

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



**UNIVERSITE DJILLALI LIABES**  
**FACULTE DES SCIENCES DE**  
**LA NATURE ET DE LA VIE**  
**SIDI BEL ABBES**  
**THESE**  
**DE DOCTORAT**

*Présentée par*

**Mr Mourad ZOGHLAMI**

*Spécialité :* **Biologie**

*Option :* **Alimentation et nutrition humaine/ Sante**

*Intitulé*

**Etude des déterminants nutritionnels, biochimiques,  
anthropométriques des complications  
cardiovasculaires chez des diabétiques de type 2  
Approche épidémio-nutritionnelle**

*Soutenue le :*.....

*Devant le jury composé de :*

*Président : Pr Benali Mohamed*

« Professeur » Université de Sidi Bel Abbés

*Examineurs :*

*Dr Benarba Bachir*

« MCA » Université de Mascara

*Dr Hariri Ahmed*

« MCA » Université de Mascara

*Directrice de thèse :*

*Dr Bereksi Reguig Karima*

« MCA » Université de Sidi Bel Abbés

## *Remerciements*

*Je* remercie du plus profond de mon cœur ma directrice de thèse Docteur Karima Bereksi Reguig pour son soutien, sa disponibilité, ses encouragements et ses conseils précieux tout au long de ce parcours, je lui exprime toute ma gratitude.

*Je* tiens également à remercier le Professeur Mohamed Benali d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse, je lui exprime mon respect le plus profond.

*Je* désire aussi remercier le Docteur Bachir Benarba ainsi que le Docteur Ahmed Hariri d'avoir accepté de juger cette thèse.

*Je* tiens aussi à remercier Monsieur le Doyen de la faculté des sciences de la nature et de la vie de Sidi Bel Abbas, le Professeur Mohamed Benyahia pour son aimable soutien et l'accueil chaleureux qu'il m'a réservé.

*J'*adresse également mes remerciements à Dr Gourchel, Dr Mhalhel, Dr Tobel, Dr Brahmi et tout le personnel de la maison du diabétique de Mascara.

*J'*aimerais également remercier Dr Benyamina et Dr Bouanani pour leur précieuse aide tout au long de mon travail au niveau des services de médecine interne et de cardiologie de l'hôpital Yassad Khaled de Mascara.

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail ;*

*A Ma Mère et Mon Père*

*A Ma Grand-Mère*

*A Mes Frères Sofiane et Mohamed Lamine*

*A Ma Sœur et son Mari Abdel Hamid et Son Fils Abdel Rahmen*

*A Toute ma famille*

*A Tous mes amis*

## RESUME

L'objectif de ce travail est mettre en évidence les déterminants des complications cardiovasculaires chez des diabétiques de type 2 par une étude épidémiologiques et une enquête nutritionnelle réalisées auprès d'une population de deux cent treize (213) sujets diabétiques type II présentant des complications cardiovasculaires, 120 femmes, 93 hommes comparés à Soixante-dix (70) témoins diabétiques type II indemne de toute complication cardiovasculaire (45 femmes et 25 hommes) dans la commune de Mascara. On a constaté une prédominance féminine, l'ancienneté du diabète  $7,57 \pm 4,30$  ans. (42,3%) des sujets ont des antécédents familiaux de diabète, 19,7% de dyslipidémie et 24,5% de maladies cardiovasculaires. (44,60%) sont en surpoids, 38,40% présentent une obésité modérée, 13,93% sont en obésité sévère, 3,07% présentent une obésité morbide et 98,24% présentent une obésité abdominale. (86,45%) des sujets présentent une obésité androïde et 13,55% présentent une obésité gynoïde. Nos sujets présentent HTA 97,7%, IDM 9,9%, AVC 14,6%, rétinopathie 11,3%, néphropathie 22,5%. Nos résultats révèlent une relation rapport TT/TH et IMC avec les complications CV, une dépendance significative ( $p = 0,033$ ) a été mise en évidence entre la néphropathie diabétique et LDLc, une relation significative existe entre le HDLc et la néphropathie diabétique ( $p = 0,000$ ), l'HTA ( $p = 0,000$ ), l'IDM ( $p = 0,000$ ) et l'AVC ( $p = 0,006$ ), une relation significative entre les TG et la néphropathie ( $p = 0,013$ ), rétinopathie diabétique ( $p = 0,000$ ), HTA ( $p = 0,000$ ) et l'IDM ( $p = 0,000$ ) a été révélée, en plus une dépendance significative de la néphropathie à la micro albuminurie ( $p = 0,001$ ), la créatinine ( $p = 0,000$ ) et à la clairance ( $p = 0,000$ ). Les résultats indiquent une relation de dépendance significative entre la CRP est l'IDM ( $p = 0,001$ ), ainsi que l'AVC ( $p = 0,001$ ).

L'AET était  $2647,66 \pm 238,06$  kcal. Le petit déjeuner représente 14%, le déjeuner 26%, le goûter 19%, et le dîner 41% de l'apport énergétique total des sujets. Nos résultats ont mis en évidence une relation entre la néphropathie diabétique et la consommation d'acide arachidonique et l'acide linoléique. La rétinopathie diabétique présente une relation avec la consommation des vitamines du groupe B, la Vit D, Vit E et Vit C, ainsi qu'avec les minéraux : Na, Mg, Mn et F. On constate une corrélation négative non significative de l'IMC et du TT avec la consommation des acides gras saturés et une corrélation négative significative entre le rapport TT/TH et la consommation des acides gras saturés. Notre population d'étude présente une consommation insuffisante en zinc, sélénium, vit C et vit E. (37,50%) pratiquent une activité physique « marche 30mn », 47% sédentaires, 16,9% des hommes sont des fumeurs.

***En conclusion, l'HbA1c représente le paramètre idéal pour assurer un bon équilibre glycémique. Le taux du LDLc et des TG, le taux de la CRP ainsi que le taux de la microalbuminurie constituent des marqueurs biochimiques avérés des complications cardiovasculaires. L'obésité androïde et une consommation alimentaire riche en AGS et sucres simple « Fructose » et faible en vitamines et éléments antioxydants sont des déterminants importants dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le diabétique type 2.***

**Mots clés :** -Diabète de type II- insulino-résistance-macroangiopathies-microangiopathies, obésité abdominale-dyslipidémie-régime méditerranéen-obésité androïde

## ABSTRACT

The aim of this work is to identify the determinants of cardiovascular complications in type 2 diabetes by an epidemiological study and a nutrition survey conducted with a population of two hundred and thirteen (213) subjects with type II diabetes with cardiovascular complications, 120 women, 93 men compared to seventy (70) type II diabetes control group without cardiovascular complications (45 women and 25 men) in Mascara city. A female dominance was detected, the age of diabetes was  $7.57 \pm 4.30$  years. (42.3%) of subjects had a family history of diabetes, dyslipidemia 19.7% and 24.5% of cardiovascular disease. (44.60%) are overweight, 38.40% with moderate obesity, 13.93% are severely obese, 3.07% have a morbid obesity, 98.24% have abdominale obesity. (86, 45%) of subjects have an android obesity and 13.55% have a gynoid obesity. Our results show that 97.7% of subjects have a high blood pressure, 9.9% myocardium infarction, cerebrovascular accident 14.6%, 11.3% retinopathy, nephropathy 22.5%. The results demonstrate a relationship between waist / hips ratio, BMI and CV complications, a significant dependence ( $p = 0.033$ ) was found between diabetic nephropathy and LDLc, a significant relationship exists between HDLc and diabetic nephropathy ( $p = 0.000$ ), hypertension ( $p = 0.000$ ), the MI ( $p = 0.000$ ) and CVA ( $p = 0.006$ ), a significant relationship between TG and nephropathy ( $p = 0.013$ ), diabetic retinopathy ( $p = 0,000$ ), VAH ( $p = 0.000$ ) and MI ( $p = 0.000$ ) was revealed, in addition to a significant dependence between nephropathy and micro albuminuria ( $p = 0.001$ ), creatinine ( $p = 0.000$ ), clearance ( $p = 0.000$ ). The results show a significant dependency between the CRP and the MI ( $p = 0.001$ ), and CVA ( $p = 0.001$ ). TEI was  $2647.66 \pm 238.06$  kcal. Breakfast 14%, lunch 26%, snack 19%, and dinner 41% of the total energy intake of the subjects. Our results have shown a relationship between diabetic nephropathy and consumption of arachidonic acid and linoleic acid. Diabetic retinopathy has a relation with the consumption of the B group vitamins, D vit, E vit, C vit, as well as minerals: Na, Mg, Mn and F. There was a no-significant negative correlation between BMI and waist circumference and the consumption of saturated fatty acids and a significant negative correlation between the waist/hips ratio and the consumption of saturated fatty acids. The population of study has an insufficient intake of zinc, selenium, C and E vit. (37.50%) practice a physical activity as "walking 30 min", 47% are sedentary, 16.9% of men are smokers.

***Finally, HbA1c is the perfect setting to ensure good glycemic control. LDLc and the level of TG, the level of the CRP and the level of the microalbiminurie are a proved biochemical markers of cardiovascular complications. The android obesity and rich food consumption in SFA and simple sugars "Fructose" and low in vitamins and antioxidants elements are important determinants in assessing cardiovascular risk in type 2 diabetics.***

**Keywords:-**Type II diabetes-insulinresistance-macroangiopathies-microangiopathies-abdominal obesity, dyslipidemia- Mediterranean diet- android obesity

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو التعرف على محددات مضاعفات القلب والأوعية الدموية عند مرض السكري من النوع 2 من خلال دراسة وبائية ومسح غذائي التي أجريت على (213) شخصا مصاب بداء السكري من النوع الثاني يعانون من مضاعفات في القلب والأوعية، 120 امرأة و 93 رجلا مقابل سبعين (70) شهود مصابين بداء السكري فقط، (45 امرأة و 25 رجلا) في مدينة معسكر. أغلبيتهم نساء، أقدمية داء السكري تتراوح بين  $7.57 \pm 4.30$  سنة. (42.3%) منهم لديهم سوابق عائلية لمرض السكري، دسليبيديما 19.7% و 24.5% من أمراض القلب والأوعية الدموية. (44.60%) يعانون من زيادة الوزن، 38.40% يعانون من السمنة المعتدلة، 13.93% يعانون من السمنة المفرطة بشدة، 3.07% لديهم البدانة المفرطة و 98.24% يعانون من السمنة في منطقة البطن. (86.45%) منهم لديهم السمنة من البطن و فوقه و 13.55% لديهم السمنة. المواضيع لدينا ارتفاع ضغط الدم 97.7%، 9.9% القلب، السكتة الدماغية 14.6%، 11.3% اعتلال الشبكية، اعتلال مضاعفات الكلية 22.5%. نتائجا تكشف عن علاقة نسبة دورة القامة على دورة الورك مع المضاعفات القلبية و النسبة ( $p = 0.033$ ) وعلاقة بين اعتلال الكلية السكري و LDL، وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين كولسترول HDL و اعتلال الكلية السكري ( $P = 0.000$ ) وارتفاع ضغط الدم ( $P = 0.000$ )، و اعتلال القلب ( $P = 0.000$ ) و السكتة الدماغية ( $P = 0.006$ )، وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين TG و اعتلال الكلية ( $P = 0.013$ )، و اعتلال الشبكية السكري تضخم البطين ( $P = 0.000$ ) و اعتلال القلب ( $P = 0.000$ )، بالإضافة إلى اعتلال الكلية الاعتماد الكبير بيلة الدقيقة ( $P = 0.001$ )، الكرياتينين ( $P = 0.000$ ) و ( $P = 0.000$ ). أظهرت النتائج تبعية كبيرة بين CRP و اعتلال القلب ( $P = 0.001$ )، و السكتة الدماغية ( $P = 0.001$ ). كان الاستهلاك الطاقوي الكامل  $2647.66 \pm 238.06$  كيلوحريرة. فطور الصباح 14%، 26% الغداء، والعصرونية 19%، والعشاء 41% من استهلاك الطاقة الكلي. وقد أظهرت نتائجا وجود علاقة بين نسبة دورة القامة على دورة الورك و اعتلال الكلية السكري و استهلاك حمض الأراكيدونيك و حمض اللينولييك. اعتلال الشبكية السكري له علاقة مع استهلاك مجموعة فيتامينات B، فيتامين D، فيتامين E، فيتامين C، فضلا عن المعادن: الصوديوم، المغنيسيوم، المنغنيز والفليور. كان هناك ارتباط سلبي غير كبير بين نسبة الوزن و القامة و دورة القامة و استهلاك الأحماض الدهنية المشبعة و وجود علاقة سلبية ذات دلالة إحصائية بين استهلاك الأحماض الدهنية المشبعة. دراستنا تبين أن لديهم كمية مستهلكة كافية من الزنك، السيلينيوم، فيتامين C و E (37.50%) يزاولون نشاطا بدنيا ضعيف "30 دقيقة سيرا على الأقدام"، 47% لا يزاولون نشاطا بدنيا و هم في حالة خمول جسدي، 16.9% من الرجال هم من المدخنين.

أخيرا، نسبة **HbA1c** هو المحدد الأمثل لضمان مراقبة جيدة لنسبة السكر في الدم، معدل **LDLc** و **TG**، ومعدل **CRP** تشكل علامات حيوية مؤكدة لمضاعفات القلب والأوعية الدموية، الميكروالبيمينيريا، السمنة فوق البطن و استهلاك غذائي غني بأحماض دسمة مشبعة و السكريات البسيطة "الفركتوز" ونقص في فيتامينات و عناصر مضادات الأكسدة هي محددات هامة في تقييم مخاطر القلب والأوعية الدموية في مرض السكري نوع 2.

كلمات البحث: سكري النوع الثاني، مقاومة الأنسولين-اعتلال الأوعية الدموية الكبيرة-اعتلال الأوعية الدموية الصغيرة-سمنة البطن- دسليبيديما-حمية البحر الأبيض المتوسط-سمنة ما فوق البطن

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01.</b> Différence entre le diabète type 1 et type 2.....	<b>5</b>
<b>Tableau 02.</b> Critères diagnostiques du diabète type 2.....	<b>8</b>
<b>Tableau 03.</b> Risque accru pour un diabète (Pré-diabète).....	<b>8</b>
<b>Tableau 04.</b> Comparaison des moyennes de l'ancienneté du diabète chez les sujets et les témoins...	<b>72</b>
<b>Tableau 05.</b> Variations du poids chez les sujets et les témoins.....	<b>73</b>
<b>Tableau 06.</b> Caractéristiques de l'IMC des sujets par rapport au sexe selon les critères de l'OMS.....	<b>73</b>
<b>Tableau 07.</b> Variations de l'IMC chez les sujets et les témoins.....	<b>74</b>
<b>Tableau 08 :</b> Variations du Tour de Taille chez les sujets et les témoins selon les critères de l'IDF....	<b>76</b>
<b>Tableau 09 :</b> Variations du Tour de hanche chez les sujets et les témoins.....	<b>77</b>
<b>Tableau 10 :</b> Variations du rapport TT/TH chez les sujets et les témoins.....	<b>77</b>
<b>Tableau 11 :</b> Types d'insuline utilisée dans le traitement des sujets.....	<b>84</b>
<b>Tableau 12 :</b> Caractéristiques socio-économiques des populations étudiées.....	<b>85</b>
<b>Tableau 13 :</b> Taux de glycémie et HbA1c des sujets.....	<b>86</b>
<b>Tableau 14 :</b> Taux du Chol <sub>T</sub> , HDLc, LDLc et TG des sujets.....	<b>86</b>
<b>Tableau 15 :</b> Taux de l'urée, créatinine, clairance et microalbiminurie des sujets.....	<b>86</b>
<b>Tableau 16 :</b> Taux de la CRP des sujets.....	<b>87</b>
<b>Tableau 17 :</b> Répartition de la ration alimentaire à travers les principaux repas de la journée selon les critères de Tremoliere.....	<b>92</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Prévalence du diabète chez les adultes dans le monde .....	<b>13</b>
<b>Figure 2</b> : Prévalence du diabète chez les adultes en Afrique.....	<b>14</b>
<b>Figure 3</b> : Caractéristiques physiopathologiques du diabète de type 2.....	<b>24</b>
<b>Figure 4</b> : Mécanisme de l'insulino-résistance.....	<b>25</b>
<b>Figure 5</b> : Infarctus du myocarde.....	<b>41</b>
<b>Figure 6</b> : Fond d'œil montrant la répartition de points de coagulation.....	<b>42</b>
<b>Figure 7</b> : Glomérulosclérose nodulaire diabétique de Kimmelstiel et Wilson.....	<b>43</b>
<b>Figure 8</b> : Cycle de Krebs, réaction anaplérotique et cataplérotique.....	<b>47</b>
<b>Figure 9</b> : Principales fonctions exercées par les acides gras dans l'organisme.....	<b>54</b>
<b>Figure 10</b> : Effets des acides gras polyinsaturés (AGPI) sur la transcription des gènes du métabolisme lipidique au niveau des hépatocytes et de l'adipocyte.....	<b>55</b>
<b>Figure 11</b> : Conséquences d'un apport alimentaire oméga6/oméga3 déséquilibré sur la biosynthèse des AGPI a longue chaîne.....	<b>56</b>
<b>Figure 12</b> : La pyramide alimentaire méditerranéenne.....	<b>58</b>
<b>Figure 13</b> : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	<b>70</b>
<b>Figure 14</b> : Age du diabète.....	<b>71</b>
<b>Figure 15</b> : Age du diabète selon le sexe des sujets.....	<b>71</b>
<b>Figure 16</b> : Corpulence des sujets selon la tranche d'âge .....	<b>75</b>
<b>Figure 17</b> : Corpulence des sujets selon le sexe .....	<b>75</b>
<b>Figure 18</b> : Prévalence de l'HTA par rapport au sexe.....	<b>78</b>
<b>Figure 19</b> : Prévalence de l'IDM par rapport au sexe.....	<b>79</b>

<b>Figure 20</b> : Prévalence de l'AVC par rapport au sexe.....	<b>80</b>
<b>Figure 21</b> : Prévalence de la rétinopathie diabétique par rapport au sexe .....	<b>80</b>
<b>Figure 22</b> : Prévalence de la néphropathie diabétique par rapport au sexe .....	<b>81</b>
<b>Figure 23</b> : Prévalence de la dyslipidémie par rapport au sexe .....	<b>82</b>
<b>Figure 24</b> : Caractéristiques de l'activité physique des sujets selon le sexe.....	<b>83</b>
<b>Figure 25</b> : Corrélacion entre le taux de glycémie à jeun et l'IMC.....	<b>87</b>
<b>Figure 26</b> : Corrélacion entre le taux d'HbA1c et l'IMC.....	<b>88</b>
<b>Figure 28</b> : Corrélacion entre le taux du LDLc et l'IMC.....	<b>88</b>
<b>Figure 29</b> : Corrélacion entre le taux des TG et l'IMC.....	<b>89</b>
<b>Figure 30</b> : Quantité moyenne des différents sucres consommés par les sujets.....	<b>93</b>
<b>Figure 31</b> : Quantité moyenne des différents types d'acides gras consommés par les sujets.....	<b>94</b>
<b>Figure 32</b> : Quantité moyenne des acides gras essentiels consommés par les sujets.....	<b>94</b>
<b>Figure 33</b> : Quantité moyenne des dérivés d'acides gras essentiels consommés par les sujets.....	<b>95</b>
<b>Figure 34</b> : Quantité moyenne des acides gras saturés consommés par les sujets.....	<b>95</b>
<b>Figure 35</b> : Acides aminés consommés par les sujets.....	<b>96</b>
<b>Figure 36</b> : Acides aminés essentiels consommés par les sujets.....	<b>96</b>
<b>Figure 37</b> : Quantité moyenne des vitamines consommées par les sujets.....	<b>97</b>
<b>Figure 38</b> : Quantité moyenne des minéraux consommés par les sujets.....	<b>98</b>
<b>Figure 39</b> : Corrélacion entre la consommation des acides gras saturés et l'IMC.....	<b>99</b>
<b>Figure 40</b> : Corrélacion entre la consommation des acides gras saturés et le tour de taille.....	<b>100</b>
<b>Figure 41</b> : Corrélacion entre la consommation des acides gras saturés et le rapport TT/TH.....	<b>100</b>

## Liste des abréviations

<b>ACCORD</b>	: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>ADVANCE</b>	: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
<b>AG</b>	: Acide gras
<b>AGL</b>	: Acide gras libre
<b>AGMI</b>	: Acide gras monoinsature
<b>AGS</b>	: Acide gras saturé
<b>aMED</b>	: Alternate Mediterranean diet
<b>AMOPREC</b>	: Association des médecins de l'Oranie pour la prévention cardiovasculaire
<b>AMPK</b>	: AMP-activated protein kinase
<b>ANAES</b>	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
<b>AND</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>Apo</b>	: Apolipoprotéine
<b>ApoB</b>	: Apolipoprotéine B
<b>APOC III</b>	: Apolipoprotein C III
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messagé
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cerebral
<b>CETP</b>	: Cholesterol ester transfer protein
<b>Chol<sub>T</sub></b>	: Cholesterol total
<b>CHU</b>	: Centre hospitalo-universitaire
<b>CM</b>	: Chylomicrons
<b>CRP</b>	: C- Réactive protein
<b>DAG</b>	: Diacylglycérol
<b>DASH</b>	: Dietary approach to stop hypertension
<b>DCCT</b>	: The Diabetes Control and Complications Trial
<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>EAL</b>	: Exploration d'une anomalie lipidique
<b>ECDCDM</b>	: The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.

<b>ENTRED</b>	: Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
<b>GLUT</b>	: Glucose transporter
<b>HbA1c</b>	: Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	: High density lipoprotein
<b>HGPO</b>	: hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>HPS</b>	: Heart Protection Study
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>ICAM-1</b>	: Intercellular adhesion molecule-1
<b>IDF</b>	: International diabetes federation
<b>IDM</b>	: Infarctus de myocarde
<b>IFG</b>	: Impaired fasting glucose
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>INSP</b>	: institut national de sante publique
<b>IRS</b>	: Insulin Receptor Substrate
<b>IV</b>	: Intraveineuse
<b>LADA</b>	: Latent Autoimmune Diabetes in Adults
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>LDLox</b>	: Low density lipoprotein oxides
<b>LOX-1</b>	: Lectin-like oxidized LDL receptor-1
<b>Lp</b>	: Lipoprotéine
<b>MCP</b>	: Monocyte Chemoattractant Protein 1
<b>MCV</b>	: Maladie cardiovasculaire
<b>MDRD</b>	: Modification of diet in renal disease
<b>MIDD</b>	: Maternally Inherited Diabetes and Deafness
<b>MODY</b>	: Maturity-onset <b>diabetes</b> of the young
<b>MRFIT</b>	: Multiple risk factor intervention trial
<b>NCEP</b>	: National Cholesterol Education Program
<b>NCEP, ATP</b>	: The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
<b>NGSP-DCCT</b>	: National Glyco-hemoglobin Standardisation Programme Diabètes Control and Complications Trial
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la sante
<b>PI3K</b>	: phosphatidylinositol-3 kinase
<b>PKC</b>	: Protéine kinase C
<b>PNNS</b>	: Plan national nutrition santé

<b>PREDIMED</b>	: Prevencion con Dieta Mediterranea
<b>PROCAM</b>	: Prospective cardiovascular Munster study
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>TAHINA</b>	: Epidemiological Transition and Health Impact In North Africa.
<b>TG</b>	: Triglycerides
<b>TH</b>	: Tour de hanche
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor necrosis factor-alpha
<b>TNT</b>	: Treating to new target
<b>TT</b>	: Tour de taille
<b>UKPDS</b>	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>USDA</b>	: United States department of agricultur
<b>VADT</b>	: Veterans Administration Diabetes Trial
<b>VCAM-I</b>	: Vascular cell adhesion molecule-1
<b>VLDL</b>	: Very low density lipoprotein

# TABLE DES MATIERES

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
---------------------------	----------

## BIBLIOGRAPHIE

<b>I. Le diabète sucré.....</b>	<b>3</b>
---------------------------------	----------

<b>I.1.Histoire du diabète.....</b>	<b>3</b>
-------------------------------------	----------

<b>I.2.Définition.....</b>	<b>4</b>
----------------------------	----------

<b>I.3.Diabete de type 2.....</b>	<b>6</b>
-----------------------------------	----------

<b>I.3.1. Causes et critères diagnostiques du diabète de type 2 .....</b>	<b>6</b>
---	----------

<b>I.3.1.1. Etiologie du diabète de type 2.....</b>	<b>6</b>
---	----------

<b>I.3.1.2. Symptomatologie.....</b>	<b>7</b>
--------------------------------------	----------

<b>I.3.1.3. Diagnostic du diabète de type 2.....</b>	<b>7</b>
--	----------

<b>I.3.2.Impact du diabète de type 2 sur le métabolisme lipidique.....</b>	<b>8</b>
--	----------

<b>I.3.2.1. Diabète de type 2 et résistance cellulaire à l'insuline.....</b>	<b>8</b>
--	----------

<b>I.3.2.2. Diabète de type 2 et intolérance au glucose.....</b>	<b>10</b>
--	-----------

<b>I.4. Facteurs de risque du diabète de type 2.....</b>	<b>10</b>
--	-----------

<b>I.5. Impact du diabète sur les caractéristiques structurales et fonctionnelles des vaisseaux sanguins.....</b>	<b>10</b>
---	-----------

<b>II. Epidémiologie et Traitement du diabète de type 2.....</b>	<b>12</b>
--	-----------

<b>II.1. Prévalence du diabète de type 2 dans le monde.....</b>	<b>12</b>
---	-----------

<b>II.2. Prévalence du diabète de type 2 en Algérie.....</b>	<b>15</b>
--	-----------

<b>II.2. Prise en charge du diabète de type 2.....</b>	<b>15</b>
--	-----------

<b>II.2.1.Traitement hygiéno-diététique.....</b>	<b>15</b>
--	-----------

<b>II.2.2.Traitement médicamenteux.....</b>	<b>17</b>
---	-----------

<b>II.2.2.1. Les insulinosensibilisants.....</b>	<b>17</b>
--	-----------

<b>II.2.2.2. Les insulinosécréteurs.....</b>	<b>18</b>
--	-----------

<b>III. Physiopathologie du diabète de type 2.....</b>	<b>23</b>
<b>III.1. Anomalies de l'insulino-résistance.....</b>	<b>23</b>
<b>III.1.1. Résistance à l'insuline.....</b>	<b>23</b>
<b>III.2. Les formes du diabète de type 2.....</b>	<b>26</b>
<b>III.2.1. Forme monogénique.....</b>	<b>26</b>
<b>III.2.2. Forme polygénique .....</b>	<b>26</b>
<b>III.3. Etapes évolutives du diabète de type 2.....</b>	<b>27</b>
<b>III.3.1. Insulino-résistance initiale compensée .....</b>	<b>27</b>
<b>III.3.2. Hyperglycémie secondaire.....</b>	<b>27</b>
<b>III.3.3. Stade de diabète insulino-requérant.....</b>	<b>28</b>
<b>III.4. Mécanismes de la toxicité du glucose.....</b>	<b>28</b>
<b>III. 4.1. Auto-oxydation du glucose.....</b>	<b>29</b>
<b>III. 4.2. Glycation et produits avancés de glycation.....</b>	<b>29</b>
<b>IV. Diabète de type 2 et complications cardiovasculaires.....</b>	<b>31</b>
<b>IV.1. Perturbations métaboliques du diabète de type 2 influençant l'apparition des complications cardiovasculaires.....</b>	<b>31</b>
<b>IV.1.1. Résistance à l'insuline.....</b>	<b>31</b>
<b>IV.1.2. Dysfonctionnement du métabolisme lipidique.....</b>	<b>32</b>
<b>IV.1.2.1. Taille des LDL.....</b>	<b>34</b>
<b>IV.1.2.2.Oxydation des LDL .....</b>	<b>35</b>
<b>IV.2. Inflammation systémique.....</b>	<b>36</b>
<b>IV.3. Rôle de la Leptine.....</b>	<b>38</b>
<b>IV.4. Rôle de l'adiponectine.....</b>	<b>39</b>
<b>IV.5.Complications cardiovasculaires du diabète de type 2.....</b>	<b>40</b>
<b>IV.5.1. Les macroangiopathies.....</b>	<b>40</b>
<b>IV.5.2. Les microangiopathies.....</b>	<b>42</b>
<b>V. Nutrition et pathologies cardiovasculaires.....</b>	<b>44</b>
<b>V.1.Profils alimentaires et maladies cardiovasculaires.....</b>	<b>44</b>
<b>V.2. Profils alimentaires et diabète de type 2.....</b>	<b>45</b>
<b>V.3. Profils alimentaires et profils de métabolites.....</b>	<b>45</b>
<b>V.3.1. Impact de l'alimentation sur les profils des métabolites.....</b>	<b>46</b>
<b>V.3.2. Profils de métabolites et risque de maladies cardiovasculaires.....</b>	<b>48</b>

<b>V.4. Influence de la consommation des acides gras sur la glycémie.....</b>	<b>49</b>
<b>V.5. Facteurs de risques de maladies cardiovasculaires liés aux apports lipidiques.....</b>	<b>51</b>
<b>V.5.1. Influence des AGS alimentaires sur le risque de maladies cardiovasculaires.....</b>	<b>51</b>
<b>V.5.1.1. Impact des AGS sur la lipémie.....</b>	<b>51</b>
<b>V.5.1.2. Effet de la nature de l'AGS.....</b>	<b>52</b>
<b>V.5.2. Rôles physiologiques exercés par les AGPI.....</b>	<b>53</b>
<b>V.5.2.1. Impact physiologique et cellulaire des AGPI.....</b>	<b>53</b>
<b>V.6. Régime alimentaire méditerranéen.....</b>	<b>57</b>
<b>V.6.1. Effets du mode alimentaire méditerranéen sur la santé cardiovasculaire.....</b>	<b>59</b>

## **Populations & Méthodes**

<b>I. Population cible et critères d'inclusion.....</b>	<b>60</b>
<b>I.1. Conditions de recrutement.....</b>	<b>60</b>
<b>I.2. Population témoin .....</b>	<b>60</b>
<b>II. Type d'étude.....</b>	<b>61</b>
<b>III. Considérations éthiques et déontologiques.....</b>	<b>61</b>
<b>IV. Déroulement et données du questionnaire .....</b>	<b>61</b>
<b>IV.1. Préparation psychologique des patients.....</b>	<b>61</b>
<b>IV.2. Déroulement du questionnaire.....</b>	<b>61</b>
<b>IV.3. Mesure de la pression artérielle.....</b>	<b>63</b>
<b>IV.4. Etude anthropométrique.....</b>	<b>63</b>
<b>IV.5. paramètres biochimiques.....</b>	<b>63</b>
<b>IV.5.1. Bilan glycémique.....</b>	<b>64</b>
<b>IV.5.2. Bilan lipidique.....</b>	<b>64</b>
<b>IV.5.3. Protéine C-réactive (CRP) .....</b>	<b>66</b>
<b>IV.5.4. Bilan de la fonction rénale.....</b>	<b>66</b>
<b>V. Enquête alimentaire.....</b>	<b>68</b>
<b>V.1. Analyse des données de l'enquête alimentaire.....</b>	<b>68</b>
<b>VI. Analyse statistique.....</b>	<b>68</b>

# Résultats

<b>I. Enquête épidémiologique</b> .....	70
<b>I.1. Caractéristiques générales de la population</b> .....	70
<b>I.1.1. Répartition des patients selon l'âge et le sexe</b> .....	70
<b>I.1.2. Ancienneté du diabète</b> .....	71
<b>I.2. Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée</b> .....	73
<b>I.2.1. Poids</b> .....	73
<b>I.2.2. IMC</b> .....	73
<b>I.2.3. Tour de taille</b> .....	76
<b>I.2.4. Tour de hanche</b> .....	77
<b>I.2.5. Rapport Tour de taille/ tour de hanche</b> .....	77
<b>I.3. Prévalence des pathologies cardiovasculaires</b> .....	78
<b>I.3.1. Prévalence de l'HTA</b> .....	78
<b>I.3.2. Macroangiopathies diabétiques</b> .....	79
<b>I.3.2.1. Prévalence de l'IDM</b> .....	79
<b>I.3.2.2. Prévalence de l'AVC</b> .....	79
<b>I.3.3. Microangiopathies diabétiques</b> .....	80
<b>I.3.3.1. Prévalence de la rétinopathie diabétique</b> .....	80
<b>I.3.3.2. Prévalence de la néphropathie diabétique</b> .....	81
<b>I.4. Prévalence des pathologies connexes</b> .....	81
<b>I.4.1. Prévalence de la dyslipidémie</b> .....	81
<b>I.4.2. Prévalence de l'HVG</b> .....	82
<b>I.4.3. Prévalence des maladies rhumatismales</b> .....	82
<b>I.4.4. Prévalence des troubles gynécologiques</b> .....	82
<b>I.5. Activité physique</b> .....	83
<b>I.6. Tabagisme</b> .....	83
<b>I.7. Alcoolisme</b> .....	83
<b>I.8. Antécédents familiaux</b> .....	84
<b>I.9. Traitement médicamenteux</b> .....	84
<b>II. Données de l'enquête socio-économique</b> .....	84
<b>III. Paramètres biochimiques</b> .....	86
<b>III.1. Bilan glycémique</b> .....	86
<b>III.2. Bilan lipidique</b> .....	86
<b>III.3. Bilan de la fonction rénale</b> .....	86
<b>III.4. Protéine C- Réactive</b> .....	87

<b>III.5.</b> Etude de la corrélation entre les paramètres biochimiques et les données anthropométriques.....	<b>87</b>
<b>III.5.1.</b> Glycémie et IMC.....	<b>87</b>
<b>III.5.2.</b> HbA1c et IMC.....	<b>88</b>
<b>III.5.3.</b> HDLc et IMC.....	<b>88</b>
<b>III.6.</b> Relation paramètres biochimiques et pathologies cardiovasculaires.....	<b>90</b>
<b>III.6.1.</b> Relation taux de glycémie à jeun et pathologies cardiovasculaires.....	<b>90</b>
<b>III.6.2.</b> Relation taux d'HbA1c et pathologies cardiovasculaires.....	<b>90</b>
<b>III.6.3.</b> Relation taux de LDLc et pathologies cardiovasculaires.....	<b>90</b>
<b>III.6.4.</b> Relation taux de HDLc et pathologies cardiovasculaires.....	<b>91</b>
<b>III.6.5.</b> Relation taux des TG et pathologies cardiovasculaires.....	<b>91</b>
<b>III.6.6.</b> Relation taux de la microalbuminurie, créatinine, clairance, urée et pathologies cardiovasculaires.....	<b>91</b>
<b>III.6.7.</b> Relation CRP pathologies cardiovasculaires chez la population cible.....	<b>91</b>
<b>IV. Evaluation de la consommation alimentaire.....</b>	<b>92</b>
<b>IV.1.</b> Apport énergétique total de la ration.....	<b>92</b>
<b>IV.2.</b> Répartition de la ration alimentaire selon les différents repas de la journée.....	<b>92</b>
<b>IV.3.</b> Evaluation de l'apport qualitatif de la ration alimentaire.....	<b>93</b>
<b>IV.3.1.</b> Estimation de l'apport alimentaire en sucres.....	<b>93</b>
<b>IV.3.2.</b> Estimation de l'apport alimentaire en acides gras.....	<b>93</b>
<b>IV.3.3.</b> Estimation de l'apport alimentaire en acides aminés.....	<b>96</b>
<b>IV.3.4.</b> Estimation de l'apport alimentaire en vitamines.....	<b>97</b>
<b>IV.3.5.</b> Estimation de l'apport alimentaire en sels minéraux.....	<b>97</b>
<b>IV.3.6.</b> Estimation de l'apport alimentaire en fibres alimentaires, cholestérol et sélénium.....	<b>98</b>
<b>IV.4.</b> Relation entre la consommation des acides gras saturés et les données anthropométriques.....	<b>99</b>
<b>IV.4.1.</b> Acides gras saturés et IMC.....	<b>99</b>
<b>IV.4.2.</b> Acides gras saturés et tour de taille.....	<b>100</b>
<b>IV.4.3.</b> Acides gras saturés et rapport TT/TH.....	<b>100</b>
<b>IV.5.</b> Relation entre la consommation alimentaire et les pathologies cardiovasculaires chez la population cible.....	<b>101</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>102</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>114</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>118</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>146</b>

# *Introduction*

# INTRODUCTION

Les changements dans le comportement humain et le mode de vie au cours du siècle dernier ont entraîné une augmentation spectaculaire de l'incidence du diabète dans le monde entier. Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), en 2035, le diabète touchera 592 millions de personnes devenant ainsi l'une des principales causes d'invalidité et de décès dans le monde. Entre aujourd'hui et 2035, la prévalence de diabète passera de 8,3% à 10,1% de la population mondiale. Le diabète de type 2 (DT2) est la maladie métabolique chronique du 3<sup>ème</sup> millénaire, dans les 15 ans à venir environ 6 % de la population en sera atteinte (**Amani, 2012**). Le diabète de type 2 est causé par des facteurs environnementaux et comportementaux comme un mode de vie sédentaire, trop riche en nutrition et de l'obésité. La prévention du diabète et le contrôle de ses complications micro et macro vasculaires exigera une approche intégrée, internationale si nous voulons voir une réduction significative dans l'immense morbidité prématurées et la mortalité qu'elle provoque, (**Zimmet et al, 2001**).

Les maladies vasculaires et surtout coronariennes représentent la première cause de morbidité et mortalité chez le diabétique.

Dans le monde, plus de 5,1 millions de décès par an sont dus au diabète, soit 14 000 morts par jour et 1 mort toutes les 7 secondes (**ONU, 2013**).

L'abondance de la nourriture (dans certains pays), la présence des «fast-foods» et des «junk-foods», la publicité et le marketing entourant les produits alimentaires, le changement d'un mode de vie actif à un mode de vie sédentaire, la mécanisation de nombreuses tâches et la facilité des moyens de transports ne sont que les principaux facteurs environnementaux contribuant à l'explosion du nombre de cas d'obésité et de DM2 (**Ben Salem et al., 2011**). De plus, une hypothèse proposée en 1962 mais qui a récemment refait surface propose que nous sommes présentement victimes de notre évolution. En effet, l'humain a évolué afin de faire des réserves en période d'abondance afin de pouvoir survivre aux périodes de disettes. Or, dans les pays occidentaux, l'humain se retrouve en constante abondance, favorisant ainsi la progression de l'obésité et du DM2 (**Neel, 1962**).

En 2001 Malek et collaborateurs ont constaté une prévalence de 8,2% de diabétiques de type 2 dans la région de Sétif en Algérie.

Les travaux de Belhadj *et al.*, (2011), ont révélé l'atteinte des diabétiques de type 2 par différentes complications macro et micro vasculaires.

Les travaux de cette thèse ont pour but d'illustrer les déterminants biochimiques, anthropométriques et nutritionnels des complications cardiovasculaires chez une population de diabétiques de type 2, habitant la ville de Mascara située à l'ouest de l'Algérie à 359 Km de la capitale Alger. L'étude a été réalisée au niveau du service de médecine interne et service des pathologies cardiovasculaires de l'hôpital Yesaad Khaled et au sein de la maison du diabétique de la polyclinique Boukeroucha Abdellah Ali (ex : 400 logements).

Dans la première partie de la thèse, consacrée à une revue de la littérature, nous présentons l'histoire, définition, étiologie, symptômes et critères de diagnostic du diabète de type 2 ; Suivi des données épidémiologiques actuelles concernant la prévalence du diabète de type 2 dans le monde et en Algérie, ensuite on a détaillé la physiopathologie et les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 et en fin la nutrition et les pathologies cardiovasculaires. La deuxième partie présente le mode d'échantillonnage, les populations et la méthodologie adoptée dans la réalisation de cette thèse. La troisième partie rassemble les résultats de l'étude épidémiologique ainsi que l'enquête alimentaire. La quatrième partie présente la discussion de l'ensemble des résultats obtenus. Une conclusion générale vient achevée cette thèse en soulignant les principales constatations faite dans l'analyse des résultats et proposant des perspectives tant sur la prise en charge du patient diabétique type 2 et sur l'intérêt de continuer et d'approfondir les recherches dans cet axe.

# *Bibliographie*

# I. Le Diabète sucré

## I.1. Histoire du diabète

Les premières observations du diabète remontent à la plus haute antiquité. Hormis les médecins des Indes -Sucruta en est le plus célèbre- qui pressentirent la glycosurie, les anciens auteurs ne voyaient dans cette maladie qu'une émission d'urine considérable, accompagnée d'une soif insatiable, d'où le nom de diabète qu'ils donnèrent à l'affection.

Par son étymologie grecque, ce mot signifie "qui passe à travers", et le terme latin "diabètes", qui en dérive, veut dire "siphon". Les boissons passaient à travers le corps, sans retenue, comme à travers un tube. En 1674, Thomas Willis signala, pour la première fois, la saveur sucrée de l'urine des diabétiques. Dès lors, on pouvait distinguer le diabète sucré, ou "diabètes mellitus", et le diabète insipide, ou "diabètes insipidus".

La découverte du sucre dans les urines des diabétiques fut le résultat des travaux des auteurs anglais Pools et Dobson (1775), Cawley (1778), William Cullen. C'est ce dernier qui introduira le terme "diabète sucré". Un autre médecin anglais, John Rollo (1797), a insisté sur la nature métabolique de l'affection ; il a mis l'accent sur la nécessité du régime alimentaire. Son grand mérite est d'avoir signalé l'hyperglycémie du diabète sucré. Le médecin français, Apollinaire Bouchardat, dont les travaux s'échelonnent de 1830 à 1879, continua les théories de Rollo en les modifiant et en les adaptant aux découvertes plus récentes. En 1815, Chevreul avait identifié le sucre urinaire ou glucose.

En 1848, Claude Bernard inaugura la période moderne. Il a démontré la fonction glycogénique du foie, mais il a ignoré le rôle du pancréas. En 1870, il déterminait une glycosurie par piqûre du plancher du IV<sup>ème</sup> ventricule. Le diabète fut aussi identifié par ses complications, qui évoluent à bas bruit et peuvent être redoutables. Le syndrome clinique du coma diabétique fut décrit par Kussmaul en 1874. Le rôle du pancréas dans l'étiologie du diabète fut présumé par Bouchardat.

Oskar Minkowski et Joseph von Mering, en 1886, ont enlevé le pancréas d'un chien ; ils ont ainsi réalisé le diabète pancréatoprive, susceptible d'être corrigé par une greffe du pancréas extirpé. En 1921, Banting et Best isolèrent l'insuline, hormone sécrétée par le pancréas endocrine. Cette découverte fondamentale modifia entièrement le pronostic du diabète et de ses complications. ; Elle fut suivie de celle des sulfamides hypoglycémiantes et

des biguanides. Comme on le voit, l'histoire du diabète n'est pas toute simple, elle procède d'une succession de grandes périodes de l'histoire de la médecine, concernant la chimie, l'anatomie, la physiologie, la biologie. Les observations cliniques recueillies sur les malades et les expérimentations faites en laboratoire se recourent, et l'on peut suivre le cheminement de la pensée médicale jusqu'aux données actuelles, traitement et régime, qui n'ont pas encore atteint leur perfection (**Peumery, 1988**).

## I.2. Définition

Le diabète sucré (diabetes mellitus) est une maladie chronique définie précisément selon l'OMS par une glycémie à jeun (le matin) supérieure à 7mmol/L (soit 1,26g/L) sur 2 dosages consécutifs (il peut toutefois se définir aussi par une glycémie supérieure à 11mmol/L (soit 2g/L) quel que soit le moment de la journée. Il survient lorsque l'organisme ne fabrique plus assez d'insuline ou qu'il a des difficultés à l'utiliser (insulinorésistance).

Il peut provenir d'une incapacité, partielle ou totale, du pancréas à fabriquer l'insuline (type-1) et/ou d'une inaptitude des cellules des tissus périphériques à utiliser l'insuline pour absorber le glucose (type-2) (**OMS, 2010**).

Dans le diabète de type 1, qu'on appelait avant insulinodépendant, le pancréas est incapable de produire l'insuline indispensable à la vie. Cette forme apparaît le plus souvent chez l'adolescent, mais de plus en plus de cas sont diagnostiqués à l'âge adulte.

Le diabète de type 2, non insulinodépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Il est beaucoup plus fréquent et représente 90 % de l'ensemble des cas mondiaux. Il survient le plus souvent chez l'adulte, mais on l'observe de plus en plus chez les adolescents (**Richard et al., 2008**).

**Tableau 01 : Différence entre le diabète de type 1 et de type 2.**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Type 1</b>	<b>Type 2</b>
Age de début	le plus souvent < 30 ans	le plus souvent > 30 ans
Obésité associée	non	très fréquente
Tendance à l'acidocétose	oui	non
Taux d'insuline endogène plasmatique	extrêmement bas voire indétectable	variable : peut-être faible, normal ou élevé
Anticorps anti-îlots	oui	non
Pathologie des îlots de Langerhans	insulite, perte sélective de la plupart des cellules $\beta$	îlots plus petits, d'apparence normale
Prédisposition aux complications diabétiques	oui	oui
Hyperglycémie répondeur aux antihyperglycémiques oraux	non	oui, au départ chez la quasi-totalité des patients

## I.3. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente du diabète. Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques pouvant dominer à un degré variable (**Grimaldi, 2009**). Il peut évoluer sans symptôme pendant plusieurs années et générer des complications sans avoir été diagnostiqué. Son dépistage est recommandé en France chez les personnes âgées de 45 ans et plus présentant des facteurs de risque, en particulier un surpoids ou une obésité, (**Anaes, 2003**).

Il peut être traité par régime diététique seul, par médicament antidiabétique oral et/ou par injections d'insuline. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les adultes mais peut apparaître également dès l'adolescence. Chez les adultes, le diabète de type 2 représentait un peu plus de 91,9% des cas de diabète traité pharmacologiquement en 2007 en métropole (soit 16% de cas de diabète de type 2 traités par insuline avec ou sans antidiabétique oral et 76 % de cas de diabète de type 2 traité par antidiabétique oral sans insuline)

### I.3.1 Causes et critères diagnostiques du diabète de type 2

#### I.3.1.1. Etiologie du diabète de type 2

Il existe de nombreuses causes du diabète de type 2, qui sont maintenant connu pour inclure un large éventail de troubles avec différentes progression. Le mécanisme sous-jacent est dû soit à une diminution de la sécrétion d'insuline, qui est un défaut des cellules des îlots de Langerhans, associée à une augmentation de la résistance périphérique à l'action de l'insuline entraînant une diminution de l'absorption du glucose périphérique, ou augmentation de la production hépatique de glucose.

Près de 98% de diabétiques de type 2 sont de cause «idiopathique» (**Watkins, 2003**). L'obésité est la cause la plus fréquente de l'insulinorésistance. Certains adultes (en particulier ceux en surcharge pondérale) de moins de 25 ans semblent présenter un diabète de type 2 peuvent avoir un diabète auto-immun latent de l'âge adulte (LADA) et devenir insulino-dépendant. Les auto-anticorps sont souvent présents dans ce groupe de patients

(Watkins, 2003). Le diabète de type 2 est une maladie lentement progressive : la sécrétion de l'insuline diminue au cours de plusieurs décennies, résultant en une dégradation insidieuse du contrôle de la glycémie qui devient de plus en plus difficile à réaliser.

### **I.3.1.2. Symptomatologie**

Le diabète de type 2 est une maladie chronique évoluant souvent silencieusement pendant des années. Pendant la phase d'insulino-résistance, la glycémie est plus ou moins équilibrée et le patient ne ressent pas vraiment de symptômes. En revanche, lorsque l'hyperglycémie chronique est installée, phase d'insulino-déficience, une polyurie, polydipsie, amaigrissement et asthénie peuvent apparaître.

En effet, l'hyperglycémie provoque une glycosurie, d'où une diurèse osmotique qui provoque une soif importante (polydipsie) avec une envie fréquente d'uriner (polyurie). Cela peut évoluer vers une déshydratation sévère qui entraîne une fatigue. L'hyperglycémie peut aussi provoquer une perte de poids avec nausées et vomissements.

Dans certains cas, on dépiste le diabète de type 2 par apparition d'autres pathologies comme des infections urinaires répétées, mycoses, furonculoses souvent associés au diabète. Parfois seules les complications du diabète permettent de le repérer : trouble visuel, douleurs ou crampes des jambes, impuissance, pathologie cardiaque ou vasculaire, coma hyperosmolaire en particulier en cas de stress ou de prises médicamenteuses altérant le métabolisme glucidique comme les corticoïdes (CHUPS, 2010).

### **I.3.1.3. Diagnostic du diabète de type 2**

Il est réalisé par une prise de sang à jeun, c'est-à-dire que 12 heures avant celle-ci, le patient ne doit ni manger, ni boire, ni fumer. La glycémie plasmatique à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L soit 7 mmol/L et cela à deux reprises, affirme le diagnostic de diabète. L'hyperglycémie provoquée par voie orale, avec prise de la glycémie 2 heures après peut être réalisée.

Il s'agit de la prise par voie orale de 75 grammes de glucose et la glycémie est réalisée deux heures après. Si celle-ci est supérieure à 2 g/L soit 11 mmol/L, cela pose le diagnostic de diabète.

Le diagnostic de diabète est avéré si la glycémie à jeun est égale ou supérieure à 1,26 g/L et peut être associée : à des signes cliniques de diabète, à un IMC > 27 (indice de masse

corporelle = poids/taille<sup>2</sup>), à une absence de cétonurie, à un antécédent familial de diabète de type 2 (OMG, 2010).

**Tableau 02 : Critères diagnostiques du diabète de type 2 (IDF, 2015)**

<b>HbA1c</b>	<b>≥ 6.5%</b>
<b>ou</b>	
<b>Glycémie à jeun</b>	<b>≥ 1,26 g/l (7.0 mmol/l)</b>
<b>ou</b>	
<b>Glycémie 120 min après 75 g de glucose</b>	<b>≥ 1,99 g/l (11.1 mmol/l)</b>
<b>ou</b>	
<b>Symptômes d'hyperglycémie avec glycémie</b>	<b>≥ 1,99 g/l (11.1 mmol/l)</b>

**Tableau 03 : Risque accru pour un diabète (Pré-diabète) (IDF, 2015)**

<b>Glycémie à jeun (IFG)</b>	<b>1-1,24 g/l (5.6-6.9 mmol/l)</b>
<b>ou</b>	
<b>Glycémie 120 min après 75 g glucose (IGT)</b>	<b>1,40-1,98 g/l (7.8-11.0 mmol/l)</b>
<b>ou</b>	
<b>HbA1c</b>	<b>5.7-6.4%</b>

### **I.3.2. Impact du diabète de type 2 sur le métabolisme glucidique**

#### **I.3.2.1. Diabète de type 2 et résistance cellulaire à l'insuline**

L'insuline est une hormone hypoglycémisante produite sous forme d'un précurseur, la pro-insuline, par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. L'insuline mature est composée de deux chaînes polypeptidiques (la chaîne A de 21 acides aminés et la chaîne B de 30 acides aminés) reliées par deux ponts disulfures. Sa sécrétion est principalement contrôlée par la concentration en glucose plasmatique. Elle joue un rôle dans un ensemble de mécanismes métaboliques. Sa fonction principale est le contrôle de la capture et de l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques par l'intermédiaire de transporteurs passifs de glucose (GLUT) (Zhao and Keating, 2007).

Cet effet hypoglycémiant est facilité par sa capacité à inhiber la néoglucogenèse et la glycogénolyse tout en stimulant la glycogénèse hépatique. Ces effets sont neutralisés par des hormones hyperglycémiantes s'opposant à l'insuline comme le glucagon (produit par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans du pancréas). Elle possède également un effet antilipolytique au niveau des adipocytes (**Manganiello et al., 1991**).

Lorsqu'un défaut d'action de l'insuline apparaît, il en résulte une hyperinsulinémie à jeun pour maintenir l'euglycémie. La résistance à l'insuline est en partie due à des facteurs innés génétiques (**Bogardus et al., 1989**) et à des facteurs acquis avec le style de vie occidental comme par exemple le manque d'activité physique et la sédentarité. En effet, il est connu que l'activité physique augmente la sensibilité à l'insuline (**Perseghin et al., 1996**). L'obésité favorise la résistance à l'insuline.

Les acides gras libres (AGL) sont libérés en abondance dans la circulation sanguine du tissu adipeux élargi et insulino-résistant et leur clairance est diminuée (**Bjorntorp et al., 1969**) contribuant à augmenter les taux d'AGL circulants chez les obèses. Ces derniers contribuent à la résistance à l'insuline des muscles squelettiques (**Boden et al., 1994**) tandis que leur diminution l'améliore (**Santomauro et al., 1999**). Les AGL favorisent la résistance à l'insuline du foie en inhibant l'action anti-glycogénolytique de l'insuline, contribuant à augmenter la production hépatique de glucose (**Boden et al., 2002**).

Ils contribuent à l'accumulation intracellulaire de lipides, associée à la résistance à l'insuline des muscles squelettiques et au dysfonctionnement des cellules  $\beta$  (**Schaffer, 2003**). En effet, les AGL pénètrent facilement dans la cellule et leur accumulation contribue à une augmentation de leur ré-estérification en TG mais aussi à une augmentation des diacylglycérols (DAG) produits.

Ces derniers activent la protéine kinase C (PKC) qui diminue la phosphorylation des « Insulin Receptor Substrate » (IRS-1/2), diminuant ainsi la capture de glucose (**Boden, 2008**). Enfin, les AGL diminuent la transcription des gènes codant pour GLUT4 et diminuent la stabilité de leur ARNm (**Armoni et al., 2005; Long and Pekala, 1996**).

Cependant, il est important de souligner que l'augmentation des AGL induit paradoxalement une sécrétion compensatoire d'insuline ainsi qu'une diminution de sa clairance afin de maintenir l'euglycémie. Seuls les individus dont la compensation est insuffisante deviennent hyperglycémiques, expliquant ainsi pourquoi seulement 50% des obèses insulino-résistants développent un diabète de type 2 (**Boden, 2005**).

### I.3.2.2. Diabète de type 2 et intolérance au glucose

Les défauts d'action de l'insuline dans le métabolisme du glucose entraînent des déficiences de la capacité de l'hormone d'une part à supprimer la production hépatique et rénale de glucose, et d'autre part à induire la capture et l'utilisation du glucose dans les tissus insulino-sensibles. La relation entre insulino-résistance et intolérance au glucose est bien connue : afin de compenser ses défauts d'action, l'organisme est capable de modifier la sécrétion et/ou la clairance de l'insuline (**Byrne et al., 1995**) pour maintenir une glycémie normale. Lorsque la sécrétion d'insuline commence à diminuer et devient insuffisante pour maintenir l'euglycémie, l'organisme devient intolérant au glucose et des phases d'hyperglycémie apparaissent, notamment en périodes post-prandiales.

## I.4. Facteurs de risque du diabète de type 2

Le risque de développer le diabète de type 2 augmente avec L'âge, l'obésité et le manque d'activité physique. Les antécédents familiaux et l'origine ethnique peuvent augmenter le risque de développer un diabète de type 2 (**Virally et al., 2007**).

Le diabète de type 2 est aussi diagnostiqué plus souvent chez les femmes qui ont développé un diabète au cours de leur grossesse (diabète gestationnel), chez celles qui ont le syndrome des ovaires poly-kystiques ainsi que chez les individus ayant une intolérance au glucose ou une anomalie de la glycémie à jeun, avec une hypertension et une dyslipidémie (**ADA, 2015**). L'âge étant un facteur de risque du diabète, une mesure de la glycémie à jeun devrait être effectuée chez les personnes de 45 ans et plus à tous les trois ans (**IDF, 2015**).

## I.5. Impact du diabète sur les caractéristiques structurales et fonctionnelles des vaisseaux sanguins

Plusieurs mécanismes pourraient avoir des impacts négatifs sur les vaisseaux sanguins et altérer le transport de l'O<sub>2</sub>. Le diabète de type 2 mène à une augmentation de la rigidité artérielle périphérique. En effet, une augmentation de l'index de rigidité bêta (index de l'élasticité de la paroi artérielle) de l'artère fémorale a été observée chez le diabétique de type 2 sans maladie vasculaire périphérique et serait inversement reliée à la circulation périphérique (**Kizu et al., 2003**). L'augmentation de la formation d'AGEs, qui altèrent la structure et la fonction des molécules de plusieurs systèmes biologiques (**Watts et Marwick,**

**2003**) et qui est souvent observée dans le diabète type 2 pourrait expliquer en partie cette augmentation de la rigidité artérielle périphérique, via un épaissement de la paroi interne des vaisseaux. La présence d'une dysfonction endothéliale pourrait aussi être responsable de ce phénomène.

En effet, l'activation de la PKC par l'hyperglycémie agirait directement en réduisant l'oxyde nitrique via la suppression de l'activité de l'oxyde nitrique synthase endothéliale. De plus, l'activation de la PKC augmenterait la formation de prostaglandines menant à la formation de radicaux libres, résultant en la destruction de l'oxyde nitrique et d'une variété de prostaglandines déjà formées, changeant ainsi la régulation des cellules vasculaires (**Bohlen, 2004**).

En fait, la grande concentration de glucose entrant dans les cellules observée en présence d'hyperglycémie mène à une augmentation de la génération de diacylglycérol (DAG) Le DAG active à son tour une variété d'isoenzymes de PKC, incluant celles présentes au niveau des cellules endothéliales (PKC II bêta). Une fois que la PKC est activée, cette dernière active à son tour la phospholipase C, menant à une augmentation additionnelle de DAG (**Bohlen, 2004**). Cette quantité excessive de DAG amène un surplus d'acide arachidonique, qui est un substrat du métabolisme des prostaglandines, et la formation de radicaux libres qui l'accompagnent.

Au niveau de cellules endothéliales saines, la forme prédominante de prostaglandines lors de conditions normales de glycémie est vasodilatatrice (**Hammer et al., 2001**). Cependant, en présence d'hyperglycémie, on observe plutôt une diminution de la formation de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) en faveur de la thromboxane A<sub>2</sub> qui a un puissant effet vasoconstricteur (**Cosentino et al., 2003**). Ces différentes altérations jouant un rôle important au niveau de la diminution de la vasodilatation dans la microcirculation. Il est à noter qu'une altération de la vasodilatation médiée par l'insuline, conséquence de la résistance à l'insuline présente dans le diabète de type 2, pourrait aussi contribuer à la rigidité artérielle (**Symeonidis et al., 2001**). De plus, l'agrégation plaquettaire pourrait mener à une réponse microvasculaire altérée.

## II. Epidémiologie et traitement du diabète de type 2

### II.1. Prévalence du diabète de type 2 dans le monde

Le diabète est l'une des maladies métaboliques les plus répandues qui touche aujourd'hui plus de 382 millions de personnes dans le monde. Les modèles mathématiques de progression de la maladie prédisent 518 millions de diabétiques pour 2025 (**OMS, 2015**), soit 5.4% de la population mondiale (**Winer & Sowers, 2004**) dont plus de 90% de ces diabétiques seront de type 2.

Cette importante progression est due à un grand nombre de causes. La mondialisation a mené à des changements radicaux de mode de vie dans de nombreux pays. L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement et sera dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire.

En 2025, alors que la plupart des diabétiques dans les pays développés seront âgés de 65 ans et plus, c'est dans le groupe d'âge le plus productif, de 45 à 64 ans, qu'ils seront les plus nombreux dans les pays en développement.

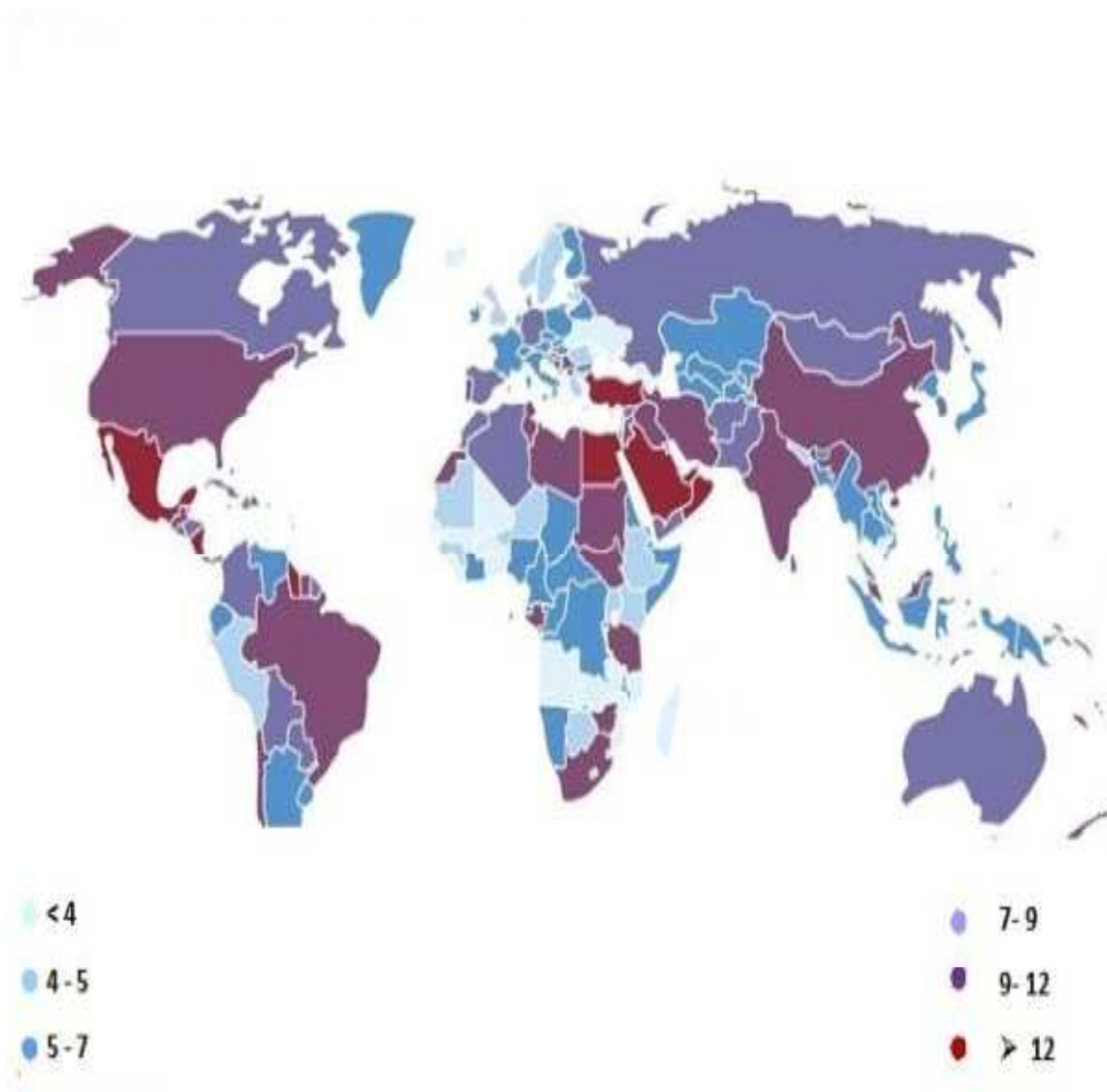


Figure 01 : Prévalence (%) du diabète chez les adultes (20-79 ans) dans le monde, (IDF 2013)

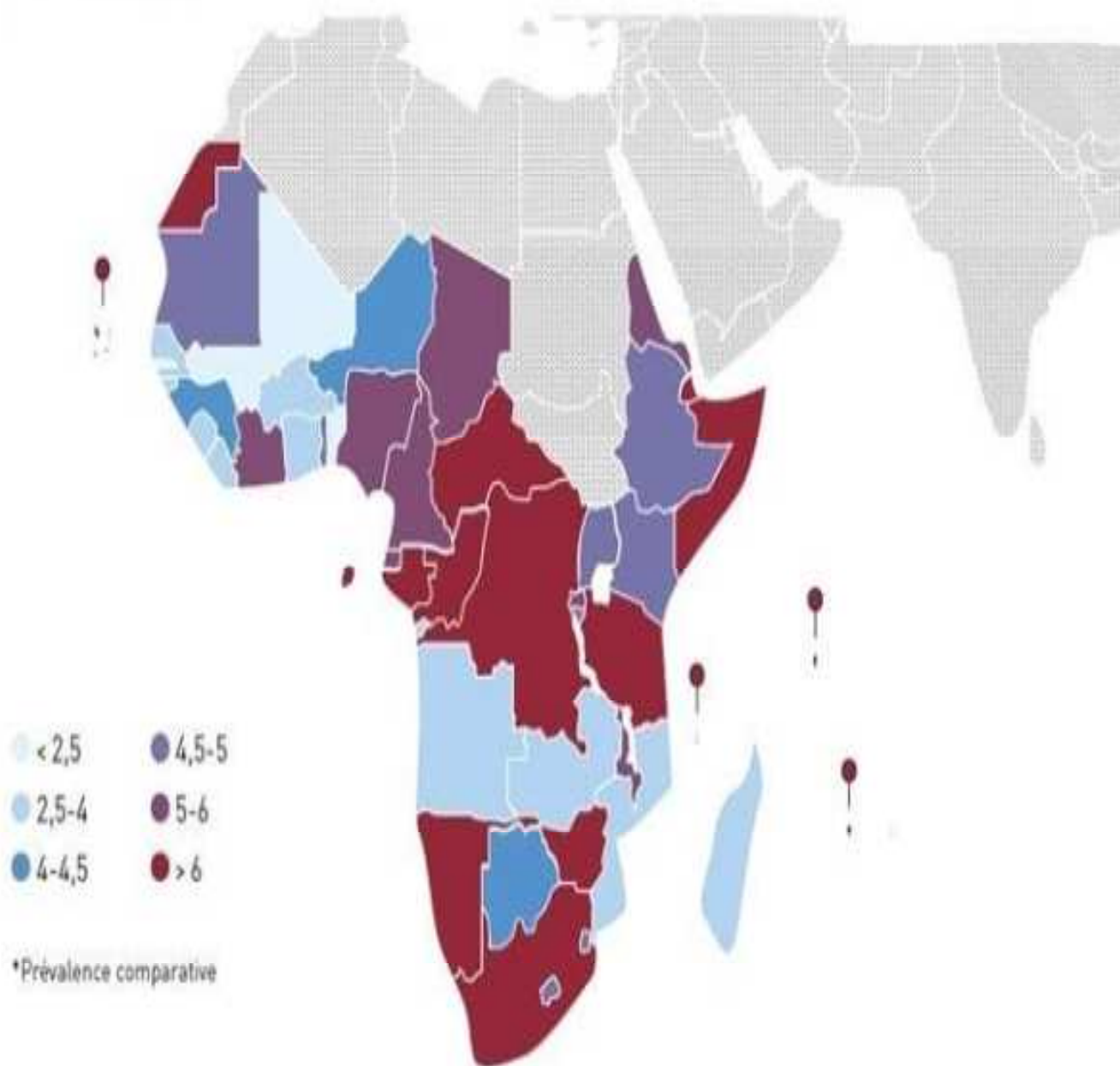


Figure 02 : Prévalence (%) du diabète chez les adultes (20-79 ans), en Afrique (IDF, 2013)

L'Afrique connaîtra la progression de la prévalence de diabète la plus importante dans le monde au cours de la période 2013 – 2035.

Le nombre de personnes souffrant de diabète en Afrique augmentera de 109 % au cours des 20 prochaines années, passant de 19,8 millions en 2013 à 41,5 millions en 2035. A cette date, la prévalence de cette maladie attendra les 6% de la population du continent.

## II.2. Prévalence du diabète de type 2 en Algérie

Selon l'Association des médecins de l'Oranie pour la prévention cardio-vasculaire (Amoprec), lors du 7e Congrès international de l'association qui s'est tenu à Oran, le 11 octobre 2014, ont révélé que l'Algérie compte près de 3 millions de diabétiques.

Plusieurs études portant sur le diabète en Algérie ont relevé la hausse inquiétante du taux de prévalence de cette pathologie. En effet, celui-ci serait passé de 8% en 1998 à 16% en 2013, soit le double en 15 ans.

Si en 1998, une étude menée par le chef du service de médecine interne au CHU de Sétif, le Pr. Rachid Malek a démontré que le taux d'atteinte du diabète de type 2 chez les sujets âgés entre 30-64 ans était de 8 %, une récente étude réalisée dans la wilaya de Msila sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans a révélé que le taux de prévalence du diabète de type 2 a atteint 16 %.

## II.2. Prise en charge du diabète de type 2

### II.2.1. Traitement hygiéno-diététique

Lors de tout diagnostic de diabète de type 2, il est très important de commencer le traitement par des mesures hygiéno-diététiques. Effectivement, la perte de poids est le moyen le plus rapide et le plus efficace pour réduire l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie et l'insulino-résistance. Les traitements médicamenteux ne servent qu'à pallier l'échec des recommandations diététiques. Les mesures diététiques mises en place doivent être individualisées et prendre en compte les habitudes culinaires, sociales, culturelles voire religieuses du patient (**Grimaldi, 2009**). Les patients diabétiques de types II sont le plus

souvent en surpoids, le régime alimentaire préconisé doit être hypocalorique, mais ne doit surtout pas être trop restrictif et trop contraignant afin de ne pas être interrompu. Il est conseillé une réduction de 500 kcal/j soit 1500 kcal/j chez les femmes et 2000 kcal/j chez les hommes. Les régimes à restriction calorique modérée entraînent une baisse glycémique progressive, mais soutenue **(Buyschaert, 2011)**.

Ce régime doit se calquer sur le régime « méditerranéen » c'est-à-dire qui privilégie la consommation d'aliments à faible pouvoir hyperglycémiant et riches en graisse monoinsaturée et en fibres alimentaires tout en diminuant les graisses saturées et les sucres rapides. Les acides gras poly-insaturés se trouvent principalement dans la volaille, les poissons gras (saumon, hareng, sardine) et les poissons maigres (maquereau, anchois, thon truite) et les mono-insaturés dans l'huile d'olive. L'objectif étant de perdre de 2 à 3 kg par mois sachant qu'une perte supérieure à 4 kg par mois aboutit à un échec à moyen terme avec reprise de poids rapide **(Monnier, 2010)**.

La diminution de l'hyperglycémie chronique appréciée par le dosage de l'hémoglobine glyquée n'est pas le seul but du régime. Il vise aussi à réduire les fluctuations glycémiques responsables du stress oxydatif. Deux sortes de pics glycémiques existent : " Les pics hyperglycémiques aigus après les repas dits excursions glycémiques postprandiales " Les hypoglycémies excessives plus ou moins sévères à distance des repas **(Monnier, 2010)**. Les excursions glycémiques sont les plus importantes après le petit déjeuner c'est pourquoi il doit être composé de seulement 10 à 20% de la ration glucidique journalière. Et après le repas du soir avec une excursion glycémique qui se produit une majeure partie de la nuit, accentuée par le manque d'activité physique ; d'où le proverbe « un petit déjeuner de prince, un déjeuner de roi et un dîner de pauvre » **(Monnier, 2010)**.

Les hypoglycémies sont très rares chez le diabétique de type II, mais peuvent être prévenues par une collation en fin d'après-midi. Enfin, l'alcool qui est très calorique (7 kcal/g) doit être comptabilisé dans les apports caloriques, car un verre à dose normale représente 100 à 200 kJ. De plus, à distance des repas, l'alcool à forte dose est hypoglycémiant et donc augmente les fluctuations glycémiques **(Buyschaert, 2011)**.

Le régime mis en place lors du diagnostic doit être hypocalorique, de type méditerranéen, repartit sur trois repas et une collation avec une consommation d'alcool la

plus modérée possible. Ces règles diététiques sont donc accompagnées de mesures hygiéniques qui visent à prévenir les complications. Il s'agit donc d'une hygiène irréprochable des pieds, de la peau, mais aussi dentaire. L'activité physique chez le diabétique de type 2 est très importante.

## II.2.2. Traitement médicamenteux

Six mois après, il faut vérifier l'efficacité de ces mesures grâce à l'HbA1c. Si l'HbA1c est inférieure à 6% on poursuit les mesures sans mise en place de traitement médicamenteux. En revanche, si le taux est supérieur à 6%, les mesures hygiénodiététiques doivent être maintenues et renforcées, plus une monothérapie orale. En première intention la metformine ou les inhibiteurs des alpha-glucosidases seront choisis. Les recommandations prévoient un contrôle de l'HbA1c tous les trois à six mois. Si le taux est supérieur à 6,5% une bithérapie orale sera alors mise en place (exemple : metformine + sulfamide ou glinide ou inhibiteurs des alpha-glucosidase).

Si le taux dépasse 7% le passage à une trithérapie voire à une insulinothérapie devra être envisagé (**Vidal, 2012**). Évidemment, ces recommandations sont à adapter en fonction du patient, de sa physiologie, de ses habitudes et de son observance, mais aussi en fonction du prescripteur et de ses habitudes. Avant de rajouter une molécule, il est par exemple possible de changer la précédente ou d'augmenter les posologies.

### II.2.2.1. Les insulinosensibilisants

- **Les biguanides**

La metformine ou du Glucophage®. La molécule de metformine ne subit pas de métabolisme hépatique, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est facilement éliminée par les voies urinaires. C'est pourquoi elle est aujourd'hui prescrite en première intention. (**Grimaldi, 2009**). De plus, la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie, car elle n'agit pas sur la sécrétion d'insuline, mais va diminuer l'insulinorésistance hépatique et musculaire. Elle va aussi diminuer l'absorption digestive du glucose et des lipides, diminuer la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique (**Vaubourdolle, 2013**). Toutefois, le mécanisme d'action moléculaire n'est pas encore élucidé. Il pourrait entre autres agir sur la mobilisation des transporteurs GLUT4 (**Buyschaert, 2011**).

- **Effets indésirables de la metformine**

**(Vaubourdolle, 2013)**

Les biguanides étant des bases fortes, elles sont à l'origine d'effets indésirables digestifs dose dépendants dans 5 à 20% des cas. Il s'agit le plus souvent d'anorexie, nausées, vomissement, diarrhées et gout « métallique » dans la bouche. Ces effets ne sont potentiellement pas graves pour le patient, mais peuvent entraîner une mauvaise observance du traitement voire même sans arrêt complet. Ces effets peuvent être prévenus par l'administration du traitement après le repas et une augmentation des posologies lente et progressive.

Des cas d'acidoses lactiques rares, mais souvent mortelles sont aussi possibles. Ils sont liés à un déficit de conversion des lactates en pyruvates. Or, les biguanides inhibent la néoglucogenèse et provoquent une forte production de lactate par l'intestin. Toutes les situations d'accumulation de la metformine contre-indiqueront alors son utilisation. Les traitements par la metformine peuvent aussi produire une mauvaise absorption des vitamines B12 et donc une carence **(Bouvenot et Caulin, 2011)**. Pour mémoire, il existait les glitazones (pioglitazone et rosiglitazones) retirés du marché notamment pour augmentation du risque de cancer de la vessie.

### **II.2.2.2. Les insulinosécréteurs**

Il existe deux sortes de molécules agissant sur la sécrétion d'insuline les sulfamides (sulfonylurées) et les glinides. Ces deux familles agissent sur la cellule  $\beta$  mais pas au même niveau. Elles ne sont pas capables d'agir sur des cellules qui ne sont plus fonctionnelles.

- **Les sulfamides hypoglycémiantes**

On ne connaît pas exactement le mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes, mais ils agiraient sur la dépolarisation membranaire par l'intermédiaire des canaux potassiques ATP dépendants. En effet, physiologiquement on assiste à une fermeture des canaux potassiques, une dépolarisation de la membrane suivie d'une ouverture des canaux calciques, un influx d'ions calcium et l'exocytose des granules d'insulines. Ainsi, la molécule se lie à une protéine couplée aux canaux potassiques, il y a fermeture du canal et par suite exocytose d'insuline **(Buysschaert, 2011)**. Les sulfamides

stimulent donc de façon puissante la sécrétion d'insuline. C'est pourquoi ils peuvent entraîner des hypoglycémies et ne doivent pas être pris si un repas est sauté (**Vaubourdolle, 2013**).

Au niveau de la cinétique, les sulfamides sont totalement absorbés dans le tube digestif, et se lient de façon importante aux protéines plasmatiques. L'élimination est très variable selon les molécules. Les temps de demi-vie allant de 20 à 45 heures pour les molécules de demi-vie longue et de 4 à 10 pour les demi-vies courtes. Les insuffisances hépatiques et rénales influencent fortement la cinétique de ces molécules (**Vaubourdolle, 2013**).

- **Effets indésirables des sulfamides hypoglycémiants**

(**Vital et al ; 2015**)

L'effet indésirable principal est l'hypoglycémie, celle-ci étant favorisée par l'insuffisance rénale et hépatique, une activité physique imprévue, une alimentation insuffisante et l'alcool. Les sulfamides présentent un effet antabuse lorsqu'ils sont associés à l'alcool qui est donc à proscrire. Pour finir, il existe de rares cas de troubles digestifs, hépatites cytolitiques et cholestatiques, des éruptions cutanées et des cas de thrombopénies. Il faut faire attention, car tous ces effets indésirables sont croisés avec les diurétiques sulfamidés et les antibiotiques sulfamides (par exemple le bactrim®).

- **Les Glinides**

Il existe une seule molécule représentant la classe des glinides, le répaglinide ou Novonorm®. Ils agissent de la même façon que les sulfamides, mais avec un site de liaison différent. Ils vont fermer les canaux potassium ATP dépendants, entraîner une dépolarisation, un influx de calcium et donc une sécrétion d'insuline. C'est pourquoi il n'est pas nécessaire d'associer les sulfamides et les glinides lors du traitement. (**Vaubourdolle, 2013**), À l'opposé, ces deux types de molécules présentent des valeurs de pharmacocinétique très différentes. L'absorption gastro-intestinale est rapide et complète, leur demi-vie est courte et l'excrétion est biliaire. Le repaglinide doit donc être pris avant les trois repas (maximum 30 min avant), la prise doit être sautée si le repas est sauté et l'administration est possible chez les insuffisants rénaux puisque la molécule est sécrétée par la bile (**Bouvenot et Caulin, 2011**).

- **Effets indésirables du répaglinide**

Comme pour les sulfamides, l'effet indésirable principal est l'hypoglycémie généralement assez modérée. Ainsi que les troubles digestifs, diarrhée, douleurs abdominales, vomissements et nausées. Des éruptions cutanées, des troubles hépatiques avec élévation des enzymes hépatiques, trouble de la vision et hypersensibilité sont aussi présents, mais beaucoup moins fréquents (**Vital et al ; 2015**).

- **Les inhibiteurs des alpha-glucosidases**

Physiologiquement, pour que les polysaccharides ou les disaccharides soient absorbés par la bordure en brosse de l'intestin, ils doivent d'abord être hydrolysés en monosaccharides. Cette réaction se fait grâce à une enzyme l'alpha-glucosidase. Ainsi l'acarbose glucor® ou le Miglitol diastabol® inhibent l'alpha-glucosidase, diminuent l'absorption des monosaccharides et donc diminuent l'hyperglycémie post prandiale sans aucun effet sur la sécrétion ou l'utilisation de l'insuline (**Buyschaert, 2011**). Les inhibiteurs des alpha-glucosidases doivent donc être pris avant chaque repas.

- **Effets indésirables**

Du fait de leur action digestive, ils possèdent de nombreux effets indésirables digestifs, car ils favorisent la fermentation par la flore colique. Il s'agit de flatulence, météorisme, dyspepsie, diarrhées et douleurs abdominales. Ces troubles digestifs sont doses dépendants. Et peuvent être atténués par une augmentation progressive des doses et le respect du régime hypoglucidique (**Buyschaert, 2011**). Il peut aussi y avoir des troubles hépatiques avec une augmentation des valeurs des enzymes hépatiques et un ictère (**Vital et al ; 2015**).

- **Les incrétinomimétiques**

Les incrétines sont des hormones sécrétées au début du repas. Elles ont pour rôle de stimuler la sécrétion d'insuline, stopper celle du glucagon, retarder la vidange gastrique et apporter un effet de satiété. Or, dans le diabète de type II leur sécrétion est fortement diminuée notamment celle du GLP-1. Le GLP-1 étant dégradé quasiment instantanément par les enzymes DPP-4 (1/2 vie une minute), il ne peut pas être utilisé en thérapeutique c'est pourquoi d'autres voies de recherche ont été développées. Il s'agit des inhibiteurs des DPP-4 et des analogues de la GLP-1. (**Bouvenot et Caulin, 2011**).

- **Les inhibiteurs de la DDP-4**

Les DDP-4 clivent le GLP-1, les inhibiteurs vont donc empêcher ce clivage, augmenter le taux de GLP-1 circulant et augmenter les effets sur la glycémie du GLP-1. **(Vaubourdolle, 2013)**. Les représentants de cette classe thérapeutique sont : la sitagliptine Januvia® ou Xelevia®, la vildagliptine Galvus® et la saxagliptine ou Onglyza®. Les deux premières molécules existent aussi en association avec la metformine dans le Janumet®, le velmetia® (sitagliptine) et l'Eucréas® (vildagliptine). Cette classe thérapeutique reste neutre au niveau du poids et ne provoque pas d'hypoglycémie.

- **Effets indésirables des inhibiteurs de la DDP-4**

Les effets indésirables les plus souvent observés sont les troubles infectieux, les troubles digestifs : nausées, flatulences, constipation et douleurs abdominales. Mais aussi des troubles sanguins (anémie, déficit en fer) et des troubles hépatiques sont possibles **(Vital et al ; 2015)**. Des cas de rash cutané, urticaire, angioedème, et lésion cutanée exfoliatrice ont été rapportés notamment avec la prise concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En effet, ces deux classes thérapeutiques inhibent la dégradation du peptide P. Il est préférable d'utiliser les sartans qui ne possèdent pas d'effet sur la substance P **(Bouvenot et Caulin, 2011)**.

- **Les analogues du GLP-1**

Comme nous l'avons vu la deuxième approche consiste en l'utilisation d'analogues de la GLP-1, résistant aux enzymes de dégradation les DDP-4. Il existe donc deux molécules aujourd'hui sur le marché, l'Exénatide Byetta® et le Liraglutide Victoza®. L'Exénatide possède une faible analogie structurale avec la GLP-1 physiologique et résiste donc au DDP-4. Alors que le Liraglutide possède 97% d'analogie avec GLP-1 et tire sa longue durée d'action de sa lente vitesse d'absorption et de sa forte liaison à l'albumine. (Caulin & Bouvenot, 2012, p. 380) Il faut savoir que ces deux produits sont des formes injectables sous-cutanées administrées en une seule fois pour le Liraglutide et en deux fois pour l'Exénatide. Ils sont donc prescrits après échec d'une bithérapie.

- **Effets indésirables des analogues de la GLP-1**

Comme pour tous les médicaments antidiabétiques les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs. Céphalées, vertiges, réaction d'hypersensibilité et infection des voies aériennes sont aussi fréquents. Il existe aussi, mais de façon très rare des cas de pancréatite, thyroïdite, voire de cancer thyroïdien. C'est pourquoi il est important d'informer le patient de consulter un médecin en cas de tous nouveaux signes cliniques (**Vital et al ; 2015**). De façon très générale, nous rappelons qu'il convient de faire attention à l'association de ces médicaments avec tout autre médicament hypoglycémiant ou hyperglycémiant. Les médicaments hypoglycémiant les plus fréquents sont : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les  $\beta$  bloquants, les AINS, les antidépresseurs et l'alcool. Les médicaments hyperglycémiant les plus fréquents sont : les glucocorticoïdes, les  $\beta$ -2 mimétiques et les neuroleptiques.

### III. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 résulte à la fois d'un déficit de l'insulinosécrétion et d'une insulino-résistance.

#### III.1. Anomalies de l'insulinosécrétion

La sécrétion de l'insuline suite à une charge en glucose se fait en 2 phases. La première phase dite précoce dure 10 à 30 min en moyenne (selon que la charge est réalisée par voie IV ou orale). Et la seconde phase, plus tardive, persiste toute la durée de la stimulation par le glucose. La phase précoce évite l'élévation de la glycémie post prandiale et cette phase est précocement perdue chez le diabétique de type 2.

Plus tard ce sont les 2 phases qui sont altérées. Outre l'insuline, la cellule bêta sécrète normalement la pro insuline et les produits intermédiaires de la conversion de la pro insuline en insuline. Et il existe chez les patients atteints d'un diabète de type 2 un excès de pro insuline circulante. Le fait que la proportion de pro insuline augmente avec la glycémie ambiante suggère un défaut intrinsèque de la cellule bêta au niveau du processus de clivage de la pro insuline (**Rigalleau et al., 2007, Guillausseau et Laloï Michelin, 2003**).

#### III.1.1. Résistance à l'insuline

La résistance à l'action de l'insuline au niveau hépatique et périphérique se trouve de façon constante chez les sujets diabétiques de type 2. Et la résistance à l'insuline peut être évaluée par la technique des « euglycemic hyperinsulinemic clamp », qui consiste à déterminer la quantité de glucose nécessaire à administrer en IV pour maintenir une euglycémie entre 4,4 à 5 mol / l sous un régime continu d'insuline également administrée par voie veineuse.

Les mécanismes actuellement reconnus à l'origine de la résistance à l'insuline sont, d'une part, la présence d'un défaut de phosphorylation de la tyrosine kinase du récepteur à l'insuline au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux et d'autre part, une altération du métabolisme du glucose par la voie oxydative et non oxydative au niveau de la cellule. Plus récemment le TNF alpha a été impliqué comme médiateur de l'insulino-résistance (**Busch-Brafin et Pinget, 2001, Gerich, 2003**).

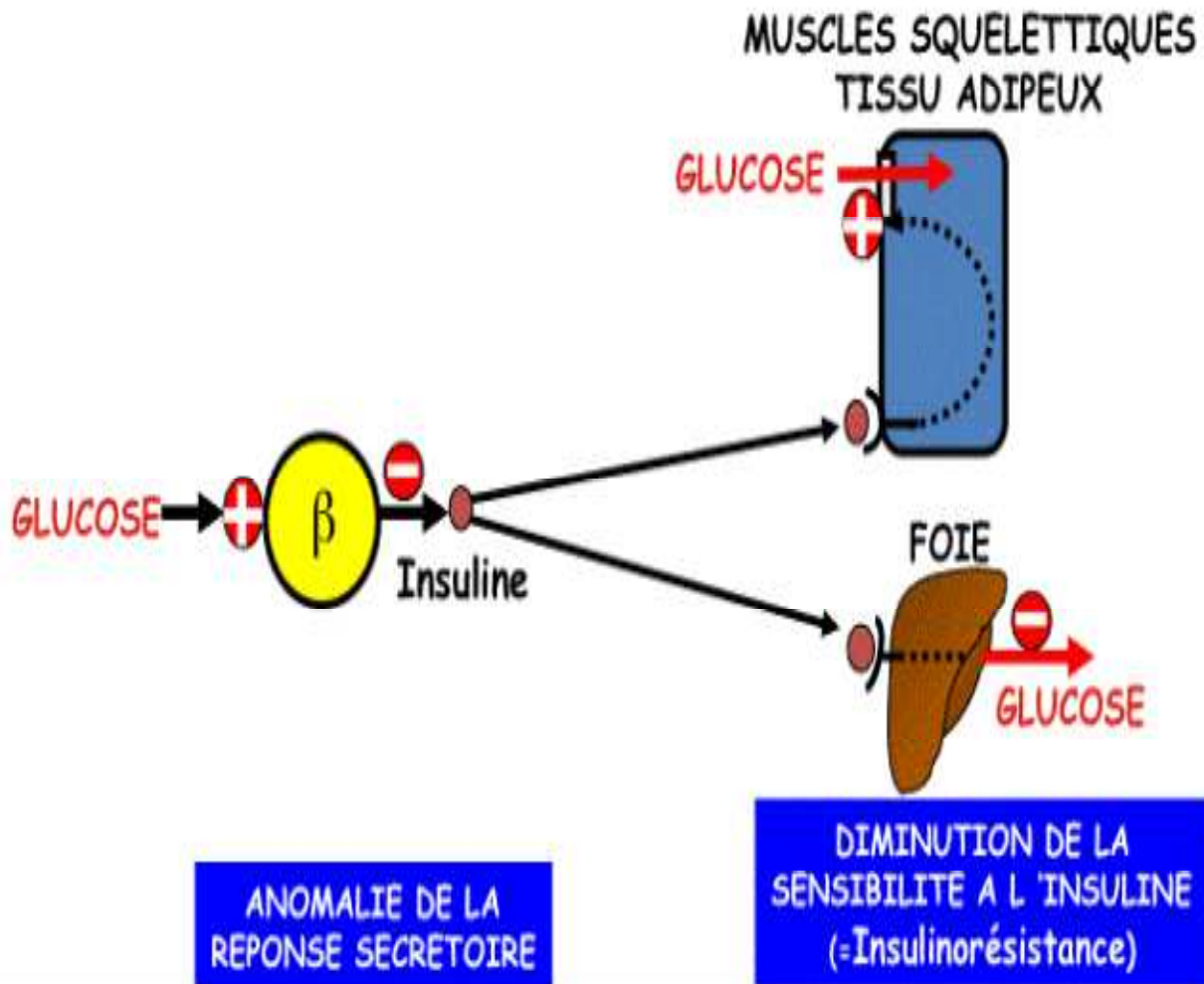


Figure 03 : Caractéristiques physiopathologique du diabète de type 2 (Pinget, 2002)

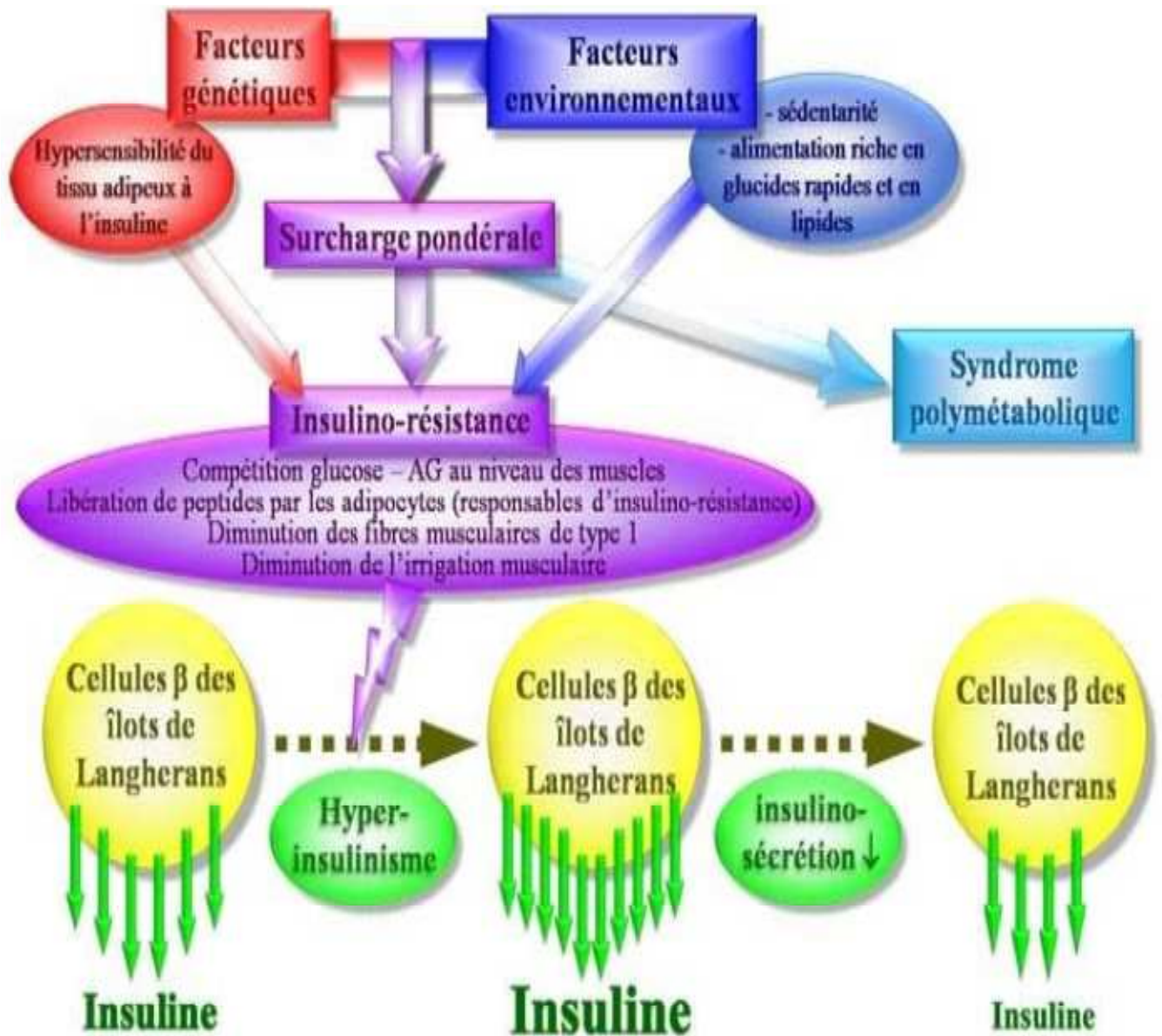


Figure 04 : Mécanisme de l'insulino-résistance (MemoBio, 2012)

## III.2. Les formes du diabète de type 2

### III.2.1. Formes monogéniques

Les formes monogéniques sont liées à un déficit isolé de l'insulinosécrétion. Elles représentent 5 à 10 % des cas de DT2. Les diabètes de type MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) (**Fajans et al., 2001**) sont caractérisés par une transmission autosomique dominante, une pénétrance en principe élevée, un début précoce, avant 25 ans, et un poids normal.

L'expression des gènes mutés dans des tissus autres que les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas explique la nature multi-organe du MODY 3, avec des anomalies de la réabsorption tubulaire du glucose et surtout la possibilité d'adénomatose hépatique, ou celle du MODY 5, avec une cytolysse hépatique discrète mais fréquente et différentes anomalies rénales et génitales.

Les diabètes mitochondriaux ou MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) sont habituellement dus à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 3243 (ARN de transfert de la leucine). Ils sont caractérisés par leur transmission maternelle, leur début précoce (en moyenne 35 ans), et des manifestations associées qui témoignent de l'atteinte multi-organe : surdité (100 %), altération de l'épithélium pigmentaire rétinien ou dystrophie maculaire réticulée (85 %), atteintes musculaires et neurologiques (50 %), myocardiopathie (20 %) (**Guillausseau et al., 2001**), le poids est normal ou bas. D'autres mutations ponctuelles ou des délétions de l'ADN mitochondrial associées à un diabète ont été décrites, notamment chez l'enfant, mais elles sont exceptionnelles.

### III.2.2. Formes polygéniques ou « communes » du diabète de type 2

Les formes « communes » de DT2 représentent 90 à 95 % des cas. Il s'agit de maladies multifactorielles, où se conjuguent des facteurs héréditaires et des facteurs liés à l'environnement. Le phénotype comporte un excès pondéral ou une obésité (80 % des cas), une fréquence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire « classiques » (HTA, dyslipoprotéinémies) et une morbi-mortalité cardiovasculaire sévère. Ces formes associent selon la définition de l'OMS (**E.C.D.C.D.M, 1997 ; Alberti et Zimmet, 1998**), deux anomalies métaboliques dont l'importance relative est variable d'une forme à l'autre : un déficit de l'insulinosécrétion ou insulino-pénie, et une diminution de la sensibilité à l'insuline

des tissus cibles, principalement muscle, foie et tissu adipeux, encore appelée insulino-résistance. La combinaison des deux anomalies conduit au DT2

(Polonsky *et al.*, 1996 ; Elbein *et al.*, 2000) Ce sont ces formes, dont la prévalence augmente actuellement, qui représentent un problème majeur de santé publique.

### **III.3. Etapes évolutives du diabète de type 2**

L'évolution du diabète de type 2 se déroule en 3 phases.

#### **III.3.1. Insulino-résistance initiale compensé par une hypersécrétion pancréatique d'insuline**

-Le terme « insulino-résistance » signifie que, à niveau de glycémie identique, il faudra une sécrétion plus importante d'insuline pour normaliser la glycémie chez un patient insulino-résistant, du fait d'une moins bonne efficacité périphérique de l'insuline (diminution de l'insensibilité à l'insuline) ;

- L'insulino-résistance est liée à l'obésité. Initialement, l'obèse non diabétique est insulino-résistant, mais garde une tolérance normale au glucose : cela signifie que le pancréas augmente sa sécrétion d'insuline pour faire face à cette insulino-résistance ;

- Le mécanisme de l'insulino-résistance est multifactoriel ;

- Les acides gras libres diminuent l'entrée du glucose dans les tissus périphériques, s'opposant ainsi à l'action de l'insuline ;

- L'hyperglycémie entraîne une résistance à l'insuline en diminuant la réponse de la cellule bêta à une stimulation hyperglycémique (gluco-toxicité) et en diminuant le transport du glucose dans les tissus insulino-dépendants.

#### **III.3.2. Hyperglycémie secondaire : absence de compensation suffisante de l'insulino-résistance, diabète non insulino-requérant**

Au stade suivant, avec l'âge ou l'aggravation de l'obésité, l'insulino-résistance augmente (et la sensibilité à l'insuline baisse). Les cellules bêta pancréatiques essaient de compenser cette baisse de sensibilité à l'insuline en augmentant leur sécrétion d'insuline, mais pas suffisamment pour maintenir une normoglycémie. Le diagnostic de diabète est posé.

Un traitement par antidiabétiques oraux peut être proposé : il est basé sur les traitements jouant sur l'insulino-résistance (diminuent la résistance périphérique à l'insuline) ou des insulino-sécréteurs (augmentent la sécrétion d'insuline pancréatique pour obtenir la normoglycémie).

### III.3.3. Stade de diabète insulino-requérant

Au stade suivant, l'insulino-résistance progresse ; l'hyperglycémie chronique est toxique pour le pancréas (glucotoxicité) qui ne parvient plus à augmenter sa sécrétion d'insuline (insulinopénie). Il existe une hyperglycémie franche qui nécessite une insulinothérapie. Des signes de syndrome cardinal peuvent apparaître (polyuropolydipsie, amaigrissement, hyperphagie) (**Monnier, 2014**).

### III.4. Mécanismes de la toxicité du glucose

L'hyperglycémie est considérée comme l'élément initiateur des dommages tissulaires diabétiques visant notamment les cellules endothéliales des capillaires de la rétine, les cellules mésangiales des glomérules rénaux, les neurones et les cellules de Schwann des nerfs périphériques. En effet, ces cellules n'étant pas capables de maintenir constantes leurs concentrations en glucose, en condition d'hyperglycémie, il en résulte une augmentation de sa concentration intracellulaire.

Le glucose est capable d'interagir avec les molécules qui l'entourent. Les effets délétères de l'hyperglycémie peuvent être expliqués par plusieurs mécanismes biochimiques dont l'auto-oxydation du glucose, les produits avancés de glycation ou « Advanced Glycation End-products » (AGE), l'activation de la protéine kinase C, la voie des polyols et la voie des hexosamines (**Nègre-Salvayre et al., 2009**).

### III. 4.1. Auto-oxydation du glucose

La chaîne respiratoire mitochondriale est composée de quatre complexes protéiques nommés I, II, III et IV. En conditions normales, lorsque le glucose est métabolisé via le cycle des acides tricarboxyliques, il génère des donneurs d'électrons.

Le principal est le nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH,H<sup>+</sup>), donnant des électrons au complexe I, et l'autre est le flavine adénine dinucléotide réduit (FADH<sub>2</sub>), formé par la succinate déshydrogénase, donnant des électrons au complexe II. Les électrons ainsi récupérés sont transférés au coenzyme Q puis au complexe III, au cytochrome c, au complexe IV et finalement à l'oxygène moléculaire, ainsi réduit en eau. L'énergie de ces électrons est utilisée pour pomper des protons à travers la membrane mitochondriale via les complexes I, III et IV. Ceci génère un potentiel de membrane, utilisé par l'adénosine triphosphate (ATP) synthase pour produire de l'ATP ou par les « uncoupling protein » (UCP) pour générer de la chaleur. Dans des conditions où les concentrations de glucose intracellulaire augmentent, une plus grande quantité de glucose est métabolisée, fournissant plus de donneurs d'électrons. Le potentiel de membrane augmente jusqu'à un seuil critique où le transfert des électrons au complexe III est bloqué (**Korshunov et al., 1997**). Ces derniers sont alors données à l'O<sub>2</sub>, un à un, par le coenzyme Q conduisant à la formation d'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>).

### III. 4.2. Glycation et produits avancés de glycation

La glycation des protéines est un processus de condensation non enzymatique du glucose avec des protéines pour former des adduits covalents stables. Il s'ensuit des altérations structurales et fonctionnelles. Dans des conditions physiologiques, le glucose en solution existe sous deux formes en équilibre, cycle pyranose stable ou aldéhyde à chaîne ouverte (**Bunn et Higgins, 1981**). La réaction découverte par Maillard met en jeu le groupement aldéhyde du glucose (ou de ses dérivés comme le glycoaldéhyde ou le méthylglyoxal) et les groupements amines des protéines (lysines, hydroxylysines, arginines, histidines ou acides aminés N-terminaux), les lipides et les acides nucléiques (**Shinohara et al., 1998**).

Considéré comme précurseur d'AGE, il forme une base de Schiff réversible sur les groupements amines. Ces produits subissent ensuite un réarrangement d'Amadori conduisant à des céto-amines, bien plus stables. Ces dernières peuvent subir d'autres modifications avant

de se fragmenter (ex: carboxyméthyllysine) ou de se réarranger en dicarbonyles (ex : 3-desoxyglucosone, qui peut, à son tour, réagir avec d'autres groupements amines), conduisant à une famille hétérogène de composés connus sous le nom d'AGE. Ces derniers se forment dès le développement embryonnaire à un taux constant, mais lent (**Hernebring et al., 2006**).

Au cours du diabète, cette formation est largement accélérée en raison de l'hyperglycémie. Trois mécanismes semblent expliquer les dommages cellulaires. Les précurseurs d'AGE peuvent entraîner la modification de protéines intracellulaires structurales (protéines du cytosquelette et de myéline des nerfs périphériques, protéines de la cornée et du cristallin). Les AGE peuvent alors conduire à la synthèse de certaines protéines (**Brownlee, 2005**).

Ils peuvent également diffuser en dehors de la cellule et modifier des molécules de la matrice extracellulaire comme le collagène ou la fibronectine (**Charonis et al., 1990**), causant des dysfonctions cellulaires. Enfin, ces précurseurs peuvent aussi modifier des protéines circulantes du sang comme l'hémoglobine A1c (HbA1c) (**Koenig et al., 1976**), l'albumine, les protéines membranaires érythrocytaires ou encore les apolipoprotéines B100 (**Tames et al., 1992**). Ces protéines modifiées se lient alors à des récepteurs aux AGE (RAGE) (**Li et al., 1996**) qui induisent l'expression de cytokines inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1,...), de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion (« Vascular Cell Adhesion Protein » (VCAM)) (**Abordo et Thornalley, 1997**).

## IV. Diabète de type 2 et complications cardiovasculaires

### IV.1. Perturbations métabolique du diabète de type 2 influençant l'apparition des complications cardiovasculaires

Des perturbations d'ordre biochimiques et anthropométriques sont souvent engendré par le dysfonctionnement du métabolisme glucidique du au diabète de type 2. Plusieurs études épidémiologiques ont souligné cette implication dans le développement des MCV, ces désordres métaboliques sont maintenant bien reconnus et pour lesquels une évaluation est fréquente en clinique afin de déterminer le risque cardiovasculaire d'un individu.

Parmi ces facteurs de risque dits traditionnels, notons les concentrations plasmatiques élevées de cholestérol total, de LDL-C, d'apo B et de TG, les concentrations plasmatiques faibles de HDL-C ainsi qu'une élévation du ratio cholestérol total/HDL-C et de la tension artérielle (**Anderson et al., 2013**). Ces facteurs sont modifiables par l'adoption de saines habitudes de vie ou par traitement pharmacologique et peuvent donc être des cibles appropriées dans les efforts de prévention des MCV (**NCEP, 2002**).

#### IV.1.1. Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est définie comme une altération de l'action de l'insuline dans le métabolisme du glucose, bien qu'elle entraîne aussi des altérations au niveau du métabolisme des protéines et des lipides (**Sesti, 2006**). Ce phénomène se traduit par une absorption réduite du glucose médiée par l'insuline dans les muscles et le tissu adipeux, tandis que la résistance à l'insuline au foie entraîne une diminution de la synthèse et de l'entreposage du glycogène, un échec de l'insuline à supprimer la production de glucose ainsi que sa libération dans la circulation sanguine et une diminution de la clairance de l'insuline (**Despres, 1993**).

En clinique, la résistance à l'insuline se manifeste par une hyperinsulinémie, puisqu'une plus grande quantité d'insuline doit être sécrétée par les cellules- $\beta$  du pancréas afin de subvenir au maintien d'une glycémie normale. Après plusieurs années, l'incapacité des cellules- $\beta$  à produire des quantités adéquates d'insuline pour contrer la résistance à l'insuline mène à l'hyperglycémie et, au final, au développement du diabète de type 2. En plus d'être un précurseur du diabète de type 2, la résistance à l'insuline est une caractéristique centrale du syndrome métabolique (**Mikhail, 2009**). De plus, la résistance à l'insuline favorise l'athérosclérose en créant une dysfonction endothéliale vasculaire (**Rachek, 2014**).

L'action de l'insuline dans le métabolisme du glucose, des protéines et des lipides se réalise par l'entremise de la fixation de l'insuline à son récepteur exprimé au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux. Une fois que l'insuline a atteint son récepteur, elle active une cascade de phosphorylation qui implique plusieurs protéines, dont le substrat du récepteur à l'insuline (insulin receptor substrate; IRS), la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), la protéine B-kinase (protein kinase B; Akt) ainsi que la protéine kinase activée par l'AMP (AMP-activated protein kinase; AMPK) et mène à la translocation du transporteur 4 du glucose (glucose transporter type 4; GLUT4) des vésicules cytoplasmiques à la membrane cellulaire (**Sesti, 2006**). Une fois ancré à la membrane cellulaire, GLUT4 permet le transport du glucose dans la cellule. La translocation de GLUT4 représente l'étape limitante dans l'absorption du glucose par l'insuline. (**Bjornholm & Zierath, 2005**).

#### IV.1.2. Dysfonctionnement du métabolisme lipidique

Il est maintenant bien documenté qu'une proportion non négligeable des événements cardiovasculaires surviennent chez des individus qui ne possèdent aucun des facteurs de risque traditionnels (**Hackam & Anand, 2003**). Pour ces raisons, il y a un intérêt grandissant afin d'identifier d'autres facteurs permettant d'améliorer la quantification du risque cardiovasculaire. De ce fait, plusieurs facteurs de risque dits non traditionnels des MCV sont actuellement en émergence dans la littérature.

De ce nombre, la présence d'une dyslipidémie athérogène caractérisée par des particules LDL petites et denses, le stress oxydatif, un état pro-inflammatoire ainsi que des altérations dans les concentrations d'adipokines ont tous été associés à un risque plus important de développer une maladie cardiovasculaire (**IDF, 2010**).

En fait, il a été longtemps pris pour acquis que le développement des lésions d'athérosclérose, processus responsable de la majorité des MCV, était un phénomène purement causé par un dépôt de lipides dans la paroi de l'artère. Toutefois, il est maintenant bien reconnu que la pathogenèse de l'athérosclérose est complexe et qu'elle est sous la gouverne de plusieurs facteurs qui interagissent ensemble, notamment les désordres lipidiques, le stress oxydatif et l'inflammation (**Libby, 2012**).

Dans le cadre d'une diète athérogène, une concentration plasmatique élevée de particules LDL favorise leur transfert dans l'intima de la paroi artérielle, où elles seront oxydées par les radicaux libres (**Libby, 2006**). L'oxydation des particules LDL entraîne des

changements de conformation de l'apo B, diminuant ainsi leur capacité à se lier au récepteur responsable de leur clairance (**Li & Mehta, 2005**).

Comparativement aux particules LDL ayant un diamètre plus grand, les particules LDL petites et denses possèdent une affinité plus faible pour le récepteur LDL, et donc une demie-vie plus longue dans le plasma (**Nigon et al., 1991**). Se lient plus fortement aux protéoglycanes artérielles (**Camejo et al., 1998**), pénètrent plus facilement l'espace sous-endothélial (**Bjornheden et al., 1996**) et sont plus susceptibles à l'oxydation (**De Graaf et al., 1991**) tous des mécanismes favorisant l'initiation et la progression de la plaque d'athérosclérose.

Cette accumulation de lipides dans la paroi artérielle induit une réaction inflammatoire, ce qui stimule l'expression de molécules d'adhésion, telles que la molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (vascular cell adhesion molecule-1; VCAM-1) et la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1) (**Libby, 2012**). Ces molécules d'adhésion endothéliales permettent l'attachement des monocytes à la paroi artérielle et leur séquestration dans l'espace sous-endothélial.

Une fois dans l'espace sous-endothélial, les monocytes se transforment en macrophages, expriment des récepteurs scavengers, captent et ingèrent les LDL oxydées (LDL-ox) et se transforment progressivement en cellules spumeuses. Ce processus contribue à son tour à augmenter et à maintenir l'état pro-inflammatoire au niveau de la plaque d'athérosclérose, favorisant le recrutement des monocytes et, par conséquent, le développement de la plaque d'athérosclérose.

De plus, lors du développement de la lésion, les lymphocytes T rejoignent les macrophages dans l'intima et sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance qui favorisent la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses jusqu'à la surface de l'intima formant ainsi une enveloppe fibreuse sur la zone instable de la lésion (**Libby, 2006**). Toutefois, les cytokines présentes au niveau de la lésion inhibent la production de collagène et stimulent l'expression d'enzymes dégradant le collagène, ce qui affaiblit la lésion d'athérosclérose et favorise sa rupture (**Libby, 2006**). Environ 25 % des MCV reliées à l'athérosclérose sont causées par une obstruction de l'artère à l'endroit de la plaque d'athérosclérose (**Gagné & Gaudet, 2007**). En effet, la majorité du temps, l'enveloppe fibreuse recouvrant le noyau nécrotique se détache, entraînant ainsi la libération du thrombus (caillot) (**Gagné & Gaudet, 2007**).

Bref, les LDL petites et denses, les LDL-ox et l'inflammation sont tous des facteurs impliqués, par divers mécanismes, dans le développement et la progression des plaques d'athérosclérose. D'autre part, l'adiponectine et la leptine, deux adipokines sécrétées par le tissu adipeux, jouent aussi un rôle dans le développement de plusieurs désordres métaboliques impliqués dans le processus de l'athérosclérose (**Lee & Kwak, 2014, Wang et al., 2014**).

De plus, tous ces facteurs de risque ont démontré leur capacité à prédire le risque d'évènements cardiovasculaires futurs, que cela soit de façon indépendante ou en association avec d'autres facteurs de risque. Ces évidences démontrent bien l'importance d'étudier ces facteurs de risque moins traditionnels, conjointement aux facteurs traditionnels, en prévention des MCV afin d'obtenir une vision plus globale du risque cardiovasculaire de l'individu, mais aussi de mieux identifier par quels mécanismes l'alimentation exerce ses effets afin de prévenir ces maladies.

#### **IV.1.2. 1. Taille des LDL**

Il existe une grande hétérogénéité dans les particules LDL, variant en matière de taille, de densité et de composition physico-chimique, et ces propriétés ont été démontrées comme influençant grandement l'athérogénicité de ces particules (**Hirayama & Miida, 2012**). Plusieurs méthodes ont été développées afin de caractériser les particules LDL, notamment l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide, l'ultracentrifugation et la résonance magnétique nucléaire (**Stronley Ip et al., 2009**). Il a été rapporté que les individus ayant une prédominance de particules LDL petites et denses ont environ trois à sept fois plus de risque de développer une maladie coronarienne, indépendamment des concentrations de LDL-C (**Mikhailidis et al., 2011**).

La taille des LDL a été associée aux risques de MCV, et ce, tant chez les hommes que chez les femmes (**Arsenault et al., 2007**). Deux phénotypes ont été décrits en lien avec la taille des LDL : le profil A, qui est caractérisé par une proportion plus élevée de particules LDL de taille moyenne ou élevée, et le profil B, caractérisé par une prédominance de LDL petites et denses (**Berneis & Krauss, 2002**).

Le concept de dyslipidémie athérogénique a été introduit par Austin et coll, dans les années 1990. Cette dyslipidémie est caractérisée par une prédominance de LDL petites et denses, des concentrations faibles de HDL-C et des concentrations élevées de TG. Puisque ces trois altérations au niveau du profil lipidique sont fortement associées, un débat persiste à savoir si la prédominance des particules LDL petites et denses est un facteur de risque

indépendant des MCV (**Carmena et al., 2004**). Cette dyslipidémie athérogénique est plus souvent observée chez des individus caractérisés par un syndrome métabolique une résistance à l'insuline, un diabète ou une obésité (**Soegondo, 2005 ; Manoria et al., 2013**).

L'obésité viscérale et la résistance à l'insuline, deux conditions retrouvées dans le syndrome métabolique, ont été identifiées comme étant des prédicteurs de la présence de LDL petites et denses (**Tchernof & Despres, 2013**). En effet, ces conditions favorisent la libération des acides gras libres (AGL) par les adipocytes, qui à leur tour stimulent la production hépatique de TG (**Adiels et al., 2006**) ce qui a comme conséquence d'augmenter les concentrations de TG au foie. Une élévation des concentrations de TG au foie stimule par la suite la production de lipoprotéines de très faible densité (very low density lipoprotein; VLDL) enrichies en TG. Ces VLDL enrichies concèdent des TG aux particules LDL en échange d'ester de cholestérol, une action médiée par la protéine de transfert des esters de cholestérol (Cholesterol ester transfer protein; CETP) (**Kwiterovich, 2002**).

Cela aboutit en des particules LDL riches en TG. Ces dernières ont une affinité plus importante avec la lipase hépatique et l'hydrolyse des TG par cette lipase mène alors à la formation des particules LDL petites et denses (**Packard et al., 2000**). Par conséquent, les concentrations de TG sont identifiées comme étant le plus important indicateur de la présence de LDL petites et denses. En fait, environ 50% de la variation dans la taille des particules LDL serait déterminée par les concentrations plasmatiques de TG (**Benton et al., 2005**). De plus, la plupart des études ont indiqué que le phénotype B est plus fréquemment retrouvé lorsque les concentrations de TG atteignent 1,5 mmol/L (**Tan et al., 1995**).

#### **IV.1.2. 2. Oxydation des LDL**

L'oxydation des particules LDL est considérée comme une étape clé dans la formation de l'athérosclérose. (**Mitra et al., 2011**). Les LDL-ox sont impliquées dans plusieurs étapes du développement de la plaque d'athérosclérose et jouent un rôle dans la dysfonction endothéliale (**Kugiyama et al., 1990**), dans la migration des macrophages dans la paroi endothéliale, dans le relâchement de cytokines ainsi que dans la transformation des macrophages en cellules spumeuses (**Ishigaki et al., 2008**). Bien que l'oxydation des LDL survienne principalement dans la paroi artérielle, la présence de LDL-ox est aussi observée dans le sang (**Palinski et al., 1996**). Par ailleurs, de plus en plus d'évidences indiquent qu'une concentration élevée de LDL-ox en circulation serait un biomarqueur de l'athérosclérose (**Fraleigh & Tsimikas, 2006**). Une belle démonstration de ce fait a été réalisée par Ishigaki et

coll, qui ont observé chez la souris que le retrait des LDL-ox en circulation en exprimant le récepteur de type lectine des LDL-ox (Lectin-like oxidized LDL receptor-1 ; LOX-1) au foie prévient complètement la progression de la plaque d'athérosclérose.

Ce phénomène est aussi accompagné d'une suppression systémique du stress oxydatif et de l'inflammation (**Ishigaki et al., 2008**). Les études chez l'humain ont aussi démontré des associations entre les concentrations de LDL-ox en circulation et l'athérosclérose (**Nishi et al., 2002**)

Plusieurs études suggèrent que des concentrations élevées de LDL-ox sont un prédicteur important des événements cardiovasculaires (**Kiechl et al., 2007**) malgré que d'autres études soient nécessaires afin de confirmer ce rôle (**Ishigaki et al., 2009**). De plus, des concentrations élevées de LDL-ox ont été associées au syndrome métabolique, (**Holvoet et al., 2008**) au diabète, à la résistance à l'insuline (**Park et al., 2009**).

## IV.2. Inflammation systémique

L'inflammation est impliquée dans toutes les étapes du développement de la plaque d'athérosclérose, passant de la formation initiale de la plaque jusqu'à sa rupture, (**Libby et al., 2010**). Au cours des dernières années, plusieurs efforts ont été consentis afin de mieux comprendre le rôle de différentes molécules inflammatoires dans la santé cardiovasculaire, et aussi d'identifier celles qui pourraient permettre de mieux évaluer le risque cardiovasculaire d'un individu (**Calder et al., 2013**).

En ce sens, il a été suggéré que la protéine C-réactive (C-reactive protein; CRP) permettrait de mieux prédire le risque de MCV comparativement à d'autres marqueurs inflammatoires (**Packard & Libby, 2008**). La CRP est un marqueur non spécifique de l'inflammation systémique qui est produite au foie et qui joue un rôle dans la réponse immunitaire. Son expression est régulée par certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (tumor necrosis factor-alpha ; TNF- $\alpha$ ) (**Sun et al., 2005**).

La CRP peut être augmentée à des concentrations très élevées (>1000 fois) en réponse à une infection ou un dommage tissulaire (**Ansar & Ghosh, 2013**). Toutefois, c'est l'inflammation chronique de bas grade (CRP<10 mg/L) qui a été associée à une augmentation du risque de MCV (**Libby, 2009**). Par conséquent, des tests très sensibles ont été développés permettant de doser la CRP à haute sensibilité (high sensitivity C-reactive protein; hs-CRP). Certaines différences entre les hommes et les femmes ont été suggérées en lien avec les

marqueurs inflammatoires, les hommes étant caractérisés par des concentrations plus élevées de IL-6 et de TNF- $\alpha$  et des concentrations moindres de CRP que les femmes après ajustement pour plusieurs facteurs confondants, tels que l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme et l'activité physique (**Marques-Vidal et al., 2011**)

Les études prospectives ont indiqué que la concentration de CRP est un important prédicteur d'évènements cardiovasculaires, et plus précisément des infarctus du myocarde d'insuffisance coronarienne, des maladies cérébrovasculaires et des maladies artérielles périphériques (**Boekholdt et al., 2006** ). Une méta-analyse comprenant 52 études prospectives et presque 250 000 participants sans histoire de MCV a indiqué que l'ajout de la mesure de la CRP aux facteurs de risque traditionnels améliore de façon considérable la prédiction du risque de MCV (**Kaptoge et al., 2012**).

De plus, plusieurs études ont démontré la participation active de la CRP dans le processus d'athérosclérose, (**Yasojima et al., 2001**) Entre autres, la CRP induit l'expression des molécules d'adhésion VCAM-I, ICAM-1 et E-sélectine ainsi que la protéine-1 chemo-attractante des monocytes (monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1) et stimule la production du facteur tissulaire, un activateur de la voie de la coagulation (**Corrado et al., 2010**). De plus, il a été suggéré que la CRP serait impliquée dans l'absorption des particules LDL par les macrophages et ainsi dans la formation des cellules spumeuses, une étape cruciale dans la formation des lésions athérosclérotiques (**Devaraj et al., 2009**).

En plus de son rôle dans le processus d'athérosclérose, l'inflammation systémique est impliquée dans plusieurs conditions associées à un risque cardiovasculaire plus important, telles que le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline et l'obésité (plus particulièrement chez la femme) (**Choi et al., 2013**). Les cytokines pro-inflammatoires, via leurs actions autocrines et paracrines, induisent une dysfonction des cellules- $\beta$  au niveau du pancréas et interfèrent avec la voie de signalisation de l'insuline dans les tissus périphériques, diminuant ainsi la sécrétion et l'action de l'insuline (**Esser et al., 2014**).

Vu le développement de techniques fiables et peu onéreuses afin de mesurer cette protéine, certains experts recommandent maintenant le dosage de la CRP en clinique afin d'identifier les patients à risque élevé de MCV (**Ridker, 2003**). Toutefois, malgré ces évidences reliant la CRP au développement des lésions d'athérosclérose et à la résistance à l'insuline, un débat a actuellement lieu entre les experts afin de déterminer si la CRP joue un rôle causal dans le développement des MCV, ce qui lui conférerait le statut de facteur de risque. Ce débat fait suite aux études génétiques ayant démontré qu'une variation génétique

dans le gène codant la CRP est associée à une concentration plus élevée de CRP et que des concentrations élevées de CRP sont associées à un risque cardiovasculaire plus important **(Zacho et al., 2008)**

### IV.3. Rôle de la Leptine

La leptine joue un rôle dans la régulation de la prise énergétique et du poids corporel **(Correia & Haynes, 2004)**. Plus précisément, la leptine interagit avec ses récepteurs au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral où elle provoque un signal catabolique pour inhiber la prise alimentaire et la sécrétion d'insuline et favoriser la lipolyse, la thermogénèse et la dépense énergétique, en partie par des interactions avec le système nerveux sympathique **(Lau et al., 2005)**. La leptine est sécrétée par le tissu adipeux en proportion directe avec la masse adipeuse.

En effet, ses concentrations plasmatiques augmentent durant le développement de l'obésité et diminuent avec la perte de poids **(Hou & Luo, 2011)**. Cependant, chez les individus obèses, une résistance à l'action de la leptine a été notée, vu l'incapacité de cette adipokine à supprimer l'appétit, et ce, malgré des concentrations élevées **(Munzberg, 2010)**. La résistance à l'action de la leptine a été suggérée comme étant un processus clé dans la pathogenèse de l'obésité **(Hutley & Prins, 2005)**.

Il a aussi été suggéré que la leptine est étroitement liée à plusieurs conditions impliquées dans la pathophysiologie de l'athérosclérose, notamment en favorisant l'agrégation plaquettaire, l'angiogénèse, un état pro-inflammatoire, la dysfonction endothéliale **(Payne et al., 2014)** et la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses **(Trovati et al., 2014)**. De plus, des concentrations élevées de leptine ont été associées à l'hypertension artérielle **(Harlan & Rahmouni, 2013)** et la résistance à l'insuline **(Yadav et al., 2013)**. Toutefois, il demeure controversé à savoir si les concentrations de leptine sont un prédicteur indépendant des événements coronariens.

En fait, une récente méta-analyse incluant huit études prospectives totalisant 10 842 hommes et 10 222 femmes a indiqué que des concentrations élevées de leptine sont associées à un risque plus élevé de développer une maladie coronarienne. Toutefois, cette relation n'est plus significative chez les hommes et les femmes après ajustement pour d'autres facteurs de risque, tels que le tabagisme, la pression systolique et l'IMC **(Chai et al., 2014)**. En fait, une association modérée entre les concentrations de leptine et le risque de maladies coronariennes

a été démontrée dans la littérature, toutefois cette association serait largement dépendante de l'IMC (**Sattar et al., 2009**).

#### IV.4. Rôle de l'adiponectine

L'adiponectine est une protéine abondamment sécrétée par le tissu adipeux. À l'inverse de plusieurs autres adipokines, les concentrations d'adiponectine sont réduites chez les individus obèses, diabétiques, hypertensifs et chez ceux ayant une maladie coronarienne (**Kumada et al., 2003, Nakamura et al., 2004**).

Il a été suggéré que l'adiponectine joue un rôle protecteur dans le développement de plusieurs altérations métaboliques impliquées dans le processus de l'athérosclérose. En fait, l'adiponectine a de multiples actions anti-athérogéniques, favorisant une bonne fonction endothéliale (**Lee & Kwak, 2014**), réduisant la conversion des macrophages en cellules spumeuses et inhibant la prolifération des muscles lisses et le remodelage artériel qui caractérise le développement de la plaque d'athérosclérose mature (**Matsuzawa et al., 2004**). L'adiponectine est également reconnue pour ses effets anti-inflammatoires, entre autres par ses effets antagonistes à l'action de TNF- $\alpha$  (**Ouchi et al., 2000**).

D'un autre côté, l'adiponectine favorise aussi la sensibilité à l'insuline par ses effets bénéfiques sur les organes insulino-sensitifs (**Yadav et al., 2013**). Au niveau du muscle squelettique, il a été observé qu'une anomalie dans le transport du glucose médié par l'insuline est le principal désordre métabolique chez les individus insulino-résistants.

Les AGL semblent être la cause de cette anomalie en inhibant la phosphorylation de la tyrosine du substrat 1 du récepteur de l'insuline (**Savage et al., 2005**). Par conséquent, l'adiponectine, via une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'oxydation des AGL, améliore la voie de la signalisation de l'insuline et le transport du glucose dans les muscles (**Yamauchi et al., 2001**). Au foie, l'adiponectine inhibe aussi les enzymes liées à la gluconéogenèse et diminue le taux de production de glucose (**Berg et al., 2001**).

Par ailleurs, une controverse existe quant à l'implication de l'adiponectine dans le développement du diabète de type 2 et des MCV. En fait, les études prospectives ont suggéré que les concentrations d'adiponectine seraient associées à un plus grand risque de diabète de type 2 dans diverses populations (**Li et al., 2009**). Toutefois, les études génétiques ne supportent pas le rôle causal de l'adiponectine dans ce processus (**Yaghothkar et al., 2013**).

En fait, ces études n'ont pas observé de relation entre des concentrations faibles d'adiponectine déterminées génétiquement et le risque de diabète de type 2.

D'autre part, les études prospectives n'ont observé aucune association entre les concentrations d'adiponectine et l'incidence des MCV et de la mortalité liée à ces maladies (**Sook Lee et al., 2013, Kanhai et al., 2013**). Donc, de par ces études, il demeure difficile de suggérer qu'une intervention visant à accroître les concentrations d'adiponectine est une stratégie efficace afin diminuer le risque cardiovasculaire.

## IV.5. Complications cardiovasculaires du diabète de type 2

Les personnes atteintes de diabète présentent un risque accru de développer un certain nombre de problèmes de santé graves. Des niveaux constamment élevés de glucose dans le sang peuvent conduire à des maladies graves affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins, les nerfs et les dents. En outre, les personnes atteintes de diabète ont également un risque plus élevé de développer des infections. Dans presque tous les pays à revenu élevé, le diabète est la principale cause de maladies cardio-vasculaires, la cécité, l'insuffisance rénale et d'amputation des membres inférieurs (**IDF, 2015**).

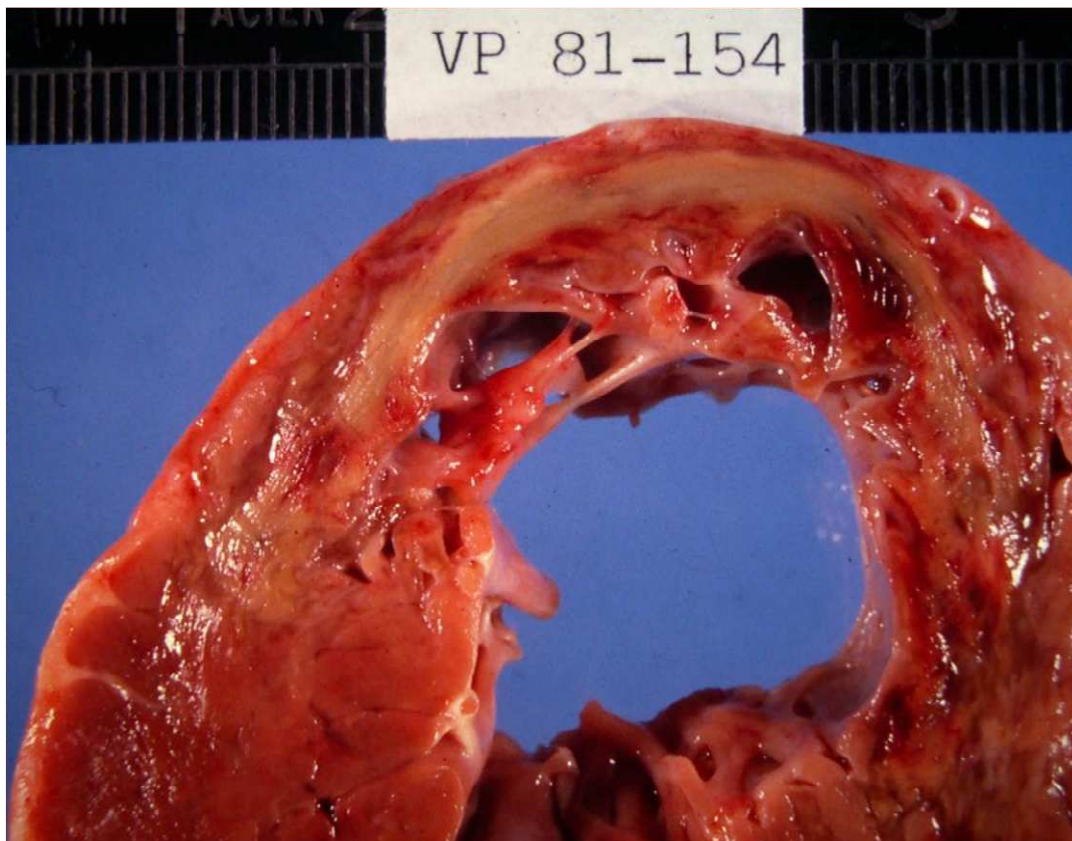
### IV.5.1. Les macroangiopathies

Les complications cardiovasculaires constituent ce qu'on appelle la macroangiopathie diabétique. C'est l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200  $\mu\text{m}$ . La dysfonction endothéliale, plus diffuse, favorise la survenue de nouvelles lésions. Dans ce contexte, la sténose athéromateuse n'est que la partie émergée d'un iceberg dont la base regroupe les nombreux facteurs de risque associés au diabète (**Gaede et al., 2008**).

L'hyperglycémie intervient dans la survenue des complications cardiovasculaires en potentialisant les autres facteurs de risque d'athérosclérose ou en aggravant l'athérome constitué. A chaque point supplémentaire de l'hémoglobine HbA1c correspond une augmentation d'environ 12 % du risque d'infarctus du myocarde. La macroangiopathie provoque une athérosclérose équivalente à celle d'un non diabétique.

Le diabète entraîne un risque relatif hiérarchisé de 1,5 à 2 pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2 à 4 pour l'insuffisance coronaire, de 5 à 10 pour l'artérite des

membres inférieurs. Les patients diabétiques de type 2 ont un risque très élevé d'insuffisance coronaire lié à une hypertension artérielle sévère, une obésité viscérale et à une dyslipidémie. L'athérosclérose se complique d'accidents vasculaires cérébraux, d'ischémie myocardique et d'artérite des membres inférieurs (**CHUPS, 2010**).

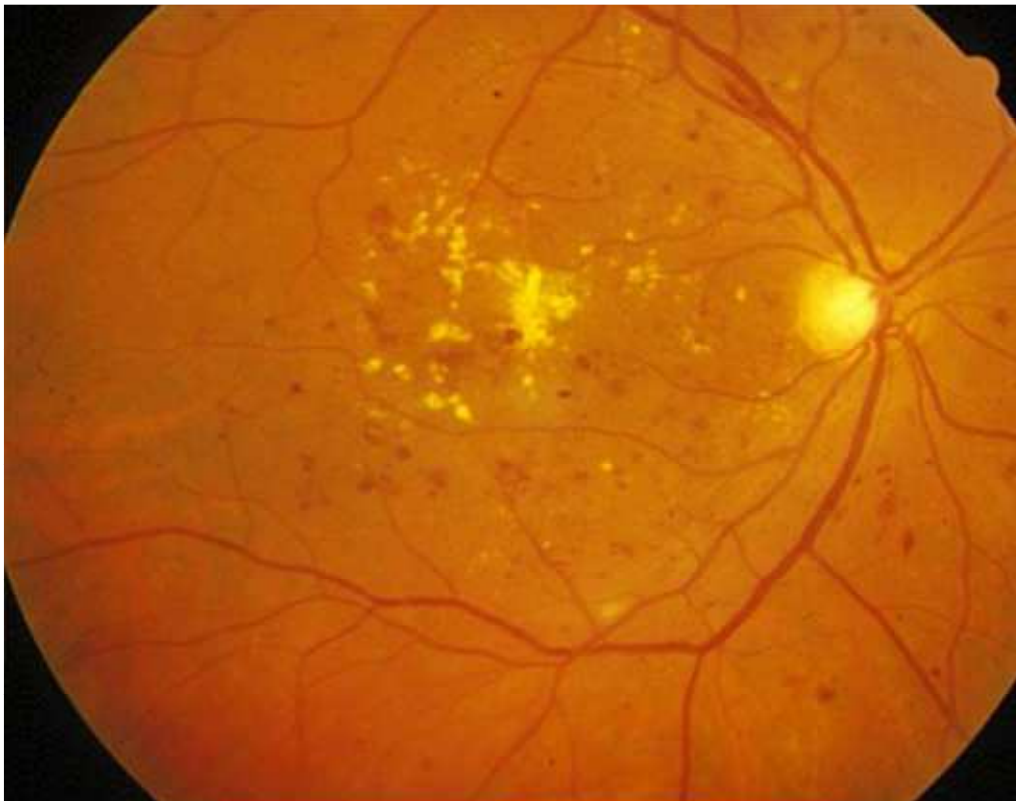


**Figure 05** : Infarctus du myocarde (**Hardoon, 2008**)

### IV.5.2. Les microangiopathies

- **Rétinopathie**

La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. Sa prévalence précise est mal connue. Selon les données d'ENTRED, 7,9 % des diabétiques de type 2 présenteraient une rétinopathie relevant d'un traitement et 3,9 % auraient une atteinte sévère de l'acuité visuelle d'un œil. Elle est la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais son évolution est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et, à un moindre degré, lipidique (**Megherbi et al., 2003**).

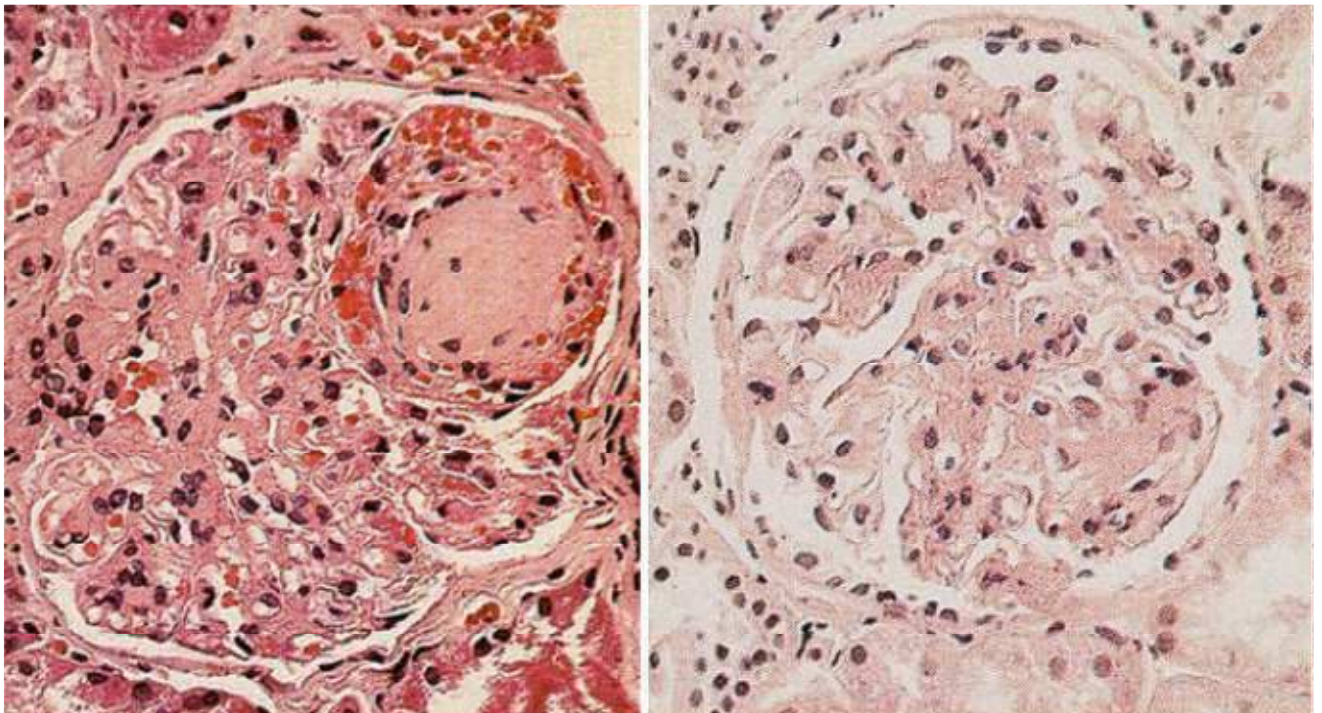


**Figure 06 :** Fond d'œil montrant la répartition de points de coagulation (**Massin, 2014**)

- **Néphropathie**

Le diabète s'est hissé à la première place des causes d'insuffisance rénale chronique terminale. La néphropathie est avant tout la conséquence de la microangiopathie. En France 31 % des patients en dialyse étaient atteints d'un diabète de type 2 (**Kremer et al., 2011**).

L'étude ENTRED a situé l'importance du problème. En 2007, 23 % des diabétiques de type 2 avaient une filtration glomérulaire (estimée par MDRD) supérieure à 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 19 % une filtration inférieure à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le diabète de type 2 multiplie d'un facteur 3 l'incidence de l'insuffisance rénale terminale (**Couchoud et al., 2008**).



**Figure 07** : Glomérulosclérose nodulaire diabétique de Kimmelstiel et Wilson (**Corpus médical, 2006**).

## V. Nutrition et pathologies cardiovasculaires

### V.1. Profils alimentaires et maladies cardiovasculaires

Deux profils alimentaires ressortent fréquemment dans les études dérivant les profils alimentaires par analyse factorielle, le profil Prudent/*Healthy* caractérisé par une consommation plus élevée de légumes, fruits, produits céréaliers à grains entiers, légumineuses et poissons et le profil Western/*Unhealthy* caractérisé par une consommation plus élevée de viandes rouges et transformées, produits céréaliers raffinés et sucreries.

Des profils alimentaires tels que le profil Prudent/*Healthy*, la diète DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) ou encore la diète méditerranéenne sont associés avec le risque de MCV (**Sherzai et al., 2012**). Williams et collaborateurs en 2013 ont examiné des études prospectives et ont observé que chez les individus adhérant aux profils alimentaires *Healthy*, Prudent, Méditerranéen ou DASH la réduction du risque de MCV était de l'ordre de 10 à 60%. Une réduction du risque d'accidents cérébrovasculaires avec la consommation des profils Prudent, DASH ou Méditerranéen a également été observée, tandis qu'une adhésion élevée au profil alimentaire Western en augmentait le risque (**Sherzai et al., 2012**).

Chez une cohorte de 30 239 adultes âgés de 45 ans et plus, un profil *Plant-based* caractérisé entre autres par une consommation plus élevée de légumes, fruits, légumineuses et produits céréaliers à grains entiers, était associé avec une diminution du risque d'accidents cérébrovasculaires (**Judd et al., 2013**). En 2010, Kant et collaborateurs avaient constaté que les individus ayant une alimentation de type *Healthy* avait un risque réduit de 15% à 30% de la mortalité toute causes confondues et aussi due à une maladie coronarienne.

En 2014, dans une cohorte de 7 216 participants à risque cardiovasculaire élevé, un profil alimentaire de type *Provegetarian* caractérisé par une consommation plus élevée de légumes, fruits, noix, céréales, légumineuses, huile d'olive et pommes de terre, était associé avec un plus faible taux de mortalité toutes causes confondues (0.59; 95% IC : 0.40-0.88) (**Martinez-Gonzalez et al., 2014**).

Il a également été rapporté qu'une augmentation de deux points du score à la diète Méditerranéenne (*Alternate Mediterranean Diet* (aMED)) était associée à une réduction de 7% du risque de mortalité toutes causes confondues. Cette observation a aussi été décrite chez 16 008 Espagnols où le risque de mortalité toutes causes confondues était de 0,53 (95% IC : 0,34-0,84) chez les individus ayant les scores les plus élevés comparativement aux individus ayant les scores les plus bas au profil alimentaire Méditerranéen (**Zazpe et al., 2013**).

## V.2. Profils alimentaires et diabète de type 2

Les profils alimentaires ont aussi été associés au risque de diabète de type 2, (**Alhazmi et al., 2013**).

Une récente méta-analyse a observé qu'un score élevé à un profil alimentaire *Healthy* (alimentation contenant plus de légumes, fruits, produits céréaliers à grains entiers, poissons, produits laitiers faible en gras, produits du soya, poulet ) diminuait le risque de diabète de type 2, tandis que les individus avec un score élevé au profil *Unhealthy* (consommation élevée de viandes rouges et/ou transformées, produits céréaliers raffinés, frites, produits laitiers riches en gras, sucreries, desserts, boissons sucrées, grignotines) augmentaient leur risque de diabète de type 2 (**Alhazmi et al., 2013**).

De plus, un profil alimentaire caractérisé par des apports plus importants en légumes, fruits, produits laitiers, huile d'olive, pâtes alimentaires et pain a été associé avec une meilleure sensibilité à l'insuline dans une cohorte de 507 adultes en santé (**Buscemi et al., 2013**).

## V.3. Profils alimentaires et profils de métabolites

Les apports alimentaires et les profils de métabolites sont depuis les cinq dernières années de plus en plus étudiés. Le métabolome est influencé par l'alimentation de deux façons, d'abord par le métabolome endogène et ensuite par le métabolome issu des aliments («*food metabolome*»). Le métabolome endogène représente tous les métabolites d'un hôte. Ses variations sont un reflet de l'effet métabolique de l'alimentation sur la santé (**Scalbert et al., 2014**). Le métabolome issu des aliments est plutôt la somme de tous les métabolites qui sont directement issus de la digestion des aliments, leur absorption dans l'intestin et la biotransformation dans les tissus de l'hôte et du microbiote (**Fardet et al., 2008**).

### V.3.1. Impact de l'alimentation sur les profils de métabolites

Les profils de métabolites pourront éventuellement être utilisés comme biomarqueurs de l'impact métabolique de l'alimentation et des apports alimentaires (**Scalbert *et al.*, 2014**). Entre autres, Scalbert et collaborateurs ont observé que des métabolites spécifiques issus du sérum sont des marqueurs des apports alimentaires en certains aliments tels que certains fruits (citron, pomme, banane, fraises, etc.), certains légumes, entre autres les légumes crucifères, les carottes et des légumes verts, les viandes rouges, le poulet et le poisson de même que d'autres aliments ou boissons tels que le chocolat, les croustilles et café. Guertin et collaborateurs ont répliqué en 2014 certaines associations entre les apports en certains aliments et les métabolites issus du sérum tels que le citron et la stachydrine de même qu'ils ont observé de nouvelles associations telles que la consommation d'arachides et le bêtaïne tryptophane. O'Sullivan et collaborateurs en 2011, quant à eux ont observé que l'O-acetylcarnitine et le phenylacetylglutamine, issus de l'urine, étaient associés positivement avec les apports en viandes rouges et en légumes, respectivement.

Des métabolites issus de l'urine permettent également de distinguer la consommation d'une diète élevée en composés phytochimiques issus des légumes et fruits d'une diète sans aucun légume et fruit. Les métabolites les plus présents lors de la diète sans légume et fruit étaient la riboflavine, les acylcarnitines et les acides aminés (**May *et al.*, 2013**). Des différences dans les concentrations de métabolites issus du plasma ont aussi été observées entre la consommation de brocolis à teneur élevée en glucoraphanine comparativement à la consommation de brocolis standards ou encore de pois verts (**Armah *et al.*, 2013**).

Les auteurs concluaient que les différences observées dans les concentrations de métabolites durant la consommation de la diète avec les brocolis à teneur élevée en glucoraphanine semblaient indiquer un rebalancement des réactions anaplérotiques (qui synthétisent les intermédiaires du cycle de Krebs) et cataplérotiques (qui catabolisent les intermédiaires du cycle de Krebs) de même qu'une meilleure intégration de la bêta-oxydation des acides gras et de l'activité du cycle de Krebs tel que présenté à la (**Figure 05**).

Xu et collaborateurs ont examiné en 2010 l'effet de la diète sur les profils de métabolites issus de l'urine.



Dans cette étude, une augmentation de l'oxydation des gras avec la diète élevée en acide palmitique a également été observée. Conséquemment, les auteurs mentionnaient que l'augmentation des acylcarnitines avec la diète élevée en acide palmitique était possiblement due à une augmentation du catabolisme des gras afin de fournir de l'énergie (**Kien et al., 2014**). Une récente étude a observé des associations entre des profils alimentaires dérivés par *reduced rank regression* et les profils de métabolites mesurés dans le sérum (**Floegel et al., 2013**). Dans cette étude, les auteurs ont observé que les profils alimentaires habituels des individus étaient associés avec les concentrations de métabolites circulant dans le sérum. Un profil alimentaire caractérisé par une consommation élevée en viandes rouges, poulet, beurre et autres matières grasses d'origine végétale et une consommation faible de pains à grains entiers, de thé, de margarine, de soupe, de pâtes et de riz était associée à un profil de métabolites relié à un risque plus élevé de diabète de type 2. Ce profil de métabolites issu du sérum était composé entre autres d'acides aminés ramifiés, d'acides aminés aromatiques et de propionylcarnitine (C3). Un profil alimentaire caractérisé par des apports plus élevés en pommes de terre, produits laitiers et céréales à déjeuner de type cornflakes expliquait significativement les concentrations de méthionine et d'acides aminés ramifiés (**Floegel et al., 2013**).

Une autre étude a observé chez 1 977 Afro-Américains qu'un profil alimentaire caractérisé par une consommation élevée d'aliments et de breuvages sucrés modulait les concentrations de certains métabolites (métabolites de la voie métabolique du 2-hydroxybutyrate,  $\gamma$ -glutamyl dipeptides et acides gras insaturés à longues chaînes) associés au stress oxydatif et au métabolisme des lipides (**Zheng et al., 2014**).

En 2014, au sein d'une cohorte de 2 380 participants une association positive entre les concentrations d'acylcarnitines mesurées dans le sérum et l'obésité a été observée tandis qu'une association inverse a été observée entre les concentrations d'acylcarnitines et la consommation de pains à grains entiers (**Floegel et al., 2014**).

### V.3.2. Profils de métabolites et risque de maladies cardiovasculaires

D'autres études ont plutôt observé des associations entre les profils de métabolites et différents facteurs de risque des MCV tels que le diabète de type 2 ou encore l'obésité (**Khoo et al., 2014**). Tel que mentionné précédemment, les métabolites reflètent le métabolisme endogène. Des patients ayant subi une chirurgie bariatrique ont été étudiés afin de mieux

comprendre les changements métaboliques survenant suite à ce type d'opération (**Laferrere et al., 2011**).

Des changements dans les concentrations plasmatiques d'acides aminés ramifiés, de méthionine, de phénylalanine et d'acides gras insaturés ont été observés suite à la chirurgie bariatrique (**Mutch et al., 2009**). L'observation des profils de métabolites pourrait contribuer à déterminer précocement la qualité du fonctionnement du métabolisme d'une personne, et cela, avant même l'apparition des modifications au niveau des facteurs risque traditionnels. Par exemple, Wang et collaborateurs en 2011 ont suivi durant 12 ans 2 422 individus ayant une glycémie normale. Sur ces 2 422 individus, 201 ont développé le diabète. Des concentrations élevées d'acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine) et d'acides aminés aromatiques (tyrosine et phénylalanine) étaient associées avec un risque augmenté de développer le diabète.

Un risque augmenté de résistance à l'insuline a même été observé chez des enfants et des adolescents ayant des concentrations plasmatiques plus élevées d'acides aminés ramifiés indépendamment de l'IMC (**McCormack et al., 2013**). Plusieurs auteurs ont également observé des associations entre les acides aminés ramifiés, leurs dérivés (les acylcarnitines C3 et isovaleryl carnitine (C5)) et les acides aminés aromatiques de même que la méthionine et le risque de diabète de type 2 ou de résistance à l'insuline (**Lu et al., 2013**).

Une étude chez 1 872 participants a permis de déterminer qu'un profil de métabolites caractérisé par des concentrations plus élevées d'acides aminés ramifiés était, indépendamment de l'IMC, associé à un métabolisme altéré défini par la présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : (1) une glycémie à jeun élevée, (2) de l'hypertension, (3) des TG élevées, (4) des concentrations de C-HDL bas et (5) une résistance à l'insuline (**Batch et al., 2013**).

#### **V.4. Influence de la consommation des acides gras sur la glycémie**

Des groupes de recherche ont voulu examiner les effets de diètes dont le contenu en glucides et en lipides variait. Pieke et ses collaborateurs ont observé qu'une diète riche en AGMI et AGPI (41% de glucides, 20% de protéines, 39% de lipides dont 8% en AGS, 15% en AGMI, 1.6% en AGPI n-3 et 10% en AGPI n-6) abaissait les niveaux de TG, de VLDL, de LDL, d'apoC-III, d'insuline et augmentait les niveaux de HDL comparativement à une diète faible en gras (54% de glucides, 18% de protéines, 28% de lipides dont 7% en AGS, 10% en AGMI, 0.6% en AGPI n-3 et 7% en AGPI n-6) (**Pieke et al., 2000**).

D'autres chercheurs ont également noté les bénéfices d'une diète riche en gras par rapport à une diète riche en glucides. Une augmentation des TG à jeun, du cholestérol et des TG dans les résidus de lipoprotéines chez les sujets en réponse à une diète riche en glucides (60% de glucides, 15% de protéines et 25% de lipides dont moins de 10% en AGS) par rapport à une diète riche en gras (40% de glucides, 15% de protéines et 45% de lipides dont moins de 10% en AGS) (**Abbasi et al., 2000**).

Une étude évaluant les effets d'une diète riche en AGMI (45% de glucides, 15% de protéines, 40% de gras dont plus de 50% provenant d'AGMI) et d'une diète élevée en glucides (58% de glucides, 16% de protéines, 26% de lipides) réalisée chez des hommes sédentaires de la région de Québec a observé les bénéfices des AGMI sur le profil lipidique (**Archer et al., 2003**). La consommation d'une diète riche en AGMI a été associée avec une réduction du cholestérol total, du C-VLDL, C-LDL, des TG-VLDL et de l'apoCIII dans le plasma alors que la consommation d'une diète riche en glucides a été associée à une réduction des concentrations plasmatiques de C-LDL et de C-HDL (**Archer et al., 2005**).

Toutefois, d'autres études ont rapporté que les glucides et les lipides avaient les mêmes effets. Ainsi, après une diète riche en AGS de mise à niveau, la réduction des niveaux de LDL et de HDL demeuraient du même ordre en réponse à une diète riche en glucides et à une diète riche en lipides. De même, les 2 diètes n'ont pas amené de changements dans les niveaux de TG et de glucose à jeun mais ont amélioré la sensibilité à l'insuline (**Perez-Jimenez et al., 2001**).

Une étude à court terme a cependant suggéré les désavantages d'un apport élevé en glucides ou lipides. Ainsi, un repas élevé en lipides (31% de glucides, 62% de lipides) affectait négativement le métabolisme du glucose à jeun alors qu'un repas riche en glucides (76% de glucides, 16% de lipides) affectait négativement les niveaux de TG à jeun (**Robertson et al., 2002**).

## V.5. Facteurs de risque des MCV liés aux apports lipidiques

Dans les années 1960, les résultats de l'étude épidémiologique de Framingham ont mis en évidence une association étroite entre les dyslipidémies et le développement des MCV chez l'homme (**Kannel et al., 1971**), d'autres études plus récentes ont montré que les dyslipidémies étaient le facteur de risque modifiable le plus significatif dans le développement des MCV (**Downs et al., 1998**). En France, 4 à 10 % de la population est affectée par les dyslipidémies sur la base des valeurs de laboratoire jugées normales pour une population de référence (**Castetbon et al., 2009**).

Les dyslipidémies définissant un facteur de risque pour l'athérosclérose et les MCV sont liées principalement à une hyperlipidémie. Celle-ci se caractérise par des concentrations élevées en cholestérol dans le plasma, notamment des concentrations élevées de LDL-cholestérol, des faibles concentrations en HDL-cholestérol et/ou de forts taux de TG plasmatiques. Les LDL-cholestérol sont les principales lipoprotéines impliquées dans la genèse de l'athérome. Ainsi, l'augmentation de la concentration plasmatique en LDL-cholestérol conduit à une augmentation du risque d'apparition d'une MCV (**Libby, 2002**).

Par exemple, l'étude allemande Prospective Cardiovascular Munster (Procam) montre clairement une relation entre l'incidence des événements coronaires majeurs et l'évolution des concentrations plasmatiques en LDL-cholestérol (**Bajaj et al., 2004**). De même, en 2005, l'étude Treating to New Target (TNT) réalisée chez des patients ayant déjà déclarés une MCV mais présentant un état stable, a mis en évidence que la réduction du LDL-cholestérol en dessous de 2,6 mmol/L à l'aide de statines permettait de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires (**LaRosa et al., 2005**).

### V.5.1. Influence des AGS alimentaires sur le risque de MCV

#### V.5.1. 1. Impact des AGS sur la lipémie

Il est prouvé que l'excès d'AGS alimentaires participe à l'étiologie des MCV de par leur effet sur la lipémie, en particulier l'augmentation de la cholestérolémie (LDL-cholestérol), qu'ils induisent. Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer l'augmentation du taux sanguin du LDL-cholestérol sous l'effet des AGS. D'une part, ils pourraient être responsables d'une diminution de l'expression des récepteurs aux apolipoprotéines à la surface des

hépatocytes et, d'autre part, leur incorporation dans les phospholipides membranaires des cellules pourrait nuire à la fluidité des membranes, déstabilisant ainsi l'action de ces récepteurs et ainsi à l'épuration des LDL (**Dubois et al., 2007**).

### V.5.1. 2. Effet de la nature de l'AGS

Il a été bien décrit que les AGS peuvent influencer différemment la lipémie plasmatique selon leur nature et la longueur de leur chaîne carbonée. Les acides laurique et myristique augmentent modérément le LDL-cholestérol (**Dubois et al., 2007**).

En revanche, la plupart des études s'intéressant à l'effet de l'acide palmitique sur les marqueurs lipidiques sanguins ont observé une augmentation importante des taux de LDL-cholestérol suite à une ingestion chronique de cet AGS (**Kris-Etherton et al., 1997**). L'acide stéarique semble neutre par rapport à la concentration plasmatique des index du métabolisme lipidique. En effet, il a été démontré qu'un régime alimentaire riche en acide stéarique n'augmente pas les concentrations lipidiques plasmatiques par rapport à un régime enrichi en acide oléique ou en acide linoléique. Une hypothèse a été proposée pour expliquer ce résultat : l'acide stéarique pourrait être rapidement désaturé en acide oléique (**Dubois et al., 2007**).

Les AGS à courte chaîne (moins de 12 atomes de carbone) sont présents en faibles quantités dans notre alimentation. Ils constituent une spécificité des produits laitiers. C'est probablement pour cette raison que leur effet sur le bilan lipidique plasmatique n'a pas été beaucoup étudié. Néanmoins, ils semblent neutres vis-à-vis des concentrations sanguines du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des TG. Ces AGS semblent être rapidement utilisés pour fournir de l'énergie et ne pas avoir de réel impact direct sur le métabolisme lipidique (**Grundy et Denke, 1990**). Il faut noter que l'acide myristique occupe une place particulière, pouvant même exercer un rôle hypocholestérolémiant à dose alimentaire ; sachant que, par ailleurs, il se fixe sur plusieurs dizaines de protéines, leur conférant leurs fonctions métaboliques ou physiologiques (**Legrand, 2007**).

Concernant les AGS à longue chaîne (plus de 18 atomes de carbone), leur présence dans l'alimentation est très faible, rendant négligeable leur contribution à l'apport total en corps gras. De plus, leur absorption intestinale est réduite, car ils présentent un point de fusion élevé. Aussi, aucun effet sur les lipides plasmatiques n'a été montré concernant ce type d'AGS (**Dubois et al., 2007**).

### V.5.2. Rôles physiologiques exercés par les AGPI

Certains acides gras exercent plus spécifiquement un rôle de nutriment indispensable : ce sont les acides gras polyinsaturés (AGPI) dits « essentiels » des séries oméga 6 (ou n-6) et oméga 3 (ou n-3) dont le métabolisme conduit, d'une part à la synthèse de dérivés à longue chaîne constitutifs de toutes les membranes cellulaires (rôle structural) et, d'autre part, à la synthèse de médiateurs bioactifs sous la forme de molécules oxygénées (eicosanoïdes, docosanoïdes) (**Figure 06**).

Ces molécules ont un mode d'action apparenté à celui des hormones et régulent des fonctions physiologiques aussi fondamentales que la contraction des muscles lisses, la reproduction, la coagulation sanguine, l'inflammation, l'activité neuronale, etc.

Les AGPI et leurs dérivés oxygénés régulent également de multiples voies métaboliques en modulant certains processus de signalisation intracellulaire, ainsi que l'expression de gènes cibles via l'activation spécifique de facteurs de transcription (**Figure 07**). Ainsi, de par leur nature et leur abondance dans l'alimentation, les AGPI oméga 6 et oméga 3 sont susceptibles d'interférer sur l'étiologie d'un grand nombre de pathologies (maladies cardiovasculaires et inflammatoires, cancers, neuropathologies, etc.) (**Durand et al., 2002**).

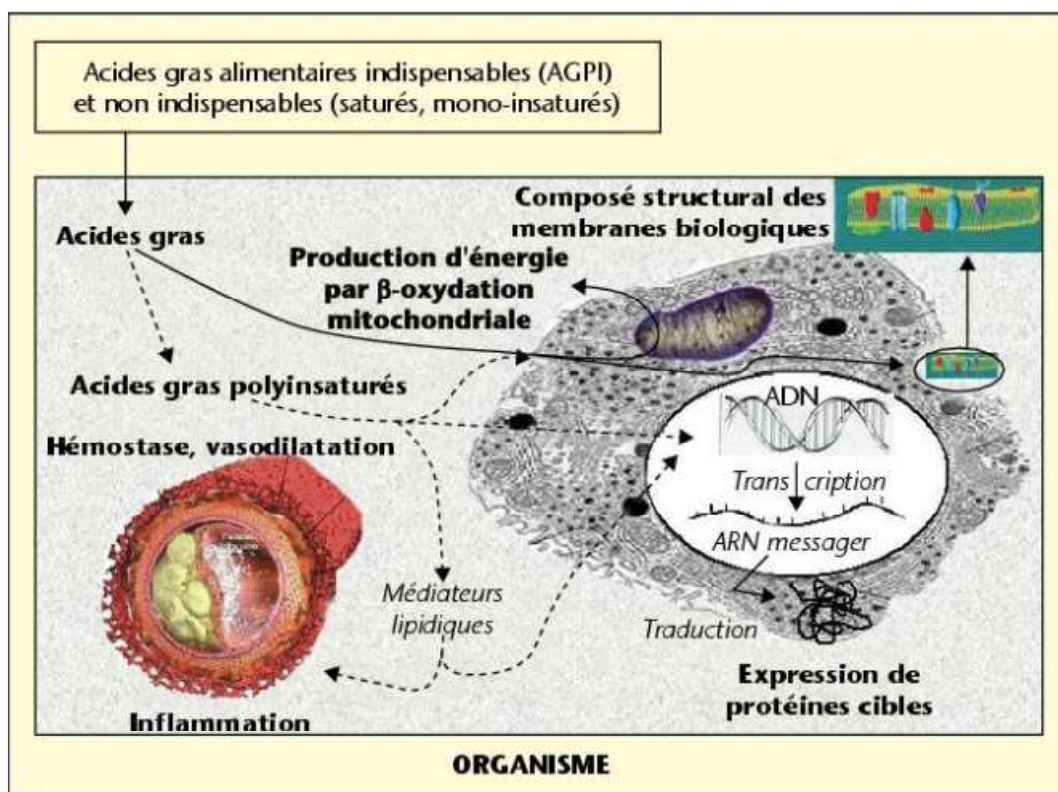
#### V.5.2.1 Impacts physiologique et cellulaire des AGPI

L'apport alimentaire en AGPI des familles oméga 6 et oméga 3 est le principal déterminant du niveau de biosynthèse et d'incorporation des AGPI dans les phospholipides des membranes cellulaires. Les AGPI précurseurs (acides linoléique et  $\alpha$ -linoléique) entrent tout d'abord en compétition pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse des AGPI à longue chaîne, en particulier pour les désaturases. En conséquence, un apport alimentaire excessif d'acide linoléique (oméga 6) inhibe par compétition la bioconversion de l'acide  $\alpha$ -linoléique (oméga 3) en ses dérivés supérieurs (acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque) ainsi que leur incorporation tissulaire, et ce d'autant plus si l'apport alimentaire direct en ces dérivés est faible (**Figure 08**).

Ce déséquilibre provoque l'augmentation de l'incorporation de l'acide arachidonique dans les phospholipides membranaires, au détriment des dérivés supérieurs en oméga 3. Ce remplacement s'effectue dans l'ensemble des membranes tissulaires (cellules circulantes, foie, etc.), et en particulier dans le tissu nerveux pendant la période périnatale de développement

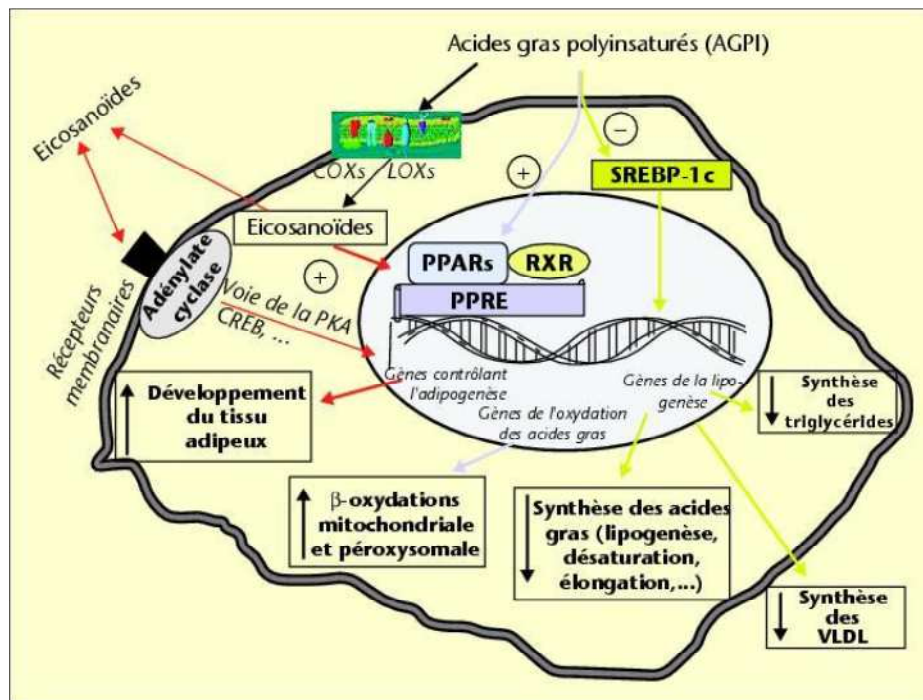
cérébral. Dans les membranes cérébrales, la diminution de la teneur en acide docosahexaénoïque s'accompagne de l'incorporation compensatrice de son analogue métabolique de la série oméga 6, l'acide docosapentaénoïque (22 :5x6), dont la teneur élevée est un critère biochimique de déficit d'apport alimentaire en oméga 3.

On recommande pour cette raison un rapport linoléique/ $\alpha$ -linoléique dans l'alimentation proche de 5, ainsi qu'un apport direct sous la forme d'acide docosahexaénoïque afin de satisfaire la totalité des besoins de l'organisme (Burdge, 2004). Or, on constate dans un grand nombre de pays industrialisés un excès d'apport alimentaire en oméga 6 par rapport aux oméga 3, à l'origine d'un déséquilibre d'incorporation dans les membranes cellulaires des dérivés à longue chaîne (Ailhaud *et al.*, 2004, 2006).



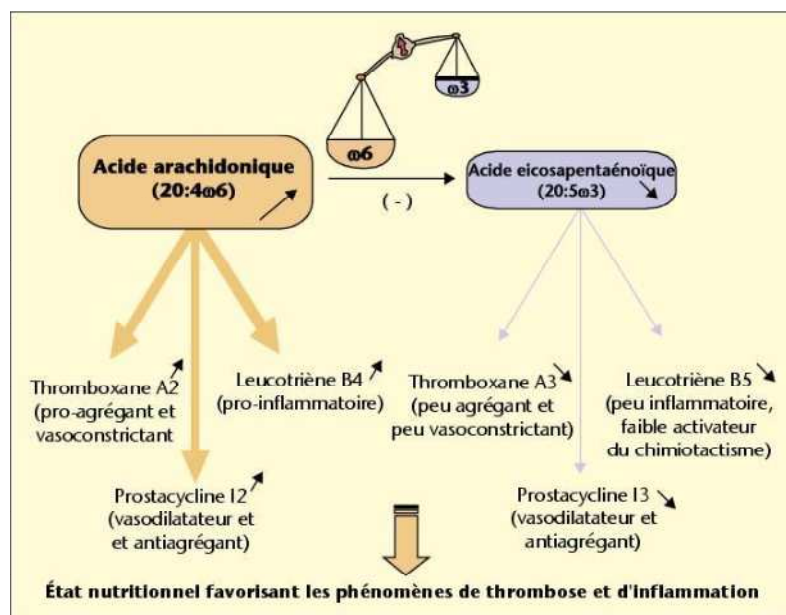
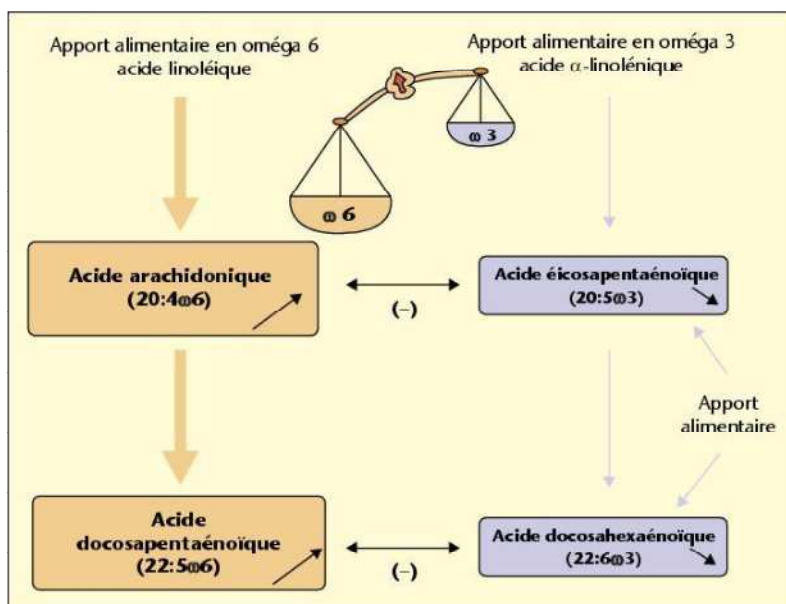
**Figure 09 : Principales fonctions exercées par les acides gras dans l'organisme**

Cette figure illustre le rôle des différents types d'acides gras dans l'expression des gènes, l'inflammation et la structure de la membrane cellulaire (Guesnet *et al.*, 2005).



**Figure 10 : Effets des acides gras polyinsaturés (AGPI) sur la transcription des gènes du métabolisme lipidique au niveau des hépatocytes et de l'adipocyte**

Au niveau du foie, les AGPI en oméga 6 et oméga 3 stimulent le catabolisme des acides gras ( $\beta$ -oxydation et voie de PPAR $\alpha$ ) et inhibent leur anabolisme (synthèse des acides gras, des triglycérides et des VLDL et voie de SREBP-1c) ; pour leur part, les oméga 3 inhibent plus fortement la synthèse des triglycérides et des VLDL que les oméga 6, expliquant les propriétés hypotriglycéridémiantes de cette famille d'AGPI (Guesnet *et al.*, 2005).



**Figure 11 : Conséquences d'un apport alimentaire oméga 6/oméga 3 déséquilibré sur la biosynthèse des AGPI à longue chaîne.**

Représentation schématique montrant les troubles causés par un apport oméga 6/oméga 3 déséquilibré (Guesnet *et al.*, 2005).

## V.6. Régime alimentaire méditerranéen

Lors des dernières décennies, les Méditerranéens ont abandonné graduellement leur mode alimentaire. Cette situation a été observée chez les jeunes, mais aussi chez les individus plus âgés (**Baldini et al., 2009**). En fait, une augmentation de la consommation d'aliments à faible valeur nutritive et riches en gras saturés et en sucres ainsi qu'une diminution des aliments riches en nutriments tels que les fruits, les légumes et le poisson ont été observées (**Tourlouki et al., 2013**).

Cet éloignement de leur mode alimentaire traditionnel a été accompagné par une augmentation de l'incidence de MCV dans les pays bordant la mer méditerranée (**Baldini et al., 2009**). Par conséquent, le mode alimentaire méditerranéen tel qu'étudié dans la littérature réfère à celui qui a traditionnellement existé dans ces pays au début des années 1960.

Bien qu'il existait à ce moment des différences alimentaires entre les régions méditerranéennes, certaines caractéristiques de leur alimentation étaient communes et elles ont été illustrées sous la forme de la pyramide méditerranéenne (**Figure 09**). Globalement, le mode alimentaire méditerranéen traditionnel se caractérise par une quantité quotidienne et abondante de produits végétaux, tels que les produits céréaliers à grains entiers, les fruits, les légumes, les légumineuses et les noix et graines.

De plus, l'huile d'olive représente la principale source de matières grasses. Les poissons et les fruits de mer sont aussi consommés fréquemment et les produits laitiers faibles en gras ainsi que les œufs et la volaille sont consommés en quantité modérée. Cette alimentation se distingue également par un faible apport en viandes rouges et en sucreries. De plus, le mode alimentaire méditerranéen est riche en acides gras mono-insaturés et contient un apport adéquat d'antioxydants, de phytostérols, d'acides gras  $\alpha$ -linoléniques, de fibres alimentaires et de vitamines et minéraux, tous des éléments pouvant contribuer à ses bienfaits sur la santé cardiovasculaire (**Trichopoulou & Lagiou, 1997**).

L'apport alimentaire en lipides était très variable entre les régions de la Méditerranée, variant d'environ 30% en Italie jusqu'à plus de 40% en Grèce (**Trichopoulou & Lagiou, 1997**). Toutefois, l'alimentation des Méditerranéens, peu importe leur provenance, était caractérisée par un apport en acides gras saturés très faible (moins de 8%) et un ratio acides gras mono-insaturés sur acides gras saturés très élevé comparativement aux autres régions du monde (**Champagne, 2009**). Plusieurs études ont indiqué qu'il était possible d'accroître l'adhésion à ce mode alimentaire à l'aide d'interventions nutritionnelles (**Lairon, 2007**).

## La Pyramide du Régime Méditerranéen

*Une approche contemporaine d'une alimentation savoureuse et saine*

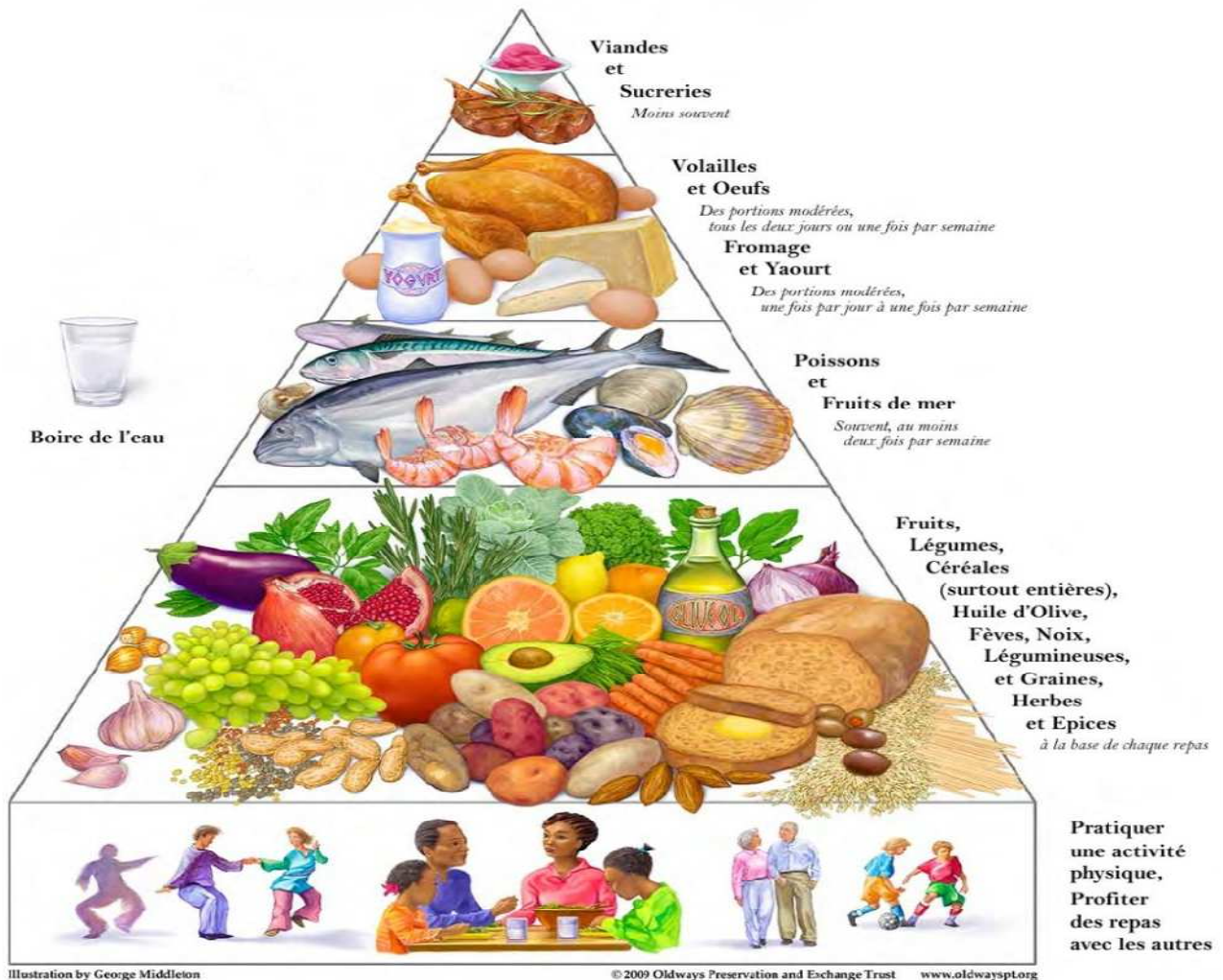


Figure 12 : La pyramide méditerranéenne (Oldways, 2015)

### V.6.1. Effets du mode alimentaire méditerranéen sur la santé cardiovasculaire

Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire sont très sensibles à un changement de poids et une perte de poids de seulement 5 à 10% a été démontrée comme étant suffisante afin d'améliorer la santé cardiovasculaire (**The Obesity Expert Panel, 2014**). Le mode alimentaire méditerranéen, de par sa faible densité énergétique et sa richesse en fibres alimentaires, a été associé à une perte de poids dans la majorité des études cliniques (**Esposito et al., 2011**). Par conséquent, il est impossible de déterminer dans ces études si les effets observés sont dus au mode alimentaire méditerranéen en soi ou à la perte de poids concomitante.

L'adhésion au mode alimentaire méditerranéen a été associée à une diminution du risque cardiovasculaire global, tel que documenté par le score de Framingham, et ce, tant dans les études observationnelles qu'interventionnelles.

L'étude ATTICA incluant 1 514 hommes et 1 528 femmes a démontré que les participants, ayant une alimentation concordante avec les principes du mode alimentaire méditerranéen avaient 43% moins de probabilité de présenter un risque cardiovasculaire de 10% et plus que ceux ayant une adhésion moins prononcée après ajustement pour plusieurs variables confondantes, telles que le sexe, l'âge, la présence d'hypertension, d'hypercholestérolémie et de diabète de type 2, le tabagisme et le niveau d'activité physique (**Panagiotakos et al., 2007**). D'autres analyses de cette étude ont aussi démontré que, chez les hommes et les femmes, une augmentation de 10 points de leur score méditerranéen (0-55 points) est associée à une diminution de 4% du risque de développer une maladie coronarienne au cours des 10 années suivantes (**Panagiotakos et al., 2007**).

*Matériels et*  
*Méthodes*

## **I. Population cible et critères d'inclusion**

Deux cent treize (213) patients diabétiques type II traités par des antidiabétiques oraux et insuline âgés entre 35 et 70 ans (sexe ratio, 120 femmes, 93 hommes) et atteints d'au moins une complication cardiovasculaire ont été recrutés entre Mars 2014 et Mars 2015 au niveau du service de médecine interne et service des pathologies cardiovasculaires de l'hôpital Yassad Khaled et la maison des diabétiques de la polyclinique Boukeroucha Abdellah Ali (400 logements) situés dans la ville de Mascara.

### **I.1. Conditions de recrutement**

Nous avons retenu les patients qui ont été diagnostiqués diabétiques de type 2, au moins Cinq (05) ans auparavant, et qui devaient remplir les critères diagnostiques du diabète de type 2, définies par l'OMS et la fédération internationale du diabète, les critères cliniques tels que la soif intense, diurèse, perte de poids inexplicée et les critères biochimiques représentés par un taux de glucose sanguin au-dessus de 1,26 g/l (7 mmol/l) à jeun, ou supérieur ou égale à 200 mg/dl à la 120<sup>ème</sup> minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieur ou égal à 6,5%, mesuré au moyen d'un test validé et normalisé selon la référence du NGSP-DCCT (National Glyco-hemoglobin Standardisation Programme Diabète Control and Complications Trial). Étaient inclus dans l'étude que les diabétiques présentant une complication cardiovasculaire au minimum.

### **I.2. Population témoin**

Soixante-dix (70) diabétiques type II (45 femmes et 25 hommes) sélectionnés aléatoirement et appariés à la population cible selon le sexe, tranche d'âge et lieu de résidence, traités par des antidiabétiques oraux et insuline ont été sélectionnés au niveau de la maison des diabétiques de la polyclinique Boukeroucha Abdellah Ali (400 logements) situés dans la ville de Mascara.

Tous les dosages biochimiques, mesures anthropométriques, enquête alimentaire et l'étude épidémiologiques ont été réalisés de la même manière que chez les sujets cibles.

Ces témoins ne présentaient aucune pathologie cardiovasculaire et de ce fait sont pris comme référence en ce qui concerne les données anthropométriques (Poids, tour de taille, tour de hanche, IMC, rapport tour de taille/tour de hanche), paramètres biochimiques (glycémie,

bilan lipidique, fonction rénale, CRP) ainsi que sur le plan consommation alimentaire et mode de vie.

## **II. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude épidémionutritionnelle observationnelle longitudinale, basée sur l'observation des habitudes alimentaires et le mode de vie, ainsi que les paramètres biochimiques et anthropométriques en essayant d'établir un lien entre ces facteurs et l'apparition des complications cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2.

## **III. Considérations éthiques et déontologiques**

Tous les sujets ainsi que les témoins ont été bien éclairé sur le processus de recrutement et bien informé sur le protocole et les étapes du déroulement de l'étude en expliquant le but de l'étude, et l'intérêt qu'il porte à travailler sur leur santé. Ils ont tous signés un formulaire de consentement.

## **IV. Déroulement et données du questionnaire**

### **IV.1. Préparation psychologique des patients**

Cette étape consistait en une bonne préparation psychologique des patients. D'autre part des explications ont été fournies sur le remplissage des formulaires du carnet alimentaire.

### **IV.2. Déroulement du questionnaire**

L'interrogatoire des patients a été entamé après la consultation médicale périodique.

Le patient était assis sur une chaise confortablement, le questionnaire a été entrepris par étape en mettant le malade à l'aise en lui laissant le temps nécessaire pour répondre à chaque question avec précision et détail.

Le questionnaire comportait les données suivantes :

- **Identification du patient** : Par son nom et prénom, date de naissance, âge, sexe, adresse personnelle et son numéro de téléphone.

- **Antécédents familiaux** : Pour noter les différentes pathologies cardiovasculaires ou métaboliques en relation avec le diabète dont pouvaient souffrir les membres proches de la famille du patient (parents, frères et sœur, oncles, tantes).
- **Antécédents personnels** : Pour noter les maladies que pouvaient présenter les patients antérieurement.
- **Etat clinique du patient** : comportait la chronologie de la maladie, âge du diabète, circonstances de découvertes du diabète, dire si le malade suit ou non un régime alimentaire spécifique et de préciser la complication cardiovasculaire que présentait le patient ou la patiente.
- **Niveau socio-économique** : comporte huit (06) aspects différents qui sont les suivants.
  1. **Classe sociale** : comporte trois modalités, aisée, moyenne, démunie.
  2. **Situation matrimoniale** : peut-être célibataire, marié (e), veuf (ve), divorcé (e).
  3. **Activité professionnelle** : sans fonction, fonctionnaire d'état, employé du secteur privé, retraité.
  4. **Niveau intellectuel** : illettré, primaire, moyen, secondaire, supérieur.
  5. **Nombre de personnes par ménage**
  6. **Assurance sociale (carte chifa)** : assuré (e), non assuré (e).
- **Tabac et d'alcool** : fumeurs, non-fumeurs et consommateur ou non d'alcool.
- **Pratique d'une activité physique** : le patient est questionné sur le type de l'activité physique, fréquence et la durée de l'activité physique qu'il exerce.

### IV.3. Mesure de la pression artérielle

La pression artérielle a été mesurée par un tensiomètre automatique (Microlife BP A200, Suisse).

## VI.4. Etude anthropométrique

Les mesures de poids, taille, et de tour de taille sont capitales dans l'appréciation de l'état sanitaire générale des patients.

Ainsi, ces paramètres sont relevés de la manière suivante :

- **Poids** : a été mesuré à l'aide d'un pèse-personne (Seca 761 Sauna, Allemagne. Capacité : 150Kg / Graduations : 1000 g) en tarant la balance avant et après chaque pesé.
- **Taille** : a été mesuré à l'aide d'une toise (Seca 206, Allemagne ; plage de mesure 0-220 cm, longueur de graduation 1 mm) chez les patients sans chaussures et en position debout.
- **Indice de masse corporelle (IMC)** : a été calculé après mesure du poids et de la taille, c'est le rapport entre le poids en Kg et la taille au carré exprimée en mètre :

$$IMC = \frac{P}{T^2}$$

*P* : poids (KG), *T* : Taille (m)

- **Tour de taille** : mesure de la circonférence horizontale du corps en plaçant un mètre-ruban juste au-dessus du nombril.
- **Tour de hanche** : on prend la mesure avec le mètre-ruban parallèle au sol à l'endroit le plus fort des hanches juste au-dessus des muscles fessiers.
- **Rapport tour de taille/tour de hanche** : calcul du ratio TT/TH (cm/cm)

## IV.5. Paramètres biochimiques

Les dosages biochimiques ont été effectués au niveau du laboratoire de la maison du diabétique de Mascara, sur des prélèvements sanguins réalisés le matin après 12 heures de jeun sur des patients en position assise et consistaient en sang veineux prélevé à l'aide d'une seringue stérile au pli du coude sur tube héparine, et tube EDTA pour l'HbA1c. On a utilisé pour obtenir du plasma une centrifugeuse de marque Rotofix 32 A « Hettich » Royaume Uni.

Les analyses biochimiques effectuées sont les suivantes :

## IV.5. 1. Bilan glycémique

### ▪ Glycémie à jeun

Le dosage de la glycémie selon une méthode enzymatique basée sur un principe colorimétrique (**Kaplan, 1984**), en utilisant un spectrophotomètre semi-automatique de marque SECOMAM fabriqué en France, et à l'aide du kit réactifs (Spinreact, Espagne).

#### -Principe de la méthode

L'enzyme glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène formé ( $H_2O_2$ ) est détecté par un récepteur d'oxygène chromogénique : le Phénol-aminophénazone en présence de peroxydase (GOD), selon le schéma réactionnel suivant :



L'intensité de la couleur obtenue est proportionnelle à la concentration du glucose, la lecture se fait à une longueur d'onde de 505nm.

### ▪ HbA1c

A été dosé sur un sang total prélevé sur tube EDTA, à l'aide d'un glycohemoglobin (HbA1c) analyseur entièrement automatisé basé sur HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance) de marque ADAMS A1c, HA-8180 fabriqué au Japon.

## IV.5. 2. Bilan lipidique

Tous les paramètres lipidiques « Cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol, Triglycérides », ont été dosés sur le plasma en utilisant un analyseur rapide multi-tests de marque Alere Afinion™ AS100 fabriqué aux USA.

**-Principe de la méthode**

1. Allumer l'appareil
2. Ouvrir le capot
3. Retirer le dispositif d'échantillonnage de la cartouche de test lipidique
4. Tenir le dispositif d'échantillonnage à proximité horizontale et mettre la pointe du capillaire en contact avec la surface de notre échantillon plasmatique
5. Introduire la cartouche dans son emplacement de l'automate et fermer le capot
6. Lire la concentration directement sur l'écran et imprimé le ticket des résultats

**IV.5. 3. Protéine C réactive (CRP)**

A été dosé sur le plasma en utilisant un analyseur rapide multi-tests de marque

Alere Afinion™ AS100.

**- Principe de la méthode**

1. Allumer l'appareil
2. Ouvrir le capot
3. Retirer le dispositif d'échantillonnage de la cartouche de test CRP
4. Tenir le dispositif d'échantillonnage à proximité horizontale et mettre la pointe du capillaire en contact avec la surface de l'échantillon plasmatique
5. Immédiatement et soigneusement replacer le dispositif de prélèvement dans la cartouche de test.
6. Introduire la cartouche dans son emplacement de l'automate et fermer le capot
7. Lire la concentration directement sur l'écran et imprimé le ticket des résultats

#### IV.5. 4. Bilan de la fonction rénale

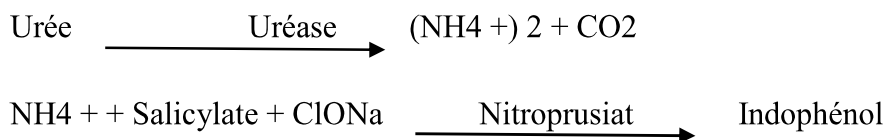
La créatinine et l'urée sont dosées par une technique spectrophotométrique, en utilisant un kit de réactif (Spinreact ; Espagne).

##### ▪ Urée

Le dosage a été réalisé sur un échantillon sanguin sur tube héparine.

##### - Principe de la méthode

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe (ClONa), en présence du catalyseur nitroprusiate, pour former un indophénol vert,



L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de NAD<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé (Tietz *et al* ; 1995).

##### ▪ Créatinine

##### - Principe de la méthode

Le dosage est basé sur la réaction de la créatinine avec le sodium picrate. La créatinine réagit avec alcaline picrate formant un complexe rouge. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences provenant autres constituants du sérum. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

(Tietz *et al* ; 1995).

**Etapas à suivre :**

1. Mélanger dans un tube 100 µl de sérum +1 cc du R1 (picrique) et laisser 10mn
2. Mélanger dans un tube 100 µl de l'étalon +1 cc du R1 (picrique) et laisser 10mn
3. Ajouter 1cc du R2 (alcalin) aux 02 tubes et laisser 10mn
4. Ajuster le spectrophotomètre à l'eau distillée
5. Lire l'absorbance des 02 tubes dans une longueur d'onde 490nm (Spinreact)
6. Calculer la concentration selon la formule suivante :
7. **C (M)**= A(E)/A(M) x C (E)

### ▪ Clairance rénale

Est calculée selon la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) (Levey, 2000) :  $186.3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4) - 1.154 \times \text{âge} - 0.203$  (x 0,742 si sexe féminin, x 1,21 si peau noire).

### ▪ Microalbuminurie

Le dosage à été réalisés sur un échantillon des urines du matin, le patient ne doit pas faire d'effort physique avant le prélèvement. On a utilisé un analyseur rapide multi-tests de marque Alere Afinion™ AS100.

#### **-Principe de la méthode**

1. Allumer l'appareil
2. Ouvrir le capot
3. Retirer le dispositif d'échantillonnage de la cartouche de test « microalbiminurie »
4. Mettre la pointe du capillaire en contact avec la surface de l'échantillon urinaire
5. Immédiatement et soigneusement replacer le dispositif de prélèvement dans la cartouche de test.
6. Introduire la cartouche dans son emplacement de l'automate et fermer le capot
7. Lire la concentration directement sur l'écran et imprimé le ticket des résultats

## V. Enquête alimentaire

Cette enquête a été réalisée suivant la méthode du journal alimentaire de trois (03) jours, les patients devaient remplir le formulaire de consommation alimentaire pendant trois jours selon les différents repas et les collations (gouter) ainsi que les grignotages des différentes denrées alimentaires (**Annexe 02**).

### V.1. Analyse des données de l'enquête alimentaire

Les différents aliments consommés par les sujets ainsi que les témoins ont été convertie en nutriments à l'aide du logiciel Nutrisurvey for windows (copyright © 2007 Dr. Juergen Erhardt, SEAMEO-TROPED RCCN-University of Indonesia). La base de données alimentaire (table alimentaire) utilisée était la base établie par le département Américain d'agriculture (USDA), cette base a été choisie car elle est plus complète que celles spécifiques à chaque pays.

## VI. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type (E.T) alors que les variables qualitatives sont exprimées par leur pourcentage par rapport aux effectifs. L'analyse statistique des résultats a été réalisé en utilisant le logiciel de statistique SPSS version 20 : (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, IL August 2011). Les résultats quantitatifs ont été comparés par le *test T de student*.

La corrélation de Spearman est utilisée pour analyser la relation entre deux variables qualitatives ordinales tandis que la relation entre deux variables quantitatives est réalisée par la corrélation de Pearson.

La relation entre les variables quantitatives et les variables qualitatives ordinales ainsi que la comparaison des moyennes entre plusieurs groupes différents est réalisée en utilisant le test ANOVA à un facteur.

La méthode du Khi2 était utilisée pour analyser la relation entre deux variables qualitatives nominales et ordinales.

Afin de quantifier la force d'association entre les variables dépendante et les éventuels facteurs de risque on a procédé à la modélisation en utilisant la régression linéaire lorsque les

variables dépendante et indépendantes sont quantitatives, et la régression logistique lorsque la variable dépendante est qualitative.

Le seuil de significativité retenu est le seuil de première espèce 5% (0.05).

# Résultats

# I. Enquête épidémiologique

## I.1. Caractéristiques générales de la population

La population étudiée comporte deux cent treize (213) sujets diabétiques type II, 120 femmes, 93 hommes.

### I.1.1. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Nous relevant une prédominance du sexe féminin avec un taux de **56,34%** alors que les hommes présentent un taux de **43,66%**.

La répartition de la population étudiée par tranche d'âge montre que **37,56%** des femmes et **37,63%** des hommes ont une tranche d'âge comprise entre 56 et 65, la tranche d'âge comprise entre 46 et 55 ans est représentée par **31,18%** des hommes et **24,16** des femmes **36,66%** des femmes appartiennent à la tranche d'âge 66-70 ans tandis que les hommes sont au pourcentage de **20,43%**, la tranche d'âge la moins représentée est comprise entre 35 et 45 ans, **10,75%** des hommes et **1,66%** des femmes.

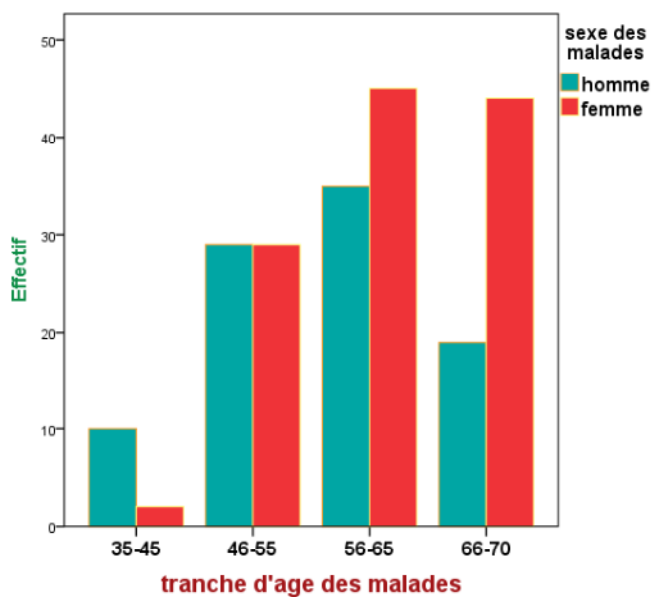


Figure 13 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe

### I.1.2 Ancienneté du diabète

La moyenne de l'ancienneté du diabète est de l'ordre de  $7,57 \pm 4,30$  ans chez l'ensemble des sujets tout sexe confondu avec un minimum d'une (01) année et maximum de 20 ans.

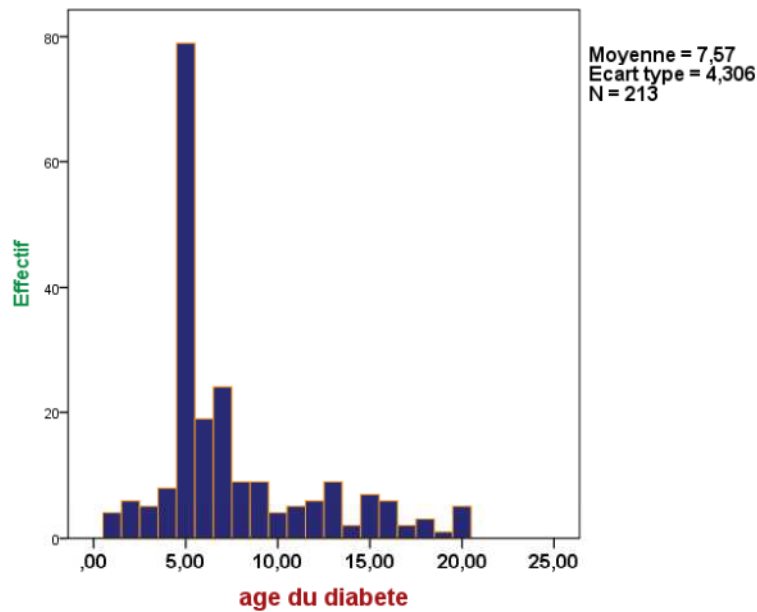


Figure 14 : Age du diabète

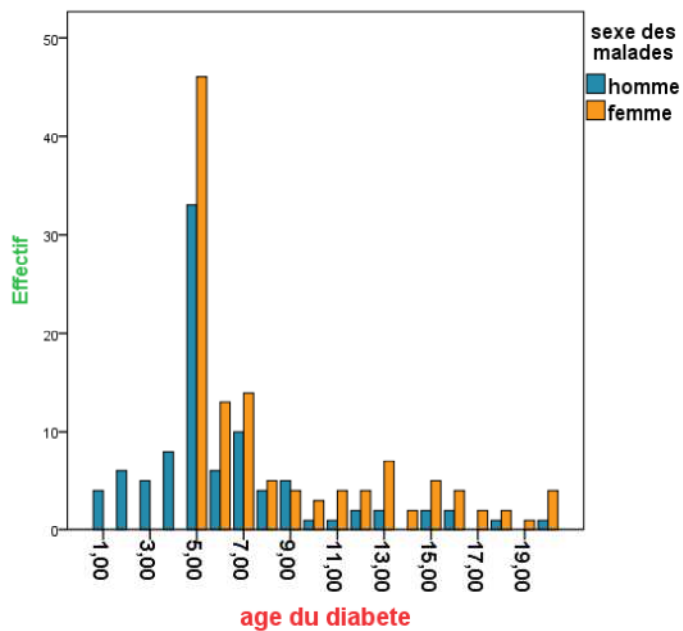


Figure 15 : Age du diabète selon le sexe des sujets

On constate que la durée de diabète la plus fréquente dans notre échantillon est Cinq (05) ans chez les deux sexes suivie par sept (07) ans.

**Tableau 04. Comparaison des moyennes de l'ancienneté du diabète chez les sujets et les témoins**

	Hommes		Femmes	
	sujets	témoins	sujets	témoins
	n= 93 (M±ET)	n= 25 (M±ET)	n= 120 (M±ET)	n= 45 (M±ET)
<b>Durée (Années)</b>	6,25±3,73* Min : 01, Max : 20	5,28±1,06 Min : 01, Max : 06	8,59±4,45* Min : 05, Max : 20	5,62±1,10 Min : 02, Max : 06

**M** : moyenne, **ET** : écart type, *Test t de Student* \* : P < 0,0001 significatif

Les résultats de comparaison entre la population des sujets et la population témoin montrent l'existence d'une différence significative chez les deux sexes par rapport aux témoins.

## I.2. Caractéristiques anthropométriques des populations étudiées

### I.2. 1. Poids

Tableau 05. Variations du poids chez les sujets et les témoins

	Hommes		Femmes	
	<b>sujets diabétiques avec complication C.V</b>	<b>témoins</b>	<b>sujets diabétiques avec complication C.V</b>	<b>témoins</b>
	<b>n= 93</b>	<b>n= 25</b>	<b>n= 120</b>	<b>n= 45</b>
	<b>(M±ET)</b>	<b>(M±ET)</b>	<b>(M±ET)</b>	<b>(M±ET)</b>
<b>Poids (Kg)</b>	74,84±9,27	64,18±5,86	76,65±9,90	62,30±7,21
	Min : 62, Max : 97	Min : 56, Max : 75	Min : 67, Max : 102	Min : 58, Max : 80

**M** : moyenne, **ET** : écart type, **C.V** : cardiovasculaire, *Test t de Student* \* : P < 0,0001 significatif

Nous constatons qu'il n'existe pas une différence significative chez les deux sexes par rapport aux témoins.

### I.2. 2. IMC

Tableau 06. Caractéristiques de l'IMC des sujets par rapport au sexe selon les critères de l'OMS

Corpulence	Hommes	Femmes
Surcharge Pondérale	49,60%	41,30%
Obésité modérée (Classe I)	36,12%	40,20%
Obésité sévère (Classe II)	12,55%	15,06%
Obésité très sévère (Classe III)	1,73%	3,44%

Les résultats obtenus montrent que **44,60%** sont en surpoids dont **49,60%** des hommes et **41,30%** des femmes, **38,40%** présentent une obésité modérée dont **40,20%** des femmes

par rapport à **36,12%** des hommes, **13,93%** sont en obésité sévère dont **15,06%** des femmes par rapport à **12,55%** des hommes et **3,07%** présentent une obésité morbide, **3,44%** des femmes par rapport à **1,73%** des hommes (**Tableau 06**).

**Tableau 07. Variations de l'IMC chez les sujets et les témoins**

	Hommes		Femmes	
	<b>sujets diabétiques avec complication C.V</b>	témoins	<b>sujets diabétiques avec complication C.V</b>	témoins
	n= 93 (M±ET)	n= 25 (M±ET)	n= 120 (M±ET)	n= 45 (M±ET)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,97±3,44* Min : 19, Max : 36	26,17±6,80 Min : 19, Max : 32	29,85±4,02* Min : 22, Max : 39	26,92±7,48 Min : 20, Max : 35

**M** : moyenne, **ET** : écart type, **C.V** : cardiovasculaire, **IMC** : indice de masse corporelle

*Test t de Student* \* : P < 0,0001 significatif

Les résultats de l'étude anthropométrique révèlent qu'il y a une différence significative entre l'IMC des sujets et celui des témoins.

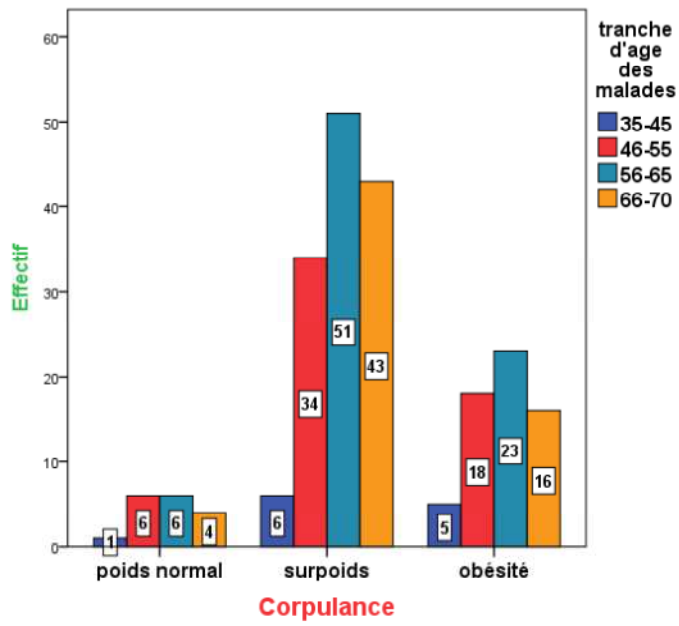


Figure 16 : La corpulence des sujets selon la tranche d'âge

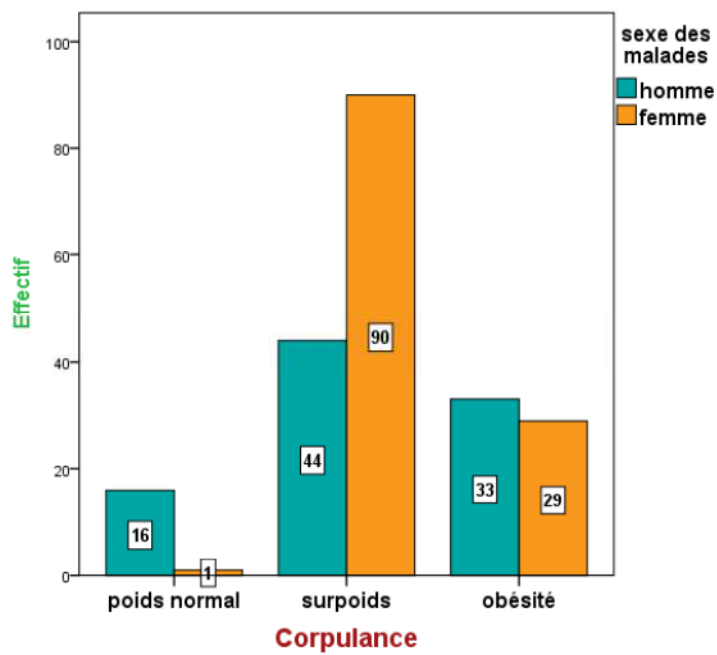


Figure 17 : Corpulence des sujets selon le sexe

### I.2. 3. Tour de Taille

**Tableau 08. Variations du Tour de Taille chez les sujets et les témoins selon les critères de l'IDF**

	Hommes		Femmes	
	sujets diabétiques avec complication C.V	témoins	sujets diabétiques avec complication C.V	témoins
	n= 93 (M±ET)	n= 25 (M±ET)	n= 120 (M±ET)	n= 45 (M±ET)
<b>Tour de Taille</b>	102 ,57±8,41*	101,12±4,63	108,09±10,65*	100,09±6,09*
<b>(cm)</b>	Min : 70, Max : 135	Min : 93, Max : 106	Min : 95, Max : 146	Min : 90, Max : 106

**M** : moyenne, **ET** : écart type, **C.V** : cardiovasculaire, *Test t de Student* \* : P < 0,0001 significatif

Selon les critères de l'IDF Les valeurs obtenues montrent que **98,24%** présentent une obésité abdominale.

Les résultats révèlent aussi qu'il existe une différence significative entre le tour de taille des sujets et celui des témoins (**Tableau 08**).

## I.2. 4. Tour de hanche

Tableau 09. Variations du Tour de hanche chez les sujets et les témoins

	Hommes		Femmes	
	sujets diabétiques avec complication C.V	témoins	sujets diabétiques avec complication C.V	témoins
	n= 93 (M±ET)	n= 25 (M±ET)	n= 120 (M±ET)	n= 45 (M±ET)
<b>Tour de hanche</b>	106,77±16,71	105,05±7,50	107,05±16,80	102,34±5,15
(cm)	Min : 67, Max : 152	Min : 98, Max : 112	Min : 67, Max : 143	Min :96, Max : 107

**M** : moyenne, **ET** : écart type, **C.V** : cardiovasculaire, *Test t de Student* \* : P < 0,0001 significatif

Les résultats révèlent qu'il n'existe pas une différence significative entre le tour de hanche des sujets et celui des témoins (**Tableau 09**).

## I.2. 5. Rapport Tour de taille/Tour de hanche

Tableau 10. Variations du rapport TT/TH chez les sujets et les témoins

	Hommes		Femmes	
	sujets diabétiques avec complication C.V	témoins	sujets diabétiques avec complication C.V	témoins
	n= 93 (M±ET)	n= 25 (M±ET)	n= 120 (M±ET)	n= 45 (M±ET)
<b>Tour de taille/Tour de hanche</b>	0,98±0,18*	0,82±0,05	1,03±0,02*	0,92±0,01
	Min :0,72,Max :1,46	Min :0,67,Max :0,84	Min :0,72,Max :1,56	Min :0,68,Max :0,94

**M** : moyenne, **ET** : écart type, **C.V** : cardiovasculaire, *Test t de Student* \* : P < 0,0001 significatif

Les résultats révèlent que **86,45%** des sujets présentent une obésité androïde et **13,55%** présentent une obésité gynoïde. Une différence significative a été décelée entre le rapport tour de taille/tour de hanche des sujets et celui des témoins. (**Tableau 10**).

### I.3. Prévalence des pathologies cardiovasculaire

#### I.3.1. Prévalence de l'hypertension artérielle (HTA)

La **figure 16** illustre la prévalence de l'HTA par rapport au sexe.

On note que **97,7%** des patients « sujets » présentent une HTA avec une légère élévation chez les femmes **98,3%** par rapport aux hommes **96,8%**

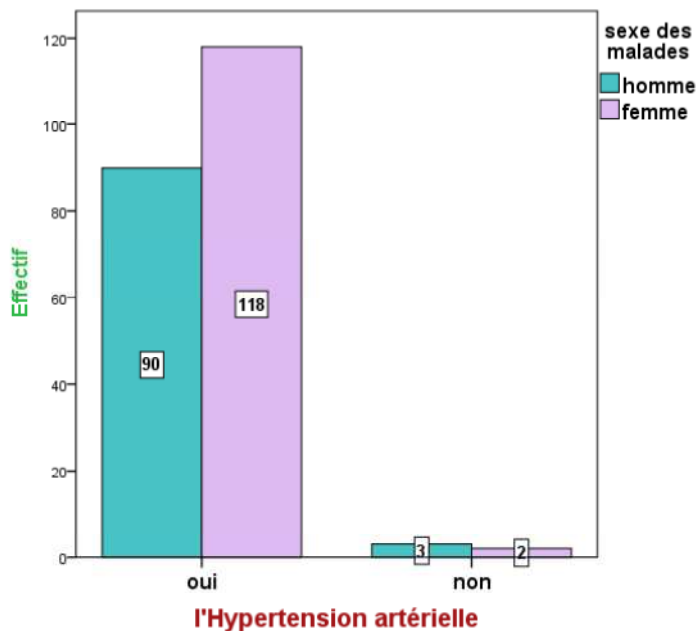


Figure 18 : Prévalence de l'HTA par rapport au sexe

## I.3.2. Macro angiopathies diabétiques

### I.3.2. 1. Prévalence de l'infarctus de myocarde (IDM)

Neuf virgule neuf pourcent (**9,9%**) de l'ensemble de la population ont fait un IDM pendant les 05 dernières années du diabète, **5,4%** chez les hommes et **13,3%** chez les femmes.

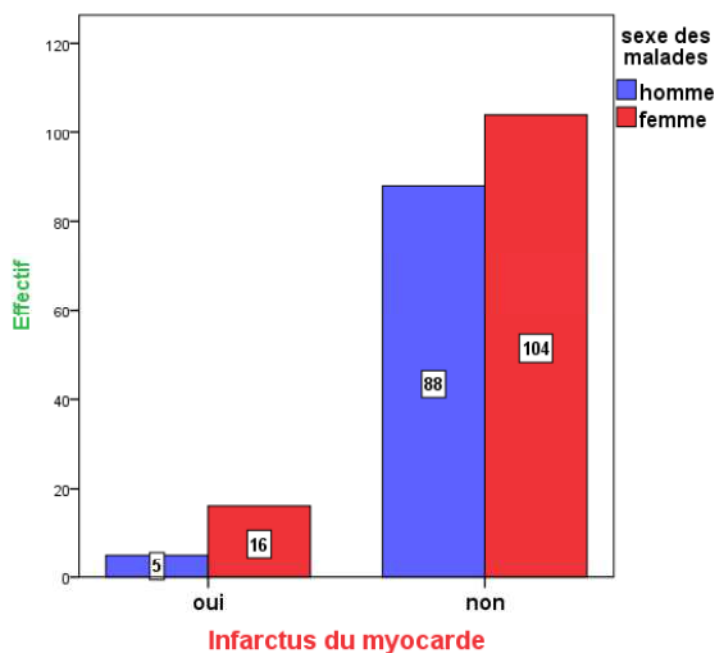


Figure 19 : Prévalence de l'IDM par rapport au sexe

### I.3.2. 2. Prévalence de l'accident vasculaire cérébral (AVC)

Quatorze virgule six pourcent **14,6%** des sujets ont eu une attaque cérébrale, **4,3%** des hommes et **22,5%** des femmes (**Figure 20**).

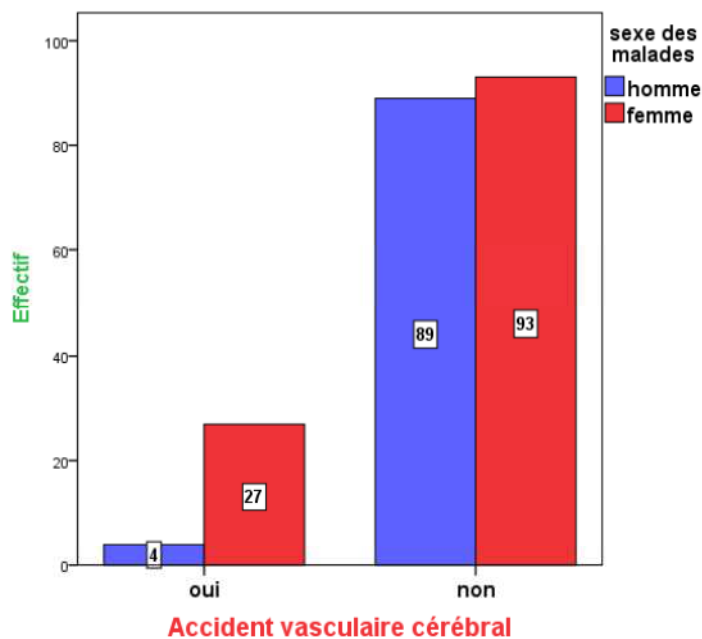


Figure 20 : Prévalence de l'AVC par rapport au sexe

### I.3.3. Micro angiopathies diabétiques

#### I.3.3. 1. Prévalence de la rétinopathie diabétique

Onze virgule trois pourcent **11,3%** présentaient une rétinopathie diabétique dont **9,7%** des hommes et **12,5%** des femmes

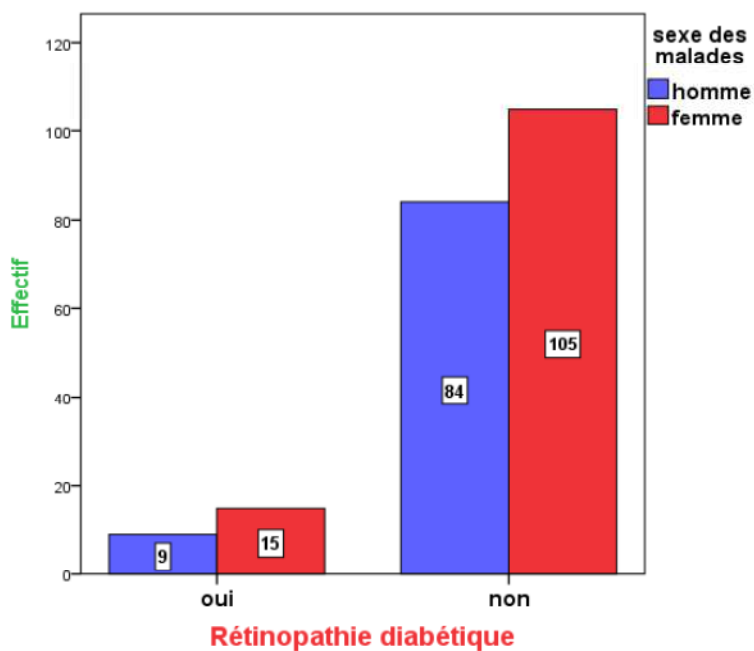


Figure 21 : Prévalence de la rétinopathie diabétique par rapport au sexe

### I.3.3. 2. Prévalence de la néphropathie diabétique

Vint deux virgule Cinq (**22,5%**) présentaient une néphropathie diabétique stade II (*lésions rénales histologiques sans traduction clinique*), **18,3%** des hommes, **25,8%** des femmes.

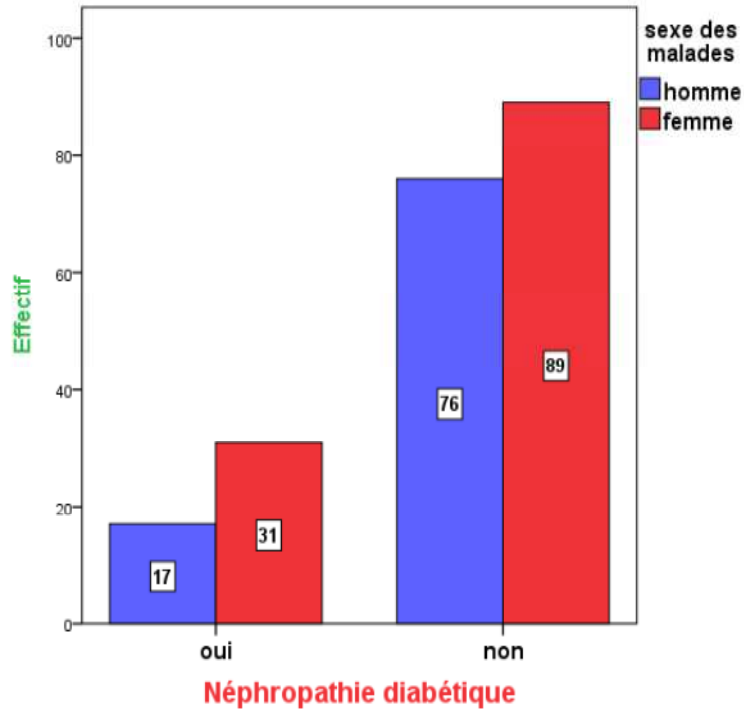


Figure 22 : Prévalence de la néphropathie diabétique par rapport au sexe

## I.4. Prévalence des pathologies connexes

### I.4. 1. Prévalence de la dyslipidémie

La population étudiée présente une dyslipidémie à un taux de **95,8%**, dont **94,6%** chez les hommes et **96,7%** chez les femmes, par rapport à **38,57%** chez les témoins. (**Figure 23**).

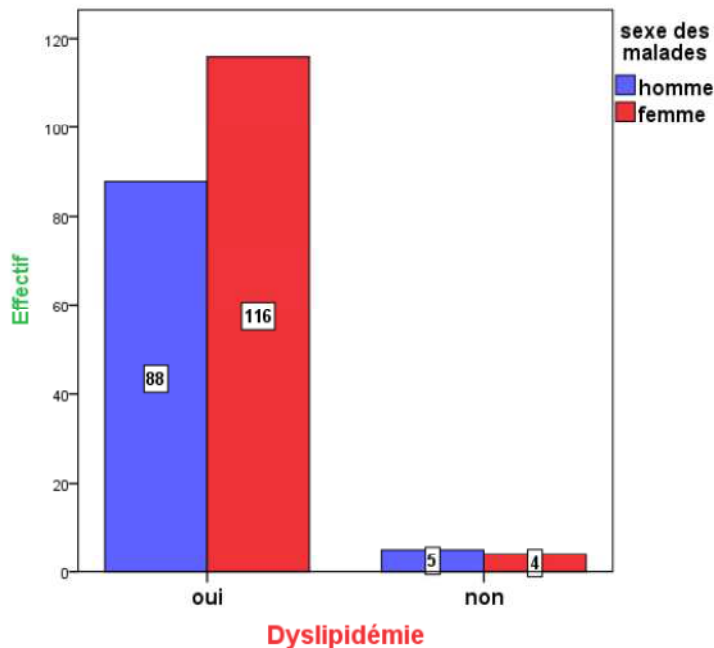


Figure 23 : Prévalence de la dyslipidémie par rapport au sexe

Les résultats montrent aussi que **86,40 %** des femmes ainsi que **84,71 %** des hommes sont dyslipidémiques et hypertendues en même temps.

#### I.4. 2. Prévalence l’hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)

Les données de l’étude montrent que **26,8%** de la population étudiée présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche, **29,2%** des femmes par rapport à **23,7%** des hommes.

#### I.4. 3. Prévalence des maladies rhumatismales

Cinquante-cinq virgule quatre pourcent (**55,4%**) des sujets présentent un trouble ostéoarticulaire type arthrite ou arthrose, dont **60,2%** des hommes par rapport à **51,7%** des femmes en comparaison avec le groupe témoin on trouve que **41,52%** des témoins souffrent de pathologies rhumatismales.

#### I.4. 4. Prévalence des troubles gynécologiques

Les résultats ont montré que **38,7%** des femmes de la population étudiée avaient des troubles d’ordre gynécologique, fréquemment des kystes ovariens **26,42%**, un cycle irrégulier **9,18%** et une baisse de la fertilité **3,10%**. On a constaté que même les témoins présentaient ce type de pathologies avec une proportion presque similaire **34,10%**.

## I.5. Activité physique

Trente-sept virgule cinquante pourcent (**37,50%**) pratiquent une activité physique de type marche pendant 30 minutes dont **65,06%** des hommes par rapport à **67,5%** des femmes.

Dix-sept virgule deux pourcent (**17,2%**) des hommes intense « type sportive », **2,5%** chez les femmes. Dix-sept virgule deux pourcent (**17,2%**) des hommes sont sédentaire, **30%** des femmes.

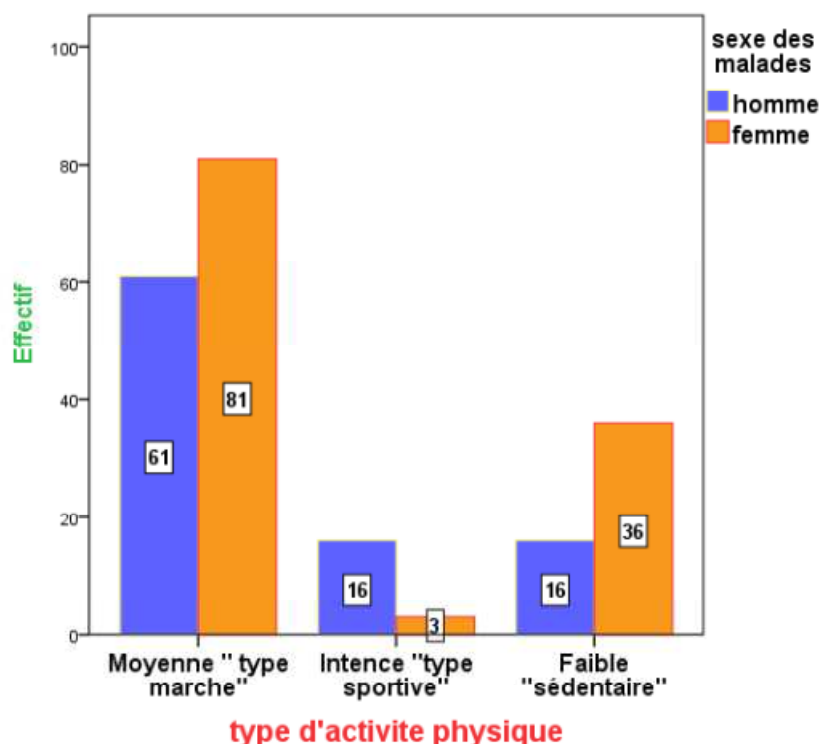


Figure 24 : Caractéristiques de l'activité physique des sujets selon le sexe

## I. 6. Tabagisme

L'étude montre que **16,9%** des hommes de la population étudiée sont des fumeurs par rapport à **9,41%** du groupe témoin.

## I.7. Alcoolisme

L'enquête épidémiologique montre que **3,3%** des hommes consommaient des boissons alcoolisées.

## I.8. Antécédents familiaux

Quarante-deux virgule trois pourcent (**42,3%**) des sujets ont des antécédents familiaux de diabète, **19,7%** de dyslipidémie et **24,5%** de maladies cardiovasculaires.

## I.9. Traitement médicamenteux

Quatre vingt quinze virgule huit pourcent (**95,8%**) des sujets sont traités par les biguanides, **28,6%** par les sulfamides, **18,8%** glinides, **8,9%** les inhibiteurs de glucosidase.

Quarante-sept virgule quinze pourcent (**47,15%**) des patients suivent un traitement de biguanides associé à l'insulinothérapie.

Trent et un virgule cinquante-huit pourcent (**31,58%**) des patients sont traités par bithérapie biguanides+ sulfamides et **7,20%** par biguanides+ glinides.

**Tableau 11.Type d'insuline utilisée dans le traitement des sujets**

	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Basale analogue</b>	<b>27</b>	<b>12,7</b>	<b>12,7</b>
<b>Mélangée analogue</b>	<b>20</b>	<b>9,4</b>	<b>22,1</b>
<b>Analogue à action rapide</b>	<b>2</b>	<b>,9</b>	<b>23,0</b>
<b>Basale analogue+rapide analogue</b>	<b>70</b>	<b>32,9</b>	<b>55,9</b>
<b>Aucune</b>	<b>94</b>	<b>44,1</b>	<b>100,0</b>
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>	

## II. Données de l'enquête socio- économique

L'enquête socioéconomique réalisée auprès des patients diabétiques présentant des complications cardiovasculaire et la population témoin (tableau) a révélé que la majorité des sujets (**73,3%**) appartient à une classe sociale moyenne, idem pour les témoins (**92,41%**).

Nous avons constaté aussi que les divorcés(e) ainsi que les hommes et femmes veufs (ve), étaient plus importants chez les sujets que chez les témoins, ainsi qu'une grande proportion des sujets n'exerçaient pas une activité professionnelle (**64,3%**) et (**18,8%**) sont des retraités alors que chez les témoins on a constaté un taux moins élevé des sans-emploi (**42,17%**).

L'enquête nous a permis de constater une grande différence, entre la proportion des sujets illettrés (e) (**64,3%**) et celle des témoins (**28,13%**). On a constaté aussi que (**25,4%**) des sujets avaient un niveau scolaire secondaire, (**3,8%**) un niveau supérieur, tandis que chez les témoins (**37,24%**) niveau secondaire et (**14,55%**) ont fait des études supérieures. Les résultats révèlent également que la plupart des sujets font partie de famille nombreuse ou le nombre de personne est supérieur à 4. D'après les résultats de l'enquête (**81,2%**) des sujets sont couverts par la sécurité sociale à 100% en détenant la carte chifa alors que les témoins sont couverts à hauteur de (**90,42%**).

**Tableau 12. Caractéristiques socio- économique des populations étudiées**

		<b>Sujets</b>	<b>Témoins</b>
<b>Classe sociale</b>	<b>Moyenne</b>	<b>72,3%</b>	<b>92,41%</b>
	<b>Démunie</b>	<b>27,7%</b>	<b>9,84%</b>
<b>Situation matrimoniale</b>	<b>Marié(e)</b>	<b>68,1%</b>	<b>75%</b>
	<b>Veuf (ve)</b>	<b>12,7%</b>	<b>6%</b>
	<b>Divorcé(e)</b>	<b>19,2%</b>	<b>10,30%</b>
<b>Activité professionnelle</b>	<b>Sans</b>	<b>64,3%</b>	<b>42,17%</b>
	<b>Fonctionnaire d'état</b>	<b>12,2%</b>	<b>25,48%</b>
	<b>Employé secteur privé</b>	<b>4,7%</b>	<b>6,02%</b>
	<b>Retraité</b>	<b>18,8%</b>	<b>11,19%</b>
<b>Niveau scolaire</b>	<b>Illettré(e)</b>	<b>64,3%</b>	<b>28,13%</b>
	<b>Moyen</b>	<b>6,6%</b>	<b>12,04%</b>
	<b>Secondaire</b>	<b>25,4%</b>	<b>37,24%</b>
	<b>Supérieur</b>	<b>3,8%</b>	<b>14,55%</b>
<b>Taille du ménage</b>	<b>Moins de 4 personnes</b>	<b>15,5%</b>	<b>48,20%</b>
	<b>Supérieur à 4 personnes</b>	<b>84,6%</b>	<b>51,8%</b>
<b>Assurance sociale</b>	<b>Oui</b>	<b>81,2%</b>	<b>90,42%</b>
	<b>Non</b>	<b>18,8%</b>	<b>9,58%</b>

### III. Paramètres biochimiques

#### III. 1. Bilan glycémique

Tableau 13. Taux de glycémie et du HbA1c des sujets

	<u>Glycémie à jeun (g/l)</u>	<u>Hémoglobine glyquée (g/l)</u>
N Valide	213	213*
Moyenne	1,4311	7,6880
Ecart-type	,53770	1,65377
Minimum	,73	4,00
Maximum	4,00	12,10

Test t de Student \* : P < 0,0001 significatif

Nos résultats montrent une différence significative entre le taux d'HbA1c des sujets et celui des témoins.

#### III. 2. Bilan lipidique

Tableau 14. Taux du Chol<sub>T</sub>, HDLc, LDLc et TG des sujets

	<u>Cholestérol total(g/l)</u>	<u>HDL cholestérol(g/l)</u>	<u>LDL cholestérol(g/l)</u>	<u>Triglycérides (g/l)</u>
N Valide	213	213	213*	213*
Moyenne	1,7941	,447	1,4220	2,0361
Ecart-type	,50011	,1206	,46965	1,31166
Minimum	,95	,2	,52	,41
Maximum	3,44	,7	2,85	5,41

Test t de Student \* : P < 0,0001 significatif

Nos résultats montrent une différence significative entre les taux du LDLc et des triglycérides des sujets et ceux des témoins.

#### III. 3. Bilan de la fonction rénale

Tableau 15. Taux de l'urée, créatinine, clairance et microalbuminurie des sujets

	<u>Urée(g/l)</u>	<u>Créatinine(g/l)</u>	<u>Clairance(g/l)</u>	<u>Microalbuminurie (g/l)</u>
N Valide	213	213*	213	213*
Moyenne	,9848	10,6127	94,3681	24,3656
Ecart-type	4,21270	7,21890	68,65021	20,08690
Minimum	,13	,48	21,00	4,00
Maximum	35,88	53,00	584,00	88,00

Test t de Student \* : P < 0,0001 significatif

Nos résultats montrent une différence significative entre les taux de la créatinine et la microalbuminurie des sujets et ceux des témoins.

### III. 4. Protéine C-réactive (CRP)

**Tableau 16. Taux de la CRP des sujets**

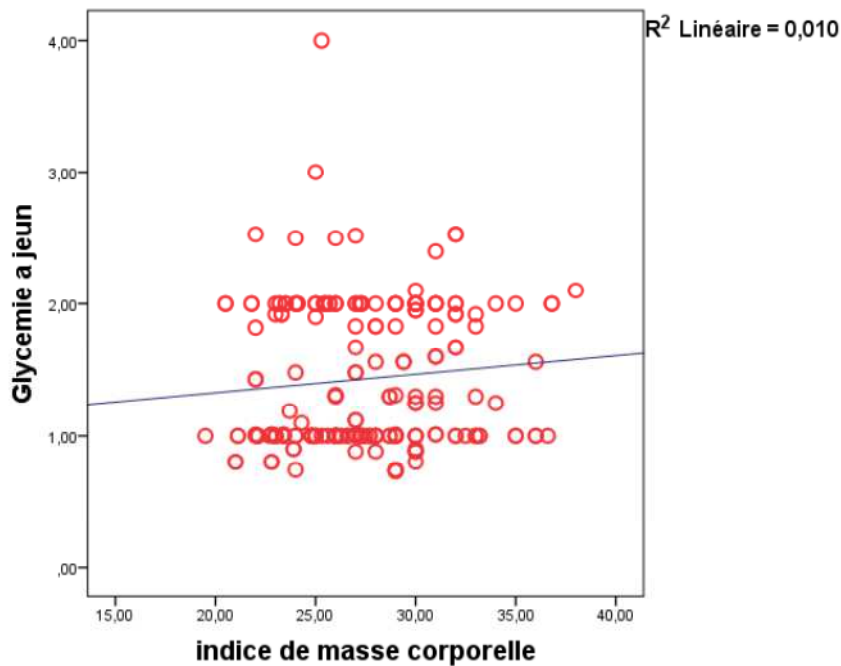
	<u>C-réactive protéine (mg/l)</u>
<b>N Valide</b>	<b>213*</b>
<b>Moyenne</b>	<b>8,72</b>
<b>Ecart-type</b>	<b>2,06</b>
<b>Minimum</b>	<b>3,61</b>
<b>Maximum</b>	<b>12,31</b>

Test t de Student \* : P < 0,0001 significatif

Nos résultats montrent une différence significative entre le taux de la CRP des sujets et celui des témoins.

### III. 5. Étude de la corrélation entre les paramètres biochimiques et les données anthropométriques

#### III. 5. 1. Glycémie et IMC



**Figure 25 : Corrélation entre le taux de la glycémie à jeun et l'IMC**

Une corrélation positive non significative ( $p = 0,154$ ) est notée entre le taux de glycémie à jeun et l'IMC des sujets.

### III. 5. 2. HbA1C et IMC

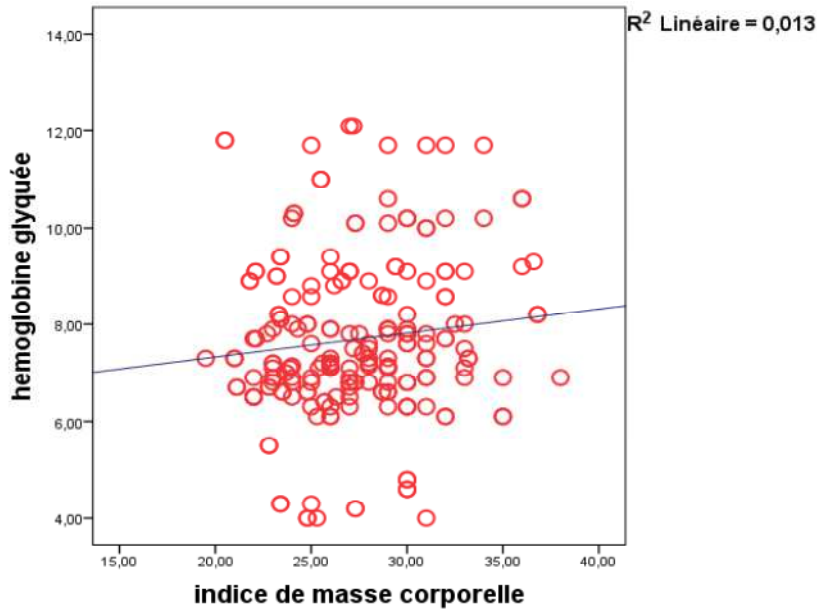


Figure 26 : Corrélation entre le taux d'HbA1c et l'IMC

Les résultats obtenus ont montré une corrélation positive non significative ( $p = 0,098$ ) est notée entre le taux d'HbA1c et l'IMC des sujets.

### III. 5. 3. HDLc et IMC

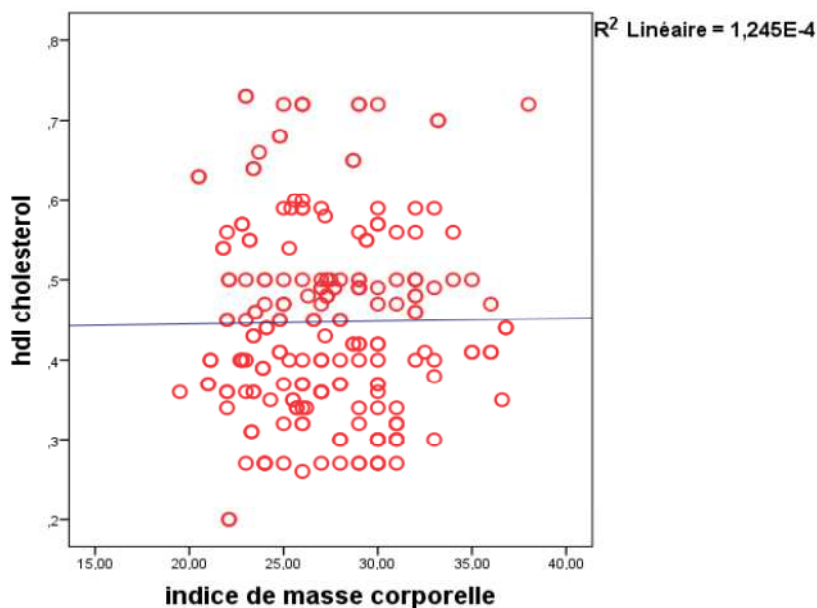
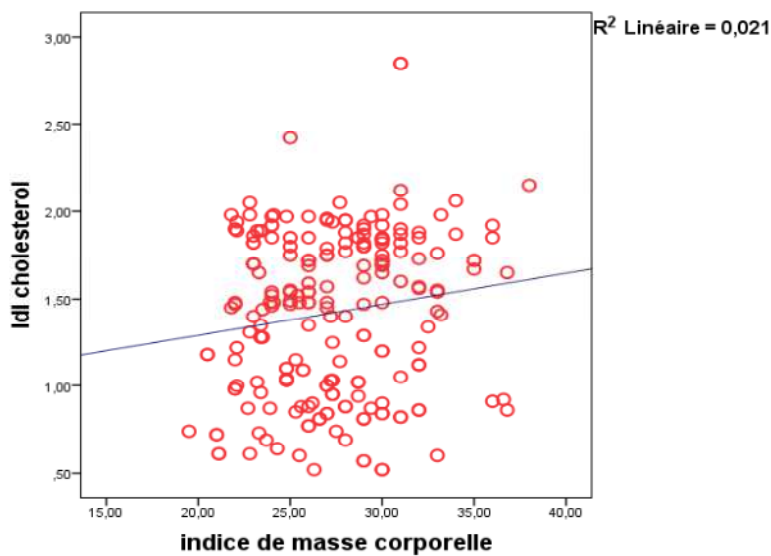


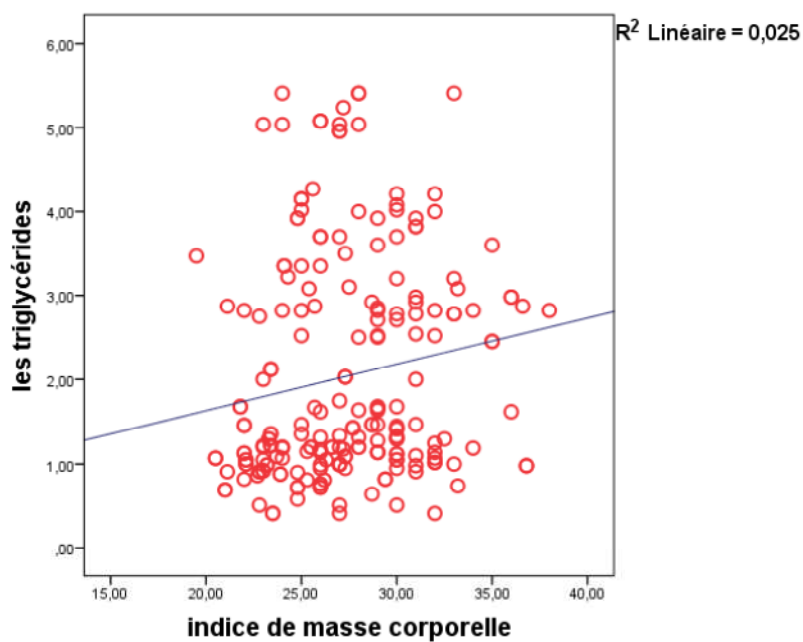
Figure 27 : Corrélation entre le taux d'HDLc et l'IMC

Les données de l'analyse statistiques soulignent une corrélation positive non significative ( $p = 0,871$ ) est notée entre le taux d'HDLc et l'IMC des sujets.



**Figure 28 : Corrélation entre le taux du LDLc et l'IMC**

Les résultats ont révélé une corrélation positive significative ( $p = 0,035$ ) est notée entre le taux d'LDLc et l'IMC des sujets.



**Figure 29 : Corrélation entre le taux des triglycérides et l'IMC**

Une corrélation positive significative ( $p = 0,020$ ) est notée entre le taux des TG et l'IMC des sujets.

### III.6. Relation paramètres biochimiques et pathologies cardiovasculaires

#### III.6.1. Relation taux de la glycémie à jeun et pathologies cardiovasculaires chez la population cible

Les résultats du test ANOVA à 1 facteur montrent une relation significative ( $p = 0,033$ ) ( $F = 1,59$ ), entre le taux de la glycémie à jeun et la survenue d'une HTA. En revanche le test n'a pas révélé de relation significative avec les autres pathologies cardiovasculaires.

#### III.6.2. Relation taux d'HbA1c et pathologies cardiovasculaires chez la population cible

Nos résultats ont révélé l'existence d'une relation significative entre le taux d'HbA1c et toutes les pathologies cardiovasculaires à savoir l'HTA ( $p = 0,021$ ) ( $F = 1,61$ ), l'IDM ( $p = 0,015$ ) ( $F = 1,82$ ), l'AVC ( $p = 0,001$ ) ( $F = 1,30$ ), la néphropathie diabétique ( $p = 0,001$ ) ( $F = 1,53$ ) et les rétinopathies diabétiques ( $p = 0,035$ ) ( $F = 1,29$ ).

#### III.6.3. Relation taux de LDL cholestérol et pathologies cardiovasculaires chez la population cible

Les résultats révèlent une relation de dépendance significative ( $p = 0,033$ ) ( $F = 2,429$ ), de la néphropathie diabétique et le taux de LDLc.

Nos résultats montrent aussi une relation de dépendance significative ( $p = 0,003$ ) ( $F = 1,701$ ) entre le taux du LDLc et l'accident vasculaire cérébral (AVC).

Les résultats montrent aussi qu'il n'existe pas de relation entre le taux du LDLc et la rétinopathie diabétique, l'hypertension artérielle et l'infarctus de myocarde.

Cependant les résultats soulignent l'existence d'une relation de dépendance significative entre le taux de LDLc et la pression artérielle systolique ( $p = 0,006$ ) ( $F = 1,626$ ), donc le taux du LDLc peut expliquer les variations de la pression artérielle systolique.

Une forte dépendance entre la pression artérielle diastolique et le taux du LDLc ( $p = 0,000$ ) ( $F = 2,111$ ) est révélée par l'analyse statistique des deux variables donc les variations de la PAD peuvent être expliqués et prédites par le taux du LDLc.

#### **III.6.4. Relation taux du HDL cholestérol et pathologies cardiovasculaires chez la population cible**

Une relation entre le taux de HDLc sanguin et la néphropathie diabétique ( $p = 0,000$ ) ( $F = 2,415$ ), l'HTA ( $p = 0,000$ ) ( $F = 4,014$ ), l'IDM ( $p = 0,000$ ) ( $F = 4,960$ ) et l'AVC ( $p = 0,006$ ) ( $F = 1,819$ ), en revanche il n'existe pas de relation entre le HDLc et la rétinopathie diabétique.

#### **III.6.5. Relation taux des triglycérides et pathologies cardiovasculaires chez la population cible**

Les données de l'analyse statistique montrent une relation de dépendance entre le taux des TG et la néphropathie diabétique ( $p = 0,013$ ) ( $F = 1,544$ ), rétinopathie diabétique ( $p = 0,000$ ) ( $F = 1,953$ ), l'hypertension artérielle ( $p = 0,000$ ) ( $F = 4,667$ ) et l'infarctus du myocarde ( $p = 0,000$ ) ( $F = 2,423$ ). Donc on peut prédire la survenue ou non de ces pathologie par le taux des TG.

Par contre il n'existe pas de relation entre le taux des TG et l'accident vasculaire cérébrale.

#### **III.6.6. Relation micro albuminurie, créatinine, clairance, urée et néphropathie diabétique chez la population cible**

Les résultats indiquent une relation de dépendance significative de la néphropathie diabétique au taux de micro albuminurie ( $p = 0,001$ ) ( $F = 1,852$ ), au taux de créatinine ( $p = 0,000$ ) ( $F = 2,026$ ) et à la clairance ( $p = 0,000$ ) ( $F = 2,071$ ), par contre il n'existe pas de relation entre l'urée et la néphropathie diabétique chez les sujets.

#### **III.6.7. Relation CRP pathologies cardiovasculaires chez la population cible**

Les résultats indiquent une relation de dépendance significative de la CRP est l'IDM ( $p = 0,001$ ) ( $F = 1,620$ ), ainsi que l'AVC ( $p = 0,001$ ) ( $F = 1,531$ ).

## IV. Evaluation de la consommation alimentaire

### IV.1. Apport énergétique total (AET) de la ration

Les résultats de l'évaluation du profil nutritionnel des patients, estimé par la méthode du carnet alimentaire de 03 jours indiquent une différence significative entre les sujets et le groupe témoins, concernant l'apport énergétique total (AET).

Les résultats nous ont permis de constater, que la moyenne de l'apport énergétique, exprimé en kilocalorie par jour (Kcal/jour) était **2647,66 ± 238,06 kcal** et que **93,50%** provenait des glucides et lipides alors que les apports énergétiques protéiques étaient plus faibles. Contrairement au témoin qui avaient un taux d'énergie provenant des protéines élevé.

### IV.2. Répartition de la ration alimentaire selon les différents repas de la journée

La répartition alimentaire journalière exprimée en pourcentage de l'apport énergétique total (AET), montre que la majorité des patients prenaient en moyenne quatre (04) repas par jour à savoir le petit déjeuner, le déjeuner, le goûter et le dîner. Les résultats de notre étude indiquent que le petit déjeuner représente **14%**, le déjeuner **26%**, le goûter **19%**, et le dîner **41%** de l'apport énergétique total des sujets.

**Tableau 17. Répartition de la ration énergétique à travers les principaux repas de la journée selon les critères de TREMOLIERE *et al* ; 1984.**

Repas	Sujets	Témoin	Idéale	Bonne	Critiquable	Mauvaise
Petit déjeuner	14%	19%	20%	25%	10%	
Déjeuner	26%	36%	25%	30%	40% à 50%	40% à 50%
Gouter	19%	10%	15%	15%		
Dîner	41%	35%	25%	30%	40% à 50%	40% à 50%

### IV.3. Evaluation de l'apport qualitatif de la ration alimentaire

La conversion de la consommation alimentaire des sujets en nutriments a montré que l'apport en glucides était en moyenne  $141,82 \pm 1,64$  (g), représenté par **64,12%** de glucides complexes et **29,42%** de glucides simples.

La consommation des lipides avait une moyenne de  $217,29 \pm 37,11$  (g), alors que celle des protéines était estimée à  $56,97 \pm 6,28$  (g).

#### IV.3. 1. Estimation de l'apport alimentaire en sucres

Les résultats de l'enquête alimentaire montre une consommation élevée en amidon, suivie par une consommation considérable de fructose, et une consommation faible de glucose

(Figure 30).

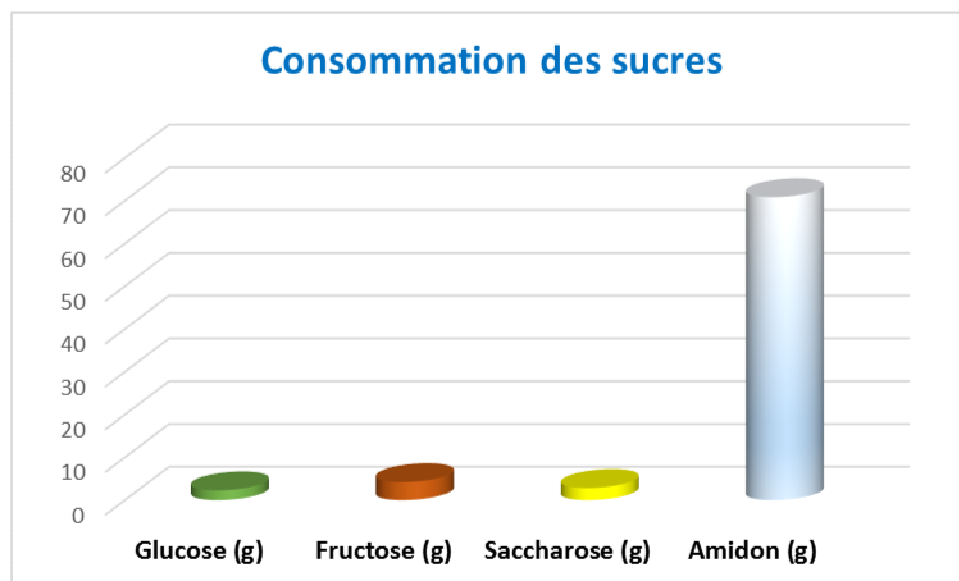
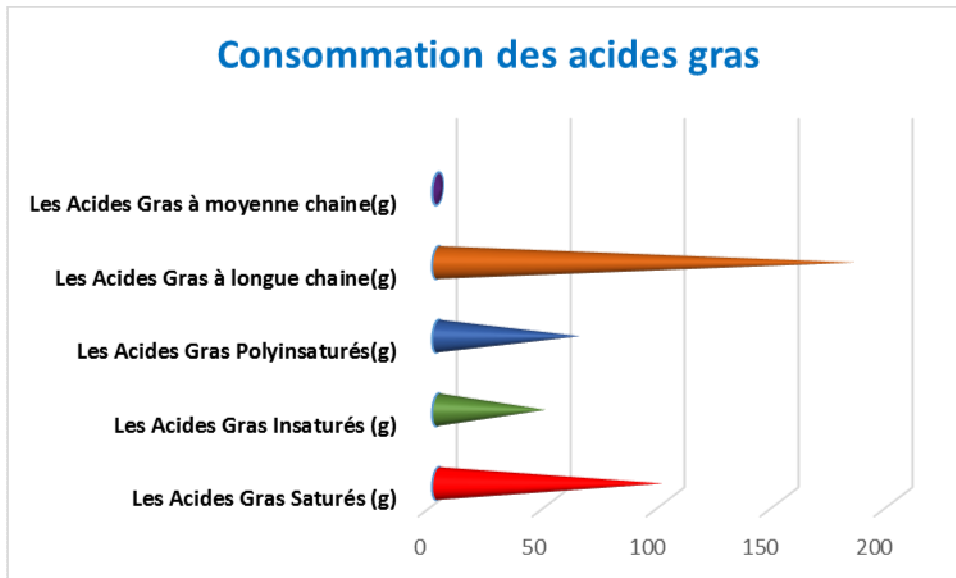


Figure 30. Quantité moyenne des différents sucres consommés par les sujets

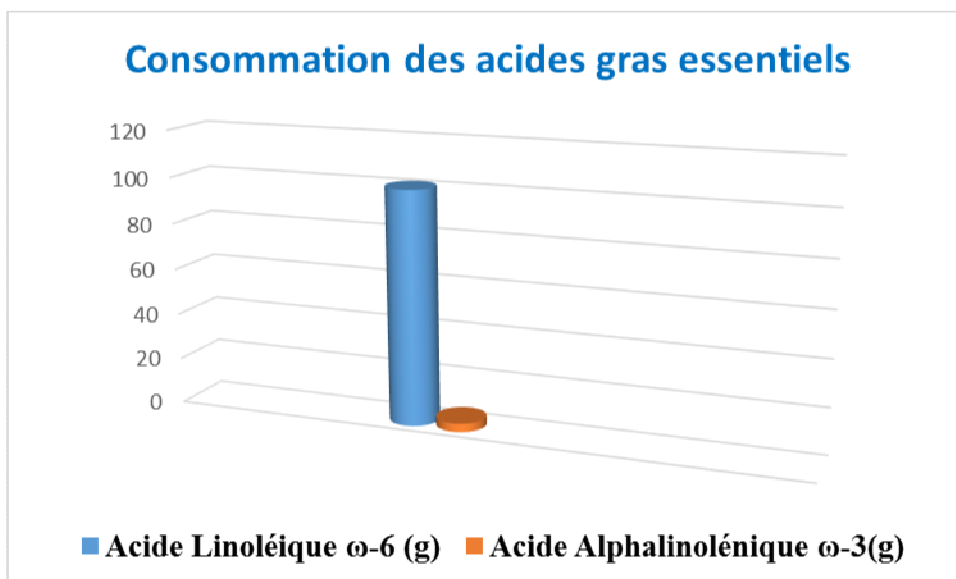
#### IV.3. 2. Estimation de l'apport alimentaire en acides gras

On constate que l'apport en acides gras a longue chaîne était plus élevé par rapport aux acides gras a moyenne chaîne. La proportion des acides gras saturés consommée par la population étudiée était plus importante que celle des acides gras insaturés et polyinsaturés (Figure 31).

Nous constatons aussi que les sujets de l'étude ont consommé plus d'acide gras polyinsaturé  $\omega$ -6 que d'acide gras polyinsaturé  $\omega$ -3 (Figure 23). On note une différence significative entre les sujets et les témoins concernant le rapport  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 qui est l'inverse chez les témoins.



**Figure 31 : Quantité moyenne des différents types d'acides gras consommés par les sujets**



**Figure 32 : Quantité moyenne des acides gras essentiels consommés par les sujets**

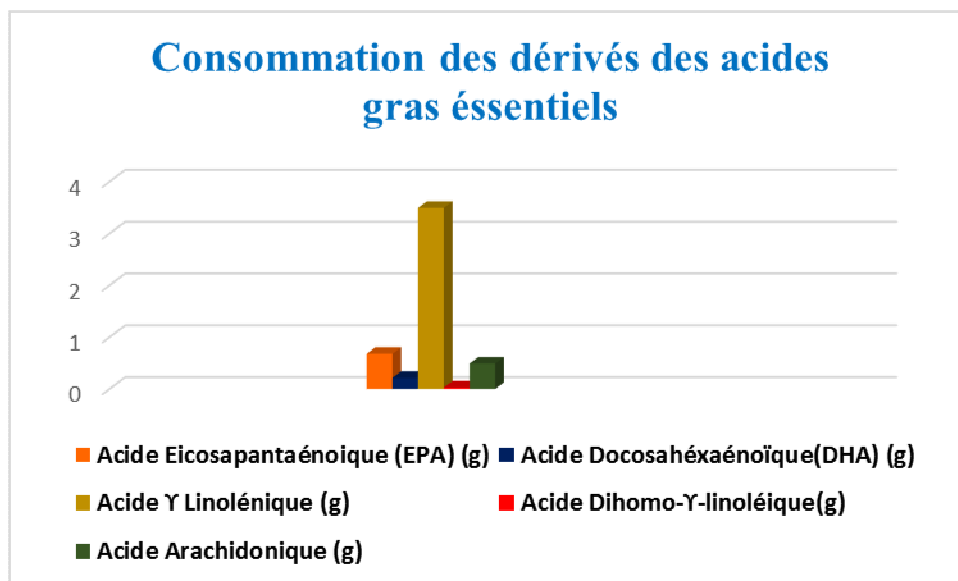


Figure 33 : Quantité moyenne des dérivés d'acides gras essentiels consommés par les sujets

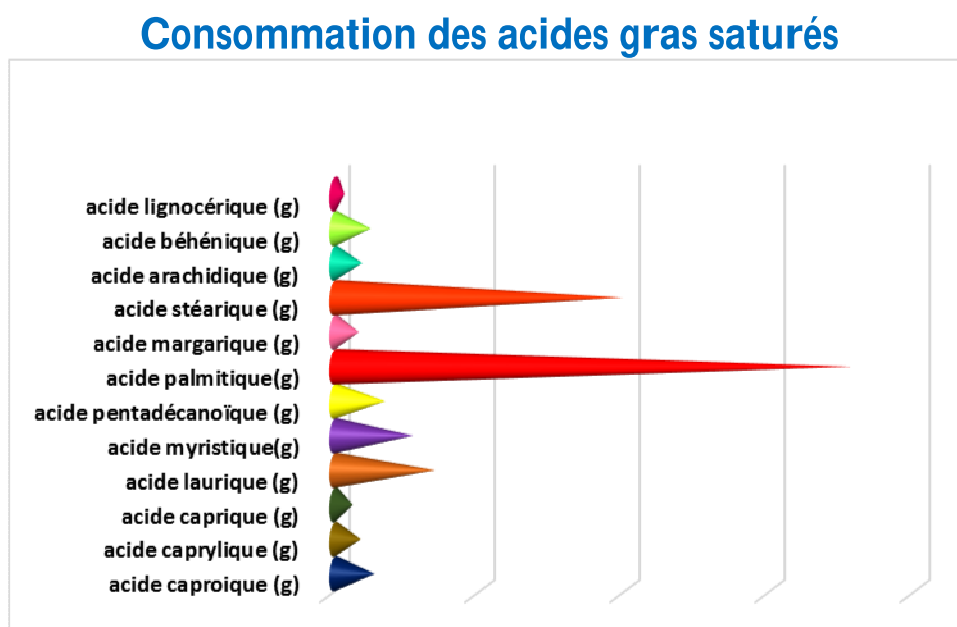


Figure 34 : Quantité moyenne des acides gras saturés consommés par les sujets

### IV.3. 3. Estimation de l'apport alimentaire en acides amines

Les données de l'étude nous montre que les patients de la population étudiée ont consommés plus d'acides aminés essentiels qu'acide aminés non essentiels, et on constate qu'il n'y a pas de différence entre les sujets et le groupe témoin (Figure 35). En ce qui concerne les acides aminés essentiels on a constaté une consommation élevée de tryptophane suivie par la méthionine (Figure 36).

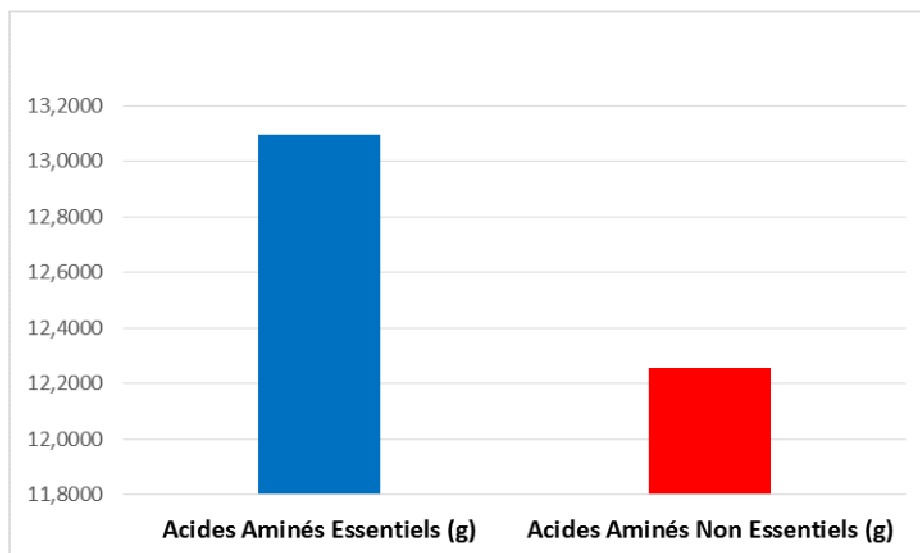


Figure 35 : Acides aminés consommés par les sujets

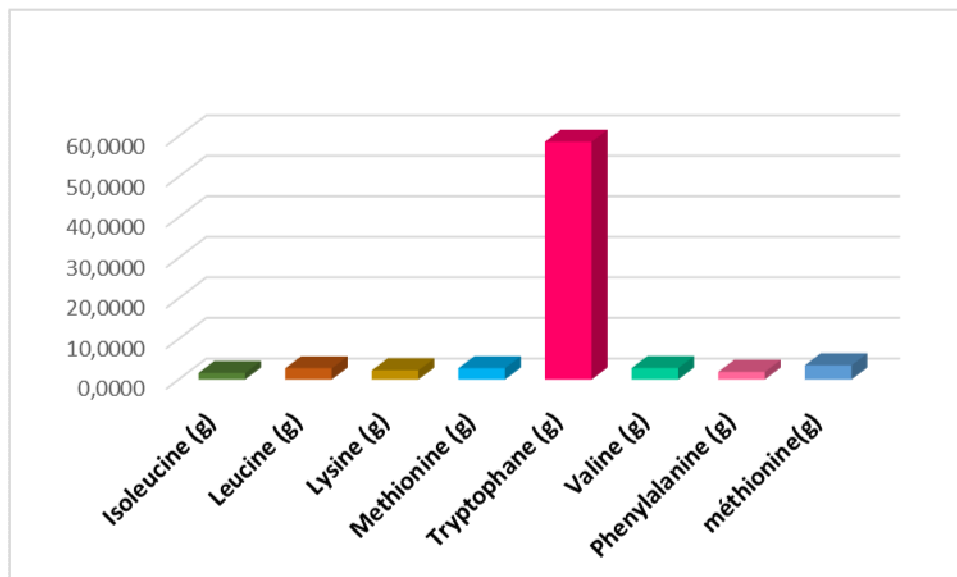


Figure 36 : Acides aminés essentiels consommés par les sujets

### IV.3. 4. Estimation de l'apport alimentaire en vitamines

D'après les résultats de l'enquête alimentaire on constate une consommation selon les normes en vit A, vit B5, vit B12, vit D, un taux légèrement bas de vit C, forte consommation de vit K et vit E, un taux au-dessous des recommandations de l'OMS en vit A1, vit B9, vit B6, vit B3 (**Figure 37**).

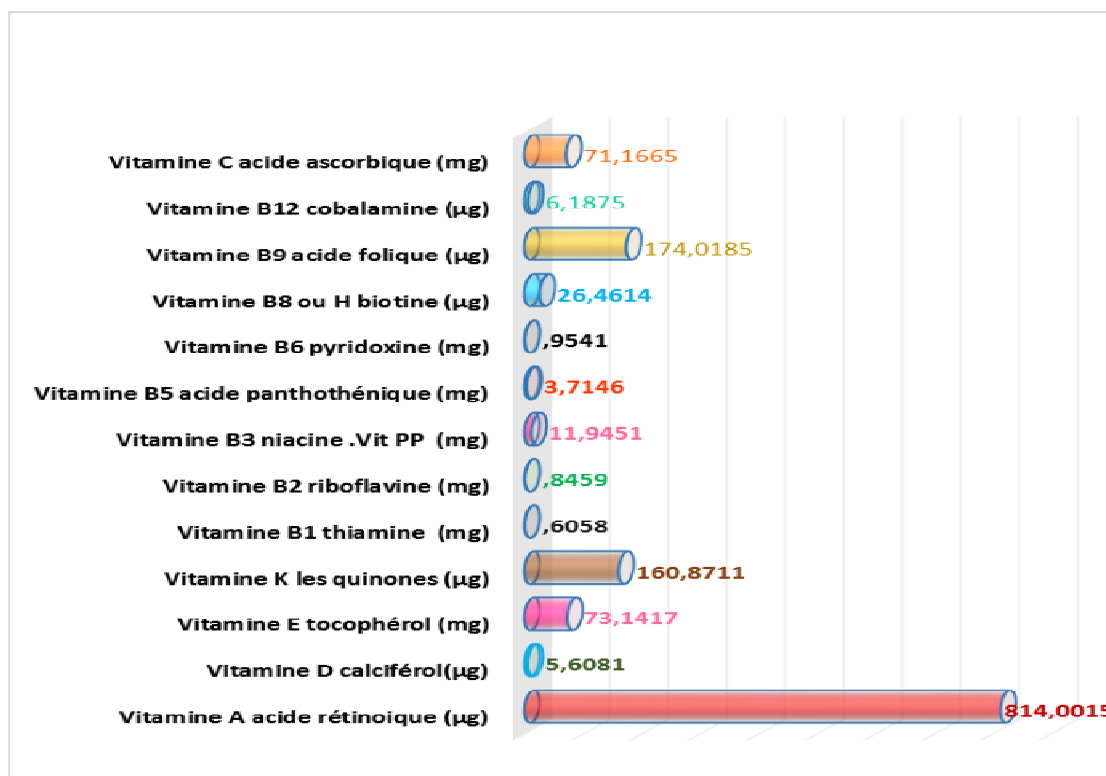


Figure 37 : Quantité moyenne des vitamines consommées par les sujets

### IV.3. 5. Estimation de l'apport alimentaire en sels minéraux

L'apport en minéraux révèle une consommation considérable en chlore et en sodium, d'où une consommation de Chlorure de sodium (NaCl) estimée par une moyenne de **93,14 ± 7,52** cette quantité est trop élevée selon les normes de l'OMS et qui diffère de celle des témoins **21,63 ± 3,08**, tandis que la consommation des autres sels minéraux était faible (**Figure 38**).

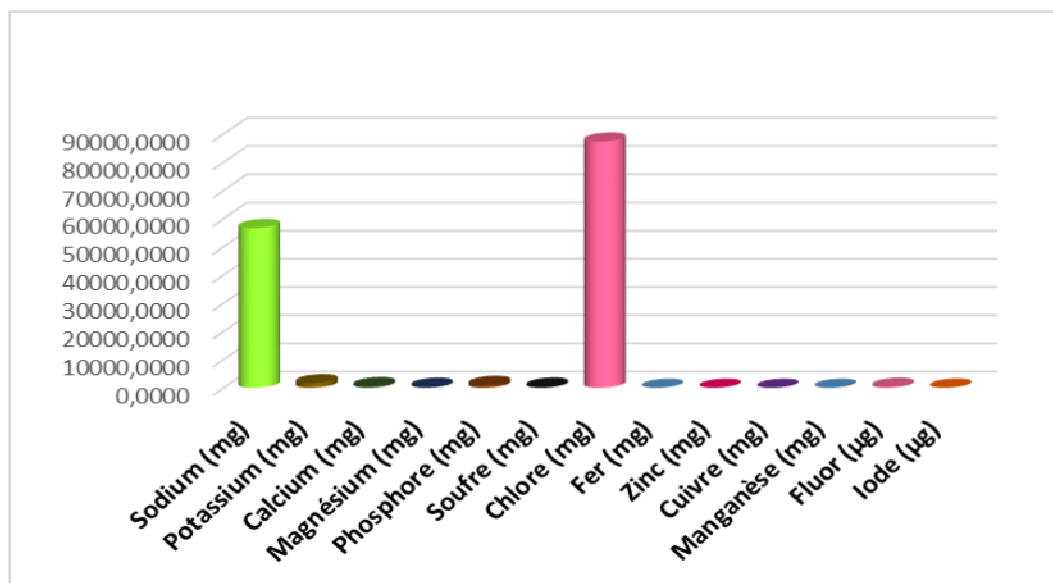


Figure 38 : Quantité moyenne des minéraux consommés par les sujets

#### IV.3.6. Estimation de l'apport alimentaire en fibres alimentaires, cholestérol et en sélénium

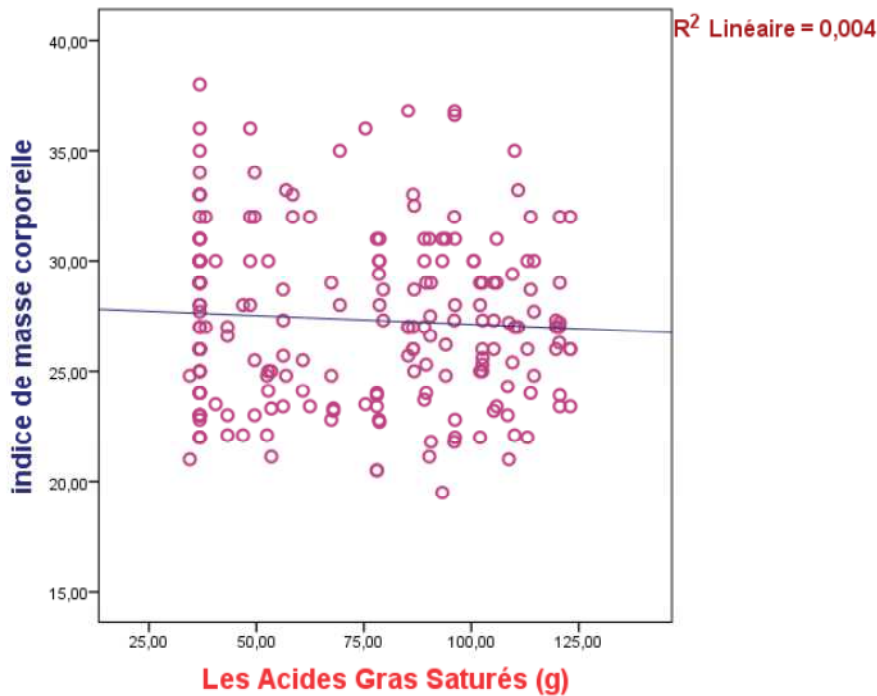
Les sujets ont consommés les fibres alimentaires à une moyenne estimée à **17,83 ± 9,56 (g)** une grande différence significative a été décelée par rapport au groupe témoin qui consomme **42,15 ± 6,38 (g)** de fibres alimentaires.

Le Cholestérol a été consommé a raison de **541,80 ± 111,24 (mg)** par rapport **241,60 ± 113,05** chez le groupe des témoins. Cette quantité est au-dessus des recommandations du guide diététique officiel américain actuel.

Le Sélénium (Se) a été consommé à une moyenne de **93,27 ± 2,90 (µg)** qui est au-dessus des recommandations de l'autorité européenne de la sécurité alimentaire(AESA).

## IV.4. Relation entre la consommation des acides gras saturés et les données anthropométriques

### IV.4.1. Acides gras saturés et IMC



**Figure 39 : Corrélation entre la consommation des acides gras saturés et l'IMC**

On constate une corrélation négative non significative entre l'IMC et la consommation des acides gras saturés ( $p = 0,368$ ) avec un coefficient de corrélation très faible ( $R^2 = 0,004$ ) entre l'IMC, donc on ne peut pas prévoir l'IMC par la consommation des acides gras et donc l'IMC est indépendant de la consommation des acides gras saturés.

#### IV.4.2. Acides gras saturés et tour de taille

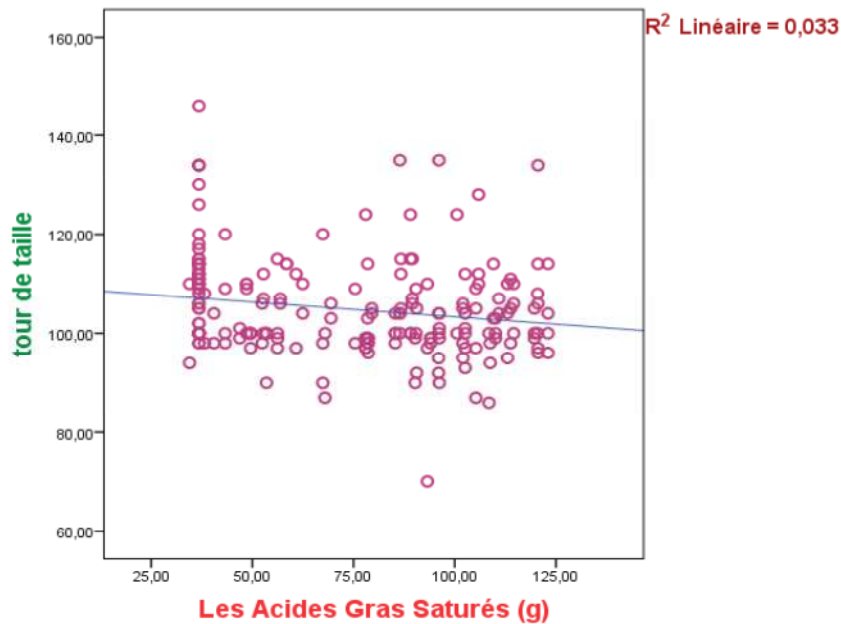


Figure 40 : Corrélation entre la consommation des acides gras saturés et le tour de taille

Une corrélation négative significative entre le tour de taille et la consommation des acides gras saturés des sujets tout sexe confondu ( $p = 0,008$ ).

#### IV.4.3. Acides gras saturés et rapport TT/TH

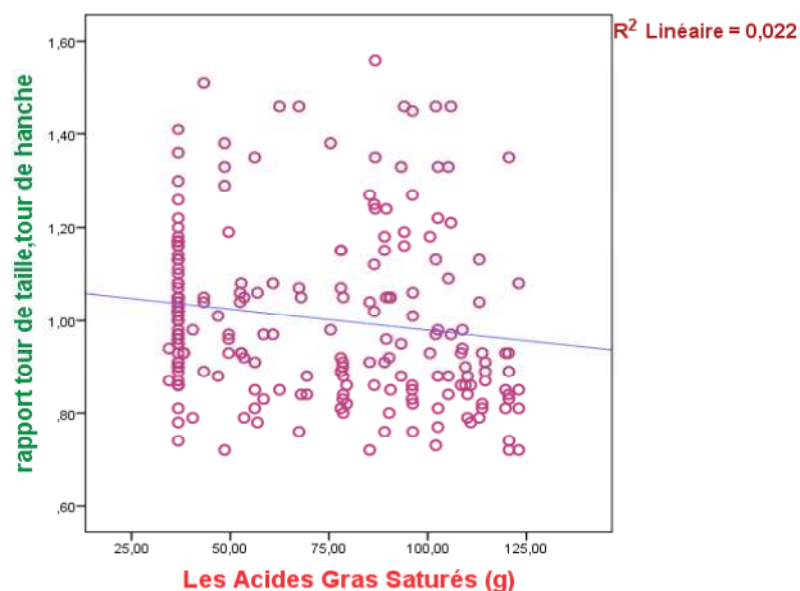


Figure 41 : Corrélation entre la consommation des acides gras saturés et le rapport TT/TH

Une corrélation négative significative entre le rapport TT/TH et la consommation des acides gras saturés des sujets tout sexe confondu ( $p = 0,029$ ).

#### **IV.5 Relation entre la consommation alimentaire et les complications cardiovasculaires chez la population cible**

Les résultats du model de régression logistique, montrent que la présence d'une HTA chez les sujets dépend significativement de la quantité de Na Cl consommée, de la Vit B6, Vit B12 et la consommation du fructose et des fibres alimentaires.

Par la même méthode on peut confirmer que la survenue d'IDM est en relation étroite avec les quantités d'acides gras polyinsaturés, Cholestérol, Vit B6, fibres alimentaires, Zn et les acides aminés : tryptophane, cystéine, glycine, l'acide aspartique, alanine, histidine consommées.

On a pu détecter des relations entre l'AVC et la consommation de certains nutriments à savoir le saccharose, le fructose, les acides gras saturés, le cholestérol, les sels minéraux : NaCl, Mg, Se, Zn, les vitamines :

Vit C, Vit B1, Vit B2, Vit B12, Vit B9, Vit B8, Vit D, les acides aminés : glycine, acide glutamique, arginine, tryptophane, tyrosine, méthionine.

Une relation significative entre la néphropathie diabétique et la consommation des acides gras polyinsaturés, les acides gras saturés, l'acide arachidonique, l'acide linoléique, Vit A, Vit D, une forte relation avec le Zn et Cu.

Les résultats de notre étude révèlent une relation significative entre la présence d'une rétinopathie diabétique et la quantité consommée de fructose, du cholestérol, les acides gras saturés, les acides aminés : histidine, leucine, lysine, méthionine, tyrosine, tryptophane, alanine, acide aspartique, acide glutamique, des vitamines : Vit A, Vit D, Vit E, Vit K, Vit B1, Vit B3, Vit B5, Vit B9, Vit C, les minéraux : Na, Mg, Mn, F.

# *Discussion*

## DISCUSSION

La maladie cardiovasculaire constitue la cause prédominante de mortalité prématurée chez les diabétiques (**Benamo, 2013**). Deux tiers des patients diabétiques décèdent à la suite d'une pathologie coronaire, cérébrovasculaire ou par des complications liées à une vasculopathie périphérique (**Whiteley et al., 2005**).

Les complications chroniques du diabète type 2, comprennent deux composantes : la microangiopathie et la macroangiopathie (**Perlemutier, 2000**). La macroangiopathie est le résultat des modifications des parois vasculaires, le sujet diabétique de type 2 présente une athérosclérose accélérée qui conduit à une morbi-mortalité considérable (**Radermecker et al., 2008**). La microangiopathie apparaît spécifique de l'hyperglycémie, et elle est responsable des complications dites « dégénératives » du diabète sucré (**Raccah, 2004**).

L'objectif principal de cette thèse vise à mettre en évidence les facteurs nutritionnels, anthropométriques et biochimiques ayant une implication directe ou indirecte dans la survenue des complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. Cette étude nous a permis d'apprécier l'exposition des patients à ces facteurs, et d'évaluer ainsi leur degré d'influence dans la prédisposition et l'induction des complications cardiovasculaires.

Les résultats obtenus relèvent une prédominance du sexe féminin dans la population en question, l'enquête nationale santé du projet **TAHINA** réalisée en Algérie par l'institut national de santé publique et menée sur une population d'adulte âgé de 35 à 70 ans a révélé elle aussi une prédominance féminine.

Les sujets âgés de 56 à 65 ans sont les plus représentés de la population, il s'agit d'une tranche d'âge en phase des perturbations métaboliques accompagnant le vieillissement physiologique et la baisse des capacités fonctionnelles, les statistiques montrent que la morbidité cardiovasculaire due à l'âge est plus élevée parmi les hommes que parmi les femmes (**OMS, 1988**). Concernant les femmes cette tranche d'âge est caractérisée par la ménopause et les suites à long terme de carence en œstrogène caractérisant les années qui suivent la ménopause. Le risque fréquemment accru d'ostéoporose et l'augmentation des

affections du système cardiovasculaire en font partie, ceci a été démontré par l'étude de Framingham en 1974 (**Sturdee et Birkhäuser, 2007**).

Une différence significative entre les sujets et les témoins a été constaté concernant l'ancienneté du diabète avec une moyenne de  $7 \pm 4$  ans chez les diabétiques atteints de complications cardiovasculaires, ces résultats mettent l'accent sur le rôle de l'ancienneté du diabète comme facteur aggravant. Ce qui concorde avec les travaux de **Bouattar et al., (2010)** qui ont indiqué que les diabétiques avec une ancienneté du diabète aux alentours de 10 ans présentait un déséquilibre glycémique, l'insuffisance rénale et une pression artérielle élevée. Le même constat a été fait par l'étude **ACCORD, (2008)** où l'ancienneté du diabète était de dix ans. Une analyse complémentaire de l'étude **VADT, (2008)** a confirmé l'importance de l'ancienneté du diabète en révélant l'existence d'une relation significative entre les événements cardiovasculaires et la durée d'évolution du diabète.

Les données de notre étude montrent un excès de poids chez la population cible avec une différence significative entre les sujets et les témoins, ces résultats sont en parfaite cohérence avec l'étude **ACCORD** qui a souligné une relation entre la prise de poids et un taux élevé de complications cardiovasculaires.

Nos résultats ont révélé qu'une grande partie des sujets de notre étude est en surpoids, l'obésité modérée vient en deuxième position suivie de l'obésité sévère et l'obésité morbide.

Notre étude montre une différence significative entre l'IMC des sujets et celui des témoins la plupart des études réalisées chez le sujet obèse, diabétique type 2, consolide nos résultats et démontrent qu'un amaigrissement, même modeste (5-10 % du poids initial), contribue à réduire l'insulinorésistance et à améliorer l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire. (**Després et al., 2001**). Les résultats de l'étude **ACCORD**, étude randomisée conduite aux États-Unis dans une cohorte de DT2 à haut risque cardiovasculaire, ont montré que ces patients avaient un indice de masse corporelle initial moyen de  $32 \text{ kg/m}^2$ .

Selon les critères de l'**IDF**, une proportion importante de notre population d'étude présente une obésité abdominale et les résultats soulignent une différence significative entre les sujets et les témoins. L'association de l'obésité abdominale à l'infarctus du myocarde et

aux coronaropathies est à présent bien établie. Elle est liée à la dyslipidémie athérogène, à l'insulinorésistance, à l'inflammation de bas grade et à un état prothrombotique. Facteur de risque indépendant, l'impact du surpoids et de l'obésité est d'autant plus net qu'il existe une HTA, un diabète ou une dyslipidémie (**Garrison et al., 1996**).

Selon les résultats de notre étude on n'a pas constaté de différence significative entre les sujets et les témoins concernant le tour de hanche en revanche la différence est significative entre les sujets et les témoins pour le rapport TT/TH. Le rapport TT/TH permet de mesurer l'obésité viscérale, nos résultats révèlent que la majorité des sujets présentent une obésité androïde. L'augmentation du risque d'AVC pourrait être liée à l'adiposité abdominale, via une activité métabolique et inflammatoire différente de celle de l'adiposité sous cutanée (**Bodenant et al., 2011**).

Les résultats de cette présente étude corroborent ceux de l'**INSP, (2010)** concernant la fréquence du surpoids selon le sexe (55.90%). Elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (66.52% vs 41.29%). Cette obésité s'explique par une surconsommation des glucides (sucres simples, boissons gazeuses), et un apport lipidique élevé. L'obésité, notamment l'obésité viscérale et l'obésité massive, est un facteur de risque bien établi d'hypertension artérielle (HTA), d'insuffisance cardiaque (IC), de coronaropathie et de surmortalité cardiovasculaire (**Lavie et al., 2009**).

On note la présence d'une HTA chez la quasi-totalité de nos sujets avec une légère élévation chez les femmes par rapport aux hommes. L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire fréquemment associé au diabète. L'étude **UKPDS (1997)**, étude prospective randomisée multicentrique incluant 5102 diabétiques, menée sur une période de 10 ans de suivi moyen en Grande Bretagne a démontré qu'un contrôle « strict » de la pression artérielle chez des DT2 en comparaison à un équilibre moins ambitieux permettait de réduire les événements liés au diabète, les AVC et les complications microangiopathiques. La réduction des chiffres tensionnels dans une population de DT2 réduit les complications micro- et macrovasculaires dans l'**UKPDS** et dans l'étude **ADVANCE, (Patel et al., 2007)**. Ces observations confirment l'intérêt d'agir à la fois sur la glycémie et sur la PA pour réduire la morbimortalité cardiovasculaire.

Les macroangiopathies sont présentes chez notre population d'étude avec une fréquence d'AVC plus élevée que celle d'IDM. Des études épidémiologiques montrent que les patients atteints de diabète de type 2 sans antécédent d'infarctus du myocarde sont exposés au même risque d'infarctus du myocarde que les patients non diabétiques ayant eu un infarctus. Comme ça était révélé par la "**Heart Protection Study of cholesterol lowering**" menée au royaume uni en (2002).

Concernant les microangiopathies la néphropathie était plus fréquente que la rétinopathie et on constate que la néphropathie présente chez notre population d'étude est au stade II.

La dyslipidémie est la plus fréquente des perturbations métaboliques, qui caractérisent notre population d'étude, avec la quasi-totalité des sujets qui sont dyslipidémiques. Nos résultats concordent avec ceux de **Mbaye et al., (2011)**, le diabète était associé à l'HTA ou à la dyslipidémie dans 87,8 % des cas. Des résultats identiques aux notre ont été soulignés par la "**Heart Protection Study of cholesterol lowering**", (2002), le modèle le plus commun de la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2 est des niveaux sériques élevés de triglycérides et une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) et un taux de cholestérol sérique élevé.

D'autre part on constate aussi que la grande majorité des sujets de notre étude est dyslipidémiques et hypertendus en même temps, ces résultats sont cohérents avec L'étude **MRFIT** réalisée aux USA, montrait un risque cardiovasculaire multiplié par 20 chez les sujets présentant à la fois une hypercholestérolémie et une hypertension artérielle.

Nos résultats ont révélés un pourcentage considérable d'HVG chez les deux sexes. La grande étude **LIFE** souligne le lien de l'HVG comme une complication du diabète de type 2 (**Dussol et Berland, 2006**).

L'enquête socioéconomique réalisée auprès des patients a permis de constater que la majorité des sujets appartient à une classe sociale moyenne, idem pour les témoins. Une grande proportion des sujets n'exerce pas d'activité professionnelle alors que chez les témoins on a constaté un taux moins élevé des sans-emploi, De plus les conditions de vie des sujets peuvent avoir des répercussions concrètes sur l'évolution de leur diabète : la majorité des sujets est illettrée et est issue de famille nombreuse ce qui signifie que cette population est caractérisée par un niveau socioéconomiques bas.

Ces conditions ont un impact déterminant sur l'alimentation en raison de leur modeste pouvoir d'achat, leur alimentation serait peu variée et mal équilibrée. En outre cette population est caractérisé par une activité physique faible de type marche pendant 30 minutes avec un taux élevé de sédentarité. Une proportion minime exerce une activité physique intense « type sportive », les femmes sont plus sédentaires que les hommes malgré les tâches ménagères, nos résultats concordent avec **Mbaye et al, (2011)**, la sédentarité est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, ainsi qu'une obésité à prédominance féminine.

Tous ces facteurs d'ordre socioéconomique contribuent nettement dans les habitudes alimentaires et le mode de vie des patients, en conséquence des perturbations métaboliques diverses trouvent un terrain favorable de prédisposition à l'obésité, la dyslipidémie, et les complications cardiovasculaires. Il a été mis en évidence un impact significatif du niveau socioéconomique sur l'apparition des complications cardiovasculaires.

Cependant, la couverture sociale des patients assurée par la carte « Chifa » dont la majorité en bénéficie joue un rôle très important dans la gestion de l'équilibre glycémique des patients, par l'obtention des glucomètres et bandelettes qui leur permettent l'auto surveillance de la glycémie capillaire.

Notre population étudiée présente une hyperglycémie à jeun et des taux élevés et un HbA<sub>1c</sub> au-dessus des normes, l'étude **ADVANCE (2007)** a constaté des résultats similaires aux notre avec un HbA<sub>1c</sub> initiale de 7,5 % liée à la survenue des événements macro- et microangiopathiques, alors qu'un objectif d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7 % est globalement proposé dans la plupart des recommandations internationales (**Nathan et al, 2008**).

Plusieurs études ont illustré l'importance de normaliser les valeurs de glucose dans le sang chez les patients diabétiques de type 2, afin d'empêcher la progression de la prévalence des microangiopathies (**Ohkubo et al, 1995**).

Une corrélation positive non significative est notée entre le taux de glycémie à jeun et l'IMC des sujets. Nos résultats confirment ceux de **Ewane et al., (2012)**.

Les données de l'analyse statistiques soulignent une corrélation positive non significative entre le taux d'HDLc et l'IMC des sujets. La perte de poids s'accompagne d'une

amélioration du profil lipidique avec fait remarquable d'une élévation du HDL-cholestérol estimée à 0,02 mmol/kg de poids perdu (**Denke, 2001**).

Les résultats de notre étude soulignent l'existence d'une relation de dépendance significative entre le taux de LDLc et la pression artérielle systolique, Une forte dépendance entre la pression artérielle diastolique et le taux du LDLc est révélée par l'analyse statistique des deux variables, donc les variations de la PAD et la PAS peuvent être expliquées et prédites par le taux du LDLc. L'étude **STENO 2** réalisée sur un échantillon de 315 patients atteints d'un diabète de type 2, recrutés par le Steno Diabetes Center in Kopenhagen durant la période 1992-1993, illustre parfaitement l'intérêt du contrôle optimal des différents facteurs de risque cardiovasculaire et notamment les facteurs du métabolisme lipidique.

Nos résultats montrent une relation significative, entre le taux de la glycémie à jeun et la survenue d'une HTA. En revanche les tests n'ont pas révélé de relation significative avec les autres pathologies cardiovasculaires. L'**UKPDS** est la seule étude qui a démontré un bénéfice à long terme d'un équilibre glycémique strict sur les complications micro- et macroangiopathiques. Cette étude a été réalisée chez des DT2 relativement jeunes, récemment diagnostiqués, traités de façon intensive et précoce, ce qui la distingue des études **ACCORD** ou **ADVANCE**.

Nos résultats ont révélé l'existence d'une relation significative entre le taux d'HbA<sub>1c</sub> et toutes les pathologies cardiovasculaires à savoir l'HTA, l'IDM, l'AVC, la néphropathie diabétique et les rétinopathies diabétiques. Une analyse complémentaire de l'**UKPDS** avait montré qu'une réduction de 1 % de l'HbA<sub>1c</sub> permettait de réduire les complications microvasculaires de 37 %, les IDM de 14 % et les AVC de 12 % (**Cugnet-Anceau et Bauduceau 2009**), ce fait suggère que toute diminution d'HbA<sub>1c</sub> est bénéfique en termes de réduction des complications liées au diabète (**Stratton et al., 2000**).

Les résultats révèlent une relation de dépendance significative, de la néphropathie diabétique, l'AVC et le taux de LDLc. Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs études épidémiologiques en prévention cardiovasculaire, au cours desquelles la maladie coronaire était associée à des niveaux plus élevés du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides (**Boukli Hacène, 2009**).

Les taux du HDLc sont au-dessous des normes. Une relation entre le taux de HDLc sanguin et la néphropathie diabétique a été révélée, en revanche il n'existe pas de relation entre le HDLc et la rétinopathie diabétique. Le rapport Chol-T/HDL-Chol, est significativement élevé chez les diabétiques par rapport au seuil normal ; cela augmenterait le risque d'apparition de maladie cardiovasculaire (**Banyou-Bredent et Szmidt-Adjide, 1990**).

Les données de la présente étude montrent un taux de triglycérides élevé et une relation de dépendance entre le taux des TG et la néphropathie diabétique, rétinopathie diabétique, l'hypertension artérielle et l'infarctus du myocarde ; Donc on peut prédire la survenue ou non de ces pathologies par le taux des TG. Par contre il n'existe pas de relation entre le taux des TG et l'accident vasculaire cérébrale.

Une augmentation significative de la triglycéridémie chez les diabétiques par rapport aux témoins. Cette hypertriglycéridémie est expliquée d'une part, par l'augmentation de la production hépatique des VLDL et d'autre part, par la réduction du catabolisme des VLDL par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (**Adeli et al., 2001**). Plusieurs études ont montré que l'hypertriglycéridémie est corrélée avec le taux d'HbA1c (**Beylot et Gracia, 1983**).

Nos résultats indiquent une relation de dépendance significative de la néphropathie diabétique au taux de micro albuminurie, l'étude **STENO 2** en a montré la combinaison microalbuminurie complications microvasculaires notamment la néphropathie diabétique qui était d'une prévalence élevée.

On a constaté plus de fumeurs chez les sujets que chez les témoins, fumer peut être un des facteurs de risque les plus importants pour les maladies cardio-vasculaires, chez le diabétique de type 2. Ceci est basé sur plusieurs études épidémiologiques telles que l'étude **MRFIT**, où fumer est trouvé pour être un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et les AVC chez la population diabétique.

Dans l'enquête de **FRAMINGHAM**, conduite aux USA pendant 36 ans, le risque d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine pour la tranche d'âge 35 à 64 ans était 2 fois plus important chez l'homme que chez la femme ; Le tabac serait à l'origine d'un tiers des infarctus quel que soit l'âge.

Il a été montré que la CRP pouvait être directement produite par la plaque d'athérome, donc indépendamment du processus hépatique traditionnel, et qu'elle interviendrait dans la progression de l'athérogènes. De nombreuses études ont montré que la concentration de base de la CRP dans le plasma ou le sérum était associée au risque de développer une MCV, comme l'IDM, l'AVC (**Gustafsson et Borén, 2004**).

Les résultats de l'évaluation du profil nutritionnel des patients, estimé par la méthode du carnet alimentaire de 03 jours indiquent une différence significative entre les sujets et le groupe témoins, concernant l'apport énergétique total (AET).

Les résultats nous ont permis de constater, que la moyenne de l'apport énergétique, exprimé en kilocalorie par jour (Kcal/jour) provenait des glucides et lipides alors que les apports énergétiques protéiques étaient plus faibles. Contrairement au témoin qui avaient un taux d'énergie provenant des protéines élevé. Un bilan énergétique positif, en partie attribuable à une prise alimentaire excessive, s'avère l'un des facteurs ayant contribué à l'augmentation de la prévalence de l'obésité (**Poirier et Eckel, 2000**). La base du traitement du sujet obèse diabétique repose sur une correction du déséquilibre entre les apports alimentaires et les dépenses énergétiques (**Basdevant et al, 1998**).

La majorité des patients prenaient en moyenne quatre (04) repas par jour à savoir le petit déjeuner, le déjeuner, le goûter et le dîner. Les résultats de notre étude indiquent que le dîner est le principal repas des sujets impliquant une contribution élevée dans l'apport énergétique total des sujets d'après les travaux de **Tremoliere (1984)**, la consommation alimentaire de nos sujets est mauvaise du fait que l'anabolisme augmente pendant le sommeil alors que le catabolisme chute ce qui favorise d'une manière conséquente la prise de poids observée chez notre population d'étude.

On constate que l'apport en acides gras à longue chaîne était plus élevé par rapport aux acides gras à moyenne chaîne. La proportion des acides gras saturés consommée par la population étudiée était plus importante que celle des acides gras insaturés et polyinsaturés.

L'effet des différents acides gras saturés à longue chaîne est hétérogène. L'acide myristique est le plus hypocholestérolémiant des acides gras saturés, les acides laurique, myristique et palmitique ont des effets très proches sur le cholestérol, alors que l'acide

stéarique est le moins hypocholestérolémiant, ou ne l'est pas lorsque l'apport en cholestérol alimentaire est simultanément faible (**Dabadie, 2002**).

Des apports lipidiques élevés augmentent à la fois le cholestérol LDL et le cholestérol HDL. Ils favorisent chez les sujets prédisposés le stockage des lipides dans le tissu adipeux, générant secondairement une insulino-résistance puis un hyperinsulinisme, une baisse de la production d'adiponectine, une augmentation d'autres cytokines aggravant l'insulino-résistance, et des modifications inflammatoires du tissu adipeux (**Ailhaud et al., 2006**).

D'autre part nous constatons que les sujets de l'étude ont consommé plus d'acide gras polyinsaturé  $\omega$ -6 que d'acide gras polyinsaturé  $\omega$ -3. On note une différence significative entre les sujets et les témoins concernant le rapport  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 qui est carrément l'inverse chez les témoins. Ces données illustrent un régime alimentaire inadapté à la pathologie cardiaque, ce qui explique la présence des différentes perturbations métabolique sur les paramètres anthropométriques ainsi que les paramètres biochimiques, tous ces facteurs influent considérablement sur la prévalence des complications cardiovasculaires du diabète. L'étude **OMEGA** a souligné que sur le plan métabolique, il y a une compétition entre l'oméga-6 et l'oméga-3, tous deux essentiels car impossibles à synthétiser. Une revue américaine parue dans *Circulation* prétend que les oméga-6 doivent constituer 5-10 % de la ration calorique quotidienne. **François Paillard** a rappelé que les oméga-3 et 6 sont concurrentiels sur la filière enzymatique et il a indiqué que l'enrichissement en oméga-3 a tendance à réduire les triglycérides, à augmenter la compliance artérielle et à avoir une activité anti-inflammatoire et anti-thrombotique.

Les acides gras polyinsaturés oméga-6 abaissent le cholestérol LDL comparativement aux acides gras saturés et ont un effet proche de celui des acides gras mono insaturés. Ils agissent par un effet de rétrocontrôle sur les récepteurs aux LDL et atténuent l'effet hypocholestérolémiant des acides gras saturés.

Les acides gras polyinsaturés oméga-3, et dans une moindre mesure oméga-6, abaissent les triglycérides à jeun et en postprandial (dont on sait qu'ils sont athérogènes car ils témoignent d'un retard du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et induisent l'apparition d'LDL petites et denses plus oxydables). Les acides gras polyinsaturés oméga-3 à

très longues chaînes (EPA, DHA) élèvent le cholestérol HDL en augmentant le catabolisme des particules HDL et donc en stimulant le transport inverse du cholestérol (**Lecerf, 2005**).

Les données de notre étude nous montre que les patients de la population étudiée ont consommés plus d'acides aminés essentiels qu'acide aminés non essentiels, et on constate qu'il n'y a pas de différence entre les sujets et le groupe témoin. En ce qui concerne les acides aminés essentiels on a constaté une consommation élevée de tryptophane suivie par la méthionine.

L'adoption d'une alimentation diversifiée, apportant en particulier les quantités de vitamines B6, B12 et d'acide folique (vitamine B9) nécessaires au métabolisme des acides aminés soufrés, suffit normalement à maintenir une homocystéinémie non pathogène (**Frank et al.,2004**). D'après les résultats de l'enquête alimentaire on constate une consommation selon les normes en vit B5, vit B12, vit D, un taux légèrement bas de vit C, forte consommation de vit K et vit E, un taux au-dessous des recommandations de l'**OMS** en vit A, vit B9, vit B6, vit B3

L'apport en minéraux révèle une consommation considérable en chlore et en sodium, d'où une consommation de Chlorure de sodium (NaCl) en quantité trop élevée par rapport aux normes de l'**OMS** et qui diffère de celle des témoins. Tandis que la consommation des autres sels minéraux était faible, ce qui peut expliquer la plus forte prévalence d'HTA constatée chez nos sujets. Plusieurs études ont souligné le rôle du NaCl, apporté par une surconsommation de sel dans la survenue d'une HTA, notamment le rapport du Programme National Nutrition Santé menée par l'équipe du professeur **Serge Hercberg** en France (**2013**) qui a mis en évidence l'intérêt de la diminution de la consommation du sel dans la lutte et la prévention contre les maladies cardiovasculaires.

Dans certains travaux on a noté des carences en certains oligoéléments notamment en fer et zinc (**Mahjoub et al., 2013**). Des apports moyens en calcium et en magnésium, nettement au-dessous des apports nutritionnels conseillés. L'analyse des apports spontanés en vitamines a révélé des carences en vitamines B1 et certaines vitamines antioxydantes en l'occurrence les vitamines A et E.

D'après les résultats de notre étude on constate que les macroangiopathies diabétiques a savoir l'IDM et l'AVC présentent d'une manière intéressante une relation avec la

consommation des vitamines du groupe B surtout la Vit B6 pour l'IDM, les vitamines B1, B2, B8, B9, B12 pour l'AVC. De plus la consommation des fibres alimentaires semble avoir une relation avec l'IDM. On a remarqué aussi une relation entre la consommation de la vitamine D, du zinc et le cuivre avec toutes les complications cardiovasculaires.

En plus de leur effet sur l'excursion glycémique postprandiale, les fibres sont susceptibles d'exercer un effet favorable sur le profil lipidique et les facteurs de risque cardiovasculaire (**Gin et Rigalleau, 1999**).

Nos résultats ont mis en évidence une relation entre la néphropathie diabétique et la consommation d'acide arachidonique et l'acide linoléique. La rétinopathie diabétique présente une relation avec la consommation des vitamines du groupe B, la Vit D, Vit E et Vit C, ainsi qu'avec les minéraux : Na, Mg, Mn et F.

Des études récentes ont montré l'intervention des radicaux libres dans la genèse des complications chroniques du diabète sucré. Il est admis que les LDL oxydées sont impliquées dans l'induction de l'athérosclérose donc une alimentation riche en antioxydant est indispensable pour prévenir le stress oxydatif, alors que notre population d'étude présente une consommation insuffisante en zinc, sélénium, vit C et vit E.

Dans l'étude **Steno-2**, le style de vie n'a eu qu'un impact mineur sur les marqueurs traditionnels du risque cardiovasculaire. Toutefois, il convient de souligner que, comparativement avec le groupe témoin « conventionnel », pour le groupe d'étude « intensif » un régime alimentaire avec beaucoup plus de légumes et de poissons a été prescrit, des produits alimentaires qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur les paramètres cardiovasculaires au-delà de ce qui est mesuré en tant que changements dans, par exemple, les lipides et l'apport énergétique. Ainsi, des aliments qui sont naturellement riches en acides gras oméga-3, l'acide  $\alpha$ -linoléique, et les flavonoïdes ont prouvé leur intérêt dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, même si aucun effet n'a été observé sur les marqueurs de risque traditionnels tels que les lipides sériques et la pression artérielle (**Lemaitre et al., 2003 ; De Lorgeril et al., 1994**).

Notre étude confirme l'impact de l'amplification d'effets des facteurs de risque, qui a été constaté par plusieurs études épidémiologiques. L'étude **MRFIT** a indiqué qu'un sujet tabagique dont le cholestérol total, était supérieur à 2,4 g/l (6,2 mmol/l) et dont la PAD était

au-dessus de 90 mmHg, avait un risque de mortalité par cardiopathie ischémique quatorze fois (14) supérieur à un sujet du même âge, non-fumeur, avec un taux normal de cholestérol et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg.

# Conclusion

### CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La progression du diabète de type 2 (DT2) revêt actuellement une allure pandémique. Cette évolution accélérée touche les pays industrialisés et les pays en voie de développement du fait d'une urbanisation croissante, d'une occidentalisation du mode de vie et du vieillissement de la population.

Les complications cardio-vasculaires, comme la coronaropathie et les accidents vasculaires cérébraux, rendent compte de la majorité des décès des patients qui présentent un diabète de type 2.

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont souligné la nécessité de prévenir les maladies cardio-vasculaires chez les sujets diabétiques de type 2. Ces études ont apporté la preuve qu'une prise en charge rigoureuse des différents facteurs de risque pouvait significativement réduire la morbidité et la mortalité au sein de cette population.

L'objectif principal de la présente thèse s'inscrit dans la démarche de prévention et lutte contre l'apparition des complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2, en indiquant les différents facteurs environnementaux en l'occurrence les habitudes alimentaires et le mode de vie, ainsi que les paramètres biochimiques et anthropométriques et leurs répercussions directes et indirectes susceptibles d'avoir un lien avec l'installation des complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2.

Nous avons réalisé notre travail en se reposant sur l'hypothèse que les complications cardiovasculaires du diabète de type 2, pourraient être la conséquence d'un déséquilibre nutritionnel, d'anomalies métaboliques d'ordre biochimiques, un poids et une répartition grasseuse inadaptés à la pathologie diabétique ou bien c'est le fait de la résultante et l'amplification des effets de ces trois groupes de paramètres.

Cette étude nous a donc permis dans un premier temps d'avoir une idée sur l'état général de santé de notre population d'étude, en relevant par une étude épidémiologiques toutes les informations nécessaires pour mener à bien cette étude, et on s'est intéressé aussi à savoir les habitudes alimentaires de nos patients par la réalisation d'une enquête nutritionnelle, et dans un deuxième temps cette étude nous a permis d'analyser toutes ces données et d'en tirer les conclusions.

Après avoir analysé les résultats de notre étude, on a constaté que notre population d'étude est composée de patients qui d'abord n'ont pas d'idée précise sur leur maladie du fait que ces patients appartiennent à une classe sociale défavorisée, caractérisée par un illettrisme et un niveau de vie bas pour une grande proportion.

Donc ce constat nous a permis de faire un lien entre les conditions socioéconomiques des patients et la difficulté que trouvent ces patients dans la gestion de leur diabète.

D'autre part, les mesures anthropométriques qui caractérisent cette population et les relations bien établies par les tests statistiques entre ces mesures et les complications cardiovasculaires confirment notre hypothèse de départ. L'étude nous a permis de conclure que l'obésité viscérale représentée par l'obésité androïde présente chez la majorité de nos patients tous sexes confondus est un facteur de risque confirmé et un déterminant et marqueur fiable des complications cardiovasculaires chez notre population d'étude, par rapport à l'obésité cutanée qui était présente aussi chez la population témoin.

Parmi les paramètres biochimiques quatre ont présenté une forte relation avec les complications cardiovasculaire à savoir le LDL cholestérol, les triglycérides, la microalbuminurie et la CRP. On a constaté l'intérêt de ces paramètres comme des marqueurs alarmants pour l'évolution du diabète de type 2 du fait de la différence de leur taux qu'on a pu observer entre les diabétiques de type 2 qui présentaient des complications cardiovasculaires et ceux du groupe des témoins qui étaient indemnes de toute pathologie cardiovasculaire.

Les habitudes alimentaires et le mode de vie jouent un rôle certain dans l'apparition des différentes pathologies cardiovasculaires d'après les corrélations et les différentes relations qu'on a constaté entre certains nutriments et certains macroangiopathies et microangiopathies.

Le tabagisme reste un facteur de risque avéré des pathologies cardiovasculaire chez les personnes non diabétiques alors qu'il précipite leur apparition et amplifie leur gravité chez les personnes diabétiques. Malgré les preuves tangibles apportées par de multiples études épidémiologiques d'envergure internationale, ce fléau de sante publique qu'on qualifie de facteur de risque modifiable cause a l'heure actuelle beaucoup de problème de santé dans le monde.

L'activité physique est l'un des moyens de lutte contre le développement des pathologies cardiovasculaires chez le diabétique de type 2, nous avons remarqué une proportion négligeable de diabétiques qui pratiquent une activité physique régulière.

L'alimentation et le mode de vie « habitudes toxiques : tabagisme, alcoolisme », la pratique d'une activité physiques sont des facteurs environnementaux modifiables de complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2, donc ils constituent le pilier de la prise en charge du patients diabétique, c'est les premiers paramètres a corrigés chez un diabétique.

La négligence de ce volet thérapeutique primordial est la principale cause d'échec des différentes approches thérapeutiques instaurées chez les diabétiques de type 2. On insiste sur l'intérêt de l'éducation thérapeutique et diététique pour les diabétiques, il faut introduire des systèmes de mobilisation pour le personnel soignant et de sensibilisation dans ce sens.

Le dépistage annuel de la microalbuminurie, est d'un intérêt majeur chez le diabétique de type 2, il est facile et peu coûteux et doit être considéré comme un must de bonne pratique pour le traitement du diabète.

Le régime méditerranéen est le régime le plus adapté pour éviter les complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2, puisque l'Algérie compte parmi les pays de la méditerranée donc le diabétique Algérien est plus apte à suivre les recommandations diététiques du régime méditerranéen.

En première intention, on conseille la pratique régulière d'une activité physique douce telle que la marche, la natation ou la gymnastique adaptée, sans contraintes sur le système locomoteur. L'hygiène alimentaire consiste à réduire quantitativement, dans un premier temps de 500 à 1000 Kcal, les apports quotidiens moyens du sujet et de mieux répartir les repas à travers la journée. Une intervention qualitative sur les nutriments sera également utile, en réduisant les aliments riches en glucides à index glycémique élevé et en lipides saturés et en augmentant la ration des glucides complexes, des protéines (plus satiétogènes) et des fibres (légumes et fruits). En matière de perspectives de recherches, des axes de recherche restent toujours un sujet d'actualité pour l'approfondissement des données, Tel que le rôle et le mécanisme de la CRP dans le processus athérogène et les aliments qui influent sur son taux

sanguin, les mécanismes pathologiques des LDL dans les microangiopathies, ainsi que la recherche au niveau de la détermination du rôle et mécanisme physiopathologique de l'obésité androïde sur la résistance à l'insuline et l'apparition des pathologies cardiovasculaires. Mettre en évidence les mécanismes au niveau moléculaire de l'action des AGPI et les vitamines et minéraux antioxydants dans la prévention cardiovasculaire.

Références  
bibliographiques

### Références bibliographiques

#### -A-

**Abordo, E. A., and Thornalley, P. J.** Synthesis and secretion of tumour necrosis factor-alpha by human monocytic THP-1 cells and chemotaxis induced by human serum albumin derivatives modified with methylglyoxal and glucose-derived advanced glycation endproducts. *Immunol Lett* 1997; 58: 139-147.

**ADA.** Diagnosing diabetes and learning about prediabetes. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/?loc=db-slabnav> (Consulté le 09/05/2015).

**Adeli K, Taghibiglou C, Van Iderstine SC, Lewis GF.** Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovasc M* 2001; 11 (5): 170-176

**Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Häkkinen A, Olofsson SO, Yki-Järvinen H, Borén J.** Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 2006; 49: 755-765.

**Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML.** The association between dietary patterns and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Hum Nutr Diet* 2014 ; 27(3) :251-60

**Anaes :** Principes de dépistage du diabète de type 2, Service d'évaluation des technologies, Service évaluation économique. Disponible sur : [www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_464100/principes-de-depistagedu-diabete-de-type-2](http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_464100/principes-de-depistagedu-diabete-de-type-2). (Consulté le 02/07/2015)

**Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA.** Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29: 151-167.

**Ansar W & Ghosh S.** C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res* 2013; 56: 131-142.

**Armah CN, Traka MH, Dainty JR, Defernez M, Janssens A, Leung W, Doleman JF, Poter JF, Mithen RF.** A diet rich in high-glucoraphanin broccoli interacts with genotype to

reduce discordance in plasma metabolite profiles by modulating mitochondrial function. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:712–22

**Armoni M, Harel C, Bar-Yoseph F, Milo S, and Karnieli E.** Free fatty acids repress the GLUT4 gene expression in cardiac muscle via novel response elements. *J Biol Chem* 2005; 280: 34786-34795.

**Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, Wareham NJ, Luben R, Kastelein J.JP, Khaw K T, Matthijs Boekholdt S.** Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2770-2777.

### -B-

**Baldini M, Pasqui F, Bordonni A.** Is the Mediterranean lifestyle still a reality? Evaluation of food consumption and energy expenditure in Italian and Spanish university students. *Public Health Nutr* 2009; 12: 148-155.

**Banyou-Bredent J, Szmidt-Adjide V.** Cardiovascular risk factors associated with diabetes in an Indian community of Guadeloupe. A case control study. *Diabetes Metab* 1990 ; 25 (5): 393–398

**Basdevant A, Laville M, Ziegler O.** Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités. *Diab Metab* 1998; 24 (2): 1-48.

**Batch BC, Shah SH, Newgard CB, Turer CB, Haynes C, Bain JR, Muehlbauer M, Patel MJ, Stevens RD, Appel LJ, Newby LK, Svetkey LP.** Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness. *Metabolism* 2013; 62: 961-969.

**Belhadj M, Malek R, Boudiba A, Lezzar E, Roula D, Sekkal F, Zinai S.** DiabCare Algérie. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2011; 5 (4): 24-28

**Beller GA.** Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective? *J Am Coll\_Cardiol* 2007; 49:1860–1870

**Ben Salem H, Ouali S, Hammasa S, Bougmizab I, Gribaa R, Ghannema K, Benachenhou ST.** Stratégie de lutte contre le diabète. 7e Congrès international, le diabète - complications et thérapeutique (actualisations).Oran 11 Octobre, 2014, Algérie

**Benamo B, Simion B, Assadourian S.** Intérêt du calcul du score ukpds sur un échantillon de 93 diabétiques de type 2 en prévention primaire : Expérience au centre hospitalier d'Avignon. *Diabetes & Metabolism* 2013; 39: A72

**Benton JL, Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, Moy TF, Post W.** Predictors of low-density lipoprotein particle size in a high-risk African-American population. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1320-1323

**Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE.** The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953

**Berneis KK & Krauss RM.** Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363-1379

**Beylot M, Gracia I.** Serum lipids in diabetes mellitus relation to equilibration and micro-angiopathy. *Diabete Metab* 1983; 9:199–203

**Bjornheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O.** Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis* 1996; 123: 43-56

**Bjornholm M & Zierath JR.** Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 354-357.

**Bjorntorp P, Bergman H, and Varnauskas E.** Plasma free fatty acid turnover rate in obesity. *Acta Med Scand* 1969; 185: 351-356.

**Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, and Rossetti L.** Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 93(1994), 2438-2446.

**Boden G, Cheung P, Stein T. P, Kresge K, and Mozzoli M.** FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 12-19.

**Boden G.** Free fatty acids and insulin secretion in humans. *Curr Diab Rep* 2005; 5:167-170.

**Boden G.** Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 635-646

**Bodenant M, Kuulasma K, Wagner A, Palmieri L, Montaye M, Amouyel P, Dallongeville J.** Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MONica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study. *JNLF* 2011; 42(10):2872-7

**Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Lüscher T, Ferrero F, Gaspoz JF, Paccaud F, Urwyler A, Känel RV, Hock C, Waeber G, Preisig M, and Vollenweider P.** C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006; 187: 415-422.

**Bogardus C, Lillioja S, Nyomba BL, Zurlo F, Swinburn B, Esposito-Del Puente A, Knowler WC, Ravussin E, Mott DM and Bennett PH.** Distribution of in vivo insulin action in Pima Indians as mixture of three normal distributions. *Diabetes* 1989; 38: 1423-1432.

**Bohlen HG.** Mechanisms for early microvascular injury in obesity and type II diabète. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 60-65

**Bouattar T, Benasila S, Mattous M, Ezzaitouni f, Ouzeddoun N, Rhou H, Bayahia R, Benamar L.** Renal impairment in elderly diabetic patients. *j.npg* 2010; 10: 5543-49

**Boukli hacene L.** Associations des facteurs environnementaux avec le risque de la maladie coronaire à Tlemcen (Algérie). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2010 ; 59: 205-208

**Bouvenot G, Caulin C.** Guide de bon usage du médicament 2<sup>e</sup> édition. Médecine Sciences Publications, Paris, 2011 : 1300 pp

**Brownlee, M.** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625.

**Bunn, H. F., and Higgins, P. J.** Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance. *Science* 1981; 213: 222-224.

**Buscemi S, Nicolucci A, Mattina A, Rosafio G, Massenti FM, Lucisano G, Massenti FM., Rosafio G., Mattina A., Nicolucci A., Rini GB.** Association of dietary patterns with insulin resistance and clinically silent carotid atherosclerosis in apparently healthy people. *Eur J Clin Nutr* 2013 ; 67(12):1284-90

**Busch-Brafin MS, Pinget M.** Le diabète de type II. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2001 ; 25 :104-114

**Buysschae M.** Diabétologie Clinique « Broché » 4e édition. De Boeck, 2011: 180 PP

**Byrne MM, Sturis J, and Polonsky, KS.** Insulin secretion and clearance during low-dose graded glucose infusion. *Am J Physiol* 1995; 268: 21-27

### -C-

**Calder PC, Ahluwalia N, Albers R.** A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr* 2013; 109 (1): 1-34.

**Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G.** Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 205-222.

**Carmena R, Duriez P & Fruchart JC.** Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004 ; 109: 2-7.

**Chaâbane A, Rekik N, Graja S, Mnif M, Abid M.** Coronaropathie et diabète. *Diabetes & Metabolism* 2013; 39: A72

**Chai SB, Sun F, Nie XL.** Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014; 233: 3-10.

**Champagne CM.** The usefulness of a Mediterranean-based diet in individuals with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2009; 9: 389-395.

**Choi J, Joseph L & Pilote L.** Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013 ; 14: 232-244.

**Charonis, A. S, Reger, L. A, Dege, J. E., Kouzi-Koliakos, K, Furcht, L. T, Wohlhueter, R. M., and Tsilibary, E. C.** Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 1990; 39: 807-814

**CHUPS** - Endocrinologie - DCEM1 - Examen National Classant,”  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/poly.chp.23.2.html> ; (Consulté le 2/05/2014).

**CHUPS.** Enseignement d'ophtalmologie - Deuxième cycle,  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/poly.Chp.16.3.html> ; (Consulté le 02/07/2015)

**Corpus médicale** : Faculté de médecine de Grenoble. 2006

**Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I, Ferrara F, Novo S.** An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 1-11

**Correia ML & Haynes WG.** Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004 ; 13: 215-223

**Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der LB, Bachschmid M, Ullrich V, Kouroedov A, Delli GC, Joch H, Volpe M and Luscher TF.** High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: rôle of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003 ; 107: 1017-1023

**Couchoud C, Villar E, Frimat L.** L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance. *Bull Epidemiol Hebd* 2008; 43:414-8.

**Cugnet-Anceau C, Bauduceau B.** Glycemic control and cardiovascular morbimortality: What's new with the 2008 studies? *j.ando* 2009; 70 (1): e1-e8

### -D-

**De Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker P N, Hendriks J C, Stalenhoef AF.** Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low-density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 298-306.

**De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J.** Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459

**Denke MA.** Connections between obesity and dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 625-8.

**Després JP, Lemieux I, Prud'homme D.** Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720

**Despres JP.** Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452-459.

**Devaraj S, Singh U & Jialal I.** The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem* 2009; 55: 229-238. *Diabète & Metabolism* 2007; 33: 231 -244.

**Dumas ME, Kinross J, Nicholson JK.** Metabolic phenotyping and systems biology approaches to understanding metabolic syndrome and fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 46-62.

**Dussol B, Berland Y.** What do large clinical trials learn us about cardiovascular and renal prevention in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension? *Néphrologie & Thérapeutique* 2006; 2 (2): 51–74

### -E-

**E.C.D.C.D.M:** The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–97.

**Elbein SC, Wegner K, Kahn SE.** Reduced b-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *Diabetes Care* 2000; 23:221–7.

**Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M.** C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310-1320.

**Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D.** Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 1-12.

**Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N.** Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 105: 141-150.

**Ewane ME, Mandengue SH, Priso1 EB, Tamba SM, Ahmadou, Fouda AB.** Dépistage des maladies cardiovasculaires chez des étudiants de l'Université de Douala et influence des activités physiques et sportives. *The Pan African Medical Journal* 2012; 11:77-82

### -F-

**Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS.** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of Maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345(13):971-80.

**Fardet A, Llorach R, Orsoni A, Martin JF, Pujos-Guillot E, Lapierre C, Scalbert A.** Metabolomics provide new insight on the metabolism of dietary phytochemicals in rats. *J Nutr* 2008; 138: 1282-1287.

**FID** : Atlas du diabète <sup>6<sup>ème</sup></sup> édition. Disponible en ligne : [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas). Consulté le 16/08/2015

**Floegel A, Stefan N, Yu Z, Muhlenbruch K, Drogan D, Joost HG, Fritsche A, Häring HU, Hrabě de Angelis M, Peters A, Roden M, Prehn C, Wang-Sattler R, Illig T, Schulze MB, Adamski J, Boeing H, Pischon T.** Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes* 2013; 62: 639-648.

**Floegel A, von RA, Drogan D, Schulze MB, Prehn C, Adamski J, Boeing H, Pischon T.** Variation of serum metabolites related to habitual diet: a targeted metabolomic approach in EPIC-Potsdam. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 1100-1108.

**Floegel A, Wientzek A, Bachlechner U, Jacobs S, Drogan D, Prehn C, Adamski J, Krumsiek J, Schulze MB, Pischon T, Boeing H.** Linking diet, physical activity, cardiorespiratory fitness and obesity to serum metabolite networks: findings from a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(11):1388-96

**Fraleley AE & Tsimikas S.** Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 502-509.

**Frank PG, Lisanti MP.** Caveolin-1 and caveolae in atherosclerosis: differential roles in fatty streak formation and neointimal hyperplasia. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15(5):523-9.

### -G-

**Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.** Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358:580-91

**Gagné C & Gaudet D.** Les dyslipoprotéïnémies: l'approche clinique, 3e édition: Lipimed communications. (2007)

**Garcia-Aloy M, Llorach R, Urpi-Sarda M, Tulipani S, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA.** Novel multi-metabolite prediction of walnut consumption by a urinary biomarker model in a free-living population. *J Proteome Res* 2015; 59(2):212-220

**Garrison RJ, Higgins MW, Kannel WB.** Obesity and coronary heart disease. *Curr Opin Lipid.* 7 (1996), 199-202.

**Gerich JE.** Contributions of Insulin-Resistance and Insulin-Secretory Defects to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; 78: 447-456

**Grimaldi A.** Traité de diabétologie 2e édition. Médecine Sciences, Flammarion (2009) : 340 PP

**Guertin KA, Moore SC, Sampson JN, Huang WY, Xiao Q, Stolzenberg-Solomon RZ.** Metabolomics in nutritional epidemiology: identifying metabolites associated with diet and quantifying their potential to uncover diet-disease relations in populations. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(1):208-17

**Guillausseau P J, Laloi Michelin M.** Physiopathologie du diabète de type II. *La Revue de Médecine Interne* 2003 ; 24 :730-737

**Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M.** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *La revue de médecine interne* 2003 ; 24 : 730–737

**Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-Laforgue D, Timsit J, Virally M, Gin H.** Maternally Inherited Diabetes and Deafness: A multicenter Study. *Ann Intern Med* 2001; 134:721–8.

**Gustafsson M, Borén J.** Mechanism of lipoprotein retention by the extracellular matrix. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15(5):505-14

**-H-**

**Hackam DG & Anand SS.** Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290: 932-940.

**Hammer LW, Ligon AL and Hester RL.** ATP-mediated release of arachidonic acid metabolites from venular endothelium causes arteriolar dilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:2616-2622

**Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT.** « How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in british men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study » [archive] *Circulation* 2008; 117:598-604

**Harlan SM & Rahmouni K.** PI3K signaling: A key pathway in the control of sympathetic traffic and arterial pressure by leptin. *Mol Metab* 2013; 2: 69-73.

**Hernebring, M, Brolen, G, Aguilaniu, H., Semb, H, and Nystrom, T.** Elimination of damaged proteins during differentiation of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7700-7705.

**Hirayama S & Miida T.** Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 215-224.

**Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR.** Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA* 2008; 299: 2287-2293.

**Hou N & Luo JD.** Leptin and cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38 905-913.

**Hutley L & Prins JB.** Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005 ; 330: 280-289.



**IDF.** Atlas du diabète de la FID I Sixième édition, 2013

**IDF.** Diabètes guidelines type 2 diabetes:  
<https://www.idf.org/fr/facteurs-de-risque?language=fr> (consulté 12 Novembre 2014)

**IDF.** Worldwide definition of the metabolic syndrome. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>. (2010)

**IDF:** <https://www.idf.org/complications-diabetes?Langage=Fr>, (consulté le 10 aout 2015)

**Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J.** Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation* 2008; 118: 75-83.

**Ishigaki Y, Oka Y & Katagiri H.** Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 363-369.

### -J-

**Judd SE, Gutierrez OM, Newby PK, Howard G, Howard VJ, Locher JL, Kissela BM, Shikany JM.** Dietary patterns are associated with incident stroke and contribute to excess risk of stroke in black Americans. *Stroke* 2013; 44: 3305-3311.

### -K-

**Kaplan LA et al.** Glucose. *Clin chem the C.V. Mosby Co. St Louis. Tronto. Prinston* 1984, p. 1032-1036.

**Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, Ho Yun Y, Woo Oh S.** Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2013; 14: 555-567.

**Kant AK.** Dietary patterns: biomarkers and chronic disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010 ; 35: 199-206.

**Kassab-Chekir A, Ferchichi S, Kerkeni M, Hammemi S, Hammemi M, Laradi S, Miled A.** Composition en acides gras des esters de cholesterol chez des diabétiques de type 2 tunisiens avec et sans complications cardiovasculaires. *Annales de Biologie Clinique* 2004; 62 (5): 555-62

**KGMM A, Zimmet PZ.** For the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.

**Khoo CM, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Pamuklar Z, Chen J, Newgard CB.** Postprandial metabolite profiles reveal differential nutrient handling after bariatric surgery compared with matched caloric restriction. *Ann Surg* 2014; 259: 687-693.

**Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F, Wiedermann CJ, Oberthaler S, Xu Q, Witztum JL, Tsimikas S.** Oxidized phospholipids, lipoprotein (a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1788-1795.

**Kien CL, Bunn JY, Stevens R, Bain J, Ikayeva O, Crain K, Ebenstein DB, Tarleton EK, Stevens RD, Koves TR, Muoio DM.** Dietary intake of palmitate and oleate has broad impact on systemic and tissue lipid profiles in humans. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 436-445.

**Kizu A, Koyama H, Tanaka S, Maeno T, Komatsu M, Fukumoto S, Emoto M, Shoji T, Inaba M, Shioi A, Miki T and Nishizawa Y.** Arterial wall stiffness is associated with peripheral circulation in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 170: 87-91, 2003.

**Koenig, R. J., Peterson, C. M., Kilo, C., Cerami, A., and Williamson, J. R.** Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 230-232

**Korshunov, S. S., Skulachev, V. P., and Starkov, A. A.** High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 1997 ; 416 : 15-18

**Kremer CK, Rodrigues TC, Canani LH.** Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1238-44

**Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD.** Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 160-162

**Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y.** Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2003; 23: 85-89

**Kwiterovich PO.** Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 30-47

**-L-**

**Laferrere B, Reilly D, Arias S, Swerdlow N, Gorroochurn P, Bawa B, Teixeira J, Stevens RD, Wenner BR, Bain JR, Muehlbauer MJ, Haqq A, Lien L, Shah SH, Svetkey LP, Newgard CB.** Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Sci Transl Med* 2011; 3: 80-2.

**Lairon D.** Intervention studies on Mediterranean diet and cardiovascular risk. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1209-1214.

**Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S.** Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 2031-2041.

**Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO.** Obesity and cardiovascular disease. Risk factor, paradox and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925-31.

**Lee S & Kwak HB.** Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014; 10: 54-59.

**Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS.** N-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 319-325

**Li D & Mehta JL.** Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 353-354.

**Li S, Shin HJ, Ding EL, Van Dam RM.** Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302: 179-188.

**Li, Y. M, Mitsuhashi, T, Wojciechowicz, D, Shimizu, N., Li, J., Stitt, A., He, C., Banerjee, D., and Vlassara, H.** Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90 to 80K-H membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93 : 11047-11052.

**Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E.** Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74: 213-220.

**Libby P.** Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 456-460

**Libby P.** Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045-2051.

**Long SD, and Pekala, PH.** Regulation of GLUT4 gene expression by arachidonic acid. Evidence for multiple pathways, one of which requires oxidation to prostaglandin E2. *J Biol Chem* 1996; 271: 1138-1144.

**Lu J, Xie G, Jia W, Jia W.** Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids. *Front Med* 2013; 7: 53-59.

### -M-

**Mahjoub F, Temessek A, Gamoudi A, Tertek H, Blouza S.** Apports nutritionnels spontanés chez les diabétiques âgés. *Diabetes & Metabolism* 2013 ; 39 (1) : A71–A72

**Malek R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A, Bendib W, Nechadi A, Mekideche FZ, Hanat S.** Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabète & métabolisme* 2001; 27: 164.

**Manganiello VC, Smith CJ, Degerman E, Vasta V, Tornqvist H, and Belfrage P.** Molecular mechanisms involved in the antilipolytic action of insulin: phosphorylation and activation of a particulate adipocyte cAMP phosphodiesterase. *Adv Exp Med Biol* 1991; 293: 239-248.

**Manoria PC, Chopra HK, Parashar SK, Dutta A.L, Pinto B, Mullasari A, Prajapati S.** The nuances of atherogenic dyslipidemia in diabetes: focus on triglycerides and current management strategies. *Indian Heart J* 2013; 65: 683-690.

**Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, Lüscher T, Ferrero F, Gaspoz JM, Paccaud F, Urwyler A, von Känel R, Hock C, Waeber G, Preisig M, Vollenweider P.** Levels and determinants of inflammatory biomarkers in a Swiss population-based sample (CoLaus study). *PLoS One* 2011; 6: e21002.

**Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Aros F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lamuela-Raventós RM, Schröder H, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Ruiz-Gutierrez V, Estruch R.** A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* (2014).

**Massin P, Erginay A.** Rétinopathie diabétique 2<sup>ème</sup> édition. Masson, Paris, 2010 :149 PP

**Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I.** Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33. 300

**May DH, Navarro SL, Ruczinski I, Hogan J, Ogata Y, Schwarz Y.** Metabolomic profiling of urine: response to a randomised, controlled feeding study of select fruits and vegetables, and application to an observational study. *Br J Nutr* 2013; 110: 1760-1770.

**Mbaye MN, Niang K, Sarr A, Mbaye A, Diedhiou D, Ndao MD, Kane AD, Pessinaba S, Diack B, Kane M, Ka-Cissé MS, Diao M, Diop SN, Kane A.** Epidemiological aspects of diabetes in Senegal: Results of a survey on cardiovascular risk factors in Saint-Louis. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2011 ; 5 (6) : 659–664

**McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, Clish CB, Mootha VK, Grinspoon SK, Fleischman A.** Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes* 2013; 8: 52-61.

**Megherbi SE, Milan C, Munier D.** Association between diabetes and stroke sub-type on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED stroke project. *Stroke* 2003; 34:688-94.

**Memo Bio** : Diabète de type 2-physiopathologie. Disponible en ligne : [http://www.memobio.fr/html/bioc/bi\\_dni\\_ph.html](http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html). Consulté le : 20/07/2015

**Mikhail N.** The metabolic syndrome: insulin resistance. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 156-158.

**Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, Berneis K, Griffin B, Zambon A, Athyros V, de Graaf J, Marz WG, Parhofer K, Battista Rini GA, Spinassas GH, Tomkin GD, Tselepis AS, Wierzbicki A, Winkler K, Florentin M, Liberopoulos E.** "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 533-571.

**Mitra S, Goyal T & Mehta JL.** Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011 ; 25: 419-429

**Monnier L.** Diabétologie 2<sup>ème</sup> E. Elsevier / Masson. Paris (2014): 432 PP

**Monnier L, Colette C.** The use of hypoglycemic agents in combination with insulin in type 2 diabetes: Recommended, optional or poorly pertinent. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010; 4 (4): 448–455

**MRC/BHF.** Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 7–22

**Munzberg H.** Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum Nutr* 2010; 63: 123-132

**Mutch DM, Fuhrmann JC, Rein D, Wiemer JC, Bouillot JL, Poitou C, Clément K.** Metabolite profiling identifies candidate markers reflecting the clinical adaptations associated with Roux-en-Y gastric bypass surgery. *PLoS One* 2009; 4: e7905

### -N-

**Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Y Shimada, S Ehara, M Hirose, T Kataoka, K Kamimori, S Shimodozono, Y Kobayashi, M Yoshiyama, K Takeuchi, and J Yoshikawa.** Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 528-533.

**Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care* 2008; 31: 173–175

**NCEP.** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (*Adult Treatment Panel III*) 2002; 106: 3143-3421

**Neel JV.** Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962; 14:353-362.

**Neffati E, Remadia F, Boughzela E.** Influence of diabetes mellitus on the prognosis of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2011; 60: 33–38

**Nègre-Salvayre, A., Salvayre, R., Auge, N., Pamplona, R., and Portero-Otin, M.** Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 3071-3109.

**Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS Jr, Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP.** A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9: 311-326.

**Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman M J.** Discrete subspecies of human low-density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 1991; 32: 1741-1753.

**Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horiguchi H, Shinno K, Nagahiro S.** Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1649-1654.

**-O-**

**Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M.** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117

**Oldways.** La pyramide du régime méditerranéen. Une approche contemporaine d'une alimentation savoureuse et saine. <http://oldwayspt.org/>. (Consulté le 05/03/2014)

**OMG.** Données, [http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php?rc\\_id=818](http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php?rc_id=818); (consulté le 02/07/2015)

**OMS.** Aide-mémoire N°138, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/> (Consulté le 21/08/2015)

**OMS.** Diabète sucré. In : OMS [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/index.html>. (Consulté le 12/08/ 2015)

**OMS.** Diabète. In : OMS [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>. (Consulté le 06/07/15)

**ONU.** Rapport annuel des épidémies mondiales de maladies transmissibles et non transmissibles, 2013

**O'Sullivan A, Gibney MJ, Brennan L.** Dietary intake patterns are reflected in metabolomic profiles: potential role in dietary assessment studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 314-321

**Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y.** Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.

### -P-

**Packard C, Caslake M & Shepherd J.** The role of small, dense low-density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol* 2000; 74 (1): 17-22.

**Packard RR & Libby P.** Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.

**Paiard F.** Nutritional aspects of hypertension. *La Presse Médicale* 2006; 35:1077-80

**Palinski W, Horkko S, Miller E.** Cloning of monoclonal autoantibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apolipoprotein E-deficient mice. Demonstration of epitopes of oxidized low-density lipoprotein in human plasma. *J Clin Invest* 1996; 98: 800-814.

**Panagiotakos D, Sitara M, Pitsavos C, Stefanadis C.** Estimating the 10-year risk of cardiovascular disease and its economic consequences, by the level of adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *J Med Food* 2007; 10: 239-243.

**Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C.** Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med* 2007; 44: 335-340.

**Park K, Gross M, Lee DH, Holvoet P, Himes JH, Shikany JM, Jacobs DR.** Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1302-1307

**Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B.** Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial, *Lancet* 2007; 370: 829-840

**Payne GA, Tune JD & Knudson JD.** Leptin-induced endothelial dysfunction: a target for therapeutic interventions. *Curr Pharm Des* 2014 ; 20: 603-608

**Perlemutier L, Collin de l'hortet G, Selam J-L.** Diabète et maladies métaboliques. 3e édition : Masson, Paris 2000 : PP 369

**Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL and Shulman GI.** Increased glucose transport phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulinresistant subjects. *N Engl J Med* 1996 ; 335: 1357-1362.

**Peumery J-J.** Histoire illustrée du diabète, de l'antiquité à nos jours. Roger Dacosta, Paris (1988): 256 PP

**Pinget M, Boullu-sanchis S.** Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion. *Diabetes & Metabolism* 2002 ; 28 (6) : 21-32

**PNNS :** Mesures concernant la prévention nutritionnelle. Rédigé par Pr Serge Hercberg le : « 15/11/2013 »

**Poirier P, Eckel RH.** The heart and obesity. In: Fuster V, Alexander RW, King S, O'Rourke RA, Roberts R, Wellens HJJ, eds. *Hurst's the heart*, 10<sup>e</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2000: 2289-303.

**Polonsky KS, Sturis J, Bell GI.** Non-insulin-dependent diabetes mellitus. A genetically programmed failure of the beta-cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334:777-83.

### -R-

**Raccah D.** Epidemiology and physiopathology of degenerative complications of diabetes. *EMC-Endocrinologie* 2004; 1: 29-42

**Rachek LI.** Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 121: 267-292.

**Radermecker RR, Philips JC, Jandrain B, Paquot N, Scheen AJ.** L'étude clinique du mois Contrôle glycémique et morbidité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liege* 2008 ; 63 (10) : 624-629

**Richard KA, Bowman MA, Cohen S.** Le manuel merck. 4ème édition. D'après, Paris (2008), 2980 p. :1274-94

**Ridker PM.** Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003 ; 107: 363-369.

**Rigalleau V, Lang J, Gin H.** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. EMC, *Endocrinologie-Nutrition* 2007; 10: 10-366

### -S-

**Santomauro AT, Boden G, Silva ME, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, Strassmann P. G and Wajchenberg BL.** Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48:1836-1841.

**Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH.** Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 167-175.

**Savage DB, Petersen KF & Shulman GI.** Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45: 828-833.

**Scalbert A, Brennan L, Manach C, Andres-Lacueva C, Dragsted LO, Draper J, Rappaport SM, van der Hoof JJ, Wishart DS.** The food metabolome: a window over dietary exposure. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1286-1308.

**Schaffer JE.** Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 14 (2003) 281- 287

**Schlienger JL, Luca F, Griffon C.** Vitamin D deficiency and diabetes risk. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010 ; 4 (5) :558–562

Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 665-679.

**Sherzai A, Heim LT, Boothby C, Sherzai AD.** Stroke, food groups, and dietary patterns: a systematic review. *Nutr Rev* 2012; 70: 423-435.

**Shinohara, M., Thornalley, P. J., Giardino, I., Beisswenger, P., Thorpe, S. R., Onorato, J., and Brownlee, M.** Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 1998; 101: 1142-1147.

**Soegondo S.** Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Acta Med Indones* 2005; 37: 177-183.

**Sook Lee E, Park SS, Kim E.** Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1029-1039.

**Stanley Ip, Lichtenstein AH, Chung M, Joseph Lau, MD Ethan M. Balk MD.** Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med* 2009; 150: 474-484.

**Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321: 405-412

**Sturdee DW, Birkhäuser MH.** Hormone therapy and cardiovascular disease in the early postmenopause: the WHI data revisited. *Ncbi.nlm.nih.gov1. Climacteric* 2007; 10 (3): 195-6

**Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, Kitajima S, Morimoto M, Watanabe T, Asada Y, Chen YE, Fan J.** C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol* 2005; 167: 1139-1148

**Symeonidis A, Athanassiou G, Psiroyannis A, Kyriazopoulou V, KapataisZoumbos K, Missirlis Y and Zoumbos N.** Impairment of erythrocyte viscoelasticity is correlated with levels of glycosylated haemoglobin in diabetic patients. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 103-109.

### -T-

**Tames, F. J, Mackness, M. I, Arrol, S., Laing, I, and Durrington, P. N.** Nonenzymatic glycation of apolipoprotein B in the sera of diabetic and non-diabetic subjects. *Atherosclerosis* 1992; 93: 237-244.

**Tan KC, Cooper MB, Ling KL, Griffin BA, Freeman DJ, Packard CJ, Shepherd J, Hales CN, Betteridge DJ.** Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis* 1995; 113: 273-287.

**Tchernof A & Despres JP.** Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359-404.

**The Obesity Expert Panel Executive summary:** Guidelines for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22 (2): 5-39.

**Tietz NW et al.** Clinical guide to laboratory tests, 3<sup>rd</sup> edition AACC 1995

**Tourlouki E, Matalas AL, Bountziouka V, Tyrovolas S, Zeimbekis A, Gotsis E, Tsiligianni I, Protopapa I, Protopapas C, Metallinos G, Lionis C, Piscopo S, Polychronopoulos E, Panagiotakos DB.** Are current dietary habits in Mediterranean islands a reflection of the past? Results from the MEDIS study. *Ecol Food Nutr* 2013; 52: 371-386.

**Trichopoulou A & Lagiou P.** Healthy traditional Mediterranean diet. An expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997; 55: 383-389.

**P, Ricci-Renauda P, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menagera C, Danchinc N, Alla F, Allemanda H.** Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Archives of Cardiovascular Disease* 2013; 106: 274-286

### -U-

**UKPDS Group.** Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes. *Lancet* 1998 ; 317: 703-711.

**UKPDS Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.

**UKPDS Group.** Tight, blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703–13.

### -V-

**Vardavas CI, Linardakis MK, Hatzis CM.** Cardiovascular disease risk factors and dietary habits of farmers from Crete 45 years after the first description of the Mediterranean diet. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 440-446.

**Vidal :** Dictionnaire des médicaments. Axio, Paris, 2012

**Virally M, Blicklé JF, Girard J , Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ.** Type 2 diabète mellitus: epidemiology pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Cardiol* 2007; 49:1918-23.

**Vital durand D, Le jeune C, Dorosz Ph.** Guide pratique des médicaments 35<sup>ème</sup> édition. Maloine, Paris, 2015 : 1908 PP

**Vaubourdolle M.** Médicaments Tome 4. Wolters Kluwer, Paris, 2013 : 867 PP

### -W-

**Wang H, Luo W & Eitzman DT.** Leptin in thrombosis and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 641-645.

**Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Fox CS, O'Donnell CJ, Ho JE, Florez JC, Magnusson M, Pierce KA, Souza AL, Yu Y, Carter C, Light PE, Melander O, Clish CB, Gerszten RE.** Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med* 2011; 17: 448-453.

**Watkins PJ.** ABC of diabetes 5th edition. BMJ Publishing Group. London (2003): PP 234

**Watts GF and Marwick TH.** Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: détection, mechanisms and significance. *Clinical Science* 2003; 105: 537- 540

**Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C:** Should Diabetes be considered a Coronary Heart Disease Risk Equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588-1593.

**Williams CM, Lovegrove JA, Griffin BA.** Dietary patterns and cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc* 2013; 72:1-5.

**Winer N, Sowers JR.** Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 397- 405.

**Xu J, Yang S, Cai S, Dong J, Li X, Chen Z.** Identification of biochemical changes in lactovegetarian urine using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and pattern recognition. *Anal Bioanal Chem* 2010; 396: 1451-1463.

### -Y-

**Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A.** Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta* 2013; 417: 80-84.

**Yaghootkar H, Lamina C, Scott RA, Dastani Z, Hivert MF, Warren LL, Stancáková A, Buxbaum SG, Lyytikäinen LP, Henneman P, Wu Y, Cheung CY, Pankow JS, Jackson AU.** Mendelian randomization studies do not support a causal role for reduced circulating adiponectin levels in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 3589-3598.

**Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T.** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.

**Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL.** Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-1051

### -Z-

**Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG.** Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1897-1908

**Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Toledo E, Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA.** Dietary Patterns and Total Mortality in a Mediterranean Cohort: The SUN Project. *J Acad Nutr Diet* 2013; 114(1):37-47

**Zhao F. Q and Keating A. F.** Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics* 2007; 8: 113-128

**Zheng Y, Yu B, Alexander D, Steffen LM, Boerwinkle E.** Human metabolome associates with dietary intake habits among african americans in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 1424-1433

# *Annexes*

*Annexes*

*01*

*Formulaire de*

*L'étude*

*épidémiologique*

# Diabète de type II & Complications cardiovasculaires

Partie réservée à l'enquêteur

## FORMULAIRE

N° du formulaire : .....

Enquêteur : .....

N° de code :

Date : .....

---

Partie réservée au patient

### IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

Age : .....

Sexe : Homme  Femme

Adresse personnelle : .....

### Antécédents familiaux

IDM < 55 ans  OUI père  parent de 1er degré de sexe masculin

NON

Mort subite < 55 ans  OUI père  parent de 1er degré de sexe masculin

NON

IDM < 65 ans  OUI mère  parent de 1er degré de sexe féminin

NON

Mort subite < 65 ans  OUI mère  parent de 1er degré de sexe féminin

NON

AVC constitué avant 45 ans      OUI       NON

Hypertension artérielle      OUI       NON

Dyslipidémie      OUI       NON

Diabète de type 2      OUI       NON

Obésité      OUI       NON

### **Antécédents personnels**

IDM      OUI       NON

Ancien       Récent (< 6 mois)       Hospitalisation      OUI       NON

AVC      OUI       NON

Ancien       Récent (< 6 mois)       Hospitalisation      OUI       NON

*-Quand est-ce que votre tension artérielle a été prise pour la dernière fois par un professionnel de sante ?*

.....

*-Au cours des 12 derniers mois, est-ce qu'un professionnel de sante vous a dit que vous aviez une tension artérielle élevée ou que vous souffriez d'hypertension ?*

.....

Hypertension artérielle      OUI       NON

Ancienne       Récente       Traitée      OUI       NON

Dyslipidémie : OUI       NON

Ancienne       Récente       Traitée      OUI       NON

Hypercholestérolémie      OUI       NON

Traitement : .....

Hypertriglyceridemie      OUI       NON

Traitement : .....

HypoHDLémie      OUI       NON

Traitement : .....

HyperLDLémie            OUI             NON

Traitement : .....

Obésité                    OUI             NON

Obésité abdominale      OUI             NON

*-Avez-vous souffert ou votre médecin traitant vous a-t-il dit que vous souffrez d'une de ces pathologies ?*

*Troubles de la thyroïde      OUI / NON.....*

*Troubles rénaux                OUI / NON.....*

*Maladies du foie                OUI / NON.....*

*Maladie du sang                OUI / NON.....*

*Rhumatisme / Arthrite        OUI / NON.....*

*Maladie du muscle            OUI / NON.....*

*Maladie cardiaque            OUI / NON.....*

*Problèmes digestifs          OUI / NON.....*

*Asthme                            OUI / NON.....*

### **Etat clinique du patient**

#### **■ Chronologie de la maladie**

- Diabète de type 2

*-Depuis quand êtes vous diabétique ? : .....*

*Comment avez vous sut que vous étiez diabétique ?*

*Bilan de routine                                    Vous avez senti des malaises*

*Vous étiez malade                                  On vous a conseillé de prendre une glycémie*

*A cause du surpoids*

Traitement : .....

.....

.....

Suivez-vous un régime alimentaire préconisé par un spécialistes: OUI  NON

.....

**Dyslipidémie :**

Type de dyslipidémie : .....

Age d'apparition : .....

Traitement : .....

.....

**Complications cardiovasculaires :**

.....

**Hypertension artérielle :**

PAS (mmHg) : .....

PAD (mmHg) : .....

Age d'apparition : .....

Traitement : .....

.....

Régime spécial prescrit : OUI  NON

.....

**Néphropathie :**

.....

Microalbuminurie positive  négative

**Macroangiopathie :**

.....  
**Microangiopathie :** .....

.....  
.....  
.....

Hospitalisation :    *OUI*                     *NON*

- *Quels sont les médicaments que vous prenez (prescrits et non prescrits):*

.....  
.....  
.....

-Êtes-vous *allergique* :    *OUI*                     *NON*

.....

### **Habitudes toxiques**

**Tabac :**    *OUI*                     *NON*

- *A quel âge avez-vous commencé à fumer ?*.....

- *Si vous ne vous rappelez pas de votre âge, souvenez-vous depuis quand ?*

.....

- *Fumez-vous quotidiennement ?*                    *OUI*                     *NON*

*Avez-vous essayé un sevrage tabagique ?*    *OUI*                     *NON*

.....

-*Quand vous avez arrêté de fumer ?*

**Alcool :**    *OUI*                     *NON*

-*Depuis quand ?*.....

-*A quelle fréquence ?*

-*Avez-vous essayé un sevrage alcoolique ?*    *OUI*                     *NON*

.....

-*Quand vous avez arrêté de consommer de l'alcool ?*

.....

## **Consultations et soins**

-Faisiez-vous un suivi médical ? OUI  NON

-Etes-vous suivis par :

Médecin-généraliste

Médecin spécialiste

Nutritionniste

-Etablissement sanitaire :

Public : Centre Hospitalo-universitaire  Centre Hospitalier

Clinique spécialisée  polyclinique

Privé :

Cabinet spécialisé  Clinique spécialisée

## **Mesures anthropométriques**

Poids(Kg) : .....

Taille(m) : .....

IMC (Kg/m<sup>2</sup>): .....

Tour de taille (cm) : .....

Tour de hanche (cm) : .....

## **Dosages biochimiques**

- **Bilan Glycémique**

Glycémie à jeun : .....

Hémoglobine glyquée : .....

- **Bilan lipidique**

Cholesterol total: .....

Triglycérides: .....

HDL-c: .....

LDL-c: .....

- **Bilan de la fonction rénale**

Microalbuminurie.....

Urée.....

Créatinine.....

Clairance.....

- **Dosage de la CRP.....**

### **Situation sociale, niveau scolaire et activité professionnelle**

-Que faites-vous dans la vie ? .....

-A quelle classe sociale vous appartenez ?

Aisée

Moyenne

Démunie

-Quel est le plus haut niveau d'instruction que vous ayez atteint ?

Aucune instruction officielle

Moins que l'école primaire

Fin de l'école primaire

Fin de l'école secondaire

Fin du lycée ou équivalent

Ecole supérieure, université

Diplôme post universitaire obtenu

-Laquelle des catégories suivantes décrit le mieux votre activité professionnelle principale ces douze derniers mois ?

Employé(e) de l'état

- Employé(e) dans le privé
- Indépendant(e)
- Bénévole
- Etudiant(e)
- Maitre (esse) de maison
- Retraité
- Chômeur (se)
- Invalide

-Combien de personne habite dans votre maison ? .....

-Avez-vous une carte assurance de maladie chronique pour acquérir gratuitement les médicaments ? OUI  NON

### **Activité physique**

-Est-ce que votre travail implique des activités physiques de forte intensité ?

OUI  NON

-Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physique de forte intensité, dans le cadre de votre travail ? .....

-Combien de temps consacrez-vous à ces activités ? .....

-Est-ce que votre travail implique des activités physiques d'intensité modérée, comme une marche rapide ou soulever une charge légère ?

OUI  NON

-Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physique d'intensité modérée, dans le cadre de votre travail ? .....

-Est que vous effectuez des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?

OUI  NON

-Habituellement combien de temps consacrez-vous au déplacement à pied ou à vélo ?

-Est-ce que vous pratiquez un sport ou une activité de loisir ?

OUI  NON

*-Habituellement combien de jours par semaine ? .....*

*-Combien de temps passez-vous en position assise ou couché lors d'une journée habituelle ?*

.....

*Annexes*

*02*

*Carnet Alimentaire*



# Carnet Alimentaire



<b>Nom :</b> .....	<b>اللقب :</b> .....
<b>Prénom :</b> .....	<b>الاسم :</b> .....
<b>Adresse :</b> .....	<b>العنوان :</b> .....
<b>N° Tél :</b> .....	<b>رقم :</b> .....

**JOUR : 01**

<b>Repas/ الوجبات</b>	<b>Horaire/ الوقت</b>	<b>Menu/Quantité</b> الكمية/الأغذية	<b>Observations</b> الملاحظات
<b>Petit déjeuner</b> فطور الصباح			
<b>Déjeuner</b> الطهور			
<b>Gouter</b> العصرونية			
<b>Diner</b> العشاء			

**Quantité de boissons consommée :** كمية المشروبات المستهلكة :



# Carnet Alimentaire



<b>Nom :</b> .....	<b>اللقب :</b> .....
<b>Prénom :</b> .....	<b>الاسم :</b> .....
<b>Adresse :</b> .....	<b>العنوان :</b> .....
<b>N° Tél :</b> .....	<b>رقم :</b> .....

**JOUR : 02**

<b>Repas/ الوجبات</b>	<b>Horaire/ الوقت</b>	<b>Menu/Quantité</b> الكمية/الأغذية	<b>Observations</b> الملاحظات
<b>Petit déjeuner</b> فطور الصباح			
<b>Déjeuner</b> الفطور			
<b>Gouter</b> العصرونية			
<b>Diner</b> العشاء			

**Quantité de boissons consommée :** كمية المشروبات المستهلكة :



# Carnet Alimentaire



<b>Nom :</b> .....	<b>اللقب :</b> .....
<b>Prénom :</b> .....	<b>الاسم :</b> .....
<b>Adresse :</b> .....	<b>العنوان :</b> .....
<b>N° Tél :</b> .....	<b>رقم :</b> .....

**JOUR : 03**

<b>Repas/ الوجبات</b>	<b>Horaire/ الوقت</b>	<b>Menu/Quantité</b> الكمية/الأغذية	<b>Observations</b> الملاحظات
<b>Petit déjeuner</b> فطور الصباح			
<b>Déjeuner</b> الطهور			
<b>Gouter</b> العصرونية			
<b>Diner</b> العشاء			

**Quantité de boissons consommée :** كمية المشروبات المستهلكة :

# Annexes

## 03

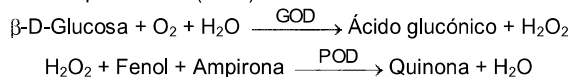
### Fiches des réactifs de dosage biochimique

### Determinación cuantitativa de glucosa IVD

Conservar a 2-8°C

#### PRINCIPIO DEL MÉTODO

La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol-ampirona en presencia de peroxidasa (POD):



La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada<sup>1,2</sup>.

#### SIGNIFICADO CLÍNICO

La glucosa es la mayor fuente de energía para las células del organismo; la insulina facilita la entrada de glucosa en las células. La diabetes mellitus es una enfermedad que cursa con una hiperglucemia, causada por un déficit de insulina<sup>1,5,6</sup>. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

#### REACTIVOS

<b>R 1</b>	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
Tampón	Fenol	0,3 mmol/L
<b>R 2</b>	Glucosa oxidasa (GOD)	15000 U/L
Enzimas	Peroxidasa (POD)	1000 U/L
	4 - Aminofenazona (4-AF)	2,6 mmol/L
<b>GLUCOSA CAL</b>	Patrón primario acuoso de Glucosa	100 mg/dL

#### PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT): Disolver (→) el contenido de un vial de R 2 Enzimas en un frasco de R 1 Tampón. Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido. Estabilidad: 1 mes en nevera (2-8°C) o 7 días a Temperatura ambiente (15-25°C).

#### CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita la contaminación durante su uso.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

#### Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia (A) del Blanco a 505 nm  $\geq 0,10$ .

#### MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 505 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

#### MUESTRAS

Suero o plasma, libre de hemólisis<sup>1</sup> y LCR.

El suero debe separarse lo antes posible del coágulo.

Estabilidad: La glucosa en suero o plasma es estable 3 días a 2-8°C.

#### PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:  
Longitud de onda: ..... 505 nm (490-550)  
Cubeta: ..... 1 cm paso de luz  
Temperatura: ..... 37°C / 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón <sup>(Nota1,2)</sup> (µL)	--	10	--
Muestra (µL)	--	--	10

- Mezclar e incubar 10 minutos a 37°C ó 20 minutos a temperatura ambiente (15-25°C).

- Leer la absorbancia (A) del Patrón y la muestra, frente al Blanco de reactivo. El color es estable como mínimo 30 minutos.

#### CÁLCULOS

$$\frac{(A)\text{Muestra}}{(A)\text{Patrón}} \times 100 (\text{Conc. Patrón}) = \text{mg/dL de glucosa en la muestra}$$

**Factor de conversión:** mg/dL x 0,0555= mmol/L.

#### CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles.

#### VALORES DE REFERENCIA<sup>1</sup>

Suero o plasma:

60 – 110 mg/dL  $\cong$  3,33 – 6.10 mmol/L

LCR:

60 – 80 % del valor en sangre

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

#### CARACTERÍSTICAS DEL METODO

**Rango de medida:** Desde el límite de detección de 0,04 mg/dL hasta el límite de linealidad de 500 mg/dL.

Si la concentración es superior al límite de linealidad, diluir la muestra 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

**Precisión:**

	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
Media (mg/dL)	96,8	241	98,4	248
SD	0,81	1,43	1,55	3,73
CV (%)	0,83	0,59	1,58	1,50

**Sensibilidad analítica:** 1 mg/dL = 0,0036 A.

**Exactitud:** Los reactivos de SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r): 0,99.

Ecuación de la recta de regresión: y= 1,0x + 0,12.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

#### INTERFERENCIAS

No se han observado interferencias con: hemoglobina hasta 4 g/L, bilirrubina hasta 20 mg/L, creatinina hasta 100 mg/L, galactosa hasta 1 g/L. Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la glucosa<sup>3,4</sup>.

#### NOTAS

- GLUCOSE CAL: Debido a la naturaleza del producto, es aconsejable tratarlo con sumo cuidado ya que se puede contaminar con facilidad.
- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.**

#### BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036.
- Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

#### PRESENTACIÓN

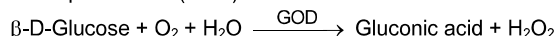
Ref:1001190	Cont.	R1: 4 x 125 mL , R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref:1001191		R1: 4 x 250 mL , R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref:1001192		R1: 10 x 50 mL , R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL

## Quantitative determination of glucose IVD

Store at 2-8°C

### PRINCIPLE OF THE METHOD

Glucose oxidase (GOD) catalyses the oxidation of glucose to gluconic acid. The formed hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), is detected by a chromogenic oxygen acceptor, phenol-aminophenazone in the presence of peroxidase (POD):



The intensity of the color formed is proportional to the glucose concentration in the sample<sup>1,2</sup>.

### CLINICAL SIGNIFICANCE

Glucose is a major source of energy for most cells of the body; insulin facilitates glucose entry into the cells.

Diabetes is a disease manifested by hyperglycemia; patients with diabetes demonstrate an inability to produce insulin<sup>1,5,6</sup>.

Clinical diagnosis should not be made on a single test result; it should integrate clinical and other laboratory data.

### REAGENTS

<b>R 1</b> Buffer	TRIS pH 7.4 Phenol	92 mmol/L 0.3 mmol/L
<b>R 2</b> Enzymes	Glucose oxidase (GOD) Peroxidase (POD) 4 - Aminophenazone (4-AP)	15000 U/L 1000 U/L 2,6 mmol/L
<b>GLUCOSE CAL</b>	Glucose aqueous primary standard 100 mg/dL	

### PREPARATION

Working reagent (WR): Dissolve (→) the contents of one vial R 2 Enzymes in one bottle of R 1 Buffer.

Cap and mix gently to dissolve contents.

The reagent is stable 1 month after reconstitution in the refrigerator (2-8°C) or 7 days at room temperature (15-25°C).

### STORAGE AND STABILITY

All the components of the kit are stable until the expiration date on the label when stored tightly closed at 2-8°C, protected from light and contaminations prevented during their use.

Do not use reagents over the expiration date.

#### Signs of reagent deterioration:

- Presence of particles and turbidity.
- Blank absorbance (A) at 505 nm ≥ 0,10.

### ADDITIONAL EQUIPMENT

- Spectrophotometer or colorimeter measuring at 505 nm.
- Matched cuvettes 1.0 cm light path.
- General laboratory equipment.

### SAMPLES

Serum or plasma, free of hemolysis<sup>1</sup> and CSF.

Serum should be removed from the clot as quickly as possible.

Stability: Glucose is stable at 2-8°C for 3 days.

### PROCEDURE

- Assay conditions:  
Wavelength: ..... 505 nm (490-550)  
Cuvette: ..... 1 cm light path  
Temperature: ..... 37°C / 15-25°C
- Adjust the instrument to zero with distilled water.
- Pipette into a cuvette:

	Blank	Standard	Sample
WR (mL)	1,0	1,0	1,0
Standard <sup>(Note 1,2)</sup> (µL)	--	10	--
Sample (µL)	--	--	10

- Mix and incubate for 10 min at 37°C or 20 min at room temperature (15-25°C).

- Read the absorbance (A) of the samples and standard, against the Blank. The colour is stable for at least 30 minutes.

### CALCULATIONS

$$\frac{(A)\text{Sample}}{(A)\text{Standard}} \times 100 (\text{Standard conc.}) = \text{mg/dL glucose in the sample}$$

**Conversion factor:** mg/dL x 0,0555= mmol/L.

### QUALITY CONTROL

Control sera are recommended to monitor the performance of assay procedures: SPINROL H Normal and Pathologic (Ref. 1002120 and 1002210).

If control values are found outside the defined range, check the instrument, reagents and calibrator for problems.

Each laboratory should establish its own Quality Control scheme and corrective actions if controls do not meet the acceptable tolerances.

### REFERENCE VALUES<sup>1</sup>

Serum or plasma:

$$60 - 110 \text{ mg/dL} \cong 3,33 - 6,10 \text{ mmol/L}$$

CSF:

$$60 - 80\% \text{ of the blood value}$$

These values are for orientation purpose; each laboratory should establish its own reference range.

### PERFORMANCE CHARACTERISTICS

**Measuring range:** From detection limit of 0,04 mg/dL to linearity limit of 500 mg/dL.

If the results obtained were greater than linearity limit, dilute the sample 1/2 with NaCl 9 g/L and multiply the result by 2.

#### Precision:

	Intra-assay (n=20)		Inter-assay (n=20)	
Mean (mg/dL)	96,8	241	98,4	248
SD	0,81	1,43	1,55	3,73
CV (%)	0,83	0,59	1,58	1,50

**Sensitivity:** 1 mg/dL = 0.0036 A.

**Accuracy:** Results obtained using SPINREACT reagents (y) did not show systematic differences when compared with other commercial reagents (x).

The results obtained using 50 samples were the following:

Correlation coefficient (r): 0,99.

Regression equation: y= 1,0x + 0,12.

The results of the performance characteristics depend on the analyzer used.

### INTERFERENCES

Haemoglobin up to 4 g/L, bilirubin up to 20 mg/L, creatinine up to 100 mg/L and galactose up to 1g/L do not interfere.

A list of drugs and other interfering substances with glucose determination has been reported by Young et. al<sup>3,4</sup>.

### NOTES

- GLUCOSE CAL: Proceed carefully with this product because due its nature it can get contaminated easily.
- Calibration with the aqueous standard may cause a systematic error in automatic procedures. In these cases, it is recommended to use a serum Calibrator.
- Use clean disposable pipette tips for its dispensation.
- SPINREACT has instruction sheets for several automatic analyzers. Instructions for many of them are available on request.**

### BIBLIOGRAPHY

- Kaplan L.A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036.
- Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

### PACKAGING

Ref:1001190	Cont.	R1: 4 x 125 mL , R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref:1001191		R1: 4 x 250 mL , R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref:1001192		R1: 10 x 50 mL , R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL

Automatic Glycohemoglobin Analyzer



ADAMS™ A1C  
HA-8180

MADE IN JAPAN

# High-speed - Superior Quality

High-speed measurement, at only  
48 seconds per sample.

High-precision measurement using  
HPLC method.

Easy-to-follow user interface.

Sample-stirring function.

Easy to maintain.

HbA<sub>1c</sub> standardization-compatible  
according to IFCC.



ARKRAY, Inc.

## Minimum measurement time

Measurement time of 48 seconds per sample is possible because of the HPLC column. It takes only 1.9 minutes to get the first report for immediate feedback.



## Easy-to-follow user interface: Save time, avoid errors.

A large-size color LCD displays actual result and chromatogram, shows analyzer status, comments to operation procedure or informs in time about remaining quantity of reagent.



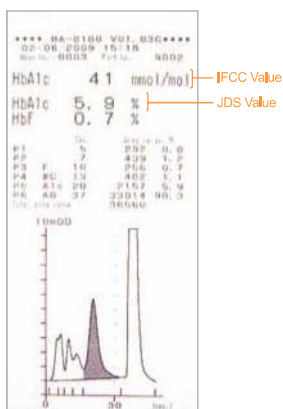
## Highly-accurate measurements

The highly accurate measurements can be obtained thanks to the HPLC measurement principle.

The measurement result includes information of each peaks and chromatogram both of which can be utilized for analysis.

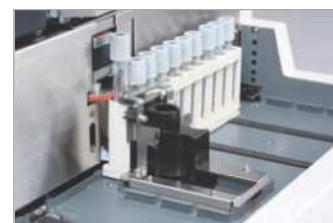
The result will be shown both as IFCC and NGSP values.

- Please note that the measured A1c value may be lower when a sample includes variant hemoglobin.



## Sample-stirring function

The Automatic sample-stirring function before measurement avoids fluctuation in measurement results caused by blood cell sedimentation.



## Easy-to-maintain

No special tools required for daily maintenance. The exchange of parts is hand-tightened, minimizing the workload of the user. The Pre-filter is already integrated with the column eliminating the hassle of exchanging it.

Samples	Whole blood and hemolysis
Measured items	HbA1c (Stable HbA1c), HbF
Measurement principle	Reversed-phase cation exchange chromatography
Detection method	Dual-wavelength colorimetry (wavelengths measured: 420nm/500nm)
Resolution	0.10%
Measurement range	HbA1c : 3-20%, 14-191mmol/mol, HbF : 0.3-5%
Throughput	48 seconds per sample (including time required for a sample-stirring)
Sample volume	Approx. 14 (whole blood)
Sample container	Blood collection tube (12.3 to 15mm diameter x 75 to 100mm length) Sample Cup (500 μL)
Sampling method	Cap-Piercing
Rack	ARKRAY racks
Column temperature	Approx. 40%

Samples	Whole blood and hemolysis
External output	RS-232C
Measurement conditions	10-30°C, 20-80% relative humidity
Display	Color graphic LCD with backlight
Built-in Printer	Thermal printer, 58mm thermal paper
Sample loading capacity	A maximum of 100 samples (when set for loop feed)
Min. required sample volume	Blood Collection Tube: 1mL Sample Cup: 400 μL
Power supply	AC100V-240V ±10% 50/60Hz
Power input	Max, 300 VA
External dimensions	530 (W) × 530 (D) × 530 (H) mm
Weight	Analyzer: Approx. 38kg, Sampler: Approx. 4kg

**ARKRAY, Inc.**

KYOTO MIYUKI Bldg. 10F, 689 TAKANNA-CHO,  
NAKAGYO-KU, KYOTO 604-8153, JAPAN

TEL +81-75-662-8967 FAX +81-75-661-8973

URL <http://www.arkray.co.jp>



お問い合わせ先

担当



# Analyseur Alere Afinion™ AS100

*Simple. Rapide. Fiable.*

## **Simple. Rapide. Fiable.**

- Analyseur multi-test
- Prise en main facile
- Test rapide
- Résultats conformes à ceux du laboratoire
- Solutions de connectivité prenant en charge la norme POCT1-A
- Verrouillage de CQ et de l'opérateur



# Analyseur Alere Afinion AS100

**Simple. Rapide. Fiable.**

## Connectivité

Le convertisseur de connectivité de données Alere Afinion (ADCC) ajoute une connectivité Ethernet à l'Analyseur Afinion AS100. Le transfert de données est basé sur les normes de protocole ASTM E1381-95,

HL7 ou POCT1-A. Les données transférées incluent les résultats des patients et des contrôles (ASTM et HL7) ou les résultats des patients et des contrôles, les listes d'opérateurs, les listes de CQ et les paramètres

des périphériques (POCT1-A). L'utilisateur peut choisir le format du protocole. La configuration ADCC s'effectue via une interface Web accessible depuis les navigateurs Web usuels.

## Procédure en trois étapes

1



2



3



## Caractéristiques principales

- Dimensions : 32 x 17 x 17 cm, poids : 5 kg
- Écran LCD tactile en couleur
- Aucune maintenance nécessaire
- Aucun étalonnage nécessaire
- Système unique à sécurité intégrée

**Conception récompensée par plusieurs prix**  
**Prix « Best Technology » aux European Mediscience Awards 2011**

## Autres tests disponibles

Alere Afinion HbA1c, Alere Afinion ACR, Alere Afinion CRP et Alere Afinion Lipid Panel

Lire attentivement les instructions figurant dans les notices d'utilisation

Distribué par:  
**Alere SAS**  
21 rue Albert Calmette  
Bâtiment B4  
78350 Jouy-en-Josas  
France  
Tel : +33 1 39 46 83 18 | Fax : +33 1 39 46 64 20



**Alere Technologies AS**  
Kjelsåsveien 161  
P.O. Box 6863 Rodelokka  
NO-0504 Oslo, Norway



[alere.com](http://alere.com)

## Désignation des produits

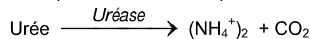
Analyseur Alere Afinion AS100	1116049
Imprimante pour Alere Afinion AS100	55115
Papier Imprimante pour Analyseur Alere Afinion AS100 (400 étiquettes)	11785
Câble Imprimante pour Analyseur Alere Afinion AS100	14856
Câble de connexion USB pour Imprimante Alere Afinion AS100	YYCN10599
Lecteur Code Barre pour Analyseur Alere Afinion AS100	YYMS180
Kits de nettoyage pour Analyseur Alere Afinion AS100 (50 kits)	1116048
Boîtier de connexion pour Analyseur Alere Afinion AS100	1116061
Sacoche de transport pour Analyseur Alere Afinion AS100	YYAXS0010
Test Afinion HbA1c (15 tests)	1116062
Test Alere Afinion ACR (15 tests)	1116043
Test Alere Afinion CRP (15 tests)	1116058
Test Alere Afinion Lipid Panel (15 tests)	1116069

**Détermination quantitative d'urée**
**IVD**

Conserver à 2-8°C

**PRINCIPE DE LA METHODE**

 L'urée catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>).

 Les ions ammonie réagissent avec salicylate et hypochlorite (ClO<sub>Na</sub>), en présence du catalyseur nitroprussiate, pour former un indophénol vert :

 L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test à diminution de la concentration de NAD<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

**SIGNIFICATION CLINIQUE**

L'urée est le résultat final du métabolisme des protéines; elle se forme dans le foie à partir de sa destruction.

 Il peut apparaître un taux d'urée élevé dans le sang (urémie) dans le cadre de régimes excessives en protéines, de maladies d'insuffisances cardiaques, d'hémorragies, d'hypovolémie et d'obstructions rénales<sup>1,4,5</sup>.

Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et des données de laboratoire.

**REACTIFS**

R 1 Tampon	Tampon phosphates pH 6,7	50 mmol/L
	EDTA	2 mmol/L
R 2 ClO <sub>Na</sub>	Salicylate de sodium	400 mmol/L
	Nitroprussiate de sodium	10 mmol/L
	Hypochlorite de sodium (ClO <sub>Na</sub> )	140 mmol/L
R 3 Enzymes	Hydroxyde de sodium	150 mmol/L
	Uréase	30000 U/L
UREA CAL	Patron primaire de détection d'urée 50 mg/dL	

**PRECAUTIONS**

R2: Corrosif (C); R35: provoque des brûlures graves.

S26 En cas de contact avec les yeux, laver à grande eau claire immédiatement et se rendre chez un médecin. S37/39 Utiliser des gants adaptés et des protections pour les yeux/les mains.

S45 En cas d'accident ou de malaise se rendre au plus chez le médecin (si possible, lui montrer l'étiquette).

**PREPARATION**

Réactif de travail (RT): Dissoudre (→) une tablette de R3 dans le flacon de R1. Refermer et mélanger doucement jusqu'à dissolution complète du contenu.

Stabilité: 4 semaines à 2-8°C ou 7 jours à température ambiante (15-25°C).

 - Le R2 ClO<sub>Na</sub> prêt à l'emploi.

**CONSERVATION ET STABILITE**

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la capsule, et si les capsules sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

**Indices de détérioration des réactifs:**

- Présence de particules et turbidité.
- Absorption (A) du blanc à 580 nm ≥ 0,32.

**MATERIEL SUPPLEMENTAIRE**

- Spectrophotomètre ou analyseur pour lectures à 580 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire (Remarque<sup>2</sup>).

**ECHANTILLONS**

 - Sérum ou plasma héparinisé<sup>1</sup>: Ne pas utiliser de sels d'ammonium ni de fluorure comme anticoagulants.

 - Urine<sup>1</sup>: Diluer l'échantillon à 1/50 dans de l'eau distillée; mélanger. Multiplier le résultat obtenu par 50 (facteur de dilution). Eviter le développement de bactéries, en réglant le pH < 4.

L'urée est stable 5 jours à 2-8°C.

**PROCEDURE**

- Conditions de test:  
Longueur d'ondes: ..... 580 nm  
Cuvette: ..... 1 cm d'éclairage  
Température: ..... 37/15-25°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
- Pipetter dans une cuvette:

RT (mL)	Blanc	Étalon	Echantillon
	1,0	1,0	1,0
Étalon <sup>(Remarque 1,3,4)</sup> (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

- Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante.

- Pipeter:

	Blanc	Étalon	Echantillon
R 2 (mL)	1,0	1,0	1,0

- Mélanger et incuber 5 min. à 37°C ou 10 min. À température ambiante.
- Lire l'absorption (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes à 15-25°C.

**CALCULS**

$$\frac{(A) \text{ Échantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Étalon} - (A) \text{ Blanc}} \times 50 \text{ (Étalon conc.)} = \text{mg/dL d'urée dans l'échantillon testé}$$

 10 mg/L d'urée BUN divisé par 0,466 = 21 mg/L d'urée = 0,36 mmol/L d'urée<sup>1</sup>.

**Facteur de conversion:** mg/dL x 0,1665 = mmol/L.

**CONTROLE DE QUALITE**

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibre.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

**VALEURS DE REFERENCE**

Sérum: de 15 à 45 mg/dL (2,49-7,49 mmol/L)

Urine: de 20 à 35 gr/24 heures

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

**CARACTERISTIQUES DE LA METHODE**
**Gamme de mesures:** Depuis la limite de détection de 0,3 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 200 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

**Précision:**

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (mg/dL)	40,0	139	40,0	142
SD	1,27	3,50	1,86	3,75
CV (%)	3,17	2,50	4,64	2,63

**Sensibilité analytique:** 1 mg/dL = 0,00505 A.

**Exactitude:** Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x). Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r): 0,9941.

Equation de la Courbe de régression: y=0,9972x + 0,011.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

**INTERFERENCES**

 Comme anticoagulants, il est conseillé d'utiliser de l'héparine. Ne jamais utiliser de sels d'ammonium ou de fluorure<sup>1</sup>.

 Différentes drogues ont été décrites ainsi que d'autres substances pouvant interférer dans la détermination de l'urée<sup>4,5</sup>.

**REMARQUES**

- UREA CAL: Etant donné la nature du produit, manipuler avec précaution. Peut être contaminé très facilement.
- Le matériel utilisé et l'eau distillée ne doivent ni contenir d'ammonium, ni de sels<sup>1</sup>.
- Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques.
- Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
- SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.

**BIBLIOGRAPHIE**

- Kaplan A. Urea. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1257-1260 and 437 and 418.
- Tabacco A et al. Clin Chem 1979; 25: 336-337.
- Fawcett J K et al. J Clin Path 1960; 13: 156-169.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

**PRESENTATION**

Ref: 1001331	Cont.	R1: 2 x 150 mL, R2: 2 x 150 mL, R3: 2 → 150 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001329		R1: 5 x 50 mL, R2: 5 x 50 mL, R3: 5 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL

**Quantitative determination of creatinine IVD**

Store at 2-8°C

**PRINCIPLE OF THE METHOD**

The assay is based on the reaction of creatinine with sodium picrate as described by Jaffé.

Creatinine reacts with alkaline picrate forming a red complex. The time interval chosen for measurements avoids interferences from other serum constituents.

The intensity of the color formed is proportional to the creatinine concentration in the sample<sup>1</sup>.

**CLINICAL SIGNIFICANCE**

Creatinine is the result of the degradation of the creatine, component of muscles; it can be transformed into ATP, which is a source of high energy for the cells. The creatinine production depends on the modification of the muscular mass, and it varies little and the levels usually are very stable.

Is excreted by the kidneys. With progressive renal insufficiency there is retention in blood of urea, creatinine and uric acid.

Elevate creatinine level may be indicative of renal insufficiency<sup>1,4,5</sup>.

Clinical diagnosis should not be made on a single test result; it should integrate clinical and other laboratory data.

**REAGENTS**

<b>R 1</b> Picric Reagent	Picric acid	17.5 mmol/L
<b>R 2</b> Alkaline Reagent	Sodium hydroxide	0.29 mol/L

**PRECAUTIONS**

R1(Picric acid), R2(NaOH): Corrosive (C):R35:Causes severe burns. S26: In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice. S37/39: Wear suitable gloves and eye/face protection. S45: In case of accident or if you feel unwell, seek medical advices immediately.

**PREPARATION**

All the reagents are ready to use.

**STORAGE AND STABILITY**

All the components of the kit are stable until the expiration date on the label when stored tightly closed at 2-8°C, protected from light and contaminations prevented during their use.

Do not use reagents over the expiration date.

**Signs of reagent deterioration:**

- Presence of particles and turbidity.
- Blank absorbance (A) at 505 nm  $\geq$  1.80.

**ADDITIONAL EQUIPMENT**

- MINDRAY BS-120 / BS-200E Autoanalyzer.
- General laboratory equipment.

**SAMPLES**

- Serum or heparinized plasma<sup>1</sup>.  
Creatinine stability: 24 hours at 2-8°C.
- Urine<sup>1</sup>: Dilute sample 1/50 with distilled water. Mix. Multiply results by 50 (dilution factor);  
Creatinine stability: 7 days at 2-8°C.

**REFERENCE VALUES<sup>1</sup>**

Serum or plasma:

Male	0,7 - 1,4 mg/dL	$\cong$ 61.8 – 123.7 $\mu$ mol/L
Female	0,6 - 1,1 mg/dL	$\cong$ 53.0 – 97.2 $\mu$ mol/L

Urine: 15-25 mg/Kg/24 h

Male	10 - 20 mg/Kg/24 h	$\cong$ 88– 177 $\mu$ mol/Kg/24 h
Female	8 – 18 mg/Kg/24 h	$\cong$ 71– 177 $\mu$ mol/Kg/24 h

These values are for orientation purpose; each laboratory should establish its own reference range.

**MINDRAY BS-120 / BS-200E APPLICATION**
**PARAMETERS**

Test	CREA / CREA	R1	180 / 180
Nº	**	R2	180 / 180
Full Name	CREA / CREA	Sample volume	36 / 36
Standard Nº		R1 Blank	
Reac. Type	Fixed T / Fixed T	Mixed Rgt Blank	
Pri. Wavelength	510 / 505	Linearity Range	0.20 mg/dL 15.00 mg/dL
Sec. Wavelength		Linearity Limit	*
Direction	Increase / Increase	Substrate Limit	*
Reac. Time	2_6 / 2_6	Factor	*
Incuba. Time		Prozone check	*
Units	mg/dL / mg/dL	q1	q2
Precision	0.01 / 0.01	q3	q4
		PC	Abs

**CALIBRATION (Cal + Rgt Blk)**

Rule	One-point Linear / Two-point Linear
Sensitivity	1 / 1
Replicates	2 / 2
Interval (days)	0 / 0
Difference Limit	
SD	
Blank Response	
Error Limit	
Correlation Coefficient	

Blank parameter must be performed in order to get good results in CALIB screen from main menu. The blank calibration is stable until **5 days**. After this period the blank parameter must be performed again in order to validate the calibration.

**QUALITY CONTROL**

Control sera and calibrators are recommended to monitor the performance of assay procedures: SPINTROL H Calibrator, SPINTROL H Normal and Pathologic (Ref. 1002011, 1002120 and 1002210).

If control values are found outside the defined range, check the instrument, reagents and technique for problems.

Each laboratory should establish its own Quality Control scheme and corrective actions if controls do not meet the acceptable tolerances.

**NOTES**

1. Calibration with the aqueous Standard may cause a systematic error in automatic procedures. In these cases, it is recommended to use a serum Calibrator.
2. Use clean disposable pipette tips for its dispensation.

**BIBLIOGRAPHY**

1. Murray R.L. Creatinine. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1261-1266 and 418.
2. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
3. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
4. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
5. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

**PACKAGING**

Ref: MI1001111

Cont.

 R1: 3 x 30 mL  
 R2: 3 x 30 mL

### Determinación cuantitativa de creatinina IVD

Conservar a 2-8°C

#### PRINCIPIO DEL MÉTODO

El ensayo de la creatinina está basado en la reacción de la creatinina con el picrato de sodio descrito por Jaffé.

La creatinina reacciona con el picrato alcalino formando un complejo rojizo. El intervalo de tiempo escogido para las lecturas permite eliminar gran parte de las interferencias conocidas del método.

La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra ensayada<sup>1</sup>.

#### SIGNIFICADO CLÍNICO

La creatinina es el resultado de la degradación de la creatina, componente de los músculos y puede ser transformada en ATP, fuente de energía para las células.

La producción de creatinina depende de la modificación de la masa muscular. Varía poco y los niveles suelen ser muy estables. Se elimina a través del riñón. En una insuficiencia renal progresiva hay una retención en sangre de urea, creatinina y ácido úrico.

Niveles altos de creatinina son indicativos de patología renal<sup>1,4,5</sup>.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

#### REACTIVOS

<b>R 1</b> Reactivo Pítrico	Ácido pítrico	17,5 mmol/L
<b>R 2</b> Reactivo Alcalinizante	Hidróxido sódico	0,29 mol/L

#### PRECAUCIONES

R1(Ácido pítrico), R2(NaOH):Corrosivo (C): R35: Provoca quemaduras graves. S26: En caso de contacto con los ojos, lavar de inmediato con abundante agua y acudir al médico. S37/39: Usar guantes adecuados y proteger cara y ojos. S45: En caso de accidente o malestar, acudir inmediatamente al médico.

#### PREPARACIÓN

Todos los reactivos están listos para su uso.

#### CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

#### Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia (A) del Blanco a 505 nm  $\geq 1,80$ .

#### MATERIAL ADICIONAL

- Autoanalizador MINDRAY BS-120 / BS-200E.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

#### MUESTRAS

- Suero o plasma heparinizado<sup>1</sup>.  
Estabilidad de la creatinina: al menos 24 horas a 2-8°C.
- Orina<sup>1</sup>: Diluir la muestra al 1/50 con agua destilada. Mezclar. Multiplicar el resultado obtenido por 50 (factor de dilución)  
Estabilidad de la creatinina: 7 días a 2-8°C.

#### VALORES DE REFERENCIA<sup>1</sup>

Suero o plasma:

Hombres 0,7 - 1,4 mg/dL  $\cong$  61,8 - 123,7  $\mu$ mol/L  
Mujeres 0,6 - 1,1 mg/dL  $\cong$  53,0 - 97,2  $\mu$ mol/L

Orina: 15-25 mg/Kg/24 h

Hombres 10 - 20 mg/Kg/24 h  $\cong$  88 - 177  $\mu$ mol/Kg/24 h  
Mujeres 8 -18 mg/Kg/24 h  $\cong$  71 - 177  $\mu$ mol/Kg/24 h

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

### APLICACIÓN AL MINDRAY BS-120 / BS-200E

PARAMETROS			
Nombre Abrev	CREA / CREA	R1	180 / 180
Numero	**	R2	180 / 180
Nombre	CREA / CREA	Volumen muestra	36 / 36
Num standard		Blanco R1	
Modo	T. Fijo / T. Fijo	Blanco mezcla reactivo	
Long onda primaria	510 / 505	Rango linealidad	0.20 mg/dL 15.00 mg/dL
Long onda secundaria		Límite linealidad	*
Dirección	Aumen / Aumen	Límite Substrato	*
Tiempo reacción	2_6 / 2_6	Factor	*
Tiempo Incubación		Efecto Prozona	*
Unidades	mg/dL / mg/dL	q1	q2
Precisión	0.01 / 0.01	q3	q4
		PC	Abs
CALIBRACIÓN (Cal + Bl reactivo)			
Tipo curva	Lineal un punto / Lineal dos puntos		
Sensibilidad	1 / 1		
Replicados	2 / 2		
Intervalos (días)	0 / 0		
Límite aceptación			
Desviación Estandard			
Respuesta del Blanco			
Error Límite			
Coefficiente correlación			

Es necesario solicitar el blanco en este parámetro para obtener resultados correctos en la pantalla principal de CALIB. La Calibración junto al blanco de reactivo es estable hasta **5 días**. Pasado este período es necesario solicitar de nuevo el blanco de reactivo para hacer validar la calibración.

#### CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente calibrar y analizar junto con las muestras sueros control y calibradores valorados: SPINTROL H Calibrador, SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002011, 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

#### NOTAS

1. La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
2. Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Murray R.L. Creatinine. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1261-1266 and 418.
2. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
3. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
4. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
5. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

#### PRESENTACIÓN

Ref: MI1001111  Cont. R1: 3 x 30 mL  
R2: 3 x 30 mL

*Annexes*

*04*

*Publication*  
*scientifique*



## Effect of antidiabetic treatment and anthropometric factors on some biochemical parameters in women with type 2 diabetes and cardiovascular complications

Mourad Zoghalmi<sup>1,2\*</sup> and Karima Bereksi Reguig<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Research on Biological Systems and Geomatics, Faculty of Nature and Life Sciences, University of Mascara, Algeria

<sup>2</sup>Department of Biology, Faculty of Nature and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-bel-Abbes, Algeria

### ABSTRACT

Diabetes is a group of diseases with common numerous features, increased blood glucose is by definition the most obvious point. Our goal is to study the impact of drugs and anthropometric factors on some serum parameters among a representative sample of diabetic women with cardiovascular complications in Mascara city (Algeria). 70 type 2 diabetic women participated in this study over a period of nine months (from August 2014 to April 2015) with a mean age of  $61 \pm 7$  years. Our results indicate a dominance of patients in 66-70 age bracket, almost 75,7% of women are overweight and 22,9% are obese. The mean of waist circumference is  $102 \pm 9$  that of hip circumference is  $107 \pm 16$ . The waist hip ratio is  $0.97 \pm 0.18$ , systolic blood pressure is an average of  $128 \pm 20$  and diastolic blood pressure is  $70 \pm 10$ . About cardiovascular complications, 98,6% of patients have high blood pressure, 18,6% left ventricular hypertrophy, 5,7% coronary insufficiency, 12,9% have had myocardial infarction and 10% cerebrovascular accident. We have noted a significant dependency between biguanides and fasting serum glucose levels ( $P = 0.023$ ) in the risk of error 5%, the results showed that the HbA1c is strongly depends on the treatment with fast acting insulin analog, with significance ( $P = 0.008$ ), total cholesterol depends significantly on the use of Meglitinide (glinides) and the basal insulin analog with an estimated significance level was respectively ( $P = 0.022$ ) and ( $P = 0.042$ ). The results of the statistical analysis show a significant relationship between triglycerides and basal insulin analog ( $P = 0.032$ ), a significant relationship exists also between urea, clearance and Meglitinide (glinides) with such degree of significance ( $P = 0.018$ ) and ( $P = 0.021$ ) respectively. A negative significant correlation between HbA1c and hip circumference ( $P = 0,004$ ) and between microalbuminuria and hip circumference ( $P = 0,012$ ), microalbuminuria and the waist hip ratio ( $P = 0,006$ ).

**Keywords:** Diabetes, Oral antidiabetic, Insulin, Complications, Glycemic balance, Mascara

### INTRODUCTION

The type 2 diabetes also known as insulin-resistant diabetes remains one of the most common chronic diseases in the world. According to the statistics of WHO in 2014 Type 2 diabetes accounts for 90% of diabetes found in the world. This silent disease has common consequences: excess glucose in the blood and in vessel wall, affect the nerves and potentially all tissues of the human body [1]. There are two types of complications: microvascular diseases particularly affecting the kidneys, eyes and nerves, and macrovascular disease mainly affecting the cardiovascular system. These complications are observed early in in controlled diabetes [2].

Researches for new drugs to treat some diseases such as diabetes are carried out in Algeria; meanwhile, studying the effect of used medication in the case of diabetes for example remains few or no explored.

The objective of this study is to determine the effect of drugs and anthropometric factors on some biochemical parameters in women with type 2 diabetes and with cardiovascular complications.

## EXPERIMENTAL SECTION

### Patients and methods

It is a longitudinal, observational study conducted over a period of 9 months on a sample of 70 female volunteers with type 2 diabetes and cardiovascular complications. The sample was selected at the diabetic's house of "400 housing clinic" in Mascara city. Included patients were women diagnosed with type 2 diabetes characterized by a fasting glucose  $\geq 1.26$  g / l, at least for 5 years and had at least a cardiovascular complication, and the age between 35 and 70 years.

Biochemical assays were performed on blood samples of patients collected by venipuncture in the elbow after 12 hours of fasting. The blood glucose assay was performed according to an enzymatic method based on a calorimetric principle; HbA1c was assayed by enzymatic method. Determination of total cholesterol was carried by an enzymatic technique based on the use of chromogenic substrate, the HDL fraction was analyzed using the kit liquicolor Cholesterol, LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula, and determination of triglycerides was carried out by the colorimetric enzymatic method with lipids suppression factor (LCF) according to kit guidelines. Urea and creatinine were measured as previously described, and clearance was calculated using the Cockcroft & Gault formula.

Statistical analysis was carried out with SPSS 20. (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, IL August 2011.). Relations between Quantitative variables were analyzed by Pearson Correlation test. As for categorical variables the ANOVA test for one factor was performed.

## RESULTS

In total 70 diabetic patients were enrolled in the present study, with age of  $61 \pm 7$  years (Fig.1.). In average, patients had  $8 \pm 4$  years as diabetic. The average weight was  $71 \pm 10$  Kg, BMI was on average  $27 \pm 4$ .

Table 01. Distribution of patients according to their weight

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Normal weight	1	1.4	1.4	1,4
overweight	53	75.7	75.7	77.1
obesity	16	22.9	22.9	100.0
Total	70	100.0	100.0	

Abdominal perimeter was  $102 \pm 9$  that of Hip circumference was  $107 \pm 16$ . In addition, waist hip ratio was  $0.97 \pm 0.18$ . Regarding blood pressure, the systolic blood pressure was found to be of  $128 \pm 20$  and diastolic blood pressure was  $70 \pm 10$ .

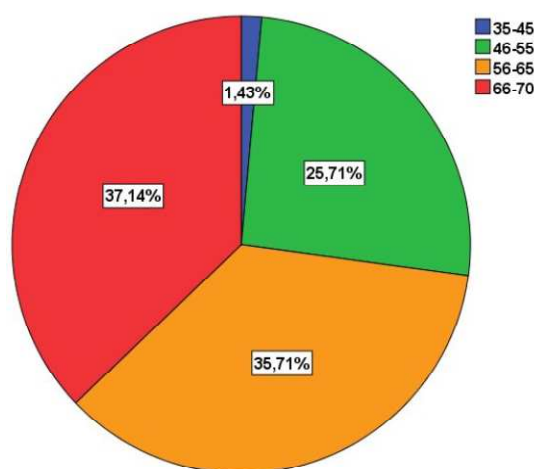


Fig.1. Distribution of patients according to their age

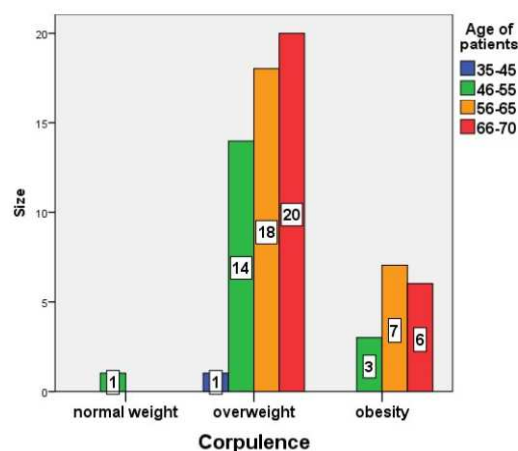


Fig.2. Corpulence of patients

Our results showed that proportion of different oral antidiabetics taken by patients was 94% with means: biguanides  $1489 \pm 586$  (mg / d), 27% of sulfonamides with a dose of  $1.25 \pm 3.85$  (mg / day), 20% of glinides with a dose of  $0.62 \pm 18$  (mg / day) and 10% of inhibitor of alpha-glucosidase with a dose of  $8.85 \pm 29.21$  (mg / day). Insulin use represented 12.9% for the basal insulin analog with a dose of  $1.46 \pm 14$  (IU / day), mixed with 8.6% dosage of  $3 \pm 13$  (IU / day), and fast acting insulin analog with a 1.4% dose of  $10 \pm 17$  (IU / d). Furthermore, our results showed a significant dependency between biguanides use and fasting blood glucose levels ( $P = 0.023$ ). Also, we noticed that HbA1c significantly depends on the fast acting insulin analog with significance. Similar dependences were found for total cholesterol and use of glinides and the basal insulin analog with an estimated significance level of 0.022 and 0.042, respectively. Statistical analysis showed a significant relationship between triglycerides and basal insulin analog ( $P = 0.032$ ). A significant relationship exists also between urea, clearance and glinides with  $P = 0.018$  and  $P = 0.021$ , respectively.

Table 02: Characteristics of blood components

Serum Parameter	FSG (g/l)	HbA1c (%)	TC (g/l)	HDL-C (g/l)	LDL-C (g/l)	TGs (g/l)	Urea	Créat	Claira	M.alb
Mean $\pm$ SD	1,34 $\pm$ 0,5	7,53 $\pm$ 1,7	1,69 $\pm$ 0,4	0,45 $\pm$ 0,1	1,01 $\pm$ 0,4	1,20 $\pm$ 0,5	0,96 $\pm$ 4,3	10,50 $\pm$ 7,3	94,86 $\pm$ 69	17,3 $\pm$ 17

Correlation between weight and fasting blood glucose was positive ( $P = 0.647$ ) but not significant. Similarly weight and HbA1c were positively correlated ( $P = 0.457$ ) but without statistical significance. On the other hand, correlation between HbA1c and hip circumference was negatively significant ( $P = 0.004$ ) with a Pearson coefficient of (-0.343), and between HbA1c and waist hip ratio was positively significant ( $P = 0.003$ ) with a Pearson coefficient of 0,351. Our results show a negative significant correlation between hip circumference and microalbuminuria ( $P = 0.012$ ) with a Pearson coefficient of (-0.300). We found also a significant negative correlation between microalbuminuria and the waist hip ratio ( $P = 0.006$ ) with a Pearson coefficient of (-0.326).

## DISCUSSION

According to 2014 statistics, 10% of Algerians are affected by diabetes. In comparison with the year 1992, the rate was only 2.1% of the population. Several causes could explain this fact such as physical inactivity, obesity and poor food hygiene (fat, sugar and salt).

The aim of the present work was to study the effect of antidiabetic treatment and anthropometric factors on some biochemical parameters in Algerian women with type 2 diabetes and cardiovascular complications, living in the region of Mascara (west Algeria). Complications among Algerian diabetic patients are not well understood.

Age of patients (women) included in our study ranged between 35 to 70 years. Age is considered as a non-modifiable risk factor in many epidemiological studies Unlike the US study of Todd Coffey *et al.* (2002) [3]. They demonstrated that age does not affect the quality of life of diabetic patients. It has been reported a female dominance of women in diabetic population in Tunisia explained by accumulation of risk factors (dyslipidemia, obesity) [4].

Table 03: Prevalence of cardiovascular complications

Cardiovascular complications	AHP	LVH	C.I	MI	CVA
Proportion (%)	98,6%	18,6%	5,7%	12,9%	10%

*AHP: Arterial high blood pressure, LVH: Left ventricular hypertrophy, C.I: Coronary insufficiency, MI: Myocardial infarction CVA: Cerebrovascular accident.*

We noticed that the age group of 66-70 years was predominant. This age is characterized by menopause and long term consequences of estrogen deficiency, resulting in a rise of cardiovascular diseases as demonstrated by the Framingham study [5]. It is interesting to mention that the characteristics presented by this population are those of metabolic syndrome according to the criteria of NCEP ATP III.

Diabetes complications are correlated with poor control of blood glucose [6]. Obesity, especially visceral obesity and severe obesity are an established risk factor for high blood pressure (hypertension), heart failure (CHF), coronary artery disease and cardiovascular mortality [7]. The average waist circumference in our population study was  $102 \pm 9$  cm. According to the IDF criteria ( $> 80$  cm in women), all patients are with abdominal obesity.

The data show a significant dependency between the biguanide and fasting blood sugar levels, The UKPDS [8] compared three classes of glucose-lowering drugs (sulfonylureas, metformin and insulin), but this study could not demonstrate the superiority of one therapy relative to the other, except metformin for cardiovascular complications. Besides the effects on blood glucose, oral medications may have other beneficial effects on cardiovascular risk factors such as blood pressure and dyslipidemia [9]. In line with those previously reported by Hartemann Heurtier *et al.* (2003) [10], HbA1c was highly dependent on insulin treatment with fast acting insulin analog. Total cholesterol was significantly dependent with the use of glinides and the basal insulin analog. Our findings are consistent with those obtained by Boudiba *et al.* (2013) [11]. Furthermore, we report here a significant relationship between triglycerides and basal insulin analog, which is in agreement with the study of Home *et al.* (2011) [12].

A significant relationship exists also between urea, clearance and glinides, confirming the results obtained by Chadli (2013) [13] that only glinides (repaglinide) are allowed to terminal IR stage and hemodialysis. Our findings about correlations between HbA1c and hip circumference and between HbA1c and waist hip confirm conclusions made by Gill *et al.* (2003) [14]. The results show a significant negative correlation between hip circumference and microalbuminuria ( $P = .012$ ), ( $P < 0.05$ ) with a Pearson coefficient equal to  $-0.300$ , the correlation between microalbuminuria and the waist hip ratio is negatively significant ( $P = 0.006$ ), ( $P < 0.01$ ) with a Pearson coefficient equal to  $-0.326$ , according to Scheen and Van Gaal (2005) [15] Microalbuminuria is correlated with markers of the metabolic syndrome.

### CONCLUSION

The present study gives evidence that in diabetic women living in Mascara city (Algeria) that use of biguanides (metformin) and glinides in mono or dual therapy, in association or without basal insulin analog or fast acting insulin analog contribute strongly to blood glucose control and improved biochemical profile. Furthermore, the waist hip ratio is as an essential anthropometric measure in assessing the balance of biochemical parameters in patients with type 2 diabetes.

### Acknowledgments

All our thanks for Dr Gourchel, Dr Mehalhal, Dr Tobel, Dr Brahmi, Dr Dali and all the staff of the diabetic's house of Mascara.

We are grateful to Hadj Hmed Belaouni, Mustapha Diaf, Reda Benmamoun for their great support.

### REFERENCES

- [1] Guillausseau P. Le diabète de type 2. Ellipses (Paris) **2003**; p 410.
- [2] Massin P ; Paques M; Gaudric A. *Endocrinol Nutr* **2001**. 10, 1-18.
- [3] Todd coffey J; Brandle M; Zhou H; Marriott D; Burke R; Bahman P; Tabaei M; Engelgau M; Kaplan M; William H. *Diabetes Care* **2002**. 25, 2238-2243.
- [4] Bougateg S; Skhiri H; Gharbi D; Benromdhane H; Achour N. Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population tunisienne. TAHINA- project (Epidemiological Transition and Health Impact in North Africa) **2009**.
- [5] Sturdee DW; Birkhäuser MH. *Climacteric* **2007**. 10 (3), 195-6
- [6] Hannen G. *Endocrinologie*. De-Boeck University **2001**. 1, 140-147.
- [7] Lavie CJ; Milani RV; Ventura HO. *J Am Coll Cardiol* **2009**. 53,1925-31.
- [8] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* **1998**. 352, 837–53.
- [9] Philippe; M Brändle; J Carrel; P Diem; U Keller, F Kuntschen; J Ruiz; M Stahl; B Weissenberger; A Giatgen; Spinass, Recommandations sur le traitement du diabète de type 2. forum med suisse **2009**, 9 (3) : 50-55.
- [10] Hartemann-heurtier A; Sachon C; Masseboeuf N; Corset E; Grimaldi A. Functional intensified insulin therapy with short-acting insulin analog: effects on HbA1c and frequency of severe hypoglycemia: An observational cohort study. *DMJ* **2003**. 29, 53–57.
- [11] Boudiba A.; Belhadj M.; Roula D. ; Zinai S.. Safety and effectiveness of insulin detemir initiation in Algerian patients with type 2 diabetes: Results from the A1 chieve study. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 7, 369–374.
- [12] Home P; El Naggar N; Khamseh M; Gonzalez-galvez G; Shen C; Chakkarwar P; Yang W. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2011**. (94), 352–363.
- [13] Chadli A. Gestion du diabète en cas de complications chroniques : objectifs et moyens. *Journal de Biologie Médicale* **2013**. 2(7), 1-14.

- [14] Gill T; Chitleborough C; Taylor A; Ruffin R; Wilson D; Phillips P. Body Mass Index, waist hip ratio, and waist circumference which measure to classify obesity? *Sozial- und Präventivmedizin* **2003**. 48(3), 191-200.
- [15] Scheen A; Van gaal LF. Le diabete de type 2 au coeur du syndrome metabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Revue Médicale de Liège* **2005**. 60, 566-71.