH VOUS PRÉSERVE SANTÉ.

A MON TRÈS CHER FRÈRE « **LOTFI** », MES TRÈS CHÈRES SCEURS « **WAFAA** », « **HADJER** » ET MA PETITE NIÈCE ADORABLE « **RAZANE** »,

EN TÉMOIGNAGE DE L'ATTACHEMENT, DE L'AMOUR ET DE L'AFFECTION QUE JE PORTE POUR VOUS, FIÈRE D'ÊTRE ENTOURÉE PAR VOUS.

QU'ALLAH LE TOUT PUISSANT, VOUS PROTÈGE ET VOUS EXHAUSSE TOUS VOS VŒUX.

A TOUS LES MEMBRES DE LA FAMILLE **BOURDIME**.

A MON BINÔME ET TRÈS CHÈRE AMIE **BOUHRARA AYÁ**,

EN TÉMOIGNAGE DE L'AMITIÉ QUE NOUS UNI ET DES SOUVENIRS QUE NOUS AVONS PASSÉ ENSEMBLE, JE TE SOUHAITE UNE VIE PLEINE DE SANTÉ ET DE BONHEUR.

A MES CHÈRES AMIES **BOUCHENAFÁ KAW'THER**, **BELHRAZEM FARAH** ET **CHIBOUB FELLAH IMENE** QUE DIEU LEUR DONNE UNE LONGUE ET JOYEUSE VIE PLEINE DE RÉUSSITE.

ENFIN, JE LE DÉDIÉ À TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRÈS OU DE LOIN POUR QUE CE PROJET SOIT POSSIBLE, JE VOUS DIS MERCI.

AICHA

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, mon précieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Mohamed.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère Halima.

A mon binôme et chère ami Aichouch pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ces 5 ans.

A mes meilleur amies Sarah, Kawther, Farah qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès

A mon frère Yahia Zakaria et mes sœurs Nouha et Romaiissa qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A la mémoire de mes grands-mères que Dieu lui garde dans son vaste paradis.

A toute ma famille, mes tantes, ma voisine et Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

AYA

Table des matières

AVANT-PROPOS	I
TABLE DES MATIERES	V
LISTE DES ABREVIATIONS	VIII
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES	XIII
INTRODUCTION	1
PROBLEMATIQUE	3
OBJECTIFS	4
REVUE DE LA LITTERRATURE	1
1 SYNDROME METABOLIQUE	2
1.1 Historique.....	2
1.2 Définitions.....	2
1.2.1 Le syndrome X.....	2
1.2.2 Définition de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS – 1998)	2
1.2.3 Définition de l'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR – 1999)	3
1.2.4 Définition de National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP / ATP III – 2001)	3
1.2.5 Rapport de l'American Association of Clinical Endocrinologist (AACE – 2003)	4
1.2.6 Définition de International Diabetes Federation (IDF – 2005)	4
1.2.7 Définition de American Heart Association et National Heart and Blood Institute (AHA/NHBI).....	5
1.2.8 Définition actuelle de l'harmonisation 2009	5
1.3 Physiopathologie de syndrome métabolique	10
2 INSULINO-RESISTANCE	11
2.1 Action de l'insuline.....	11
2.2 Mécanisme de l'insulinorésistance	12
3 LES MARQUEURS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'INSULINORESISTANCE.....	12
3.1 Marqueurs cliniques.....	13
3.1.1 Indice de masse corporelle (IMC)	13
3.1.2 Tour de taille	13
3.1.3 Pression artérielle	14
3.2 Marqueurs biologiques.....	14
3.2.1 Glycémie à jeun.....	14
3.2.2 Marqueurs lipidiques.....	15
3.2.2.1 HDL-cholestérol	15
3.2.2.2 Ratio TG / HDL-c	15
3.2.2.3 Ratio CT / HDL-c	15

3.2.2.4	Indice triglycéride glucose (TyG).....	16
3.2.3	Insuline.....	16
3.2.3.1	Test de suppression de l'insuline.....	16
3.2.3.2	Clamp euglycémique hyperinsulinémique.....	17
4	PHYSIOPATHOLOGIE DES ANOMALIES LIPIDIQUES DANS LA RESISTANCE A L'INSULINE ..	17
4.1	Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines.....	17
4.2	Mécanismes des anomalies lipidiques dans la résistance à l'insuline.....	18
4.3	Les anomalies quantitatives et qualitatives.....	19
4.3.1	L'hyperlipidémie postprandiale et chylomicrons.....	19
4.3.2	VLDL et IDL.....	21
4.3.3	LDL-c.....	22
4.3.4	HDL-c.....	23
4.3.5	Protéine de transfert d'ester de cholestérol (CETP).....	24
4.4	Anomalies fonctionnelles des lipoprotéines.....	24
5	COMPLICATIONS DE L'INSULINORESISTANCE.....	25
5.1	L'insulinorésistance et diabète type 2.....	25
5.2	Insulinorésistance et HTA.....	25
5.3	Insulinorésistance et maladies cardiovasculaires.....	26
5.3.1	L'insulinorésistance et AOMI.....	26
5.4	Insulinorésistance et l'insuffisance rénale.....	27
5.5	Insulinorésistance et cancer.....	27
6	INSULINORESISTANCE ET MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRE.....	29
	MATERIELS ET METHODES	31
1	TYPE DE L'ETUDE.....	32
2	CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE.....	32
3	CRITERES D'ELIGIBILITES.....	32
3.1	Critères d'inclusion.....	32
3.2	Critères d'exclusion.....	32
4	CRITERES D'EVALUATION.....	33
4.1	Critère d'évaluation principal.....	33
4.2	Critères d'évaluation secondaires.....	33
5	DEFINITIONS ET CLASSIFICATION.....	33
5.1	Syndrome métabolique 2009.....	33
5.2	L'insulinorésistance.....	34
5.3	L'obésité.....	34
5.4	L'hypertension artérielle.....	34
5.5	Diabète type 2.....	35
5.6	La dyslipidémie.....	35
5.7	Rapport Triglycéride - HDL-cholestérol.....	35
5.8	Rapport Cholestérol total – HDL-cholestérol.....	35
5.9	Indice Triglycérides glucose.....	36
6	TECHNIQUES DE MESURES ET METHODES DE DOSAGE.....	36
6.1	Cliniques.....	36
6.1.1	Le poids.....	36
6.1.2	La taille.....	36
6.1.3	Indice de masse corporelle (IMC).....	36

6.1.4	Tour de taille	37
6.1.5	Pression artérielle	37
6.2	Biologiques	37
6.2.1	La glycémie	37
6.2.2	Les lipides	38
6.2.2.1	Cholestérol total	38
6.2.2.2	HDL-cholestérol	38
6.2.2.3	Triglycérides	39
6.2.3	L'insuline	39
6.2.4	Peptide c	39
6.2.5	La créatinine	39
6.2.6	CKD-EPI	39
7	L'ANALYSE STATISTIQUE	40
	RESULTATS	41
	DISCUSSION	54
	LIMITES DE L'ETUDE	64
	CONCLUSION.....	65
	BIBLIOGRAPHIES.....	67
	ANNEXES.....	73

Liste des abréviations

AACE : American Association of Clinical Endocrinologist.

ABCA 1 : ATP binding cassette A 1.

AGL : Acide Gras Libre.

AGNE : Acide Gras Non Estérifié.

AHA : American Heart Association.

Akt : Threonine protein kinase.

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

ARF-1 : ADP Ribosylation Factor 1.

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger.

ATP III : Adult Treatment Panel III.

BAD : Facteur pro-apoptotique (favorise l'apoptose).

CE : Estère de Cholestérol.

CETP : Protéine de Transfer d'Estère de Cholestérol.

Cm : Centimètre.

CRP : Protéine C Réactive.

CT : Cholestérol Total.

DT 2 : Diabète Type 2.

EGIR : European Group for the study of Insulin Resistance.

Foxo : Facteurs de transcription de la famille forkhead box.

G/L : Gramme / Litre.

G-6-P : Glucose 6 Phosphate.

HbA1C : Hémoglobine glyquée.

HDL-c : High Density Lipoproteins cholesterol.

HDL-n : HDL naissante.

HGPO : Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale.

HL : Lipase Hépatique.

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

HTA : Hyper Tension Artérielle.

ICAM 1 : Inter Cellular Adhesion Molecule 1.

IDL : Intermediate Density Lipoprotein.

IDF : International Diabetes Federation.

IL 1 : Interleukine 1.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

Indice TyG : Indice Triglycéride Glucose.

IR : Insulinorésistance.

ITG : Intolérance au Glucose.

Kg : Kilogramme.

Kg / m² : Kilogramme / mètre²

LCAT : Lécithine-cholestérol-acyl-transférase.

LDL-c : Low Density Lipoprotein – cholesterol.

LDL-R : Récepteur du LDL.

HSL : Lipase Hormonosensible.

LPL : Lipoprotéine lipase.

LRP : LDL receptor-related protein.

MAPK : Mitogene Activated Protein Kinase.

Mmol/L : Millimole / Litre.

Mm Hg : Millimètre mercure.

Mg / dL : Milligramme / décilitre.

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide.

NADH : Hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide.

NCEP : National Cholesterol Education Program.

NHBI : National Heart and Blood Institute.

NO : Oxyde nitrique.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAS : Pression artérielle systolique.

PI-3K : Phosphoinositide 3 Kinase.

PIP3 : Phosphatidyinositol (3,4,5) triphosphate.

PLTP : Phospholipid transfer protein.

RBP-4 : Retinol Binding Protein 4.

SM : Syndrome métabolique.

Se : Sensibilité.

Sp : Spécificité.

SR-B1 : Récepteur piègeur B1.

TAG : Triacylglycérol.

TG : Triglycéride.

TNF α : Tumor Necrosis Factor α .

VLDL : Very Low Density Lipoprotein.

VPP : Valeur Prédicative Positive.

VPN : Valeur Prédicative Négative.

Liste des tableaux

TABLEAU I : TOUR DE TAILLE DE QUELQUES POPULATIONS	5
TABLEAU II : DEFINITIONS DE SYNDROME METABOLIQUE ET PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES. 7	
TABLEAU III : LES PRINCIPAUX CHANGEMENTS DANS LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES AU COURS DE DIABETE TYPE 2	20
TABLEAU IV : DEFINITION DE L'OBESITE PAR L'INDICE DE MASSE CORPORELLE	34
TABLEAU V : CLASSIFICATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SELON L'ORGANISATION MONDIALE DE SANTE.....	34
TABLEAU VI : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS.....	43
TABLEAU VII : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES PATIENTS.	44
TABLEAU VIII : CARACTERISTIQUES LIPIDIQUES DES PATIENTS.....	45
TABLEAU IX : MARQUEURS LIPIDIQUES DES PATIENTS.....	45
TABLEAU X : SYNDROME METABOLIQUE.....	46
TABLEAU XI : NOMBRES DE CRITERES DE SYNDROME METABOLIQUE.	46
TABLEAU XII : AUTO-QUESTIONNAIRES.	46
TABLEAU XIII : COMPARAISON DES PARAMETRES CLINIQUES ENTRE LES PATIENTS INSULINORESISTANTS ET NON INSULINORESISTANTS SELON LA DEFINITION DE SYNDROME METABOLIQUE 2009.	48
TABLEAU XIV : COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES ENTRE LES PATIENTS INSULINORESISTANTS ET NON INSULINORESISTANTS SELON LA DEFINITION DE SYNDROME METABOLIQUE 2009.	50
TABLEAU XV : COMPARAISON DES PARAMETRES LIPIDIQUES ENTRE LES PATIENTS INSULINORESISTANTS ET NON INSULINORESISTANTS SELON LA DEFINITION DE SYNDROME METABOLIQUE 2009.	51
TABLEAU XVI : COMPARAISON DES MARQUEURS LIPIDIQUES ENTRE LES PATIENTS INSULINORESISTANTS ET NON INSULINORESISTANTS SELON LA DEFINITION DE SYNDROME METABOLIQUE 2009.	52
TABLEAU XVII : SENSIBILITES, SPECIFICITES, VALEURS PREDICTIVES POSITIVES ET VALEURS PREDICTIVES NEGATIVES DES MARQUEURS LIPIDIQUES.	52
TABLEAU XVIII : TRAITEMENT DES PATIENTS SELON LES CLASSES.	53
TABLEAU XIX : LES PRINCIPALES ETUDES CITEES DANS LA DISCUSSION COMPAREES AVEC NOTRE ETUDE.	55

TABLEAU XX : COMPARAISON DE LA SENSIBILITE ET LA VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE DES
MARQUEURS LIPIDIQUES AVEC LA DEFINITION DE SM 2009. 62

Liste des figures

FIGURE 1 : UN APERÇU DES EFFETS DE L'INSULINE SUR LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES .	18
FIGURE 2 : LES PRINCIPALES ANOMALIES LIPIDIQUES DANS LE DIABETE TYPE 2.....	21
FIGURE 3 : VOIES DE SIGNALISATIONS ACTIVEES PAR LE RECEPTEUR DE L'INSULINE AVEC UN FOCUS PARTICULIER SUR LA VOIE PI3 KINASE ET LA VOIE MAPK	29
FIGURE 4 : PROCESSUS ET CONSEQUENCES DE LA FARNESYLATION DE P21RAS.....	29
FIGURE 5 : ALGORITHME DE CETTE ETUDE.	42

INTRODUCTION

Introduction

L'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, particulièrement un taux élevé de triglycéride et un faible taux de HDL-c, ainsi qu'une obésité abdominale, cet ensemble d'anomalie définissent le syndrome métabolique (**Caractéristiques & Crise, 2011**). Le SM est un problème de santé publique responsable, chez les personnes non diabétiques, d'une augmentation des maladies cardiovasculaires, diabète type 2 et de la mortalité (**Rader, 2007**).

En effet, 60 à 75 % des personnes diabétiques de type 2 avaient déjà le SM (**Yang et al., 2019**), et chez ces personnes le risque d'évènements cardiovasculaire est trois à cinq fois supérieur à celui de la population non diabétique (**Professeur, 2004**).

La prévalence de SM est élevée, elle touche 20 à 30 % de la population générale (**Pucci et al., 2017**), 15 % en Europe et près d'un sujet sur 4 aux Etats-Unis (**BARONE-ROCHETTE, 2013**). La fréquence des maladies chroniques dans le groupe sans SM était de 26,81 %, tandis que dans le groupe avec SM était de 37,44 %. Ce syndrome était associé à un risque accru d'évènements morbides de 44 % et les évènements macro vasculaires de 96 %. Cependant, il faudrait au moins six ans pour observer l'association entre le SM et la survenue d'évènements morbides chez les patients atteints de DT2 (**Yang et al., 2019**).

La principale cause de syndrome métabolique est l'insulinorésistance. L'IR se caractérise par une réponse inadaptée des cellules cibles à des concentrations physiologiques en insuline. Elle est compensée par une hypersécrétion d'insuline et se traduisant par une hyperinsulinémie (**Nour el Houda & Maria, 2019**).

L'évaluation épidémiologique de la résistance à l'insuline est généralement mesurée par rapport à la prévalence du syndrome métabolique. Les critères proposés par les données de l'enquête nationale du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III proposent que la résistance à l'insuline soit très courante, affectant 24 % des adultes américains âgés de plus de 20 ans. Bien qu'il y ait eu une augmentation rapide de l'obésité et du diabète type 2 (**Résistance à l'insuline - StatPearls - Bibliothèque NCBI, n.d.**).

Statistiquement, la maladie coronarienne est la principale cause de mortalité aux États-Unis, le diabète étant la septième. La base commune de diabète et de la plupart des maladies vasculaires qui en résultent est la résistance à l'insuline (**The Burden of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes, n.d.**). Ces statistiques prouvent la forte liaison entre la résistance à l'insuline et les maladies cardiovasculaires, cette condition silencieuse qui survient 10 ans avant la manifestation de diabète (**Sánchez-Escudero et al., 2021**). D'où

Introduction

l'intérêt de dépister précocement la résistance à l'insuline par des approches simple et pratique en milieu clinique.

La résistance à l'insuline a été initialement évaluée à l'aide du test de suppression pancréatique, de la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique ou de l'approximation du modèle minimal du métabolisme de glucose. Cependant ces méthodes sont invasives, compliquées, coûteuses et difficiles à pratiquer cliniquement. Pour. Le modèle d'homéostasie pour l'IR (HOMA-IR), qui se base sur la glycémie et la concentration d'insuline à jeun comme variables, a été développé en 1985 et a été largement utilisé pour estimer l'IR. Cependant un inconvénient important de HOMA-IR est l'absence d'un test standard pour la mesure de la concentration d'insuline à jeun. Par conséquent, compte tenu de ces préoccupations concernant la normalisation, le HOMA-IR présente une limitation importante dans l'établissement d'une valeur de référence globale acceptable (**J. Lee et al., 2021**).

Il y a donc un besoin urgent de développement d'une mesure de l'IR, qui est facile à mettre en œuvre cliniquement et qui est adaptée aux grandes études épidémiologique (**Haw, 2011**).

L'IR est souvent accompagné d'une dyslipidémie. Chez les patients prédiabétiques et diabétiques et même chez les personnes normoglycémiques (**Zhou et al., 2016**). Les marqueurs lipidiques tels que triglycérides plasmatiques (TG), cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-c) et cholestérol total plasmatique (CT) et même les ratios des lipoprotéines tel que CT/HDL-c et TG/HDL-c ont été signalé comme étant indépendamment associé à l'IR et sont des moyens de prédiction indépendant des maladies cardiovasculaires. Nous avons étudié la possibilité d'utiliser les rapports de TG/HDL-c et CT/HDL-c comme substitut pour l'estimation des niveaux d'insuline et de la résistance à l'insuline chez les patients non diabétiques (**Ray et al., 2012**).

Nous abordons également la question de la prise en compte des ratios de lipoprotéines sériques comme marqueurs pour l'identifications des individus présentant une résistance à l'insuline et à risque accru de maladies cardiovasculaires.

Problématique

Compte tenu de la prévalence de la résistance à l'insuline, du syndrome métabolique et l'augmentation du risque de développer des maladies métaboliques ainsi les maladies cardiovasculaires, il serait nécessaire de détecter l'IR de manière précoce, même chez les individus en bonne santé.

Dans cette étude on va s'intéresser aux marqueurs lipidiques car ils peuvent être un outil simple et potentiel pour l'évaluation de l'IR. Les ratios lipoprotéines TG/HDL-c et CT/HDL-c ainsi l'indice triglycérides glucose (TyG) devraient-ils faire l'objectif d'une évaluation à cet égard ?

Les facteurs environnementaux liés à l'hygiène de vie sont actuellement considérés comme un déterminant majeur et sociétal de la genèse de l'insulinorésistance. La mise en place de mesures préventives efficaces représente donc un enjeu incontournable en termes de santé publique.

Il paraît donc intéressant d'identifier les marqueurs lipidiques de l'insulinorésistance.

Objectifs

Objectif principal

- Identifier les sujets insulino-résistants par les marqueurs lipidiques.

Objectifs secondaires

- Comparer les performances diagnostiques des marqueurs lipidiques par rapport à la méthode de référence HOMA 2 et à la définition clinique de syndrome métabolique (définition harmonisée 2009).
- Proposer des mesures hygiéno-diététiques afin de réduire le risque des complications chez les sujets insulino-résistants.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1 Syndrome métabolique

1.1 Historique

Le syndrome métabolique (SM) est une complication de facteurs de risque qui prédisposent les individus au développement de diabète type 2 (DT2) et des maladies cardiovasculaires (**David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, 2019**). Le concept du SM débute il y a environ 80 ans. Des études suédoises des années 20 décrivent le « syndrome hypertension-hyperglycémie-hyperuricémie », puis était émergée dans les années 30 et 40, la notion d'insulinorésistance (IR) et le rôle de la répartition de la masse adipeuse, androïde ou gynoïde. En 1947, VAGUE portera l'attention des autres scientifiques sur l'inter connexion entre l'obésité androïde et le développement de diabète, l'hypertension, la goutte et l'athérosclérose (**Boursier, 2006**).

Dans les années 80, sous l'égide de REAVEN, ont vu apparaitre le concept de syndrome X avec la prise en compte d'anomalies biologiques : hyperinsulinisme, hyperglycémie, intolérance au glucose, taux élevé de VLDL – triglycéride et taux faible de HDL-c (**Boursier, 2006**).

1.2 Définitions

1.2.1 Le syndrome X

Il a été décrit par REAVEN dans sa conférence Banting de 1988, il correspond à un ensemble de facteurs de risques cardiovasculaires, la résistance cellulaire à l'action de l'insuline, l'hyperinsulinisme, l'intolérance au glucose (ITG), l'augmentation de VLDL-triglycéride, la diminution de HDL-c et l'HTA (**Eschwège, 2005**).

1.2.2 Définition de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS – 1998)

L'OMS a proposé la première définition en 1998 basée sur les hypothèses physiopathologique de survenue d'accidents cardiovasculaires, prenant comme élément central une anomalie de la régulation du glucose. La recherche de sa présence, selon cette définition, requiert un diagnostic formel de DT2 ou bien d'ITG pour les sujets non diabétiques par le biais de la méthode du clamp euglycémique nécessitant une voie veineuse périphérique. Elle a imposait l'IR comme critère indispensable au diagnostic (**Boursier, 2006**).

Les éléments suivants sont suggérés comme définition à améliorer en temps voulu : l'ITG, le diabète sucré et/ou la résistance à l'insuline avec au moins deux des critères ci-dessous (**K. G. M. M. et al Alberti, 1999**) :

- Pression artérielle élevée $\geq 140/90$ mm Hg ;
- Augmentation des triglycérides plasmatique $\geq 1,50$ g/L (1,7 mmol/L) et/ou HDL-c bas $< 0,35$ g/L (0,9 mmol/L) chez l'homme ou $< 0,39$ g/L (1,0 mmol/L) chez la femme ;
- Obésité centrale : rapport taille / hanche $> 0,90$ chez l'homme et $> 0,85$ chez la femme et/ou indice de masse corporelle (IMC) > 30 Kg/m² ;
- Microalbuminurie ≥ 20 µg/min ou rapport albumine / créatinine ≥ 30 mg/g.

Les définitions suivantes ont apporté des outils plus faciles à utiliser en pratique, avec un objectif ciblé de prévention primaire et secondaire, établi en rapport avec le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire ou d'un DT2 ainsi la facilitation d'étude épidémiologique.

1.2.3 Définition de l'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR – 1999)

En 1999, le groupe a préféré l'appellation de « syndrome d'insulinorésistance » à celle de « syndrome métabolique ». Il a proposé une définition qui concerne que les personnes non diabétiques car il n'existe pas de moyen simple pour mesurer la résistance à l'insuline chez ces personnes. Le syndrome a été défini par la présence d'une IR ou d'un hyperinsulinisme à jeun et deux hyperglycémies (glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L mais non diabétique), hypertension (pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg ou traitement d'HTA), dyslipidémie (TG $> 1,76$ g/L (2,0 mmol/L), HDL-c $< 0,38$ g/L (1,0 mmol/L) ou traitement de dyslipidémie), obésité centrale (tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme et ≥ 80 cm chez la femme) (**Balkau & Charles, 1999**).

1.2.4 Définition de National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP / ATP III – 2001)

L'association d'experts de National Cholesterol et de l'Adult Treatment Panel III a proposé, en 2001, une définition plus simple à utiliser en pratique clinique. Une personne présente le SM s'il y avait association d'au moins trois des critères suivants (**David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, 2019**) :

- Obésité centrale : tour de taille > 102 cm chez l'homme ou > 88 cm chez la femme ;
- Hypertriglycéridémie : TG \geq 1,50 g/L (1,70 mmol/L) ;
- HDL-c bas : < 0,40 g/L (1,03 mmol/L) chez l'homme et < 0,50 g/L (1,29 mmol/L) chez la femme ;
- L'élévation de pression artérielle : \geq 135/85 mm Hg ou traitement d'HTA
- Glycémie à jeun \geq 1,10 g/L (6,1 mmol/L).

1.2.5 Rapport de l'American Association of Clinical Endocrinologist (AACE – 2003)

En 2003, l'AACE a modifié les critères de l'ATP III et a souligné à nouveau le rôle central de la résistance à l'insuline dans la pathologie de syndrome. Cette définition ne reposait pas sur des critères diagnostiques stricts. Les composants du syndrome comprenaient un certain degré d'ITG (mais sans diabète), un métabolisme anormal de l'acide urique, une dyslipidémie, des changements hémodynamiques (hypertension), des facteurs pro-thrombotiques, des marqueurs d'inflammation et d'un dysfonctionnement endothélial (**David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, 2019**).

La déclaration de position de l'AACE a identifié des facteurs qui augmentent la probabilité de développer le syndrome d'IR. Notamment un diagnostic de maladies cardiovasculaires, d'hypertension, de syndrome des ovaires polykystiques, de stéatose hépatique non alcoolique, d'acanthosis nigricans, des antécédents familiaux de DT2, antécédents de diabète gestationnel, mode de vie sédentaire, surpoids ou obésité (IMC > 25 Kg/m²) et l'âge > 40 ans (**David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, 2019**).

1.2.6 Définition de International Diabetes Federation (IDF – 2005)

A la différence des autres définitions, l>IDF requiert comme critère obligatoire l'obésité centrale plus ou moins deux autres critères (**Delarue et al., 2006**) :

- Obésité centrale : tour de taille \geq 94 cm chez l'homme, \geq 80 cm chez la femme ;
- Hypertriglycéridémie : TG \geq 1,50 g/L (1,70 mmol/L) ou bien traitement de cette anomalie ;
- HDL-c bas : < 0,40 g/L (1,03 mmol/L) chez l'homme, < 0,50 g/L (1,29 mmol/L) chez la femme ou traitement de dyslipidémie ;
- Pression artérielle élevée : \geq 130/85 mm Hg ou hypertension traitée ;

- Glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/L (5,6 mmol/L) ou DT2 connu.

Le critère d'obésité centrale proposé par l'IDF est celui des populations blanches européennes et il est modulé selon l'origine ethnique de la population comme il est montré dans le tableau suivant :

Tableau I : Tour de taille de quelques populations (Delarue et al., 2006).

Populations	Tour de taille (cm)	
	Homme	Femme
Sud-asiatique et chinoise	≥ 90	≥ 80
Japonaise	≥ 85	≥ 90
L'Afrique subsaharienne et pays méditerranéens	≥ 94	≥ 80

1.2.7 Définition de American Heart Association et National Heart and Blood Institute (AHA/NHBI)

Contrairement à l'IDF l'AHA/NHBI a basé sur les critères de l'ATP III sauf modifications mineurs parce qu'ils sont simples à utiliser en milieu clinique (Grundy et al., 2005). Leur définition nécessitait trois des cinq critères suivants (David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, 2019; Delarue et al., 2006) :

- Tour de taille ≥ 102 cm chez l'homme, ≥ 88 cm chez la femme ;
- TG $\geq 1,50$ g/L (1,70 mmol/L) et HDL-c $< 0,50$ g/L (1,30 mmol/L) chez la femme, $< 0,40$ g/L (1,03 mmol/L) chez l'homme ;
- Glycémie à jeun élevé : > 1 g/L.

1.2.8 Définition actuelle de l'harmonisation 2009

A la vue de ces nombreuses définitions, il apparait clairement qu'une harmonisation devient nécessaire pour pouvoir identifier selon les mêmes critères une personne atteinte du SM. En 2009, l'IDF et NHBI/AHA ont publié une déclaration pour diagnostiquer le SM. Lorsque trois des cinq facteurs de risque suivants sont présent le diagnostic est posé :

Revue de la littérature

- Tour de taille élargi avec des critères spécifiques à la population étudié et au pays ;
- HDL-c < 0,50 g/L chez la femme, < 0,40 g/L chez l'homme ;
- TG \geq 1,50 g/L ;
- Pression artérielle \geq 135/85 mm Hg ;
- Glycémie à jeun élevée \geq 1 g/L.

Avec l'inclusion des patients prenant des médicaments pour gérer une dyslipidémie et l'hyperglycémie (**K. G. M. M. Alberti et al., 2009**).

Le tableau suivant résume les différentes définitions avec les performances diagnostiques.

Revue de la littérature

Tableau II : Définitions de syndrome métabolique et performances diagnostiques.

Organisations	Définitions	Interprétations	Performances diagnostiques	Références
OMS (organisation mondiale de santé) (1998)	<ul style="list-style-type: none"> • Rapport taille/hanche > 0,90 chez l'homme, > 0,85 chez la femme et / ou IMC ≥ 30 Kg/m², • Triglycérides (TG) $\geq 1,50$ g/L et/ou HDL-cholestérol < 0,35 g/L chez l'homme, < 0,39 g/L chez la femme, • Pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg, • Microalbuminurie. 	Impose la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose, glycémie à jeun altérée ou sensibilité à l'insuline réduite + 2 autres critères.	Sensibilité : 77.7 % Spécificité : 81 % Valeur prédictive positive : 61.2 % Valeur prédictive négative : 90.5 %	(K. G. M. M. et al Alberti, 1999; Boursier, 2006; Candela et al., 2006)
EGIR (Groupe européen pour l'étude de l'insulinorésistance) (1999)	<ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme ou ≥ 80 cm chez la femme, • TG $\geq 1,50$ g/L et/ou HDL-cholestérol < 0,39 g/L chez l'homme ou la femme, • Pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg ou sous traitement contre l'hypertension. 	Résistance à l'insuline, hyperinsulinémie à jeun >75 ^e centile, altération de la tolérance au glucose ou altération de la glycémie à jeun (mais pas de diabète) + 2 autres critères.	Sensibilité : 72.8 % Spécificité : 94.8 % Valeur prédictive positive : 84.3 % Valeur prédictive négative : 90.1 %	(Candela et al., 2006; Sperling et al., 2015)
ATP III (Panel III de traitement des adultes) (2001)	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie > 1,10 g/L (modifiée en 2004 à > 1,0 g/L), diabète type 2, • Tour de taille ≥ 102 cm chez l'homme, ≥ 88 cm chez la femme, • TG $\geq 1,50$ g/L, HDL-cholestérol < 0,40 g/L chez l'homme, < 0,50 g/L chez la femme, • Pression artérielle $\geq 130/85$ mm Hg ou sous 	3 critères sur 5.	Sensibilité : 55.3 % Spécificité : 68.8 % Valeur prédictive positive (VPP) : 37.5 % Valeur prédictive négative (VPN) : 81.9 %	(David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, 2019; Ghanassia et al., 2009; Sperling et al., 2015)

Revue de la littérature

<p>AHA (Association américain du cœur) /NHLBI (Institut national cœur et sang)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie à jeun > 1,0 g/L, • Tour de taille ≥ 102 cm chez l'homme, ≥ 88 cm chez la femme, • TG ≥ 150 mg/dl, HDL-cholestérol < 0,50 g/L chez la femme, < 0,40 g/L chez l'homme, • Pression artérielle ≥ 130 mm Hg systolique ou ≥ 85 mm Hg diastolique ou hypertension traitée. 	<p>3 critères sur 5.</p>	<p>Sensibilité : 67.6 % Spécificité : 81.3 % Valeur prédictive positive : 96.4 % Valeur prédictive négative : 27.1 %</p>	<p>(David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, 2019; Delarue et al., 2006; S & U, 2014)</p>
<p>Définition harmonisée 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille élargi avec des critères spécifiques à la population et au pays, • Triglycérides élevés $\geq 1,50$ g/L ou traitement de dyslipidémie, • HDL-c bas : < 0,40 g/L chez l'homme, < 0,50 g /L chez la femme ou traitement de dyslipidémie, • Pression artérielle élevée : PAS ≥ 135 mm Hg ou PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement d'hypertension, • Glycémie à jeun élevée : $\geq 1,0$ g /L ou traitement d'hyperglycémie. 	<p>3 critères sur 5.</p>	<p>Sensibilité : 99.9 % Valeur prédictive négative : 98.9 %</p>	<p>(K. G. M. M. Alberti et al., 2009; Pokharel et al., 2014)</p>

1.3 Physiopathologie de syndrome métabolique

Ce sont les travaux de VAGUE qui ont mis en évidence, pour la première fois, la présence d'une association entre plusieurs anomalies métaboliques et une obésité androïde (**TRAORE, 2008**).

En effet, il a remarqué que les patients qui présentaient ce type d'obésité androïde présentaient souvent d'autres pathologies comme le diabète, la goutte et l'athérosclérose (**TRAORE, 2008**).

Actuellement, il n'y a pas d'arguments décisifs en faveur d'une cause unique responsable des anomalies de SM qui surviennent plus souvent ensemble que par hasard seul (**Brown & Walker, 2016**).

Parmi les mécanismes qui font partie de la genèse et l'évolution de SM vers les complications cardiovasculaires et le DT2 : l'IR et l'obésité viscérale (prédominance de tissu graisseux dans la partie abdominale) qui semblent être au cœur de la physiopathologie de SM et de ses composants individuels (**Cornier et al., 2008**).

L'apparition de l'ensemble des critères de SM s'expliquent par les mécanismes suivants :

Le stress active l'axe hypothalamohypophysosurrénalien et le système sympathique et donc sécrétion de cortisol en excès, ce qui favorise la différenciation des adipocytes viscéraux et augmentation de la masse adipeuse viscérale ; stimulant la néoglucogenèse et induit une insulino-résistance hépatique (**Delarue et al., 2006**).

Ainsi, les catécholamines ont un effet vasoconstricteur conduisant à l'HTA ; un excès de ces derniers est associé à la moindre inhibition de la lipase hormonosensible du fait de l'IR du tissu adipeux viscéral, avec libération d'acide gras non estérifiés (AGNE) en excès entraînant (**Delarue et al., 2006**) :

- Stimulation de la néoglucogenèse et IR hépatique ;
- Réestérification hépatique en TG incorporés dans les VLDL qui sont exportés en excès contribuant à l'hypertriglycéridémie ;
- Diminution de l'extraction hépatique de l'insuline, ce qui accroît l'hyperinsulinisme déjà induit par l'IR ;
- Stockage ectopique de TG (pancréas, muscle et foie) altérant l'insulinosécrétion et la voie de signalisation de l'insuline dans le muscle (lipotoxicité).

Une masse de tissu adipeux plus grande et élargie entraîne souvent un renouvellement accru des AGL. Dans le cadre de l'IR et l'expansion des réserves des TG du tissu adipeux, le processus de mobilisation des AGL (lipolyse) à partir des TG du tissu adipeux est accéléré. Dans les conditions normales, l'insuline est incapable de supprimer correctement la lipolyse, ce qui entraîne une libération relativement plus importante d'AGL dans le plasma. Bien qu'il soit bien admis que ce processus est médié par la lipase hormonosensible (HSL), des preuves indiquent que la lipase TG adipeuse joue un rôle supplémentaire, et collectivement, ces deux derniers représentent 95 % de l'hydrolyse de TG (**Cornier et al., 2008**).

Chez les sujets obèses, l'IR et l'hyperinsulinisme sont fortement associés à une diminution de l'expression de l'ARNm et des protéines de HSL, un effet qui s'est avéré indépendant de la masse grasse. Il existe également des preuves à l'appui d'une prédisposition génétique à l'IR et au DT2 lié au gène HSL (**Cornier et al., 2008**).

L'IR induit une moindre activation de la lipoprotéine lipase (LPL), d'où un moindre catabolisme des VLDL qui favorise les échanges avec les HDL-c et les LDL-c conduisant à la génération de LDL-c 3 athérogène et à une diminution de HDL-c (**Delarue et al., 2006**).

Les concentrations excessives des lipides circulants, l'IR et l'hyperinsulinisme induisant des anomalies du métabolisme lipidique des cellules musculaires lisses vasculaires contribuant à l'athérome (**Delarue et al., 2006**).

2 Insulino-résistance

2.1 Action de l'insuline

L'insuline est une hormone dimérique polypeptidique produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. C'est une hormone anabolique qui améliore l'absorption du glucose du plasma vers les tissus périphériques et est composée de deux chaînes α et β . Elle est stimulée et libérée dans la circulation après un repas glucidique (**BRINGER, n.d.**).

L'insuline est une molécule pléiotrope qui a des effets sur l'absorption des acides aminés, de synthèse des protéines, la protéolyse des TG du tissu adipeux, l'activité de la lipoprotéine lipase, la sécrétion des VLDL, l'absorption de glucose dans les muscles et les tissus adipeux, la synthèse de glycogène musculaire et hépatique et la production endogène de glucose (**Cornier et al., 2008**).

L'IR a deux causes essentielles à savoir les caractères génétiques et l'obésité. L'hyperinsulinisme et l'IR entraînent l'HTA, l'hyperglycémie, DT2, dyslipidémie et les maladies cardiaques (**TRAORE, 2008**).

2.2 Mécanisme de l'insulinorésistance

L'IR se traduit d'abord par la réduction de la captation de glucose au niveau des tissus cibles, en particulier des muscles. La diminution de la sensibilité à l'insuline induit au niveau hépatique une augmentation de la production de glucose. Au niveau de l'adipocyte, l'IR est plus difficile à objectiver et devrait se traduire par une accélération de la lipolyse. Cette élévation de l'insulinémie peut, lorsqu'elle est importante, favoriser la prolifération au niveau de derme sous forme d'acanthosis nigricans et de papillomes bénins fréquemment observés chez les obèses insulinorésistants (**BRINGER, n.d.**).

L'excès pondéral et plus particulièrement l'excès de tissu adipeux péri viscérale intra abdominale s'accompagne d'une libération accrue de résistine, de RBP-4 (Retinol-Binding Protein 4) et de TNF α (Tumor Necrosis Factor α) responsables d'une moindre sensibilité des tissus à l'insuline (**Muoio & Newgard, 2008**).

Le tissu adipeux sécrète de nombreux peptides appelés adipocytokines. Ces peptides et hormones à effet local et général rendent compte de l'importance du rôle endocrine de tissu adipeux. La leptine produite par l'adipocyte participe à la régulation hypothalamique du comportement alimentaire et à la dépense d'énergie. Ainsi, l'adiponectine augmente la sensibilité à l'insuline et favorise l'oxydation des acides gras par les muscles. Leur production adipocytaire est réduite chez les sujets obèses (**BRINGER, n.d.**).

Un excès pondéral abdominal et viscéral s'accompagne donc de multiples sécrétoires adipocytaires qui concourent à l'IR et ses complications (**BRINGER, n.d.**).

Ainsi, les mécanismes à l'origine de dyslipidémie, de l'élévation de la pression artérielle et d'autres peuvent trouver leur explication au niveau de ces troubles de la production des adipocytokines (**BRINGER, n.d.**).

3 Les marqueurs cliniques et biologiques de l'insulinorésistance

En 2013, SNEHA et al ont impliqué des analyses anthropométriques et des marqueurs biochimiques de l'IR. Ils ont souligné la pertinence des indices anthropométriques et biochimiques simples tels que l'IMC, rapport taille/hanche, insuline à jeun, profil lipidique et

CRP. Ceux-ci étaient tous corrélés positivement avec HOMA-IR par analyse de régression linéaire, et ils ont déclarés que ces facteurs jouent un rôle majeur dans l'IR, à savoir : test de tolérance au glucose par voie orale, modèle d'analyse minimal de test de tolérance au glucose par voie intraveineuse, insuline à jeun, test oral de sensibilité à l'insuline et glucose (**Lawson, 2019**).

Au fil des années, de multiples travaux de recherche ont confirmé certaines percées dans l'étude de l'IR. Ils ont incorporé plusieurs autres marqueurs d'IR qui ont une application clinique. Ceux-ci vont de simples analyses comme lipides à HbA1C, résistine, hormones sexuelles, adiponectine, ferritine, CRP, TNF α et complément C3 (**Lawson, 2019**).

L'IR peut être étudiée par diverses techniques, notamment des techniques de biopsie, de micro-analyse tissulaire, résonance magnétique nucléaire, spectroscopie, tomographie par émission de positrons et liaison aux récepteurs de l'insuline. Une autre mesure de l'IR était le test de suppression de l'insuline qui est bien corrélé avec le clamp euglycémique, avec moins d'erreurs opérateur dépendantes (**Lawson, 2019**).

3.1 Marqueurs cliniques

3.1.1 Indice de masse corporelle (IMC)

Il a longtemps été utilisé comme indicateur unique mais on s'est rendu compte que cet indicateur est assez grossier car des personnes peuvent avoir un IMC élevé sans retentissement sur leur santé et inversement (*Tour de Taille : Femme, Homme, Quelle Est La Mesure Idéale ?*, 2021).

3.1.2 Tour de taille

Le simple examen clinique peut déjà donner une première impression quant à la sensibilité à l'insuline est présumée d'un sujet. Ainsi, l'excès de poids est étroitement lié à une diminution de la sensibilité à l'insuline, en particulier l'adiposité intra abdominale comme l'ont montré diverses études menées avec la tomodensitométrie ou la résonance magnétique nucléaire. Dans la mesure où il n'est pas possible de réaliser de tels examens d'imagerie médicale en routine, il convient en pratique de se limiter à quelques paramètres anthropométriques simples, plus ou moins bien corrélés avec la graisse intra abdominale (**Scheen, 2004**).

Longtemps utilisé, le rapport tour de taille / tour de hanche qui a été abandonné au profit du simple périmètre abdominal. Celui-ci est, en effet, un meilleur reflet de la masse grasse

viscérale et il est mieux corrélé avec la diminution de la sensibilité à l'insuline. Le risque d'IR est modérément accru pour un tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme et à 90 cm chez l'homme, il est plus accru pour des valeurs supérieures à, respectivement, 88 cm et 102 cm (Scheen, 2004).

Les performances diagnostiques de tour de taille pour prédire les patients atteints de diabète avec SM sont les suivantes : Se = 90 %, Sp = 90 %, VPP = 96 %, VPN = 78 % chez les patients Zambiens souffrants de DT2 (Chanda et al., 2010).

3.1.3 Pression artérielle

La pression artérielle a été utilisée comme critère de diagnostic de SM dans toutes les définitions proposées par les différentes organisations.

Les patients souffrants d'HTA sont intolérants au glucose et présente un hyperinsulinisme lorsqu'on les compare à un groupe apparié d'individus ayant une tension artérielle normale. L'existence d'une intolérance au glucose et d'un hyperinsulinisme chez les patients hypertendus suggère que la résistance à l'absorption de glucose stimulée par l'insuline peut être présente chez ces personnes et cette possibilité a été confirmée (Reaven, 1993).

Chez les patients Zambiens souffrants de DT2, la pression artérielle a les performances diagnostiques suivantes : Se = 94 %, Sp = 56 %, VPP = 85 %, VPN = 78 % (Chanda et al., 2010).

3.2 Marqueurs biologiques

3.2.1 Glycémie à jeun

L'ATP III a suggéré que le diagnostic clinique d'altération de la glycémie à jeun soit utilisé comme l'un des cinq critères pour identifier les patients insulino-résistants atteints de SM. La détermination de la glycémie à jeun est certainement pratique, mais il existe des preuves qui disent que la réponse du glucose plasmatique à une provocation orale au glucose est un prédicteur plus sensible des maladies cardiovasculaires (Tuan et al., 2003).

3.2.2 Marqueurs lipidiques

3.2.2.1 HDL-cholestérol

Il a été rapporté dans une étude qu'un taux de HDL-c bas était fréquent autant chez les femmes obèses que chez les non obèses et que la distribution de cette dyslipoprotéinémie était indépendante de l'IR (C. J. Sossa et al., 2016). Il donne une valeur prédictive supérieur lorsqu'il est associé à d'autres paramètres.

Les performances diagnostiques du taux HDL-c bas pour l'existence d'au moins deux autres critères de SM sont les suivants (C. J. Sossa et al., 2016) :

- Chez la femme : Se = 56 %, Sp = 56 %, VPP = 37 %, VPN = 72 %.
- Chez l'homme : Se = 38 %, Sp = 79 %, VPP = 28 %, VPN = 83 %.

3.2.2.2 Ratio TG / HDL-c

Une étude a montré que les personnes qui ont un ratio TG/HDL-c le plus élevé, avaient un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires en absence des facteurs de risques, alors que ceux qui ont un ratio le plus bas, présentaient un risque réduit même en présence des mêmes facteurs précédents. Ce ratio avait un degré de sensibilité et spécificité similaire à celui de la concentration plasmatique de l'insuline pour identifier les sujets insulino-résistants (Mclaughlin et al., 2003).

Les performances diagnostiques de ce ratio pour prédire les sujets obèses insulino-résistants sont : Se = 64 %, Sp = 68 %, VPP = 67 % (Mclaughlin et al., 2003).

3.2.2.3 Ratio CT / HDL-c

Le rapport de la concentration plasmatique du cholestérol total au HDL-c ou indice d'athérogénicité est bien reconnu comme facteur prédictif des maladies cardiovasculaires. Il est fortement corrélé à l'IR (Mclaughlin et al., 2003) et il a une valeur prédictive supérieur à celle des paramètres lipidiques isolés.

Lorsque le CT, HDL-c et le ratio CT/HDL-c sont comparés entre une population apparemment en bonne santé et celle ayant des antécédents d'infarctus de myocarde, le ratio CT/HDL-c présente moins de superposition pour les deux populations. Cela illustre son pouvoir discriminant pour les maladies cardiovasculaires et probablement sa capacité prédictive de SM dont la sensibilité, la spécificité, la VPP et VPN étaient de 47 %, 80 %, 53

%, 76 % respectivement chez la femme, et 25 %, 85 %, 29 % et 83 % respectivement chez l'homme (C. J. Sossa et al., 2016).

3.2.2.4 Indice triglycéride glucose (TyG)

Cet indice a été proposé comme mesure de substitution utile de l'IR par GUERRERO-ROMERO et al en 2008. Malgré la petite échelle des études précédentes, l'indice TyG affichait une corrélation inverse avec la sensibilité à l'insuline mesurée par le clamp euglycémique hyperinsulinémique. En outre, diverses études épidémiologiques ont reporté que cet indice est associé à l'incidence des maladies cardiovasculaires et de diabète, ce qui indique qu'il est capable de prédire les maladies résultantes de l'IR. Cependant, il existe quelques études sur l'estimation de la valeur seuil de l'indice TyG pour l'IR. GUERRERO-ROMERO et al ont suggéré que la meilleure valeur de l'indice TyG pour le diagnostic de l'IR était de 4,68 en utilisant le test de clamp euglycémique hyperinsulinémique avec un petit échantillon (J. Lee et al., 2021).

Les performances diagnostiques de cet indice pour prédire l'IR chez une population vénézuélienne sont : Se = 82,6 %, Sp = 82,1 % pour une valeur seuil de 4,49 (Salazar et al., 2017).

3.2.3 Insuline

La mesure des concentrations plasmatiques d'insuline était très utile pour identifier les sujets résistants à l'insuline non diabétiques (Tuan et al., 2003).

La sensibilité à l'insuline peut être estimée in vivo par plusieurs méthodes (A.J.Scheen & P.J.Lefebvre, 1992).

La sensibilité, spécificité et VPP d'insuline pour prédire les sujets obèses insulino-résistants sont 57 %, 85 % et 80 % respectivement (McLaughlin et al., 2003).

3.2.3.1 Test de suppression de l'insuline

Il repose sur la détermination de la concentration plasmatique d'insuline à l'état d'équilibre et les concentrations de glucose. Il est réalisé après un jeun d'une nuit, un cathéter intraveineux a été placé dans chacun des bras du patient. Un bras a été utilisé pour l'administration d'une perfusion de somatostatine (250 µg/heure), insuline (25 mU/m².min) et glucose (240 mg/m².min) pendant 180 min. L'autre bras a été utilisé pour recueillir des échantillons de

sang chaque 30 minutes initialement puis chaque 10 minutes après 150 à 180 minutes de perfusion (Tuan et al., 2003).

3.2.3.2 Clamp euglycémique hyperinsulinémique

C'est la méthode de référence pour mesurer la résistance à l'insuline. Le protocole le plus utilisé dans la littérature fait appel à un débit insulinique de 100 mU/Kg/heure pendant 120 minutes, augmentant l'insulinémie à un plateau voisin de 100 mU/L, suffisant pour bloquer complètement la production hépatique de glucose, et à maintenir la glycémie constante au cours de l'épreuve en perfusant de glucose, le débit de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie dans les concentrations mesurées avant le début de l'épreuve, ce que l'on appelle euglycémie, permet une estimation de l'utilisation de glucose par les tissus périphériques pour chaque débit d'insuline perfusé (Scheen, 2004). Cette méthode est plus précise pour l'évaluation de la résistance à l'insuline, puisqu'elle permet d'identifier les diminutions de sensibilité à l'insuline et les réductions de capacité maximale d'utilisation de glucose.

Il existe d'autres approches utilisant des modèles mathématiques dérivés des mesures de glycémie et insulinémie à jeun comme HOMA 2 (Homeostasis model assessment) qui a été calculé par la calculatrice HOMA 2 disponible sur le site <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>.

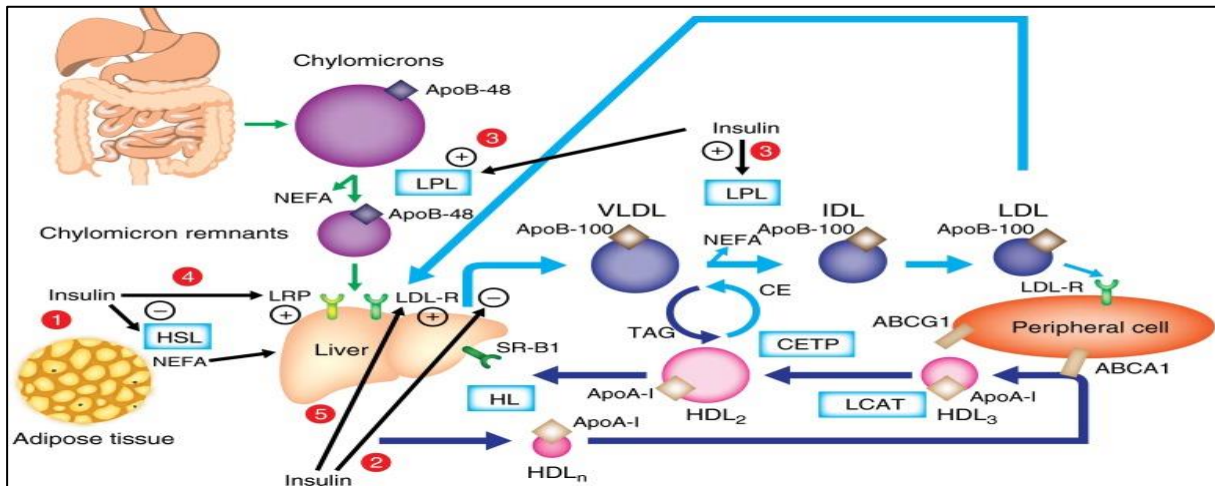
4 Physiopathologie des anomalies lipidiques dans la résistance à l'insuline

4.1 Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines

L'insuline joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme lipidique dont les principaux sites d'action sont indiqués sur la figure 1 (B Vergès, 2019).

Dans le tissu adipeux, l'insuline inhibe la HSL. Elle a ainsi un effet anti lipolytique favorisant le stockage des TG dans l'adipocyte et réduisant le déversement d'AGL dans la circulation sanguine. Au niveau hépatique, elle inhibe la production des VLDL, en diminuant le taux d'AGL dans la circulation, mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte. En outre, l'insuline stimule directement l'activité de la LPL, favorisant ainsi le catabolisme des lipoprotéines riches en TG (chylomicrons, VLDL, IDL). Par ailleurs, l'insuline favorise le catabolisme des LDL. En effet, il est observé, sous insuline, une augmentation de l'expression des récepteurs des LDL à la surface des cellules. L'insuline active la LCAT responsable de l'estérification du cholestérol au sein des particules HDL. En outre, elle paraît moduler

l'activité de la lipase hépatique (HL), enzyme en cause dans le catabolisme des HDL. L'insuline semble influencer l'activité des protéines de transfert des lipides. Des études in vivo, réalisées chez des sujets sains et des patients diabétiques de type 2, attestent d'un effet inhibiteur de l'insuline sur la PLTP. En outre, l'insuline réduit l'activité plasmatique de la CETP, mais cette action passerait essentiellement par la réduction des AGL plutôt que par un effet direct de l'insuline sur la CETP (Bruno Vergès, 2007).



1-L'insuline inhibe la LHS 2-L'insuline inhibe la production hépatique de VLDL 3-L'insuline active la LPL 4-L'insuline augmente l'expression de LRP sur la membrane plasmatisque 5-L'insuline augmente l'expression du récepteur LDL.

CE : ester de cholestérol, CETP : protéine de transfert d'ester de cholestérol, HDL-n : HDL naissante, HL : lipase hépatique, HSL : lipase hormonosensible, LPL : lipoprotéine lipase, SR-B1 : récepteur piègeur B1, TAG : triacylglycérol.

Figure 1: Un aperçu des effets de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines (B Vergès, 2019).

4.2 Mécanismes des anomalies lipidiques dans la résistance à l'insuline

Les patients ayant le SM et un DT2 présentent un risque cardiovasculaire accru, trois à cinq fois supérieur à celui de la population non diabétique. Parmi les facteurs en cause dans la plus grande fréquence et la plus grande gravité des accidents cardiovasculaires, au cours du diabète, les anomalies lipidiques qui paraissent jouer un rôle primordial. Ces anomalies sont d'ordre quantitatives, qualitatives et fonctionnelles des lipoprotéines, qui ont chacune un caractère particulièrement athérogène (Professeur, 2004).

Les anomalies qualitatives sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère athérogène. Parmi ces anomalies, on note principalement (**Professeur, 2004**) :

- Des VLDL de grandes tailles enrichies en TG (VLDL 1) ;
- Des LDL-c denses, de petites tailles, enrichies en TG ;
- Une augmentation de l'oxydation des LDL-c ;
- Un enrichissement des HDL-c en TG ;
- Une augmentation de la glycation des apolipoprotéines (en particulier A-I et B).

La fréquence des anomalies qualitatives des lipoprotéines apparaît encore plus que la fréquence des anomalies quantitatives.

4.3 Les anomalies quantitatives et qualitatives

4.3.1 L'hyperlipidémie postprandiale et chylomicrons

Il est observé au cours de DT2 une hyperlipidémie franche avec excès des chylomicrons. L'IR semble en cause dans l'augmentation de production des chylomicrons au cours de DT2, dans la mesure où il a été mis en évidence une diminution de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production intestinale des chylomicrons chez les patients DT2. Par ailleurs, il est aussi noté une réduction du catabolisme des chylomicrons secondaire à une diminution d'activité de la LPL, enzyme responsable de l'hydrolyse de TG au sein des chylomicrons. En outre, l'expression du récepteur LRP (responsable de la captation des chylomicrons remnants) est réduite en situation d'IR (**B Vergès, 2019**).

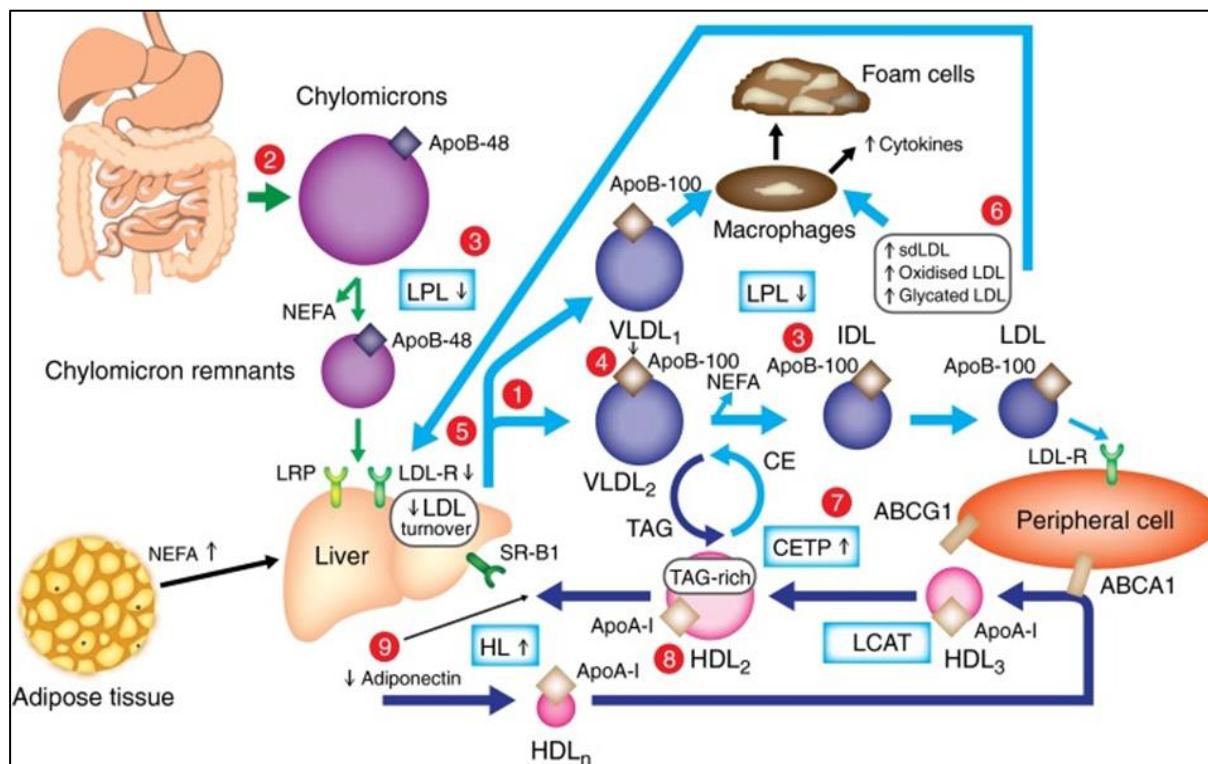
L'ensemble de ces mécanismes induit une augmentation nette du pool des chylomicrons et des chylomicrons remnants contribuant à l'hyperlipidémie postprandiale dont on connaît le caractère athérogène (**B Vergès, 2019**).

Les principales anomalies des lipoprotéines au cours de DT2 sont reportées sur la figure 2 et le tableau III.

Revue de la littérature

Tableau III : Les principaux changements dans le métabolisme des lipoprotéines au cours de diabète type 2 (B Vergès, 2019).

Lipoprotéine	Changements quantitatifs	Changements qualitatifs	Changements cinétiques/métabolique
Chylomicrons	Augmentation de la concentration plasmatique.	Très peu de donnés (diminution du contenu en Apo E chez les lapins diabétiques)	Augmentation de la production ; Diminution du catabolisme.
VLDL	Augmentation de la concentration plasmatique.	Plus grande proportion de particules plus grosses (VLDL 1).	Augmentation de la production ; Diminution du catabolisme.
LDL	Pas de changement ou une légère augmentation de la concentration plasmatique.	Plus grande proportion de petites particules denses ; Augmentation de l'oxydation des LDL ; Glycation.	Diminution du catabolisme.
HDL	Diminution de la concentration plasmatique.	Enrichissement en TAG ; Phospholipides réduits, Apo E et Apo M ; Glycation.	Catabolisme accru.



1-Augmentation de la production de VLDL principalement VLDL1, 2-Augmentation de la production des chylomicrons, 3-Réduction du catabolisme des chylomicrons et des VLDL (activité LPL réduite), 4-Augmentation de la production de gros VLDL (VLDL1) préférentiellement captés par les macrophages, 5-Diminution du renouvellement des LDL (diminution du récepteur LDL B/E), 6-Augmentation du nombre de LDL glyquées, de LDL petites et denses (riches en TAG) et de LDL oxydées, qui sont préférentiellement absorbées par les macrophages, 7-Augmentation de l'activité CETP (augmentation de transfert des TAG des lipoprotéines riches en TAG vers les LDL et les HDL, 8-Augmentation de la teneur en TAG des HDL, favorisant l'activité HL et le catabolisme des HDL, 9-Faible taux d'adiponectine plasmatique favorisant l'augmentation du catabolisme des HDL.

CE : ester de cholestérol, CETP : protéine de transfert d'ester de cholestérol, d LDL : LDL dense petit, HDL n : HDL naissante, HL : lipase hépatique, HSL : lipase hormonosensible, LPL : lipoprotéine lipase, sLDL-R : récepteur LDL, SR-B1 : récepteur piègeur B1, TAG : triacylglycérol.

Figure 2 : Les principales anomalies lipidiques dans le diabète type 2 (**B Vergès, 2019**).

4.3.2 VLDL et IDL

L'hypertriglycémie à jeun, particulièrement fréquente chez le patient DT2, est essentiellement due à une augmentation des VLDL, principalement de grande taille (VLDL1) et à un moindre degré des IDL (**B Vergès, 2019**).

L'augmentation de pool des VLDL est due à une augmentation de leur production et à une réduction de leur catabolisme (figure 2). Une telle augmentation de production des VLDL1 est aussi observée chez les sujets obèses insulino-résistants non diabétiques, suggérant un rôle important de l'IR dans la physiopathologie de la production accrue de VLDL au cours de DT2 (**B Vergès, 2019**).

L'augmentation de la production des VLDL apparaît liée à plusieurs facteurs, dont une augmentation des substrats de la biosynthèse des TG (AGL), à une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL, et à une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte (**B Vergès, 2019**).

L'IR, au cours de DT2, est associée à une diminution de l'inhibition de la HSL au niveau du tissu adipeux avec, pour conséquence, une augmentation de la lipolyse et, ainsi, une augmentation du taux d'AGL déversés en grande quantité dans le foie, favorisant ainsi la production de VLDL (**B Vergès, 2019**).

Par ailleurs, L'IR s'accompagne d'une réduction de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de VLDL. Plusieurs mécanismes apparaissent impliqués dans l'hyperproduction de VLDL secondaire à l'IR. En effet, l'IR est responsable d'une diminution de la dégradation intra hépatocytaire de l'Apo B, d'une activité accrue de l'ARF 1 (ADP ribosylation factor 1) et de la phospholipase D, enzymes impliquées dans la transformation des VLDL 2 en VLDL 1. Ces effets sont secondaires à une réduction de la stimulation de la phospho-inositide-3-kinase (PI3-Kinase) par l'insuline (**B Vergès, 2019**).

Cette diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en TG (VLDL et IDL) est le reflet de la diminution d'activité de la LPL, qui a été mise en évidence dans le DT2. Il est suggéré que la baisse de l'effet activateur de l'insuline sur la LPL, secondaire à l'IR, serait la cause de la diminution d'activité de cette enzyme. Par ailleurs, l'augmentation des taux plasmatiques d'Apo C III, inhibiteur de la LPL, observée au cours de DT2, pourrait également être impliquée (**B Vergès, 2019**).

Par ailleurs, il est observé, au cours de DT2, des anomalies qualitatives des VLDL potentiellement athérogènes. L'hyperproduction des VLDL1 de grande taille enrichie en cholestérol estérifié et phospholipides, elles sont hétérogènes et donc facilement captées par les macrophages, promouvant la production de cytokines pro-inflammatoire et aboutissant à la formation des cellules spumeuses, point de départ de la plaque d'athérome (figure 2) (**B Vergès, 2019**).

Une glycation des apolipoprotéines au sein des VLDL (Apo B, Apo Cs, Apo E) peut survenir avec de potentielles conséquences défavorables. En effet, la glycation de l'Apo B apparaît susceptible de réduire la liaison des lipoprotéines au récepteur LDL, et celle de l'Apo C II, cofacteur de la LPL, pourrait aussi être en cause dans la réduction de son activité (**B Vergès, 2019**).

4.3.3 LDL-c

Si le taux plasmatique de LDL-c est le plus souvent normal au cours de DT2, il est observé en revanche des modifications importantes de son métabolisme. En effet, il est montré in vivo, chez les patients DT2 ayant un taux de LDL-c identique à celui d'une population normale, une diminution de 28 % du catabolisme des LDL compensée par une réduction de leur production. C'est ainsi que, malgré un taux plasmatique normal, les LDL des patients diabétiques présentent un ralentissement de leur catabolisme, c'est-à-dire une augmentation

de leur temps de résidence plasmatique, susceptible de les rendre plus athérogènes, en particulier en augmentant leur chance de pénétrer dans la paroi artérielle. Ce ralentissement du catabolisme des LDL semble en partie lié à une réduction du nombre des récepteurs LDL, comme cela a été montré *in vivo*. Par ailleurs, il n'est pas exclu que les modifications qualitatives des LDL (telle la glycation de l'Apo B) puissent réduire leur affinité pour leur récepteur (B Vergès, 2019).

Les particules LDL du patient DT2 présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Il est retrouvé une prédominance de particules LDL denses de petites tailles, enrichies en TG (LDL de classe B), dont le taux apparaît relié à l'hypertriglycémie, et plus particulièrement à l'augmentation des VLDL1 qui favorisent le transfert des TG vers les LDL, donnant naissance à ces LDL petites et denses enrichies en TG, athérogènes et présentaient un risque accru de survenue d'accidents coronaires. Elles s'accumulent préférentiellement dans les macrophages favorisant la production des cellules spumeuses, présentent une oxydabilité accrue et une grande affinité pour les protéoglycanes de l'intima, facilitant ainsi leur rétention dans la paroi artérielle. En outre, ils réduisent la vasodilatation endothéliale induite par l'acétylcholine. Une autre modification qualitative importante observée est l'augmentation des LDL oxydées. Ces dernières ont un caractère particulièrement athérogène puisqu'elles favorisent le chimiotactisme vis-à-vis des monocytes, la production par l'endothélium de molécules d'adhésion telles ICAM 1 (Inter cellular adhesion molecule 1), le relargage par les macrophages des cytokines : TNF α , IL 1 ..., alimentant la réaction inflammatoire propice au développement de l'athérosclérose (B Vergès, 2019).

4.3.4 HDL-c

Le DT2 est associé à une diminution du taux plasmatique de HDL-c, prédominant sur la sous fraction HDL 2, qui apparaît étroitement corrélée à l'hypertriglycémie, d'une part, et à l'obésité, d'autre part. La réduction du HDL-c est liée à l'accroissement de son catabolisme, favorisé par une augmentation de l'activité de la HL, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL. L'hypertriglycémie est un facteur important impliqué dans l'accélération du catabolisme des HDL. Il a été montré que l'augmentation de production des VLDL1 et le ralentissement de leur catabolisme étaient deux facteurs indépendants associés à l'augmentation du catabolisme des HDL dans les états d'IR. Il apparaît très vraisemblable que l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en TG favorise, via la CETP, le transfert des

TG vers des particules HDL qui deviennent d'excellents substrats pour HL, avec accroissement de leur catabolisme (**B Vergès, 2019**).

Parmi les anomalies qualitatives, les particules HDL sont enrichies en TG, ce qui va accélérer leur catabolisme. Il est observé aussi une glycation accrue des apolipoprotéines (Apo A-I en particulier) dont les conséquences exactes ne sont pas connues. Il est observé une réduction du contenu en phospholipides des HDL associée à une augmentation de la rigidité artérielle, et une diminution de l'Apo E au sein des HDL, qui apparait potentiellement athérogène puisque l'Apo E protège les HDL de leur fixation aux protéoglycanes (**B Vergès, 2019**).

4.3.5 Protéine de transfert d'ester de cholestérol (CETP)

L'augmentation en TG des LDL et HDL est un indicateur d'une activité CETP augmentée, dont le principal facteur en cause est l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en TG (VLDL1 principalement). L'hyperglycémie pourrait aussi directement stimuler l'activité de la CETP (**B Vergès, 2019**).

4.4 Anomalies fonctionnelles des lipoprotéines

Ils ont été surtout décrits pour les HDL, qui interviennent non seulement dans la voie de retour du cholestérol, mais ont aussi un rôle antioxydant et promeuvent la vasodilatation artérielle endothélium-dépendante en stimulant la production d'oxyde nitrique (NO) par la cellule endothéliale (**B Vergès, 2019**).

Au cours de DT2, la capacité des HDL à promouvoir l'efflux du cholestérol hors des cellules est réduite. Ceci pourrait être secondaire à une diminution d'expression d'ABCA 1, transporteur membranaire en cause dans le transfert du cholestérol de l'intérieur de la cellule vers les HDL, possiblement, à une glycation d'ABCA 1 qui diminuerait son activité (**B Vergès, 2019**).

Les propriétés antioxydantes des HDL sont réduites au cours de DT2, ceci semble être la conséquence de l'hyperglycémie et de l'enrichissement en TG des HDL. Par ailleurs, les HDL des patients DT2 ont perdu leur effet vasodilatateur endothélium dépendant parallèlement à leur effet activateur de la NO synthase dans l'endothélium (**B Vergès, 2019**).

5 Complications de l'insulinorésistance

5.1 L'insulinorésistance et diabète type 2

Le DT2 se développe silencieusement pendant de nombreuses années. L'hyperglycémie reste longtemps asymptomatique et la maladie est souvent découverte de façon fortuite.

Le SM est un facteur prédisposant à la survenue d'un DT2, et la capacité à évaluer son risque d'apparition ne diffère pas selon les définitions (NCEP/ATP III, OMS, IDF). L'hyperglycémie à jeun (entre 1 – 1,25 g/L), en comparaison avec les autres facteurs de risque métabolique, est le meilleur facteur prédictif de la survenue d'un diabète (**Boursier, 2006**).

L'IR est un dysfonctionnement où les tissus périphériques ne répondent plus correctement à l'action de l'insuline. Elle est souvent associée à un surpoids. Avec la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du DT2. Ce stade prédiabétique d'IR n'est pas détecté chez tous les patients concernés (**Haute Autorité de Santé (HAS), 2014**).

L'insulinosécrétion augmente pour compenser, si la glycémie ne diminue pas suffisamment et cela peut amener à une hyperinsulinémie. Au début il n'y a pas de signe clinique, seul le dosage biologique de la glycémie peut être perturbé, sans atteindre le seuil d'une hyperglycémie avérée, supérieur à 1,26 g/L. Ensuite l'hyperinsulinémie persiste et la glycémie reste supérieur à la normale à long terme, mais inférieur au stade diabète. Il s'agit d'une ITG, qui se définit par une glycémie entre 1,10 et 1,26 g/L à jeun, et qui précède le DT2. L'ITG se diagnostique par la mesure de la glycémie 2 heures après la prise de 75 g de glucose dans 2 L d'eau par voie orale (HGPO). Si la glycémie est comprise entre 1,40 et 2,0 g/L après ce test le patient a une entité clinique de prédiabète (**Diabète de Type 2, 2019**).

5.2 Insulinorésistance et HTA

Plusieurs mécanismes ont été proposés reliant l'IR et l'HTA. L'insuline a un effet vasodilatateur et affecte la réabsorption rénale de sodium. Il a été proposé qu'en situation d'IR, l'effet vasodilatateur est perdu mais l'effet rénal est préservé (**Mlle BENZEGHADI S Mlle BOUDJELLAL S, 2019**). Ainsi, des preuves récentes montrent que des taux plasmatiques élevés d'aldostérone directement contribuer à la pathogénèse de l'IR et au dysfonction endothéliale, processus qui à leur tour contribuent au remodelage rénal et cardiovasculaire inadapté. Ces actions de l'aldostérone favorisent le développement

d'hypertension résistante en association avec l'obésité et le SM. D'autres preuves indiquent que le tissu adipeux produit des facteurs de sécrétion d'aldostérone qui favorisent la production en excès d'aldostérone surrénale. L'élévation d'aldostérone plasmatique favorisent à leur tour la résistance à l'insuline, l'inflammation, le stress oxydatif et la rétention de sodium (Paillard, 2004).

5.3 Insulinorésistance et maladies cardiovasculaires

L'athérosclérose coronaire accélérée du diabétique est une cause importante d'insuffisance cardiaque d'origine ischémique. Même en absence d'atteinte des troncs épicaux, l'atteinte microvasculaire caractérisée par un épaissement et une fibrose de la paroi des artérioles associées à une dysfonction endothéliale peut également expliquer la dysfonction myocardique. L'HTA, dont la prévalence est importante chez le diabétique, peut également participer au développement de l'insuffisance cardiaque. De plus, indépendamment, d'une pathologie ischémique avérée ou d'une HTA, un dysfonctionnement systolique et/ou diastolique a aussi été mis en évidence chez le diabétique, aboutissant au concept de « cardiomyopathie diabétique » (Isnard et al., 2021).

Chez le diabétique, l'utilisation de glucose comme substrat par le myocarde est limitée par l'IR, au profit d'une utilisation des AGL aboutissant à une ischémie relative et à une atteinte du couplage excitation-contraction (Isnard et al., 2021).

Sur le plan structural, l'hyperinsulinémie favorise l'hypertrophie myocytaire, et la fibrose peut être favorisée par les produits finaux de glycation avancés. L'activation neurohormonale (système sympathique et rénine-angiotensine) contribue également au phénomène prolifératif cellulaire (Isnard et al., 2021).

Dans la population générale, l'hyperinsulinémie et l'IR sont associées à un risque accru de cardiopathie ischémique indépendamment des autres facteurs de risque (hypertension, hypertriglycéridémie, baisse du HDL-c) qui leur sont couramment associées (Chauveau et al., 2008).

5.3.1 L'insulinorésistance et AOMI

L'IR et l'hyperglycémie participent à un état pro-thrombotique, et sont à l'origine de la formation de produits de glycation avancés qui déclenche la réaction inflammatoire au niveau

de l'endothélium. Les HDL modifiées possèdent des propriétés proathérogènes similaires à celles des HDL oxydées (Amina & Zohra, 2018).

5.4 Insulinorésistance et l'insuffisance rénale

Le débit de filtration glomérulaire, le flux sanguin rénal et la fraction filtrée sont augmentés chez l'obèse. L'augmentation de la filtration glomérulaire serait secondaire à l'augmentation de la réabsorption sodée, elle-même favorisée par l'hyperinsulinisme associé à l'IR, l'augmentation de l'activité sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. En outre, l'hypervolémie et l'augmentation du débit cardiaque peuvent contribuer à modifier l'hémodynamique rénale (Brahimi et al., n.d.).

La microalbuminurie est retrouvée chez 10 à 12 % des obèses et même chez 20 % des obèses hypertendus. Une relation positive a été trouvée chez les obèses entre l'excrétion urinaire d'albumine et la filtration glomérulaire, le rapport tour de taille/tour de hanches et le taux circulant de peptide C. En outre, il a été montré qu'un hyperinsulinisme aigu peut augmenter l'excrétion urinaire d'albumine et simultanément la perméabilité capillaire à l'albumine (Brahimi et al., n.d.).

Un état d'IR indépendant de surpoids apparaît précocement chez les patients ayant une baisse modérée de la filtration glomérulaire. L'IR serait aussi prédictive d'un risque accru de détérioration de la fonction rénale (Brahimi et al., n.d.).

Pour ce qui est de la relation entre microalbuminurie et le SM, la grande étude nord-américaine NHANES III a mis en évidence, à partir d'une cohorte de 5659 sujets représentative de la population générale, un risque relatif de microalbuminurie de 2,2 chez les femmes et de 4,1 chez les hommes avec SM. C'est l'HTA qui est la plus fortement associée à la présence d'une microalbuminurie. Le suivi longitudinal de la cohorte française DESIR a montré que l'adiposité abdominale estimée par le tour de taille est associée à l'apparition d'une microalbuminurie 6 ans plus tard (Brahimi et al., n.d.).

5.5 Insulinorésistance et cancer

L'IR et l'hyperinsulinémie qui l'accompagne semblent être impliqués dans les étiologies de certains cancers, tel celui du colon, de l'endomètre et probablement du pancréas (Andreelli & Amouyal, 2011).

Des études *in vitro* ont montré que l'insuline ainsi son récepteur jouent un rôle dans la carcinogenèse, et qu'elle puisse être un facteur de prolifération cellulaire. Les principales voies de signalisation intracellulaire de l'insuline sont : la voie PI-3k qui est importante pour la survie et la prolifération cellulaire médiées par l'insuline et la voie MAPK (**Andreelli & Amouyal, 2011**).

La serine/Akt (threonine protein kinase), l'un des partenaires de la voie PI-3K, qui via des phosphorylations, est capable d'activer ou d'inhiber de nombreux partenaires cellulaires impliqués dans la régulation du métabolisme et du cycle cellulaires (**Andreelli & Amouyal, 2011**).

Les facteurs de transcription de la famille forkhead box (Foxa2 et Foxa1a) sont présent dans le noyau, en absence de phosphorylation, et favorisant l'expression des gènes codants pour la G-6-P, la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et le peroxisome proliferator activeted receptor γ coactivator 1. Akt est responsable de la phosphorylation de Foxo2 et Foxo1a, sous l'action de l'insuline et la voie PI-3K, provoquant leur exportation du noyau, leur rétention cytoplasmique et la réduction de leurs fonctions (figure 3), aussi de la phosphorylation et l'activation de mTOR (mammalian target of rapamycin) et son effecteur p70S6K, et donc favorise la prolifération cellulaire. Elle phosphoryle et inhibe BAD, participant à l'effet anti apoptotique de l'insuline, elle favorise aussi la translocation du transporteur du glucose GLUT4 et la captation de glucose (figure 3). Ces effets sont dépendant de PIP3, principal médiateur de la voie PI3K, qui est régulée négativement par l'enzyme PTEN (phosphatase and tensin homolog) responsable de la déphosphorylation de PIP3 (**Andreelli & Amouyal, 2011**).

Les effets prolifératifs de l'insuline sont médiés, également, par la voie MAPK. La formation du complexe Grb2-mSos (growth factor receptor bound protein 2-mammalian Son of sevenless) est favorisée par l'IRS 1 (insulin receptor substrate 1) phosphorylé et activé par le GTP, pour activer p21Ras (une GTPase de faible poids moléculaire), qui active à son tour la voie MAPK (**Andreelli & Amouyal, 2011**).

L'activation de p21Ras nécessite la participation d'insuline, qui active une farnésyl transférase qui permet une phénylation de p21Ras, pour s'ancrer à la face interne de la membrane plasmique et l'activation de la voie MAPK (figure 4) (**Andreelli & Amouyal, 2011**).

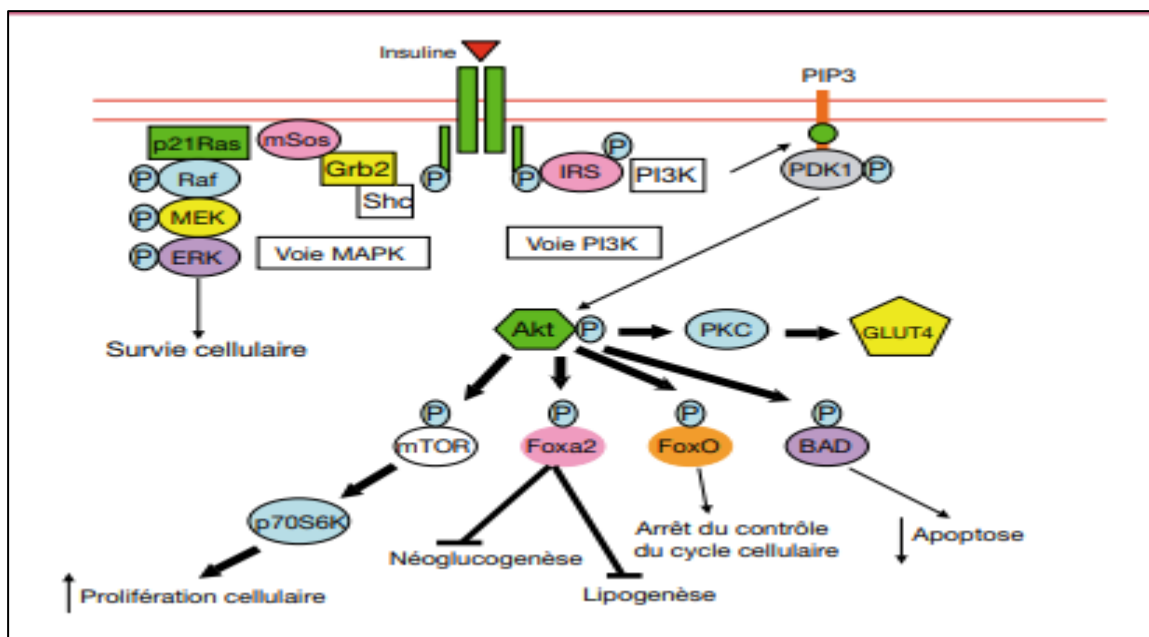


Figure 3 : Voies de signalisations activées par le récepteur de l'insuline avec un focus particulier sur la voie PI3 kinase et la voie MAPK (Andreelli & Amoyal, 2011).

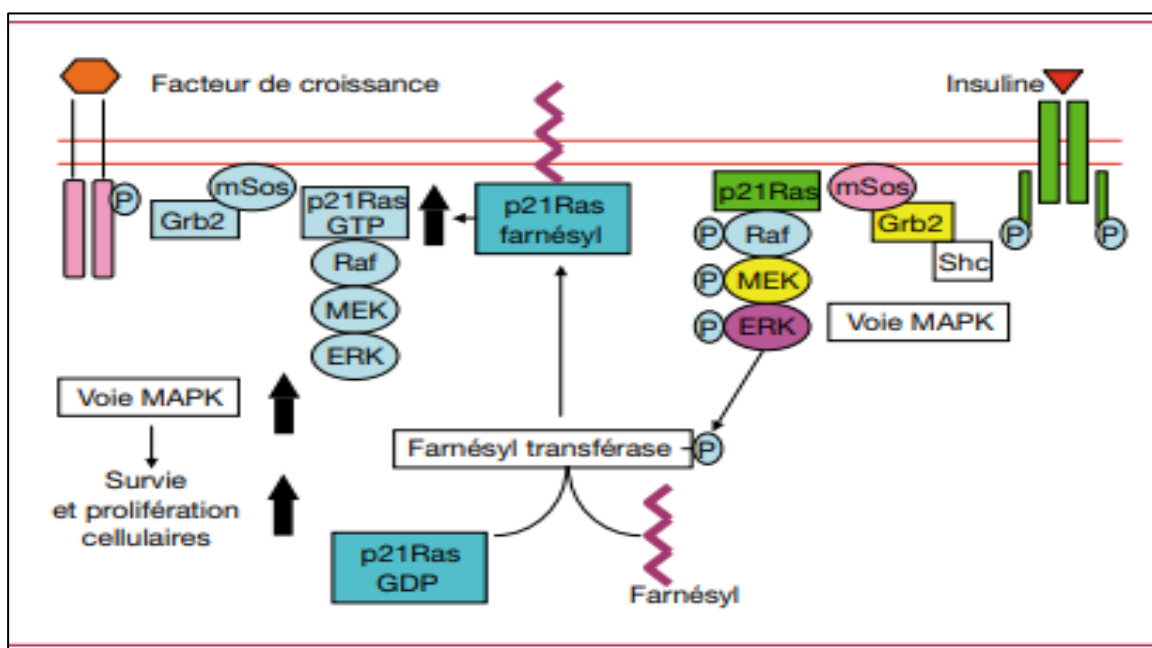


Figure 4 : Processus et conséquences de la farnésylation de p21Ras (Andreelli & Amoyal, 2011).

6 Insulinorésistance et maladies auto-inflammatoire

Certaines cytokines sécrétées par le tissu adipeux ont des propriétés anti-hyperglycémiantes (leptine, adiponectine, omentine, visfatine), alors que d'autres sont pro-hyperglycémiantes (résistine, RBP 4, TNF α , IL 6). Elles sont à l'origine d'un état inflammatoire, qui est

Revue de la littérature

documentée par une élévation de la CRP, VS et fibrinogène, aboutissant à une IR et dysfonctionnement métabolique. Chez les patients obèses, les adipocytes sécrètent les cytokines inflammatoires, et recrutent in situ des cellules inflammatoires, surtout les macrophages qui libèrent aussi des cytokines inflammatoires aboutissant à l'amplification de la réaction inflammatoire (**Andrès et al., 2016**).

L'inflammation et le rôle des macrophages résidents dans le tissu adipeux semble être au centre de développement de l'IR dans l'obésité, le SM et secondairement dans la physiopathologie du DT2 (**Andrès et al., 2016**).

Matériels et méthodes

1 Type de l'étude

Etude descriptive rétrospective sur dossiers.

2 Cadre et période de l'étude

Cette étude a été effectuée sur les dossiers des patients au niveau de service de médecine interne du centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damardji Tlemcen sur une période de 7 mois allant de 3 novembre jusqu'au 15 mai 2022.

3 Critères d'éligibilités

3.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude tous patients ayant au moins un des critères suivants:

- Age \geq 40 ans ;
- Un IMC $>$ 25 ;
- Hypertension artérielle ;
- Dyslipidémie ;
- Sédentarité ;
- Tabac actif ou interrompu depuis moins de trois ans ;
- Antécédents de diabète type 2 chez un proche de 1^{er} degré ;
- Antécédents de diabète gestationnel ;
- Tous les patients ayant au moins un paramètre de syndrome métabolique ;
- Patients prenant des médicaments pour gérer l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie ou un faible taux de HDL- cholestérol.

3.2 Critères d'exclusion

- Cancers ;
- Maladies incurables ;
- Dyslipidémies familiales ;

- Handicap physique ;
- Handicap mental ;
- Maladies psychiatriques.

4 Critères d'évaluation

4.1 Critère d'évaluation principal

La valeur des ratios triglycérides/HDL-cholestérol, cholestérol total/HDL-cholestérol ainsi l'indice triglycérides glucose (TyG).

4.2 Critères d'évaluation secondaires

Les valeurs de comparaison des marqueurs lipidiques par rapport aux définitions cliniques de syndrome métabolique (définition harmonisée 2009).

5 Définitions et classification

5.1 Syndrome métabolique 2009

En 2009, l'IDF et NHBLI/AHA ont publié une déclaration pour diagnostiquer le syndrome métabolique. Lorsque 3 des 5 facteurs de risque suivants sont présent le diagnostic est posé :

- Tour de taille élargi avec des critères spécifiques à la population et au pays, ≥ 102 cm (homme), ≥ 88 cm (femme) ;
- HDL-cholestérol $< 0,50$ g/L chez la femme, $< 0,40$ g/L chez l'homme ;
- Triglycérides $\geq 1,50$ g/L ;
- Pression artérielle : PAS ≥ 135 mm Hg ou PAD ≥ 85 mm Hg ;
- Glycémie à jeun élevé ≥ 1 g/L.

Avec l'inclusion des patients prenant des médicaments pour gérer l'hypertriglycéridémie, un faible taux de HDL-cholestérol et l'hyperglycémie (**K. G. M. M. Alberti et al., 2009**).

5.2 L'insulinorésistance

Elle se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline. Associée à la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète de type 2 (*Mesure de l'insulinorésistance et de l'isulinosécrétion, 2006*).

5.3 L'obésité

On définit l'obésité chez un adulte de plus de 20 ans par un IMC supérieur à 30 Kg/m² et on la subdivise en classes montrées dans le tableau IV :

Tableau IV : Définition de l'obésité par l'indice de masse corporelle (**Moore, 2020**).

IMC	Classe
18,5 ou moins	Insuffisance pondérale
18,5 à < 25,0	Poids normal
25,0 à < 30,0	En surpoids
30,0 à < 35,0	Obésité de classe 1
35,0 à < 40,0	Obésité de classe 2
40,0 ou plus	Obésité de classe 3

5.4 L'hypertension artérielle

Généralement définit par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg.

Tableau V : Classification de l'hypertension artérielle selon l'Organisation Mondiale de Santé (**Mondiale, n.d.**).

Catégorie	Systolique (mm Hg)		Diastolique (mm Hg)
Optimale	< 120	Et/ou	< 80
Normale	< 130	Et/ou	< 85
Normale élevée	130-139	Et/ou	85-89
Grade 1	140-159	Et/ou	90-99
Grade 2	160-179	Et/ou	100-109
Grade 3	≥ 180	Et/ou	≥ 110
Hypertension systolique isolée	≥ 140	Et	< 90

5.5 Diabète type 2

Lorsque la glycémie à jeun est égale ou supérieure à 1.26 g/L à deux reprises ou égale ou supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée (*Diabète Type 2, n.d.*).

5.6 La dyslipidémie

La dyslipidémie a été définie en utilisant les critères de l'OMS par (**Young et al., 2016**) :

Cholestérol total > 2 g/L (5,2 mmol/L) ;

LDL-c > 1,39 g/L (3,6 mmol/L) ;

HDL-c < 0,38 g/L (1,0 mmol/L) ;

Triglycérides > 1,32 g/L (1,5 mmol/L).

5.7 Rapport Triglycéride - HDL-cholestérol

- Paramètre :

Taux des triglycérides, HDL-cholestérol à jeun.

- Formule :

Ratio TG/HDL-c

- Interprétation :

TG/HDL= 1,8 → valeur optimale rapportée de l'étude de « Tracy Mclaughlin » (**Mclaughlin et al., 2003**).

5.8 Rapport Cholestérol total – HDL-cholestérol

- Paramètre :

Taux du cholestérol total, HDL-cholestérol à jeun.

- Formule :

Ratio CT/HDL-c

- Interprétation :

CT/HDL= 3,5→ valeur seuil rapportée dans l'étude de « Sossa » (C. Sossa et al., 2015).

5.9 Indice Triglycérides glucose

- Paramètre :

Taux triglycérides, glucose à jeun.

- Formule :

$\text{Ln} [\text{TG sérique (mg/dL)} * \text{glucose à jeun (mg/dL)}] / 2$

- Interprétation :

Indice TyG = 4,5→ valeur seuil rapporté dans l'étude de « Salazar » (Salazar et al., 2017).

6 Techniques de mesures et méthodes de dosage

6.1 Cliniques

Les instruments de mesure utilisés font partie du laboratoire de recherche sur le diabète LAREDIAB.

6.1.1 Le poids

Le poids a été pris à l'aide d'une balance à plate-forme.

6.1.2 La taille

Mesurée chez un sujet déchaussé, pieds joints, la tête droite face à l'examineur et la colonne vertébrale plaquée le long de la toise.

6.1.3 Indice de masse corporelle (IMC)

Il a été calculé simplement en divisant le poids (en Kg) par le carré de la taille (en mètre) ("IMC," 2021).

$\text{IMC} = \text{poids (Kg)} / \text{Taille (m}^2\text{)}$ (*Tour de Taille : Femme, Homme, Quelle Est La Mesure Idéale ?*, 2021).

6.1.4 Tour de taille

La Haute Autorité de Santé a fixé des recommandations pour mesurer le tour de taille (*Tour de Taille : Femme, Homme, Quelle Est La Mesure Idéale ?*, 2021) :

- Se tenir debout, les pieds joints, les bras relâchés le long du corps ;
- Prendre le tour de taille à mi-distance entre la dernière côte palpable et la crête iliaque (l'os au niveau de la hanche) ;
- Mesurer le tour de taille en fin d'expiration (sans retenir la respiration évidemment).
- Le mètre-ruban doit être parallèle au sol. Noter les valeurs en cm ;
- Ne pas prendre la mesure sur des vêtements épais ou amples.

6.1.5 Pression artérielle

Mesurée par tensiomètre électronique automatique validé qui utilise la méthode oscillométrique au bras, suivant les étapes ci-dessous :

- Le patient doit reposer 5 min environ ;
- Installer l'appareil sur la table ;
- Position assise, jambes non croisées, pieds au sol ;
- Enfiler le brassard gonflable au bras dévêtu ;
- Placer le bras sur la table à la hauteur du cœur ;
- Une fois bien installé, déclencher l'appareil pour gonfler le brassard ;
- Pendant le gonflage et le dégonflage le patient ne doit pas bouger, reste relaxé et ne parle pas.

6.2 Biologiques

Les patients ont bénéficié d'un bilan biologique réalisé au niveau du service de Biochimie.

Le sang veineux a été prélevé à jeun pour le dosage de la glycémie, les lipides, la créatinine, insuline, peptide C.

6.2.1 La glycémie

Dosée par la méthode de Glucose hexokinase II. L'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose en présence d'adénosine-5'-triphosphate et de magnésium pour former du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate. Le G-6-P est ensuite oxydé par la glucose-6-phosphate déshydrogénase en présence de NAD pour produire 6-phosphogluconate et du

NADH. Une mole de NAD est réduite en une mole de NADH pour chaque mole de glucose présente. L'absorbance due au NADH (et donc, à la concentration de glucose) est déterminée grâce à une technique bichromatique (340, 383 nm) en point final.

6.2.2 Les lipides

6.2.2.1 Cholestérol total

La méthode CHOL utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic in vitro conçu pour la détermination quantitative du cholestérol total dans le sérum et le plasma humains.

La cholestérol estérase catalyse l'hydrolyse des esters de cholestérol pour produire de cholestérol libre qui est oxydé lors d'une réaction catalysée par la cholestérol oxydase pour former du cholest-4-ène-3-one et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase de raifort, le peroxyde d'hydrogène ainsi formé sert à oxyder la N, N diéthylaniline-HCL/4-aminoantipyrine (DEA-HCL/AAP) pour produire un chromogène absorbant à 540 nm. L'absorbance causée par la DEA-HCL/AAP oxydé est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol total et se mesure grâce à une technique polychromatique (452, 540, 700 nm) en point final.

6.2.2.2 HDL-cholestérol

Dosé par la réaction de Trinder. Le premier réactif permet aux enzymes (cholestérol oxydase et cholestérol estérase) de réagir sélectivement avec les chylomicrons, VLDL et LDL-c. Le peroxyde d'hydrogène formé est dégradé par la catalase. Le deuxième réactif, contenant un inhibiteur de catalase ainsi que la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase, réagit spécifiquement avec le HDL-c.

La catalase réagit avec le produit de réaction des chylomicrons, VLDL, LDL avec les enzymes cholestérol oxydase et cholestérol estérase. L'ajout d'un inhibiteur de catalase permet ensuite la réaction entre HDL-c et les enzymes cholestérol oxydase, cholestérol estérase et peroxydase entraînant une coloration due uniquement à la présence de cholestérol lié au HDL-c.

6.2.2.3 Triglycérides

La méthode des triglycérides se fonde sur une procédure enzymatique. L'échantillon est incubé avec un réactif enzymatique, la lipoprotéine lipase, qui transforme les triglycérides en glycérol libre et en acides gras. La glycérol kinase catalyse la phosphorylation du glycérol par l'adénosine-5-triphosphate en glycérol-3-phosphate. La glycérol-3-phosphate oxydase oxyde le glycérol-3-phosphate en dihydroxyacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène. L'action catalytique de la peroxydase forme de la quinonéimine à partir de H₂O₂, de l'aminopyrine et du 4-chlorophénol. Le changement d'absorbance dû à la formation de quinonéimine est directement proportionnel à la quantité totale de glycérol et de ses précurseurs dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique bichromatique (510, 700 nm) en point final.

6.2.3 L'insuline

L'insuline est dosée par le test IMMULITE 2000 Insuline qui est un dosage chimiluminescent immunométrique, enzymatique, en phase solide.

6.2.4 Peptide c

Le peptide c est dosé par le test IMMULITE 2000 C-Peptide qui est un immunodosage par compétition, chimiluminescent, en phase solide.

6.2.5 La créatinine

Dosé par la méthode CREA-2 qui a été adaptée à partir de la méthode de Jaffé avec compensation et correction du point d'interception. La compensation permet de minimiser l'interférence de la bilirubine. Il est par ailleurs apparu que des interactions non spécifiques avec les protéines sériques et plasmatiques produisent un biais positif d'environ 0.3 mg/dL (26.5 µmol/L). Les mesures sériques et plasmatiques sont automatiquement corrigées par une déduction de 0.3 mg/dL (26.5 µmol/L) de chaque résultat.

6.2.6 CKD-EPI

C'est la clairance de la créatinine calculée par le site suivant :
<http://medicalcul.free.fr/ckdepi.html>.

7 L'analyse statistique

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 2016. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciel Epi Info version 7.2.5.0.

La comparaison entre les données a été faite en utilisant le test Chi-square et test de Bartlett's Chi-square, en tenant compte des résultats statistiquement significatifs lorsque $P < 0,05$.

En utilisant la définition de syndrome métabolique 2009 comme test standard, on avait calculé la sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) des marqueurs lipidiques pour identifier les individus insulino-résistants à l'aide des formules suivantes :

$$Se = VP / (VP + FN)$$

$$Sp = VN / (VN + FP)$$

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (FN + VN)$$

(VP : vrai positif, VN : vrai négatif, FP : faux positif, FN : faux négatif).

Résultats

Résultats

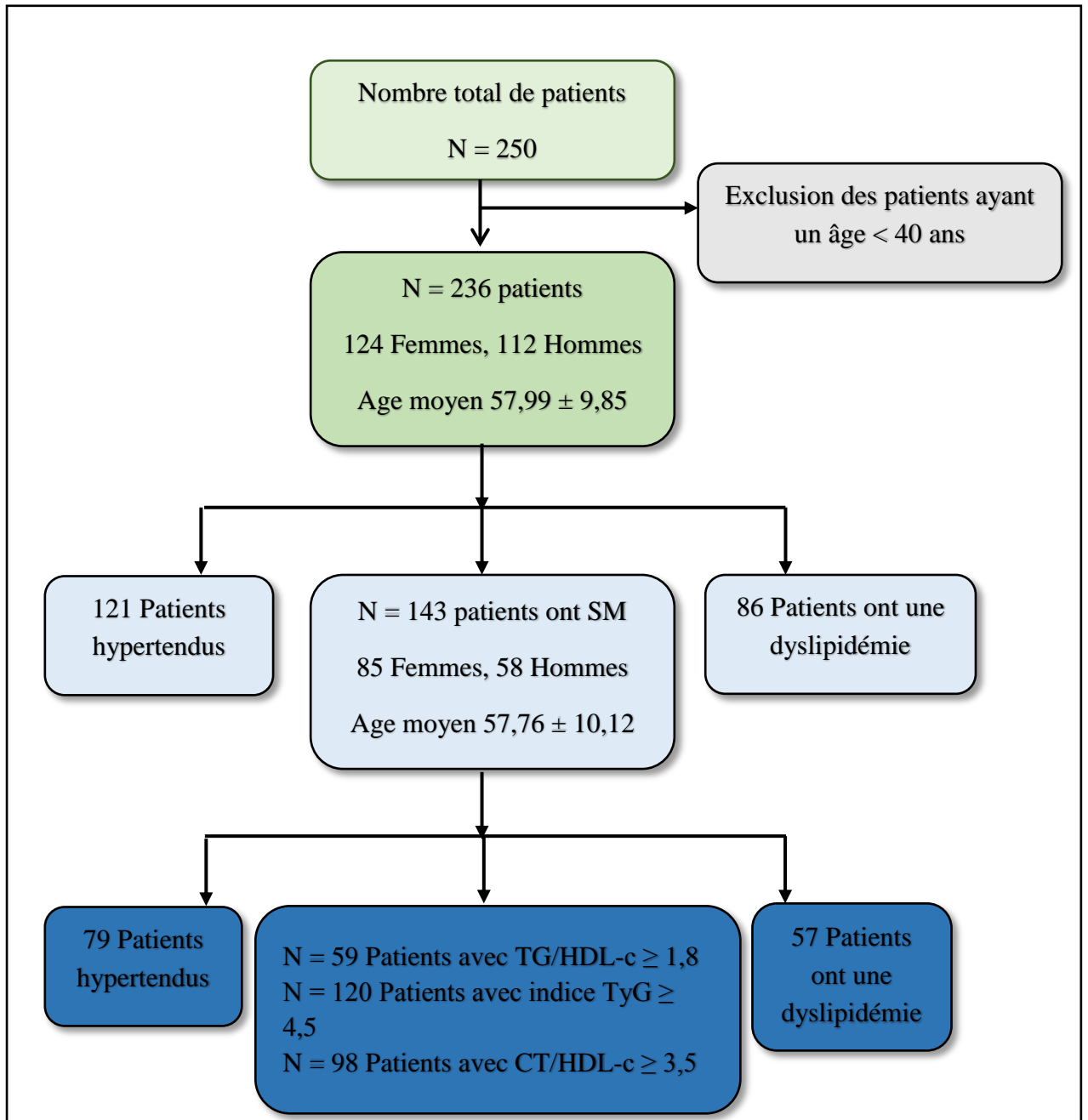


Figure 5 : Algorithme de cette étude.

Résultats

Tableau VI : Caractéristiques cliniques des patients.

Variables	Données disponibles	Valeur \pmET ou Effectif (%)
Femmes	236	124 (52,54)
Hommes	236	112 (47,46)
Age (ans \pm ET)	232	57,99 \pm 9,85
IMC (Kg/m² \pm ET)	232	28,86 \pm 6,42
IMC < 25 Kg/m²	232	47 (20,26)
IMC [25 - 30 [232	103 (44,40)
IMC \geq 30	232	82 (35,34)
Poids (Kg \pm ET)	232	77,51 \pm 14,62
TT (cm \pm ET)	216	101,18 \pm 12,95
TT (Femme) \geq 88 cm	216	111 (51,39)
TT (Homme) \geq 102 cm	216	39 (18,06)
PAS consultation (mm Hg \pm ET)	224	135,76 \pm 18,96
PAD consultation (mm Hg \pm ET)	224	81,31 \pm 11,11
PAS AMT (mm Hg \pm ET)	102	125,73 \pm 16,21
PAD AMT (mm Hg \pm ET)	102	78,59 \pm 9,01
Hypertension	236	121 (51,27)
Dyslipidémie	236	86 (36,44)
Antécédents de DT2	236	29 (12,29)
Antécédents de DG	236	1 (0,42)
Tabac	236	11 (4,66)

Dans cette étude la prédominance était féminine 124 femmes (52,54 %) contre 112 hommes (47,46 %) avec un sexe ratio H/F de 0,90.

La tranche d'âge était de 40 à 89 ans avec un âge moyen 57,99 \pm 9,85 ans.

L'IMC moyen était de 28,86 \pm 6,42 Kg/m², 103 (44,40 %) d'entre eux étaient en surpoids alors que 82 (35,34 %) étaient obèses.

Résultats

Ils avaient un tour de taille moyen $101,18 \pm 12,95$ cm avec une obésité abdominale chez 111 femmes (51,39 %) et 39 hommes (18,06 %).

L'hypertension était présente chez 121 patients (51,27 %) et une dyslipidémie chez 86 patients (36,44 %).

Les antécédents familiaux du DT 2 sont moins fréquents dans cette population d'étude avec un pourcentage de 12,29 %.

Le pourcentage des fumeurs dans notre population d'étude était faible (4,66 %).

Seulement une femme qui a les antécédents de diabète gestationnel.

Tableau VII : Caractéristiques biologiques des patients.

Variables	Données disponibles	Valeur \pm ET ou Effectif (Fréquence relative %)
GAJ (g/L \pm ET)	181	$1,70 \pm 0,81$
GAJ > 1 g/L	181	159 (87,85)
ASAT (UI/L \pm ET)	177	$28,43 \pm 17,06$
ALAT (UI/L \pm ET)	176	$28,32 \pm 19,30$
Créatininémie (mg/L \pm ET)	158	$8,58 \pm 2,10$
CKD-EPI (ml/min/L, $73m^2 \pm$ ET)	155	$85,83 \pm 17,91$
Protéinurie à la BU	126	9 (7,14)
Insulinémie (μUI/L \pm ET)	6	$9,58 \pm 5,69$
Peptide – C (ng/mL \pm ET)	6	$2,64 \pm 1,57$

La glycémie à jeun moyenne était de $1,70 \pm 0,81$ g/L, avec 159 patients (87,85 %) avaient une hyperglycémie (GAJ > 1g/L).

Le taux de ASAT et ALAT moyen étaient respectivement $28,43 \pm 17,06$ et $28,32 \pm 19,30$ UI/L.

Le taux moyen de la créatininémie était $8,58 \pm 2,10$ mg/L avec une CKD-EPI moyenne de $85,83 \pm 17,91$ ml/min/ $1,73m^2$

La protéinurie à la bandelette urinaire (BU) était positive chez 9 patients soit 7,14 %.

Résultats

L'insulinémie et peptide-c ont été dosé chez que 6 patients avec une moyenne de $9,58 \pm 5,69$ et $2,64 \pm 1,57$ respectivement.

Tableau VIII : Caractéristiques lipidiques des patients.

Variabes	Données disponibles	Valeur \pm ET ou Effectif (%)
CT (g/L \pm ET)	235	$1,77 \pm 0,62$
CT < 1,3 g/L	235	33 (14,04)
CT [1,3 – 2] g/L	235	147 (62,55)
CT > 2 g/L	235	55 (23,40)
HDL-c (g/L \pm ET)	236	$0,44 \pm 0,14$
HDL-c < 0,40 g/L (Homme)	236	60 (25,42)
HDL-c < 0,50 g/L (Femme)	236	74 (31,36)
TG (g/L \pm ET)	236	$1,44 \pm 0,77$
TG \geq 1,50 g/L	236	87 (36,86)

La moyenne du taux de CT était de $1,77 \pm 0,62$ g/L avec 147 patients (62,55 %) avaient un taux du CT normal, tandis que 55 patients (23,40 %) avaient un taux élevé.

La moyenne du taux de HDL-C était de $0,44 \pm 0,14$ g/L ; 60 hommes (25,42 %) avaient un taux HDL c < 0,40 g/L et 74 femmes (31,36 %) avaient un taux HDL-C < 0,50 g/L.

$1,44 \pm 0,77$ g/L était la moyenne de taux des triglycérides avec 87 patients (36,86 %) avaient un taux TG \geq 1,50 g/L

Tableau IX : Marqueurs lipidiques des patients.

Variabes	Données disponibles	Valeur \pm ET ou Effectif (%)
CT/HDL-c ratio	235	$4,31 \pm 2,35$
CT/HDL-c ratio \geq 3,5	235	150 (63,56)
TG/HDL-c ratio	236	$1,59 \pm 1,16$
TG/HDL-c ratio \geq 1,8	236	69 (29,24)
Indice TG GLU	181	$4,95 \pm 0,31$
Indice TG GLU \geq 4,5	181	171 (94,48)

Résultats

Le ratio CT/HDL-c varie de 1,41 à 32,65 avec une moyenne de $4,31 \pm 2,35$ et 150 patients (63,56 %) avaient un ratio $\geq 3,5$.

Le ratio TG/HDL-c varie de 0,25 à 10,80 avec moyenne de $1,59 \pm 1,16$ et 69 patients (29,24 %) avaient un ratio $\geq 1,8$.

Pour l'indice triglycéride glucose (TyG) la moyenne était de $4,95 \pm 0,31$ avec 171 patients (94,48 %) avaient un indice $\geq 4,5$.

Tableau X : Syndrome métabolique.

Syndrome métabolique	Effectif	Fréquence relative (%)
Malade	143	65,90
Non malade	74	34,10
Total	217	100,00

Tableau XI : Nombres de critères de syndrome métabolique.

Nombre de critères	Effectif	Fréquence relative (%)
1	33	15,21
2	41	18,89
3	79	36,41
4	53	24,42
5	11	5,07

Le SM était présent chez 143 patients (65,90%) utilisant la définition harmonisée 2009 avec 79 patients (36,41 %) avaient 3 critères, 53 patients (24,42 %) avaient 4 critères et 11 (5,07 %) avaient 5 critères (tableaux X et XI).

Tableau XII : Auto-Questionnaires.

Score méditerranéen	Données disponibles	Effectif (Fréquence relative %)
Faible adhérence (0-6 pts)	92	66 (71,74)

Résultats

Adhérence moyenne (7-9 pts)	92	21 (22,83)
Bonne adhérence (10-13 pts)	92	5 (5,43)

IPAQ	Données disponible	Effectif (Fréquence relative %)
Activité faible	54	38 (70,73)
Activité modérée	54	13 (24,07)
Activité intense	54	3 (5,56)

Sel	Données disponibles	Effectif (Fréquence relative %)
Consommation excessive ≥ 5 pts	73	14 (19,18)
Consommation non excessive < 5 pts	73	59 (80,82)

71,74 % des patients avaient une faible adhérence au régime méditerranéen (tableau XII).

70,73 % des patients avaient une activité physique faible, tandis que 24,07 % des patients ont une activité physique moyenne et une faible portion a une activité physique intense (5,56 %).

80,82% des patient avaient une consommation non excessive de sel ($< 12\text{g/j}$) contre 19,18 % qui ont une consommation excessive de sel.

Résultats

Tableau XIII : comparaison des paramètres cliniques entre les patients insulino-résistants et non insulino-résistants selon la définition de syndrome métabolique 2009.

		Effectif ou moyenne \pm ET		P-valeur
		Syndrome métabolique		
		Malade	Non malade	
Sexe	Homme	58	45	0,004
	Femme	85	29	
Age (ans)		57,76 \pm 10,12	58,40 \pm 8,97	0,251
IMC (Kg/m² \pm ET)		30,16 \pm 6,66	26,11 \pm 5,08	0,01
IMC < 25 Kg/m²		15	28	
IMC [25 – 30] Kg/m²		65	30	
IMC \geq 30 Kg/m²		61	14	
Poids (Kg \pm ET)		80,21 \pm 14,54	72,22 \pm 13,70	0,568
Tour de taille (cm \pm ET)		104,47 \pm 11,49	94,46 \pm 13,26	0,171
Tour de taille (Femme) \geq 88 cm		81	20	
Tour de taille (Homme) \geq 102 cm		34	5	
PAS consultation (mm Hg \pm ET)		139,44 \pm 18,71	128,74 \pm 16,89	0,336
PAD consultation (mm Hg \pm ET)		83,36 \pm 11,49	78,07 \pm 8,90	0,018
PAS AMT (mm Hg \pm ET)		128,87 \pm 16,23	121,08 \pm 16,39	0,949
PAD AMT (mm Hg \pm ET)		80,28 \pm 9,56	76,62 \pm 8,44	0,440
Hypertension	Malade	79	31	0,06
	Non malade	64	43	
Dyslipidémie	Malade	57	20	0,06
	Non malade	86	54	
Antécédents de DT2	Oui	18	11	0,64
	Non	125	63	
Antécédents de DG	Oui	1	0	0,47
	Non	142	74	
Tabac	Oui	2	7	0,004
	Non	141	67	

Résultats

Les patients présentant le SM ont été répartis entre 58 hommes et 85 femmes présentant SM contre 45 hommes et 29 femmes qui n'ont pas le SM ($p = 0,004$).

L'âge moyen était de $57,76 \pm 10,12$ ans pour les patients avec SM tandis que $58,40 \pm 8,97$ ans pour les patients sans SM.

L'indice de masse corporelle (IMC) était de $30,16 \pm 6,66$ Kg/m² pour les patients présentant un SM et de $26,11 \pm 5,08$ Kg/m² pour les non présentant un SM ($p = 0,01$).

La moyenne de tour de taille des patients présentant le SM était $104,47 \pm 11,49$ cm chez les patients présentant un SM contre $94,46 \pm 13,26$ cm chez les patients qui ne présentent pas un SM. Avec un TT ≥ 88 cm chez 81 femmes avec SM et 20 sans SM. Et un TT ≥ 102 cm chez 34 hommes avec SM, et 5 hommes sans SM.

Parmi les patients hypertendus ; 79 patients présentaient le SM et 31 patients ne le présentaient pas, tandis que 64 patients étaient non hypertendus mais présentent le SM contre 43 non hypertendus et ne présentent pas le SM.

57 patients avaient une dyslipidémie et le SM contre 20 patients ont la dyslipidémie sans syndrome métabolique, tandis que 86 patients sans dyslipidémie mais présentent le SM et 54 patients sans dyslipidémie et SM.

Résultats

Tableau XIV : Comparaison des paramètres biologiques entre les patients insulino-résistants et non insulino-résistants selon la définition de syndrome métabolique 2009.

		Effectif ou moyenne \pm ET		P- valeur
		Syndrome métabolique		
		Malade	Non malade	
GAJ (g/L)		1,72 \pm 0,74	1,67 \pm 0,98	0,01
GAJ > 1 g/L	Oui	114	43	0,002
	Non	9	13	
ASAT (UI/L \pm ET)		29,28 \pm 18,63	27,16 \pm 14,03	0,02
ALAT (UI/L \pm ET)		28,56 \pm 20,02	26,65 \pm 15,95	0,06
Créatininémie (mg/L \pm ET)		8,31 \pm 2,08	8,95 \pm 2,00	0,76
CKD-EPI (ml/min/1,73m² \pm ET)		87,22 \pm 18,48	84,29 \pm 16,04	0,25
Insulinémie (μUI/L \pm ET)		9,84 \pm 5,31	9,45 \pm 6,68	0,81
Peptide – C (ng/mL \pm ET)		3,10 \pm 1,32	2,41 \pm 1,82	0,75

La glycémie à jeun moyenne était de 1,72 \pm 0,74 g/L chez les patients avec syndrome métabolique, tandis que la moyenne était de 1,67 \pm 0,98 g/L chez les patients sans SM (p = 0,01), avec une GAJ > 1 g/L chez 114 patients avec SM contre 43 patients sans SM (p = 0,002).

Le taux moyen des ASAT et ALAT était respectivement 29,28 \pm 18,63 UI/L et 28,56 \pm 20,02 UI/L chez les patients avec SM, et de 27,16 \pm 14,03 UI/L, 26,65 \pm 15,95 UI/L chez les patients sans SM.

Pour la créatininémie une moyenne de 8,31 \pm 2,08 mg/l chez les patients avec SM et de 8,95 \pm 2,00 mg/l chez les insulinosensibles avec une CKD-EPI moyenne 87,22 \pm 18,48 chez les patients sans SM et 84,29 \pm 16,04 ml/min/1,73 m².

La moyenne de l'insulinémie est de 9,84 \pm 5,31 μ UI/L chez les patients avec SM et de 9,45 \pm 6,68 μ UI/L chez patients sans SM.

Résultats

La moyenne de peptide-C est de $3,10 \pm 1,32$ ng/ml chez les insulino-résistants et de $2,41 \pm 1,82$ ng/ml chez les non insulino-résistants.

Tableau XV : Comparaison des paramètres lipidiques entre les patients insulino-résistants et non insulino-résistants selon la définition de syndrome métabolique 2009.

	Effectif ou moyenne \pm ET		P- valeur
	Syndrome métabolique		
	Malade	Non malade	
CT (g/L)	$1,79 \pm 0,69$	$1,73 \pm 0,37$	0,44
CT < 1,3 g/L	20	8	
CT [1,3 – 2]g/L	86	52	
CT > 2 g/L	36	14	
HDL-c (g/L \pm ET)	$0,42 \pm 0,13$	$0,50 \pm 0,16$	0,09
HDL-c < 0,4 g/L (Homme)	43	9	
HDL-c < 0,50 g/L (Femme)	58	9	
TG (g/L \pm ET)	$1,65 \pm 0,84$	$1,08 \pm 0,39$	$< 10^{-4}$
TG \geq 1,50 g/L	76	8	$< 10^{-4}$

Le taux de cholestérol total (CT) moyen était de $1,79 \pm 0,69$ g/L Chez les patients avec SM et de $1,73 \pm 0,37$ g/L chez les patients sans SM.

Le taux de HDL-c moyen était de $0,42 \pm 0,13$ g/L chez les patients avec SM et de $0,50 \pm 0,16$ g/L chez les patients sans SM.

La moyenne des triglycérides (TG) était de $1,65 \pm 0,84$ g/L chez les patients avec SM, tandis que $1,08 \pm 0,39$ g/L chez les patients sans SM avec un taux TG \geq 1,50 g/l chez 76 patients avec SM et 8 patients sans SM ($p < 10^{-4}$).

Résultats

Tableau XVI : Comparaison des marqueurs lipidiques entre les patients insulino-résistants et non insulino-résistants selon la définition de syndrome métabolique 2009.

	Effectif ou moyenne \pm ET		P- valeur
	Syndrome métabolique		
	Malade	Non malade	
TG/HDL-c	1,89 \pm 1,30	1,02 \pm 0,48	$< 10^{-4}$
TG/HDL-c ratio $\geq 1,8$	59	4	$< 10^{-4}$
Indice TyG	5,02 \pm 0,31	4,81 \pm 0,26	0,14
Indice TyG $\geq 4,5$	120	49	0,006
CT/HDL-c ratio	4,60 \pm 2,76	3,68 \pm 1,14	0,0001
CT/HDL-c ratio $\geq 3,5$	98	40	0,02

La moyenne du ratio TG/HDL était de 1,89 \pm 1,30 chez patients avec SM et de 1,02 \pm 0,48 chez patients sans SM, avec un ratio $\geq 1,8$ chez 59 patients avec SM et 4 patients sans SM ($p < 10^{-4}$).

Le moyenne d'indice TyG était 5,02 \pm 0,31 chez les patients avec SM et 4,81 \pm 0,26 chez patients sans SM. Avec un indice $\geq 4,5$ chez 120 patients malades et 49 patients non malades ($p = 0,006$).

La moyenne du ratio CT/HDL-c était de 4,60 \pm 2,76 chez les patients avec SM et de 3,68 \pm 1,14 chez les patients sans SM ($p = 0,0001$) avec un ratio $\geq 3,5$ chez 98 patients avec SM et 40 sans SM ($p = 0,02$).

Tableau XVII : Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives des marqueurs lipidiques.

Marqueurs	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
TG/HDL-c $\geq 1,8$	41	94	93	45
Indice TyG $\geq 4,5$	97	12,5	71	70
CT/HDL-c $\geq 3,5$	69	45	71	43

Les critères SM étaient corrélés avec les ratios TG/HDL ($P < 10^{-4}$), CT/HDL ($P = 0,02$), indice TyG ($P = 0,006$), l'IMC ($P = 0,01$), le sexe ($P = 0,004$), TG ($P < 10^{-4}$) et GAI ($P = 0,01$).

Résultats

Le tableau ci-dessus présente les sensibilités, spécificités, VPP et VPN des marqueurs lipidiques avec une sensibilité de 97 % pour l'indice TyG et est plus élevée par rapport aux autres marqueurs, le ratio TG/HDL-c a une sensibilité de 41 % et une spécificité de 94 % avec VPP de 93 % et VPN de 45 %.

Le ratio CT/HDL-c a une sensibilité de 69 %, spécificité de 45 %, VPP de 71 % la même pour l'indice TyG et VPN de 43 %.

Tableau XVIII : Traitement des patients selon les classes.

Classes	Données disponibles	Effectif (Fréquence relative %)
ADO	236	196 (83,05)
Insuline	236	73 (30,93)
Statines	236	65 (27,54)
Fénofibrates	236	9 (3,91)
Aspirine	236	56 (23,73)
Clopidogrel	236	7 (2,97)
Diurétiques (DIU)	236	13 (5,51)
Beta bloquants	236	33 (13,98)
ICC	236	13 (5,51)
IEC	236	18 (7,63)
ARA 2	236	33 (13,98)
ARA 2/ICC	236	11 (4,66)
ARA 2/DIU	236	29 (12,29)
IEC/DIU	236	4 (1,69)

Plus de la moitié des patients prendre les antidiabétiques oraux soit 83,05 % tandis que 27,54 % prendre les statines et 3,91 % des fénofibrates.

Discussion

Discussion

Tableau XIX : Les principales études citées dans la discussion comparées avec notre étude.

	Références de l'étude	Type de population	Effectif	Définition de syndrome métabolique utilisée	Paramètres utilisés	Valeur seuil (performances diagnostiques)
Ratio TG/HDL-c	(Mclaughlin et al., 2003)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude transversale ➤ Volontaires non diabétiques, normotendus en surpoids. ➤ Un âge moyen 50 ± 16 ans. ➤ 127 hommes et 131 femmes. 	258	Définition de l'ATP III.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ratio TG/HDL-c ➤ Concentration de TG. ➤ Insulinémie à jeun. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ratio TG/HDL-c = 1,8 (Se = 64%, Sp = 68%, VPP = 67 %). ➤ Concentration de TG = 1,47 mmol/L (Se = 67 %, Sp = 71%, VPP = 70 %). ➤ Insulinémie à jeun = 109 pmol/L (Se = 57%, Sp = 85%, VPP = 80 %).
	(Zhang et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude transversale ➤ Une population chinoise, non diabétique. ➤ 614 hommes et 1055 femmes. ➤ Un âge moyen de 52 ± 16 ans. 	1669		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ratio TG/HDL-c. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chez femmes quelques soit le statut d'obésité, une valeur seuil de 0,84 (Se = 72,4 % et Sp = 69 %). ➤ Chez les hommes obèses ou en surpoids, une valeur seuil de 1,51 (Se = 54,1 %, Sp = 78,2 %).
	(Zhou et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude transversale. ➤ Population chinoise. ➤ Sans histoire de diabète. 	479		<ul style="list-style-type: none"> ➤ HOMA IR. ➤ Ratio TG/HDL-c. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Le ratio TG/HDL-c = 1,11 (Se = 70,1 %, Sp = 66,1 %). ➤ HOMA-IR > 2,69.

Discussion

(Li et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Une étude chez des adultes non diabétiques. Âge \geq 20 ans. ➤ Aux Etats-Unis. 	2652		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ratio TG/HDL-c. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ratio TG/HDL-c = 3 pour les Blancs non hispaniques et les Américains d'origine mexicaine. ➤ Ratio = 2,0 pour les Noirs non hispaniques.
(Mostafa et al., 2012)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Une étude transversale sur des hommes blancs européens (n = 255), des femmes (n = 250), des hommes sud-asiatiques (n = 124) et des femmes sud-asiatiques (n = 100) âgés de (40-75) ans. 	729		<ul style="list-style-type: none"> ➤ HOMA IR. ➤ Ratio TG/HDL-c. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ratio TG/HDL-c (0,9-1,7) pour les femmes et les hommes blancs européens mais pas chez les femmes sud asiatiques (AUC < 0,7). ➤ 3,08 est la valeur seuil de HOMA IR pour déterminer l'IR.
(Kim-Dorner et al., 2010)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Une étude transversale sur 99 Afro-Américains et 50 hommes et femmes blancs âgés de 18 à 45 ans avec des indices de masse corporelle entre 18,5 et 38,0 kg/m². 	149		<ul style="list-style-type: none"> ➤ HOMA IR ➤ Ratio TG/HDL-c 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La valeur seuil utilisée pour déterminer l'IR est celle d'autres études: Ratio TG/HDL-c \geq 3

Discussion

	(Sumner et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 125 afro américain dont 98 ont un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. ➤ Patients recueillis de Washinton. ➤ Non diabétiques. 	125		➤ Ratio TG/HDL-c.	➤ La valeur seuil utilisée du ratio TG/HDL-c est ≥ 3 , mais ce ratio n'est pas un marqueur d'IR chez les afro-américains.
	La présente étude	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude rétrospective sur 236 patients dont 124 femmes et 112 hommes. L'âge moyen des patients était de $(57,99 \pm 9,85 \text{ ans})$. 	236	➤ Définition harmonisée de SM 2009.	➤ Ratio TG/HDL-c	La valeur seuil du ratio TG/HDL-c utilisé est recommandée dans l'étude de « Tracy McLaughlin » est 1,8. Se = 41 %, Sp = 94 %, VPP = 93 % et VPN = 45 %
Indice TyG	(D. Y. Lee et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Étude longitudinale rétrospective à l'hôpital Kangbuk Samsung sur 2900 adultes non diabétiques 	2900		➤ Indice TyG	➤ Le cut off utilisé pour déterminer l'IR : Indice TyG $\geq 8,88$.
	(Simental-Mendía et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude transversale. ➤ Des sujets apparemment sains (18-65). ➤ Exclusion de maladie rénale et diabétique. ➤ Habitants de Durango (nord Mexique). 	748		➤ Indice TyG	➤ La valeur seuil pour déterminer l'IR : Indice TyG $\geq 4,5$ (Se = 84 %, Sp = 45 %, VPP = 81,1 %, VPN = 84,8 %)

Discussion

	(Salazar et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Une étude descriptive et transversale sur des adultes Vénézuéliens. 	2004		<ul style="list-style-type: none"> ➤ HOMA IR ➤ Indice TyG 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La valeur seuil pour déterminer l'IR : Indice TyG $\geq 4,49$ (Se = 82,6 % et Sp = 82,1%)
	(Park et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude transversale sur des Adultes non diabétiques âgés (40 à 69) ans vivant à Ansan, 	7783		<ul style="list-style-type: none"> ➤ HOMA IR ➤ Indice TyG 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La valeur seuil utilisée pour déterminer l'IR : Indice TyG $> 8,66$.
	La présente étude	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude rétrospective. ➤ 124 femmes et 112 hommes. ➤ L'âge moyen des patients $57,99 \pm 9,85$ ans. 	236	Définition harmonisée de SM 2009.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Indice TyG. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La valeur seuil d'indice TyG utilisée est recommandée dans l'étude de « Juan Salaza » : $\geq 4,5$ (Se = 97 %, Sp = 12,5 %, VPP = 71 % et VPN = 70 %).
Ratio CT/HDL-c	(C. Sossa et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude transversale issue d'une enquête longitudinale sur des adultes béninois âgés de (29-69) ans. 	416		<ul style="list-style-type: none"> ➤ HOMA IR. ➤ Ratio CT/HDL-c. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 3,08 est la valeur seuil de HOMA IR pour déterminer l'IR. ➤ Valeur seuil Ratio CT/HDL-c $\geq 3,5$.
	La présente étude	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude rétrospective. ➤ 124 femmes et 112 hommes. ➤ L'âge moyen des patients ($57,99 \pm 9,85$ ans). 	236	Définition harmonisée se SM 2009.	CT/HDL-C ratio	La valeur seuil du ratio CT/HDL-c $\geq 3,5$ utilisée, est celle de l'étude de « C Sossa » (Se = 69 %, Sp = 45 %, VPP = 71 % et VPN = 43%).

Discussion

L'évaluation de l'IR est un objectif qui continue d'acquiescer une pertinence dans la recherche clinique et épidémiologique. Dans les pays en développement ayant des difficultés économiques dans les systèmes de santé, les mesures de routine de l'insuline ne sont pas facilement accessibles, ce qui oblige à utiliser d'autres indices basés sur le rôle de la glucolipotoxicité comme élément clé dans le développement d'IR (Salazar et al., 2017).

Ce travail vise à déterminer les marqueurs lipidiques de l'IR chez 236 patients avec prédominance féminine, 124 femmes contre 112 hommes. L'âge moyen des patients était de $(57,99 \pm 9,85)$ ans, avec 114 patients présentant le SM contre 43 patients sans SM. On a pris la définition de SM 2009 comme référence pour distinguer entre les sujets insulino-résistants et non insulino-résistants, car la principale cause de SM est l'IR (Nour el Houda & Maria, 2019) et le SM fait référence à un groupe d'anomalies métaboliques principalement l'obésité et l'IR (Pucci et al., 2017).

- **Ratio TG/HDL-c :**

Plusieurs études ont étudié la relation entre le ratio TG/HDL-c et l'IR. Dans une étude transversale réalisée par « Tracy McLaughlin » et al en 2003, qui avait comme objectif l'évaluation de la capacité des marqueurs métaboliques à associer la résistance à l'insuline et le risque accru des maladies cardiovasculaires, afin d'identifier les personnes en surpoids résistants à l'insuline. Elle est réalisée sur un échantillon de 258 patients volontaires, non diabétiques, normotendus en surpoids, réparties entre 87 % des blancs, 9 % des américains d'origine asiatique, 3 % hispaniques et 1 % afro-américains, avec un âge moyen de 50 ± 16 ans. Ils ont trouvé que le ratio TG/HDL-c est prédictif d'IR chez les sujets obèses ou en surpoids, avec une valeur seuil de 1,8 de sensibilité 64 %, spécificité 68 % et VPP de 67 % (McLaughlin et al., 2003).

Les résultats d'une autre étude, réalisée par « Liying Zhang » et al en 2012, à Zhuhai (Chine), dont l'objectif était d'explorer l'association entre les ratios lipidiques et les TG avec la résistance à l'insuline, aussi l'utilité de ces ratios pour identifier les femmes et les hommes insulino-résistants. Elle a inclus 1669 sujets (614 hommes, 1055 femmes), non diabétiques, avec un âge moyen 52 ± 16 ans. L'IR a été identifiée par HOMA IR $> 2,69$. Ils ont indiqué que le ratio TG/HDL-c peut être utilisé comme prédictif approprié pour l'IR chez les femmes quel que soit le statut d'obésité avec une valeur seuil de 0,84 (sensibilité 72,4 % et spécificité 69 %) ($p < 0,001$), et 1,51 chez les hommes obèses ou en surpoids (sensibilité 54,1 % et spécificité 78,2 %) ($p < 0,001$), mais pas chez les hommes de poids normal (Zhang et

Discussion

al., 2015). « Meicen Zhou » et al ont réalisé une étude dans une population chinoise. L'objectif était d'investiguer si les ratios lipidiques (TG/HDL-c, CT/HDL-c et LDL-c/HDL-c) peuvent être des marqueurs cliniques potentiels d'IR et de la fonction des cellules β , ainsi d'explorer les valeurs seuils de ces ratios. Elle a inclus 479 sujets sans histoire de diabète, ils ont subi à un test de tolérance au glucose par voie orale. L'IR définie par HOMA IR $> 2,69$. Ils ont démontré que le ratio TG/HDL-c avec une valeur seuil 1,11 (sensibilité 70,1 % et spécificité 66,1 %) ($p < 0,05$) pourrait être un prédicteur d'IR définie par HOMA IR (**Zhou et al., 2016**).

Une autre était réalisée par « Chaoyang Li » et al aux Etats-Unis. Un échantillon de 2652 sujets, non diabétiques, âgés de 20 ans et plus, réparti entre 56,8 % des blancs non hispaniques, 10,5 % noires non hispaniques et 7,3 % d'américains mexicains. Ils disent qu'il a été rapporté que le ratio TG/HDL-c est étroitement corrélé à la résistance à l'insuline que la concentration sérique d'insuline à jeun, et par conséquent, il est considéré comme moyen cliniquement utile d'identifier la présence concomitante d'IR et une dyslipidémie. Cependant, ils ont rapporté qu'il existe des résultats contradictoires pour l'association du ratio TG/HDL-c avec la concentration d'insuline sérique à jeun selon la race et l'ethnie. A la fin, ils ont renforcé l'idée qu'il y avait une association significative entre le ratio TG/HDL-c et l'hyperinsulinémie à jeun et ce ratio pourrait être un indicateur cliniquement simple et utile de l'hyperinsulinémie chez les adultes quel que soit la race et l'ethnie (**Li et al., 2008**). Une analyse transversale a été réalisée par « Samiul A. Mostafa » et al sur 729 participants de l'étude ADDITION-Leicester de 2005 à 2009. Ils ont cherché à savoir si le ratio TG/HDL-c pourrait être approprié pour mesurer la résistance à l'insuline chez les femmes sud-asiatiques. Ils ont conclu que ce ratio n'est pas associé à l'IR (**Mostafa et al., 2012**), ce qui a contredit l'étude précédente.

Une basse sensibilité notée dans la prédiction de l'IR, chez les Africains et les Américains, peuvent refléter une non relation entre le ratio TG/HDL-c et HOMA IR ou concentration d'insuline à jeun (**Kim-Dorner et al., 2010**), comme suggéré par d'autres, chez les Afro-Américains, le ratio TG/HDL-c n'est pas un marqueur fiable de l'IR avec une sensibilité de 17 % (**Sumner et al., 2016**).

Les résultats de la présente étude ont montré une bonne corrélation entre la définition de SM 2009 et le ratio TG/HDL-c ($p < 10^{-4}$) avec une sensibilité : 41 %, spécificité : 94 %, VPP : 93

Discussion

% et VPN : 45 % pour la valeur seuil 1,8 recommandé dans l'étude de « Tracey McLaughlin » donc ce ratio peut prédire l'IR.

L'association entre l'indice TyG et le risque de diabète incident était statistiquement significatif dans plusieurs études, ce qui explique que l'indice TyG est un facteur de risque indépendant quel que soit le sexe (**S. H. Lee et al., 2014**) et le statut d'obésité (**D. Y. Lee et al., 2016**), suggérant que cet indice pourrait être applicable à un large éventail de sujets (**S. H. Lee et al., 2014**).

- **Indice TyG :**

Plusieurs études cherchaient à prouver la forte corrélation entre l'indice TyG et HOMA IR, ensuite ils ont essayé de remplacer HOMA IR par cet indice, ceci est expliqué scientifiquement par le fait que le muscle est le principal organe de l'action de l'insuline et l'absorption du glucose, représentant 85 à 90 % de l'altération et de l'élimination totale du glucose corporel, chez les patients atteints de diabète type 2, étant donné que l'augmentation des taux de TG dans le sang et le muscle squelettique interfère avec le métabolisme du glucose dans le muscle. L'indice TyG reflète principalement la résistance musculaire à l'insuline, tandis que HOMA IR reflète principalement la résistance hépatique à l'insuline (**S. H. Lee et al., 2014**).

Une étude transversale réalisée par « Luis E. Simental-Mendia », sur 748 sujets apparemment sains âgés de 18-65 ans, avec un âge moyen de $41,4 \pm 11,2$ ans, de Durango. Avec l'inclusion des patients qui avaient une hyperglycémie à jeun (≥ 1 g/L et $< 1,26$ g/L), une intolérance au glucose ($\geq 1,40$ g/L < 2 g/L, 2 heures après HGPO) ou les deux associées, nouvellement diagnostiqué, et l'exclusion des maladies rénales et diabétiques. L'objectif était de tester si l'indice TyG pourrait être un substitut pour estimer l'IR par rapport à HOMA IR. la valeur seuil pour prédire l'IR est de 4,65 avec une sensibilité : 84 %, spécificité : 45 %, VPP : 81,1 % et VPN : 84,8 % (**Simental-Mendía et al., 2008**).

Une autre étude réalisée par « Seung Hwan Lee », dans la zone rurale de la ville Chungju en Corée, entre 2011 et 2014, dont l'objectif était de déterminer si l'indice TyG, pourrait être un marqueur précieux pour prédire les futures diabétiques. Un échantillon de 5354 sujets, non diabétiques, ont été sélectionné parmi une grande cohorte, âgés de 40 ans et plus. Elle a montré que l'indice TyG était meilleur que d'autres indices d'IR comme HOMA IR ou ratio TG/HDL-c pour identifier les personnes à risque de DT2 (**S. H. Lee et al., 2014**).

Discussion

« Juan Salazar » et ces collègues suggèrent que l'indice TyG est une alternative pour prédire l'IR. Ils ont tenté à déterminer la valeur seuil de cet indice. L'étude a été réalisée chez une population des adultes Vénézuéliens. Ils ont trouvé une valeur seuil de 4,49, au-delà de cette valeur le sujet est insulino-résistant, avec une sensibilité : 82,6 % et une spécificité : 82,1 %. Aussi, il n'y avait pas de différences significatives dans la capacité prédictive de l'indice lorsqu'il est évalué selon le sexe et les groupes d'âges. Les personnes avec un indice TyG \geq 4,5 avaient des moyennes HOMA IR plus élevées que celles avec indice TyG $<$ 4,5 (2,48 contre 1,74 respectivement, $p < 0,001$) (Salazar et al., 2017).

En 2021, à Ansan, chez des adultes non diabétiques âgés de 40 à 69 ans, ils ont trouvé une forte corrélation entre l'indice TyG et HOMA IR ($p < 0,001$) avec une valeur seuil 8,668. L'indice TyG a montré une meilleure prévisibilité de la prévalence de diabète type 2 que HOMA IR (Park et al., 2021).

Cette présente étude a montré une corrélation positive entre la définition de SM 2009 et l'indice TyG \geq 4,5 ($p = 0,0001$), avec une meilleure sensibilité : 97 %, une faible spécificité : 12,5 %, VPP : 71 % et VPN : 70 %.

- **Ratio CT/HDL-c :**

Pour le ratio CT/HDL-c, une étude transversale chez 416 adultes du sud Bénin, issue d'une enquête longitudinale et observationnelle. L'âge était de 29 à 69 ans. L'étude a montré que le ratio CT/HDL-c prédit l'IR chez les femmes seulement (C. Sossa et al., 2015).

Dans cette étude on a trouvé à une valeur seuil 3,5 du ratio CT/HDL-c recommandée dans l'étude de « Sossa » une sensibilité de 69 %, spécificité 45 %, VPP : 71 % et VPN : 43 %.

On peut dire donc que le ratio TG/HDL-c et l'indice TyG peuvent prédire l'IR chez la population étudiée. Alors qu'il y a peu d'études qui prédisent la relation IR, ratio CT/HDL-c.

Tableau XX : comparaison de la sensibilité et la valeur prédictive négative des marqueurs lipidiques avec la définition de SM 2009.

	Sensibilité (%)	VPN (%)
Ratio TG/HDL-c \geq 1,8	41	45
Indice TyG \geq 4,5	97	70
Ratio CT/HDL-c \geq 3,5	69	43
Définition SM 2009	99,9	98,9

Discussion

L'indice TyG a une sensibilité plus proche de la définition de SM d'où la bonne corrélation. Tandis que les ratios ont une sensibilité inférieure à celle de la définition de SM.

La VPN de la définition de SM est supérieur à celles des deux ratios, ainsi l'indice TyG.

Vu des complications résultantes de l'insulinorésistance, il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques. La réduction et le contrôle de l'IR se fait par des mesures hygiéno-diététiques, la perte de poids et l'augmentation de l'activité physique.

Le programme de prévention du diabète et l'étude finlandaise sur la prévention du diabète ont montré qu'une faible perte de poids et une modeste augmentation de l'activité physique peuvent prévenir la progression de l'intolérance au glucose vers le diabète dans un très grand nombre de cas (**Pi-Sunyer, 2004**). Les mesures hygiéno-diététiques visent à modifier le comportement nutritionnel, et associé à la pratique d'exercices physique réguliers, permet d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas.

La modification du régime alimentaire comprene 4 catégories de mesures (**TRAORE, 2008**) :

- Une limitation de l'apport en acides gras saturé (graisses d'origine animal), au profit des acides gras mono ou poly-insaturé ;
- Une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturé oméga 3 (poissons) ;
- Une augmentation de la consommation des fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers ;
- Une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

Ainsi, la pratique d'une activité physique régulière et adaptée aux possibilités du patient et la réduction de poids pondérale en cas de surcharge pondérale.

Limites de l'étude

- La situation sanitaire (COVID-19).
- Lors du dosage des paramètres biologiques, on a rencontré l'indisponibilité du réactif de dosage de cholestérol HDL, ainsi les épisodes d'épuisement des réactifs de dosage d'insuline et le peptide c.
- Ce qui nous a obligé de travailler sur les dossiers des patients consultants au niveau de service de médecine interne CHU Tlemcen, malgré ça, il y a un manque des données des paramètres cliniques et biologiques surtout l'insulinémie et peptide c, d'où l'utilisation de la définition clinique de SM comme référence au lieu du HOMA 2 pour identifier les sujets IR.
- Nous aurions aimé de réaliser ce modeste travail par une étude prospective par le HOMA 2, et l'élargie à un nombre plus grand, à la lumière de ces résultats nous préconisons des études dans le même sens à plus grande échelle par HOMA 2.

Conclusion

Conclusion

En conclusion, dans cette étude descriptive rétrospective, nous proposons que le ratio TG/HDL-c et l'indice TyG sont des précieux marqueurs reflétant le degré de l'IR, comme suggérés et confirmés d'autres études sur différentes populations. Cependant, le ratio CT/HDL-c peut être un prédicteur d'IR, mais vu l'incertitude et le manque d'études sur ce dernier on ne peut pas le prendre comme un prédicteur fiable de l'IR.

Le rapport TG/HDL-c et l'indice TyG sont facilement disponibles pour le clinicien et le pharmacien avec tous les profils lipidiques commandés, éliminant ainsi tout coût supplémentaire, mais ce clinicien ou pharmacien se trouvent hésités à les appliquer pour le dépistage précoce de l'IR en vue de la mise en place des mesures préventives à cause de différents seuils proposés par les études, c'est pour cela nous recommandons de réaliser des futures études de cohorte dont le but est de préciser un seul seuil de ratio TG/HDL-C et de l'indice TyG indépendants des caractéristiques de populations ou de suggérer autres marqueurs, toujours calculés à partir de données de laboratoire de routine applicables quel que soit la race et l'ethnie. Comme nous recommandons de clarifier cette contradiction entre les études concernant le rapport CT/HDL-c, s'il est indicateur ou non de l'IR.

Bibliographies

Bibliographies

- A.J.Scheen, & P.J.Lefebvre. (1992). Assessment of Insulin Resistance in vivo: Application to the Study of Type 2 Diabetes. *Division of Diabetes Nutrition and Metabolic Disorders*, 38, 19–27.
- Alberti, K. G. M. M. et al. (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications part I*.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (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 . *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Amina, H., & Zohra, H. F. (2018). *Activité antioxydante et anti-inflammatoire de la plante médicinale Algérienne Anethium graveolens et leur effet cardioprotectrice contre la toxicité* (Issue Détermination de certains paramètres biochimiques).
- Andreelli, F., & Amouyal, C. (2011). Dossier thématique Cancer et maladies métaboliques Insulinorésistance et cancers. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 5(1), 23–28. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70182-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70182-1)
- Andrès, E., Youcef, N. D., Cui, Y., & Vermorcken, A. J. M. (2016). *Mise au point insulinorésistance et physiopathologie du diabète et maladies associées*. 22(3), 143–150. <https://doi.org/10.1684/met.2016.0569>
- Balkau, B., & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 16(5), 442–443. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>
- BARONE-ROCHETTE, G. (2013). *Développement d'une technique rapide de mesure de l'insulinorésistance chez l'homme avec un traceur du transport du glucose marqué à l'iode 123 : le 6-déoxy-6- iodo-D-glucose (6-DIG)*. GRENOBLE.
- Boursier, V. (2006). Le syndrome métabolique. *Maladies Vasculaires*, 3, 190–201.
- Brahimi, M., Valensi, P., & Verdier, H. J. (n.d.). *Rein, hypertension artérielle et syndrome métabolique*. 1–7.
- BRINGER, J. (n.d.). *Déceler et traiter l'insulino-résistance et ses conséquences*. 1–7.
- Brown, A. E., & Walker, M. (2016). Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Current Cardiology Reports*, 18(8). <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4>
- Candela, J. M., Nadal, F., Ortiz, R., & Domínguez, C. (2006). *Prevalence of Metabolic Syndrome in the Adult Population of Yecla (Murcia). Degree of Agreement Between Three Definitions of It*. 38(2), 72–81.
- Caractéristiques, S. E. S., & Crise, D. U. N. E. (2011). *Le Syndrome*. 1–4.
- Chanda, H., Kelly, P., Andrews, B., Lakhi, S. S. S., & Chanda, H. (2010). Predictive value of Metabolic Syndrome components in detecting the syndrome in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Medical Journal of Zambia*, 37(3), 130–135.
- Chauveau, P., Rigalleau, V., Aparicio, M., & Cle, M. (2008). *Insulin resistance and chronic kidney disease*. 568–574. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2008.03.010>
- Cornier, M. A., Dabelea, D., Hernandez, T. L., Lindstrom, R. C., Steig, A. J., Stob, N. R., Van Pelt, R. E., Wang, H., & Eckel, R. H. (2008). The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*, 29(7), 777–822. <https://doi.org/10.1210/ER.2008-0024>
- David W.Lam, MD et Derek LeRoith, MD, P. (2019). *Syndrome métabolique*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/#metabolic-syndrome.ABSTRACT>

Bibliographies

- Delarue, J., Allain, G., & Guillermin, S. (2006). Le syndrome métabolique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20(2), 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2006.04.007>
- Diabète de type 2. (2019). <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
- Diabète type 2. (n.d.). <https://www.carenity.com/infos-maladie/diabete-de-type-2-268>
- Eschwège, E. (2005). *Le syndrome métabolique : quelle (s) définition (s) pour quel (s) objectif (s) ?*
- Ghanassia, E., Fedou, C., & Mercier, J. (2009). Limitations de la définition FID du syndrome métabolique pour la prédiction de l'insulinorésistance, mesurée par la méthode de l'oral minimal model E. 67(5), 535–542.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Spertus, J. A., & Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), 2735–2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
- Haute Autorité de Santé (HAS). (2014). Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. *Haute Autorité de Santé*, octobre, 1–98.
- Haw, M. E. S. (2011). *The Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio*. <https://doi.org/10.2337/dc10-2234>
- IMC. (2021). *Top Santé*. <https://www.topsante.com/outils/imc>
- Isnard, R., Legrand, L., & Pousset, F. (2021). Dossier thématique Insuffisance cardiaque et diabète : données épidémiologiques , phénotype et impact sur le pronostic. 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.02.009>
- Kim-Dorner, S. J., Deuster, P. A., Zeno, S. A., Remaley, A. T., & Poth, M. (2010). Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59(2), 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.027>
- Lawson, E. (2019). A Review of Contemporary Markers of Insulin Resistance. *International Journal of Diabetes and Endocrinology*, 4(1), 13. <https://doi.org/10.11648/j.ijde.20190401.13>
- Lee, D. Y., Lee, E. S., Kim, J. H., Park, S. E., Park, C. Y., Oh, K. W., Park, S. W., Rhee, E. J., & Lee, W. Y. (2016). Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: A 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS ONE*, 11(9), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163465>
- Lee, J., Kim, B., Kim, W., Ahn, C., Choi, H. Y., Kim, J. G., Kim, J., Shin, H., Kang, J. G., & Moon, S. (2021). Lipid indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U.S. population. In *Scientific Reports* (Vol. 11, Issue 1). Nature Publishing Group UK. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82053-2>
- Lee, S. H., Kwon, H. S., Park, Y. M., Ha, H. S., Jeong, S. H., Yang, H. K., Lee, J. H., Yim, H. W., Kang, M. Il, Lee, W. C., Son, H. Y., & Yoon, K. H. (2014). Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: The chungju metabolic disease cohort (CMC) study. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090430>
- Li, C., Ford, E. S., Meng, Y. X., Mokdad, A. H., & Reaven, G. M. (2008). Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovascular Diabetology*, 7, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-4>
- McLaughlin, T., Abbasi, F., Cheal, K., Chu, J., Lamendola, C., & Reaven, G. (2003). Use of Metabolic Markers To Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant. *Ann Intern Med*, 139(Ldl), 802–819.

Bibliographies

- Mesure de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion. (2006). https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498730/fr/mesure-de-l-insulinoresistance-et-de-l-insulinosecretion
- Mlle BENZEGHADI S Mlle BOUDJELLAL S. (2019). *La fréquence du syndrome métabolique chez les victimes d'accident vasculaire cérébral hospitalisés au niveau du service de Neurologie et des UMC de CHU Tlemcen.*
- Mondiale, O. (n.d.). *DÉFINITION , DIAGNOSTIC ET METHODES DE MESURE.* 5, 15–21.
- Moore, D. (2020). *Obesity.* <https://www.healthline.com/health/obesity#classes>
- Mostafa, S. A., Davies, M. J., Morris, D. H., Yates, T., Srinivasan, B. T., Webb, D., Brady, E., & Khunti, K. (2012). The Association of the Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio with Insulin Resistance in White European and South Asian Men and Women. *PLoS ONE*, 7(12), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050931>
- Muoio, D. M., & Newgard, C. B. (2008). Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(3), 193–205. <https://doi.org/10.1038/nrm2327>
- Nour el Houda, S., & Maria, S. (2019). *La détermination de l'insulinorésistance et la fonction des cellules bêta à l'aide du modèle homéostatique chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués au niveau du CHU - Tlemcen allant de novembre 2018 à mai 2019.* ABOU BEKR BELK AÏD.
- Paillard, F. (2004). *Syndrome métabolique.* 37–39.
- Park, H. M., Lee, H. S., Lee, Y. J., & Lee, J. H. (2021). The triglyceride–glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic model assessment of insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 180, 109042. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109042>
- Pi-Sunyer, F. X. (2004). Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. *Obesity Research*, 12 Suppl(December). <https://doi.org/10.1038/oby.2004.285>
- Pokharel, D. R., Khadka, D., Sigdel, M., Yadav, N. K., Acharya, S., Kafle, R. C., & Shukla, P. S. (2014). Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014 13:1, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S40200-014-0104-3>
- Professeur, B. V. (2004). *Hyperlipidémie des diabétiques Diabetic hyperlipidemia.* 1, 106–116. [https://doi.org/10.1016/S1762-5653\(04\)00029-2](https://doi.org/10.1016/S1762-5653(04)00029-2)
- Pucci, G., Alcidì, R., Tap, L., Battista, F., Mattace-Raso, F., & Schillaci, G. (2017). Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacological Research*, 120, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.008>
- Rader, D. J. (2007). Effect of Insulin Resistance , Dyslipidemia , and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 120, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.003>
- Ray, S., Bairagi, A., Guha, S., Ganguly, S., Ray, D., Basu, A., & Sinha, A. (2012). A simple way to identify insulin resistance in non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(8), 460. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104132>
- Reaven, G. M. (1993). Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): An expanded definition. *Annual Review of Medicine*, 44, 121–131. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.44.020193.001005>

Bibliographies

- Résistance à l'insuline - StatPearls - Bibliothèque NCBI.* (n.d.). Retrieved June 10, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
- S, O. O., & U, E. I. (2014). *Metabolic syndrome : Performance of five different diagnostic criterias.* 18(4). <https://doi.org/10.4103/2230-8210.137494>
- Salazar, J., Bermúdez, V., Calvo, M., Olivar, L. C., Luzardo, E., Navarro, C., Mencia, H., Martínez, M., Rivas-Ríos, J., Wilches-Durán, S., Cerda, M., Graterol, M., Graterol, R., Garicano, C., Hernández, J., & Rojas, J. (2017). Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research*, 6, 1337. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12170.1>
- Sánchez-Escudero, V., García Lacalle, C., González Vergaz, A., Mateo, L. R., & Marqués Cabrero, A. (2021). The triglyceride/glucose index as an insulin resistance marker in the pediatric population and its relation to eating habits and physical activity. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)*, 68(5), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.08.015>
- Scheen, A. J. (2004). *L'insulinorésistance: comment l'évaluer en pratique clinique ?* Viii, 21–27.
- Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 6(4), 299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- Sossa, C., Agueh, V., Saizonou, J., Moussiliou, P., Kpozehouen, A., Makoutode, M., & Delisle, H. (2015). Prédiction de l'insulino-résistance par les ratios de lipoprotéines chez les adultes béninois. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(3), 1319. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v9i3.17>
- Sossa, C. J., Agueh, V., Azandjèmè, C. S., Paraiso, N., Kpozehouen, A., Vikkey, H. A., Aguemon, B., & Delisle, H. (2016). Performances comparées du HDL-cholestérol et du ratio cholestérol total/HDL pour le dépistage du syndrome métabolique chez des adultes du Sud-Bénin (Afrique de l'Ouest). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(4), 1773–1782. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v10i4.26>
- Sperling, L. S., Mechanick, J. I., Neeland, I. J., Herrick, C. J., Després, J., Ndumele, C. E., Vijayaraghavan, K., Collins, K. K., Cook, S., Dhurandhar, N. V., Dixon, D. L., Harm, P. D., Egan, B. M., Ferdinand, D. P., Herman, L. M., Hessen, S. E., Jacobson, T. A., Pate, R. R., Ratner, R. E., ... D, P. H. (2015). *The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome.* 66(9). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1328>
- Sumner, A. E., Finley, K. B., Genovese, D. J., Criqui, M. H., & Boston, R. C. (2016). *Fasting Triglyceride and the Triglyceride-HDL Cholesterol Ratio Are Not Markers of Insulin Resistance in African Americans.* 165, 1395–1400.
- The Burden of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes.* (n.d.). Retrieved June 10, 2022, from <https://www.ajmc.com/view/the-burden-of-cardiovascular-disease-in-patients-with-diabetes>
- Tour de taille : femme, homme, quelle est la mesure idéale ?* (2021). Journal Des Femmes Santé. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2548042-tour-de-taille-femme-homme-mesure-ideal-comment-mesurer/#:~:text=Prendre un mètre-ruban et,Noter les valeurs.>
- TRAORE, A. (2008). *Etude sur le syndrome métabolique en médecine interne du CHU du POINT G.*
- Tuan, C., Abbasi, F., Lamendola, C., Mclaughlin, T., & Reaven, G. (2003). *Usefulness of Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Identifying Patients With Insulin Resistance.* 92(03), 606–609. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00735-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00735-5)
- Vergès, B. (2019). Dossier thématique Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 : nouvelles perspectives. *Médecine Maladies Métaboliques*, 13(2), 140–146.

Bibliographies

[https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30043-4](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30043-4)

- Vergès, Bruno. (2007). *Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus*. 21, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2007.01.011>
- Yang, G. R., Yuan, M. X., Fu, H. J., Wan, G., Li, D., Dye, T. D., Zhu, L. X., Xie, R. R., Lv, Y. J., Zhang, J. D., Du, X. P., Li, Y. L., Ji, Y., Li, Y., Cui, X. L., Wang, Z. M., Cheng, S. Y., Liu, D. Y., Wang, Q., ... Yuan, S. Y. (2019). The Association between Metabolic Syndrome and Morbid Events in Type 2 Diabetes after a 7-Year Community Management: Beijing Community Diabetes Study 17. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/5237371>
- Young, E. E., Okafor, C. N., Iroezindu, M. O., & Agbalu, I. S. (2016). Insulin resistance, metabolic syndrome, and lipids in African women. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 19(6), 793. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.183242>
- Zhang, L., Chen, S., Deng, A., Liu, X., Liang, Y., Shao, X., Sun, M., & Zou, H. (2015). Association between lipid ratios and insulin resistance in a Chinese population. *PLoS ONE*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116110>
- Zhou, M., Zhu, L., Cui, X., Feng, L., Zhao, X., He, S., Ping, F., Li, W., & Li, Y. (2016). The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of insulin resistance but not of β cell function in a Chinese population with different glucose tolerance status. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0270-z>

Annexes

Questionnaire de l'étude

UNIVERSITY ABOUBEKR BELKAI 	FACULTY OF MEDICINE BENAOUA BENZERDJEB  LABORATORY OF RESEARCH ON DIABETES مخبر بحث سكري « LAREDIAB » Code ATRSS/DGRST N° W0417700 https://larediab.univ-tlemcen.dz/Mobile : 0770 218 100/ E-mail: ali.lounici@univ-tlemcen.dz	ACADEMIC HOSPITAL TIDJANI DAMERDJI 

FICHE EXPLORATION INSULINORESISTANCE/MARQUEURS LIPIDIQUES (V_ 28102021)

Date d'évaluation :	Nom :	Prénom :	DDN :
Mobile :		Explorateur :	

CRITERES D'INCLUSION

Age \geq 40 ans <input type="checkbox"/>	Glycémie à jeun $>$ 1 g/L <input type="checkbox"/>	Tabac actif ou interrompu depuis moins 3 ans <input type="checkbox"/>
IMC $>$ 25 <input type="checkbox"/>	Dyslipidémie <input type="checkbox"/>	Antécédents de DT2 chez un proche de 1 ^{er} degré <input type="checkbox"/>
HTA <input type="checkbox"/>	Sédentarité <input type="checkbox"/>	Antécédents de diabète gestationnel <input type="checkbox"/>

CRITERES D'EXCLUSION

Cancers <input type="checkbox"/>	Dyslipidémies familiales <input type="checkbox"/>	Handicap mentale <input type="checkbox"/>
Maladies incurables <input type="checkbox"/>	Handicap physique <input type="checkbox"/>	Maladies psychiatriques <input type="checkbox"/>

BILAN

Poids =	Taille =	IMC =	Tour de taille =
PA consultation	PAS =	PAD =	FC repos =
PA automesure	PAS moyenne =		PAD moyenne =
Bilan hépatique	ASAT =		ALAT =
Bilan rénal	Créatinine plasmatique =		CKD =
	Protéinurie à la bandelette urinaire =		Microalbuminurie =

MEDICAMENTS

Fiche médicaments (Photo ou copie médicaments en cours)	
---------------------------------------------------------	--

AUTOQUESTIONNAIRES

Fiche phytothérapie (Si indiquée)		
Score Méditerranéen =	IPAQ =	Sel =

MARQUEURS LIPIDIQUES

Cholestérol total	
Triglycérides	
HDL-cholestérol	
Ratio Triglycérides / HDL-cholestérol	
Ratio Cholestérol total / HDL-cholestérol	
Indice Triglycérides glucose	

PARAMETRES DE SYNDROME METABOLIQUE 2009

Tour de taille \geq 102 cm (Homme), 88 cm (Femme)	
Glycémie à jeun $>$ 1 g /L	
PAS \geq 135 mm Hg et/ou PAD \geq 85 mm Hg	
Triglycérides \geq 1,50 g /L	
HDL- c $<$ 0,50 g /L (femme), $<$ 0,40 g/L (homme)	
Nombre de critères /5	

Annexes

HOMA2-B

	Glycémie à jeun =	
	Insulinémie =	Peptide C =
C- HOMA2-B (%)		
C-HOMA2-S (%)		
C-HOMA2-R (%)		

Résumé :

Introduction : L'insulinorésistance est un problème de santé publique, qui nécessite un dépistage précoce et une prise en charge adéquate. La présente étude portait sur les marqueurs lipidiques de l'insulinorésistance.

Objectif : Identification des sujets insulinorésistants par les marqueurs lipidiques et comparaison des performances diagnostiques de ces marqueurs à la définition clinique de syndrome métabolique 2009, ainsi proposer des mesures hygiéno-diététiques afin de réduire les complications.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, portant sur 236 patients consultants au niveau de service de médecine interne CHU Tlemcen.

Résultats : Au terme de notre étude, l'âge moyen est de $57,99 \pm 9,85$ ans. On a trouvé 143 patients avec syndrome métabolique selon la définition harmonisée 2009. Parmi ces patients 59 ont un ratio TG/HDL-c $\geq 1,8$ ($p < 10^{-4}$), avec une moyenne de $1,89 \pm 1,30$ (Sensibilité = 41 %, Spécificité = 94 %). 120 patients ont un indice TyG $\geq 4,5$ ($p = 0,006$) avec une moyenne de $5,02 \pm 0,31$ (Sensibilité = 97 %, Spécificité = 12,5 %). Ainsi, un ratio CT/HDL-c $\geq 3,5$ chez 98 patients ($p = 0,02$) avec une moyenne de $4,60 \pm 2,76$ (Sensibilité = 69 %, Spécificité = 45 %).

Conclusion : Ces deux ratios TG/HDL-c et indice TyG pourrait être des marqueurs potentiels, faciles et pratiques pour identifier les sujets résistants à l'insuline.

Mots clés : Syndrome métabolique, insulinorésistance, marqueurs lipidiques, ratio TG/HDL-c, indice TyG, ratio CT/HDL-c.

Abstract :

Introduction : insulin resistance is a public health problem, which requires early detection and adequate treatment. The present study focused on lipid markers of insulin resistance.

Objective : Identification of insulin-resistant subjects by lipid markers and comparison of the diagnostic performance of these markers with the clinical definition of metabolic syndrome 2009, thus proposing lifestyle and dietary measures to reduce complications.

Material and methods : It is about a retrospective descriptive study, relating to 236 consulting patients at the level of department of internal medicine CHU Tlemcen.

Results : At the end of our study, the mean age was 57.99 ± 9.85 years. We found 143 patients with metabolic syndrome according to the 2009 harmonized definition. Of these patients, 59 had a TG/HDL-c ratio ≥ 1.8 ($p < 10^{-4}$), with a mean of 1.89 ± 1.30 (Sensitivity = 41%, Specificity = 94%). 120 patients have a TyG index ≥ 4.5 ($p = 0.006$) with mean of 5.02 ± 0.31 (Sensitivity = 97%, Specificity = 12.5%). Thus, a CT/HDL-c ratio ≥ 3.5 in 98 patients ($p = 0.02$) with a mean of 4.60 ± 2.76 (Sensitivity = 69%, Specificity = 45%).

Conclusion : These two TG/HDL-c ratios and TyG index could be potential, easy and practical markers to identify insulin resistant subjects.

Key words : Metabolic syndrome, insulin resistance, lipid markers, TG/HDL-c ratio, TyG index, CT/HDL-c ratio.

ملخص

مقدمة: تعتبر مقاومة الأنسولين مشكلة صحية عامة، تتطلب الكشف المبكر والمتابعة المناسبة. لذا ركزنا في دراستنا على تحديد المؤشرات الدهنية بغية التعرف على الأشخاص المقاومين للأنسولين.

الهدف: تحديد الأشخاص المقاومين للأنسولين بواسطة المؤشرات الدهنية ومقارنة الأداء التشخيصي لهذه المؤشرات مع التعريف لمتلازمة التمثيل الغذائي لعام 2009، وبالتالي اقتراح نمط الحياة والتدابير الغذائية للحد من المضاعفات.

المواد والأساليب: أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي، تتعلق بـ 236 مريضاً استشارياً على مستوى قسم الطب الباطني بالمستشفى الجامعي تلمسان.

النتائج: في نهاية دراستنا، كان متوسط العمر 57.99 ± 9.85 سنة. وجدنا 143 مريضاً يعانون من متلازمة التمثيل الغذائي، وفقاً للتعريف المنسق لعام 2009. من هؤلاء المرضى، 59 كان لديهم نسبة الدهون الثلاثية/ الكوليسترول منخفض الكثافة أكبر من أو يساوي 1,8، بمتوسط يساوي 1.30 ± 1.89 (الحساسية = 41%)، خصوصية = 94%). 120 مريض لديهم مؤشر الدهون الثلاثية- نسبة السكر في الدم أكبر من أو يساوي 4,5، بمتوسط 5.02 ± 0.31 (حساسية = 97%)، خصوصية = 12.5%). أيضاً 98 مريضاً لديهم نسبة الكوليسترول الكامل/ الكوليسترول منخفض الكثافة أكبر من أو يساوي 3,5 بمتوسط 4.60 ± 2.76 (الحساسية = 69%)، الخصوصية = 45%).

الخلاصة: يمكن أن تكون هاتان النسبتان نسبة الدهون الثلاثية/ الكوليسترول منخفض الكثافة ومؤشر الدهون الثلاثية- نسبة السكر في الدم مؤشرات محتملة وسهلة وعملية لتحديد الأشخاص المقاومين للأنسولين.

الكلمات المفتاحية: متلازمة التمثيل الغذائي، مقاومة الأنسولين، مؤشرات الدهون، نسبة الدهون الثلاثية/ الكوليسترول منخفض الكثافة، مؤشر الدهون الثلاثية- نسبة السكر في الدم، نسبة الكوليسترول الكامل/ الكوليسترول منخفض الكثافة.