

TABLES DES MATIÈRES

	Page
AVANT-PROPOS.....	i
RÉSUMÉ.....	ii
REMERCIEMENTS.....	vi
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
CHAPITRES	
I. INTRODUCTION.....	1
II. PROBLÉMATIQUE.....	3
Développement du diabète de type 2.....	3
Prévention du diabète.....	5
Prévention par la médication.....	6
Prévention par la modification du mode de vie.....	8
III. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	11
Produits laitiers et diabète.....	11
Lactosérum.....	13
Vitamine D.....	17
Calcium.....	20
Lactose.....	22
Produits laitiers fermentés et probiotiques.....	23
Objectifs et hypothèse de recherche.....	24

IV.	MÉTHODOLOGIE.....	26
	Conception de l'étude.....	26
	Animaux et protocole expérimental.....	26
	Test de tolérance au glucose oral	29
	Analyse des échantillons.....	30
	Aire sous la courbe (AUC).....	31
	Analyses statistiques.....	32
V.	RÉSULTATS.....	34
	Données descriptives.....	34
	Test de tolérance au glucose oral.....	35
VI.	DISCUSSION.....	41
VII.	CONCLUSION.....	48
	RÉFÉRENCES.....	50
	ANNEXE.....	68
	A. Recension de la méthodologie des études ayant fait un TTGO chez des rats...70	

LISTE DES FIGURES

Figures

	Page
1. Progression de la dégénérescence des cellules bêta du pancréas en fonction de la tolérance à l'insuline de Prentki et al. (2006).....	5
2. L'Ajustement relatif du risque d'incidence du diabète de type 2 en fonction de la consommation de calcium et de vitamine D de Pittas et al. (2007).....	12
3. Organigramme du protocole selon les types de diète, les gavages et les manipulations.....	28
4. Présentation des calculs des différentes aires sous la courbe.....	31
5. Gain de poids lors du protocole (g).....	35
6. Nourriture consommée lors du protocole (g).....	35
7. Valeurs des triglycérides hépatiques (mg/g de foie).....	37
8. Glycémie (A) et insulïnémie (B) obtenues lors du test de tolérance au glucose oral de 120 minutes.....	38
9. Aire sous la courbe totale de la glycémie (A) et de l'insulïnémie (B) lors du test de tolérance au glucose oral de 120 minutes.....	39
10. Aire sous la courbe réactive de la glycémie (A) et de l'insulïnémie (B) lors du test de tolérance au glucose oral de 120 minutes.....	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux

	Page
1. Résumé du risque relatif du diabète de type 2 et la consommation de lait et/ou produits laitiers à différentes teneurs en matières grasses de Tong et al. (2011).....	13
2. Poids et glycémies des animaux de chaque groupe en début du protocole.....	27
3. Caractéristiques de chaque groupe d'animaux à la fin du protocole de huit semaines.....	35

I. INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie qui touche mondialement de plus en plus de personnes, autant des adultes que des jeunes. Dans une mise à jour publiée en 2012, la Fédération internationale du diabète estime qu'il y a actuellement, au Canada, plus de 2,6 millions de personnes souffrant de diabète, tous types confondus, ce qui représente près de 10 % de la population canadienne. Si la population canadienne maintient son mode de vie actuel, ce nombre atteindra 4 millions d'ici 2030. En plus de ces données alarmantes, près de la moitié des personnes atteintes du diabète de type 2 ne sont pas conscientes de leur condition. Elles ne peuvent donc pas prendre les mesures nécessaires pour limiter les multiples problèmes chroniques que peut entraîner cette maladie. Les problèmes micro- et macro-angiopathiques ne sont que quelques complications qui surviennent lorsque la glycémie n'est pas contrôlée de façon adéquate.

Les lignes directrices du *Canadian Journal of Diabetes 2013* de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada stipulent que le meilleur moyen de prévention du diabète de type 2 demeure la modification du mode de vie. Ces modifications consistent en un régime hypocalorique à faible teneur en lipides, spécialement en graisses saturées, à forte teneur en fibres et auquel s'ajoute une pratique d'activité physique d'intensité moyenne (au moins 150 minutes par semaine). Tuomilehto et al. (1992) et Tuomilehto et al. (2001) ont élaboré un protocole avant gardiste retrouvé dans ces lignes directrices. Ils ont observé, sur une période de 4 ans, une diminution de 54 % du risque de développer le diabète de type 2.

Comme mentionnée dans le paragraphe précédent, la modification du mode de vie comprend une modification des habitudes alimentaires. Ce projet de recherche s'est intéressé à la consommation d'un résidu laitier et à la résistance à l'insuline.

Le premier chapitre décrira la problématique du diabète de type 2 que l'on retrouve dans notre société. Le deuxième chapitre présentera le cadre conceptuel de l'étude. En effet, depuis quelques années, plusieurs chercheurs ont concentré leurs efforts à tenter d'expliquer l'effet de ralentissement du développement du diabète de type 2 par les produits laitiers. Parmi les composantes des produits laitiers, le lactosérum, le calcium et la vitamine D ont notamment été ciblés et étudiés pour expliquer les observations obtenues (Pittas et al. 2007, Papakonstantinou et al. 2003, Morcillo et al. 2012 et Fumeron et al. 2011).

II. PROBLÉMATIQUE

2.1 Développement du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est un problème chronique qui se manifeste par une incapacité à produire ou à utiliser correctement l'insuline pour réguler la glycémie. L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.

Le premier stade vers le développement du diabète de type 2 est la résistance à l'insuline des tissus périphériques. Une des causes de cette résistance à l'insuline est la concentration sanguine élevée d'acides gras libres qui a été observée chez une grande proportion des personnes avec le diabète de type 2. En effet, la majorité des personnes ayant un diabète de type 2 sont résistantes à l'insuline et 80 % d'entre elles présentent un surplus de poids (Boden 1997). Ce surplus de poids suit généralement un niveau élevé d'acides gras libres circulants ce qui provoque la résistance à l'insuline. Une revue de la littérature de Boden et Shulman (2002) indique qu'une lipémie élevée diminuerait le transport musculaire du glucose. La diminution d'une enzyme a été ciblée pour son implication dans la translocation du transporteur au glucose GLUT-4. Toutefois, les chercheurs ne savent toujours pas si les acides gras libres agissent directement sur l'enzyme ciblée ou bien sur une autre composante du signallement de l'insuline. Cette observation confirme qu'une trop grande concentration d'acides gras libres dans la circulation sanguine joue un rôle important dans le développement de la résistance à

l'insuline. L'étude d'Andrea et al. (2011) a montré l'effet de la consommation de produits laitiers sur la perte de poids; cette dernière était significativement plus importante pour le groupe avec la consommation de produits laitiers. La perte de poids semble être le facteur le plus important pour diminuer le niveau de lipides sanguins. Il est alors envisageable d'utiliser les produits laitiers pour améliorer le profil lipidique.

La demande en insuline est particulièrement grande après les repas. Tous les glucides ingérés doivent être emmagasinés sous forme de glycogène par le foie et les muscles. Les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas compensent la résistance à l'insuline, en sécrétant davantage d'insuline, qui pourrait causer une hyperglycémie importante et, ainsi, endommager de façon irréversible plusieurs organes indispensables. Durant une certaine période de temps, le pancréas verra le volume des cellules β augmenter pour compenser l'augmentation de la glycémie (Prentki et Nolan 2006). Une plus grande concentration d'insuline dans la circulation sanguine permettra d'emmagasiner le glucose malgré la résistance à l'insuline présente. Après plusieurs années d'hypersécrétion d'insuline, ces cellules finissent par nécroser et ne plus compenser pour contrer cette résistance des tissus périphériques (voir Figure 1). La nécrose de ces cellules engendre une incapacité à gérer le glucose, ce qui provoque un diabète de type 2. La médication est, alors, essentielle pour normaliser la glycémie. La médication pour traiter le diabète a grandement évolué dans les dernières années; cependant, le contrôle adéquat de la glycémie demande beaucoup aux patients, ce qui explique, de leur part, le peu de conformité aux traitements. Les traitements pharmacologiques ne seront pas traités de façon exhaustive dans ce présent mémoire.

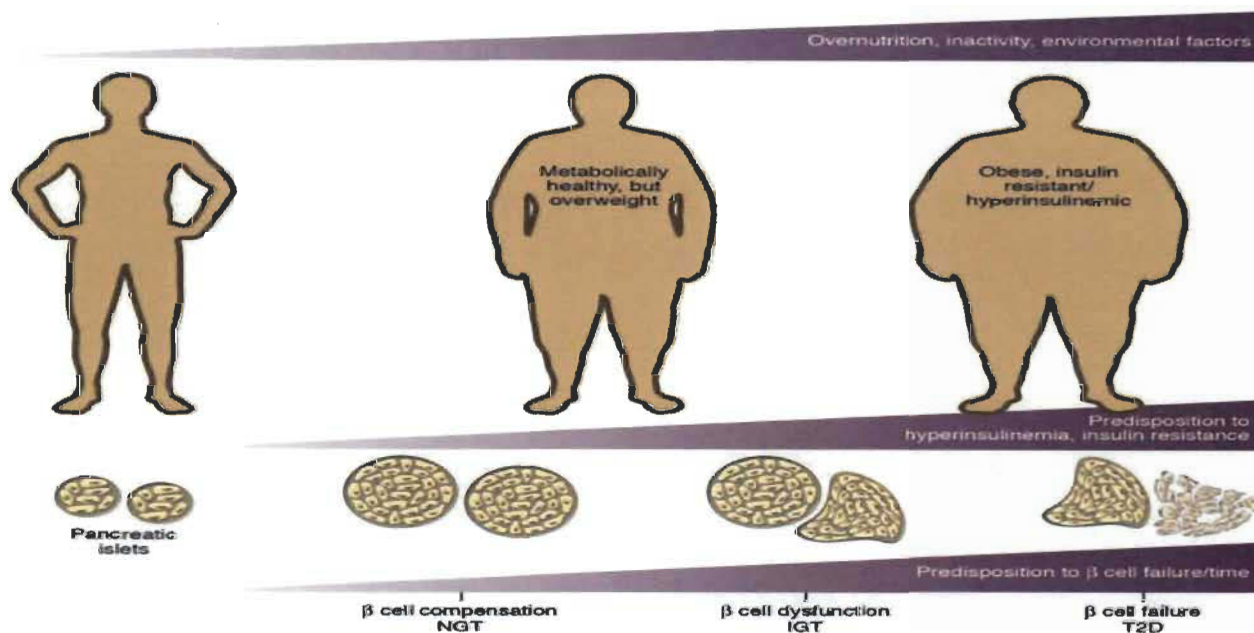


Figure 1 : Progression de la dégénérescence des cellules bêta du pancréas en fonction de la tolérance à l'insuline (Prentki et al. 2006) Note. NGT : Normal glucose tolerance; IGT : Impairment glucose tolérance; T2D : Type 2 diabetes.

2.2 Prévention du diabète

La prévention du diabète ne doit pas être prise à la légère. Une augmentation de la prévalence du diabète entraînera inévitablement une augmentation disproportionnée importante des coûts de notre système de santé. Il est estimé qu'une personne diabétique nécessite des frais médicaux annuels trois fois plus élevés qu'une personne saine. Les frais de médication, les visites fréquentes chez un médecin généraliste et chez un médecin spécialiste, les coûts d'hospitalisation (i.e. maladies cardiovasculaires, dialyse, amputation) ne sont que quelques exemples des coûts directs qui sont beaucoup plus

importants. Il ne faut toutefois pas oublier les coûts indirects (coûts reliés aux complications chroniques et à la perte de productivité) de cette maladie qui sont toutefois grandement plus difficiles à estimer, mais de beaucoup supérieurs aux coûts directs (Public Health Agency of Canada, 2011).

Le diabète est une maladie chronique qui peut mener à plusieurs complications à court ou à long terme. Dans une certaine mesure, plusieurs études (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Chiasson et al. 2002; Pan et al. 1997) ont réussi à prévenir son développement, majoritairement par deux moyens : la médication et la modification du mode de vie par l'activité physique et la nutrition. En prenant en charge au bon moment les personnes avec une intolérance au glucose, l'incidence du diabète de type 2 peut être diminuée jusqu'à 58 % dépendamment des moyens utilisés (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002).

2.3 Prévention par la médication

Cette section ne se veut pas une analyse exhaustive de toutes les études ayant utilisé la médication pour prévenir le diabète de type 2. Nous allons présenter deux études majeures qui ont réussi à diminuer significativement l'incidence du diabète (Chiasson et al. 2002; Diabetes Prevention Program Group, 2002). L'étude de Chiasson et al. (2002) a utilisé l'acarbose afin de tenter de diminuer l'incidence du diabète de type 2. L'acarbose inhibe une enzyme nécessaire à la digestion des glucides. Les glucides ne pouvant être digérés aussi rapidement, l'augmentation de la glycémie post-

prandiale se voit réduite. Un premier groupe de sujets devaient prendre l'acarbose trois fois par jour et un autre groupe de participants devaient prendre un placebo. Après trois ans, le risque de développer un diabète de type 2 a diminué de 25 %. De plus, l'acarbose a fait augmenter le nombre de personnes ayant une tolérance normale au glucose en diminuant le nombre de personnes ayant une intolérance. L'effet de l'acarbose aurait pu être encore plus grand, mais 30 % des sujets ont quitté l'étude avant la fin du protocole.

Le Diabetes Prevention Program Group (2002) a, quant à lui, utilisé la metformine pour diminuer l'incidence du diabète de type 2. Ce médicament diminue l'hyperglycémie chez les personnes souffrant du diabète de type 2 en diminuant la production hépatique de glucose. Un premier groupe de sujets devaient prendre la metformine deux fois par jour en plus de quelques recommandations pour l'adoption d'un mode de vie sain. Un deuxième groupe recevait un placebo en plus des mêmes recommandations pour un mode de vie sain et un troisième groupe était dans un programme intensif de modification du mode de vie. Ce programme avait comme objectif une perte de poids de 7 % grâce à 150 minutes d'activité physique modérée par semaine et à une diète hypocalorique. La moyenne de la durée du suivi des participants a été de 3 ans. À la fin de cette période, la metformine a diminué l'incidence du diabète de type 2 de 31 % comparativement au groupe placebo. Les résultats sont encore plus impressionnants pour le groupe ayant participé à la modification intensive du mode de vie et seront présentés plus exhaustivement dans la section suivante.

La conclusion de ces deux études, qui se sont déroulées sur une période de trois ans et qui ont regroupé un très grand nombre de participants, montre que la médication

peut être utilisée pour diminuer les chances de développer un diabète de type 2 de 25 % à 31 %. Leurs auteurs estiment que, si ces médicaments sont combinés avec une modification du mode de vie, les résultats pourraient être supérieurs.

2.4 Prévention par la modification du mode de vie

Les résultats concernant la médication sont impressionnants; par contre, ceux des études comprenant une modification du mode de vie sont encore plus importants. Le Diabetes Prevention Program Group (2002) a mené l'étude la plus complète sur le sujet. Le programme de modification du mode de vie comprenait un objectif de 150 minutes d'activité physique d'intensité moyenne pour une dépense d'environ 700 kilocalories par semaine. Le protocole comprenait la présence d'un professionnel sur place pour au moins deux sessions d'exercices par semaine. L'activité physique s'accompagnait aussi d'une recommandation de suivre le guide de la pyramide alimentaire. Seize rencontres individuelles avec des professionnels de la santé étaient planifiées pour conseiller chaque personne et pour faciliter l'atteinte de leur objectif. Un régime entre 1200 et 2000 kilocalories était recommandé et individualisé pour chaque personne en tenant compte du poids corporel. La modification la plus importante à la diète normale de ces personnes a été le pourcentage de calories provenant des lipides. La diète suggérait 25 % de l'apport quotidien en calories provenant des matières grasses. Les recommandations de Santé Canada étant de 20 à 35% pour les personnes âgées de 19 et plus. La modification du mode de vie avait pour objectif une perte de poids totale

d'environ 7 % du poids corporel. Comme mentionnée précédemment, l'incidence du diabète a diminué de façon significative pour le groupe ayant subi une modification intensive du mode de vie. Cette diminution de l'incidence du diabète de type 2 a atteint 58 %.

Une deuxième étude importante est celle de Pan et al. (1997). Ces auteurs ont comparé les effets d'une diète, de l'activité physique et de la combinaison des deux sur la prévention du diabète de type 2 chez des sujets avec une intolérance au glucose. Cette étude, regroupant plus de 110 000 hommes et femmes, a considérablement fait diminuer l'incidence du diabète de ces trois groupes lorsque comparés au groupe contrôle. L'incidence a chuté de 16 % à moins de 10 % dans les trois groupes expérimentaux. La diète était très semblable à celle du Diabetes Prevention Program Group (2002). Elle recommandait une consommation entre 25-30kcal/kg de poids par jour. La répartition de cette diète était la suivante : 55 % à 65% de glucides, 10 % à 15 % de protéines et 25 % à 30 % de lipides. Les chercheurs suggéraient aussi une réduction de la consommation d'alcool et de sucres simples. L'incidence ayant connu la plus faible diminution est celle du groupe exercice avec 10 %. Ce faible résultat peut être expliqué par un volume et une intensité d'activité physique pas assez élevés. En effet, ce problème a été corrigé dans l'étude du Diabetes Prevention Program Group (2002).

Lorsque pris en charge au bon moment, il est possible de conclure que la modification du mode de vie permet de diminuer considérablement les risques de développer un diabète de type 2. Il semble que la perte de poids et son maintien soient les variables les plus importantes pour retarder l'intolérance au glucose.

Quelques études ont combiné un apport important en produits laitiers à une modification du mode de vie. Les études de Zemel et al. (2004 et 2005) ont comparé une diète hypocalorique (-500 kcals/jour) avec (3 portions de produits laitiers par jour) ou sans apport en produits laitiers (0-1 portion de produits laitiers par jour). Dans ces trois études, la perte de poids a été significativement plus grande pour le groupe avec produits laitiers. Les mécanismes responsables de ces changements demeurent encore inconnus. Nous nous sommes donc intéressés à comprendre pourquoi les produits laitiers permettent une perte de poids plus importante lorsque jumelés à une diète hypocalorique. Plusieurs éléments présents dans les produits laitiers ont déjà été étudiés. Une analyse de ces éléments sera effectuée dans la prochaine section.

III. REVUE DE LA LITTÉRATURE

3.1 Produits laitiers et diabète

Au début des années 1990, les seules études réalisées en lien avec les produits laitiers et le diabète s'interrogeaient sur la présence d'une corrélation entre l'allaitement et l'incidence de diabète de type 1 chez les enfants. Dans la revue de Patelarou et al. (2012) la durée de l'allaitement avant l'introduction du lait de vache et le risque de développer un diabète de type 1 ont été évalués. Ayant comptabilisé les études réalisées avant et après 1990, ils ont conclu que très peu d'études affirment que l'allaitement protégerait les enfants du diabète de type 1.

Les perspectives de recherche ayant évolué, les bénéfices d'une consommation adéquate de produits laitiers ont été découverts, au niveau de la prévention de l'ostéoporose de plusieurs cancers, des maladies cardio-vasculaire et du diabète de type 2, mais la cause de ces bénéfices reste à être investiguée (Alvarez-Leon et al. 2006). Ce présent mémoire s'intéresse à l'effet des produits laitiers sur la résistance à l'insuline. Même si peu d'informations sont connues sur la résistance à l'insuline, quelques méta-analyses (Pittas et al. 2007; Elwood et al. 2010; Tong et al. 2011) ont recensé des études de type cohorte sur les habitudes de consommation de produits laitiers et la prévalence du diabète de type 2. Pittas et al. (2007) ont observé une diminution du risque de développer un diabète de type 2 qui peut atteindre 33 % avec une consommation de 4 portions de produits laitiers par jour. La teneur en matières grasses des différents

produits et la quantité consommée seraient les variables les plus importantes influençant le risque. Pittas et al. (2007) ont interprété ces observations par une plus grande prévalence du diabète de type 2 lors d'un apport insuffisant en calcium et en vitamine D (voir Figure 2), deux constituants des produits laitiers. Encore aujourd'hui, les mécanismes demeurent à être identifiés.

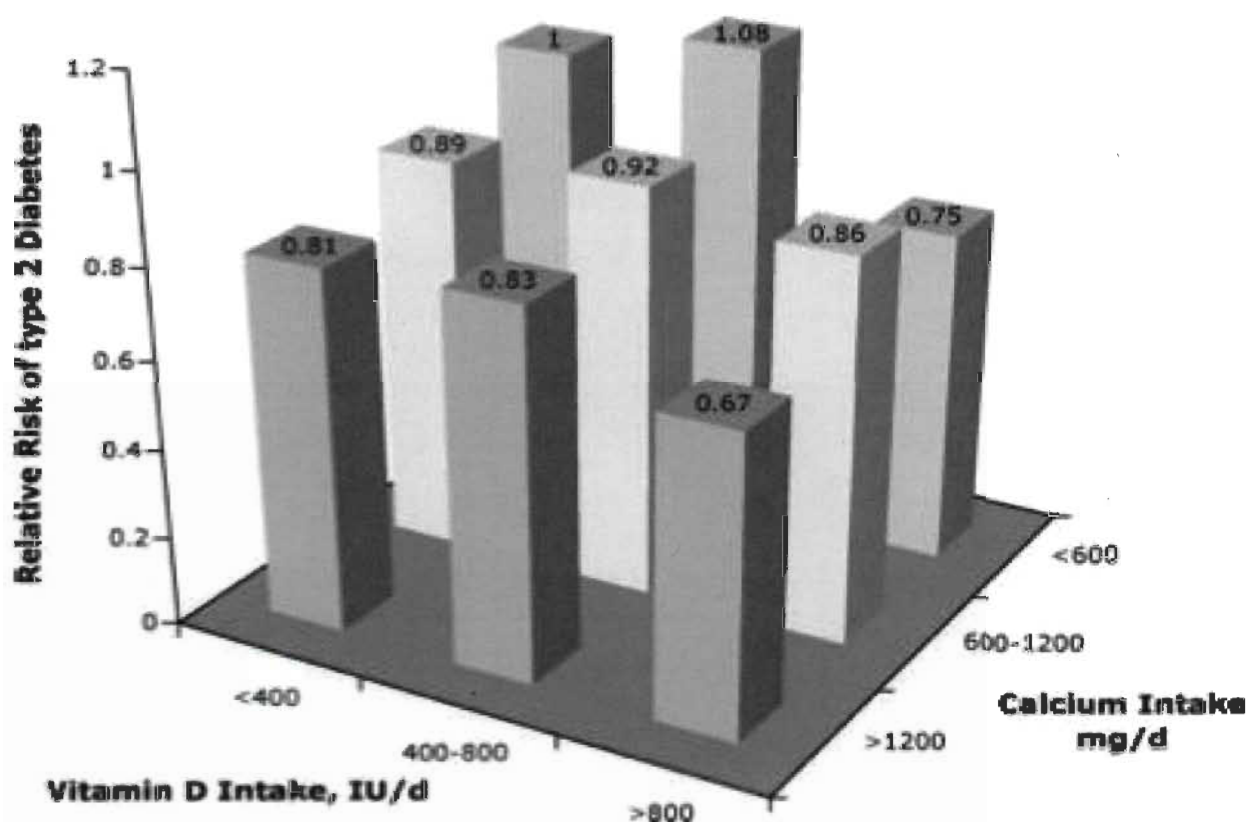


Figure 2 : L'ajustement relatif du risque d'incidence du diabète de type 2 en fonction de la consommation de calcium et de vitamine D de Pittas et al. (2007).

Tong et al. (2011) ont investigué le pourcentage en matières grasses des produits laitiers dans la diminution du risque relatif du diabète de type 2. Ils ont ainsi calculé une

diminution du risque de diabète de type 2 de 18 % avec une consommation de produits laitiers faibles comparativement à élevés en matières grasses. Thanopoulou et al. (2003) et van Dam et al. (2002) ont confirmé le lien entre la consommation de produits à haute teneur en lipides et la prévalence en diabète de type 2. Par contre, leurs données ont été, récemment, infirmées par Tong et al. (2011) (voir Tableau 1). Il est donc plausible que d'autres éléments que les matières grasses présentes dans les produits laitiers pourraient prévenir la résistance à l'insuline et au diabète de type 2.

Tableau 1 : Résumé du risque relatif du diabète de type 2 et la consommation de lait et/ou produits laitiers à différentes teneurs en matières grasses de Tong et al. (2011)

Produits combinés	Nombres d'études cohortes	RR ²
Produits laitiers	6	0,86
Produits laitiers à faible teneur en m.g.	3	0,82
Produits laitiers à haute teneur en m.g.	3	1,00
Lait	5	0,95
Yogourt	4	0,83

Note. m.g.= matière grasse; RR² combiné= risque relatif combiné

3.2 Lactosérum

Les produits laitiers contiennent deux types de complexes protéiques différents.

Le lactosérum est composé de la partie soluble des protéines représentant 20 % de toutes les protéines contenues dans le lait de vache. Les 80 % restant constituent un autre ensemble de protéines nommées les caséines. Jakubowicz et Froy (2012) ont récemment

recensé toutes les études faites sur le lactosérum. Ils se sont référés à des études qui ont confirmé qu'une consommation de plus de 20 g de lactosérum avant un repas permet aux personnes saines d'avoir une production d'insuline plus importante et, ainsi, une glycémie post-prandiale plus faible. Ils ont aussi cité les travaux de Ma et al. (2009) et Frid et al. (2005) qui montraient des résultats similaires chez des personnes diabétiques de type 2. Jakubowicz et al. (2012) notent que la leucine, qui est un des acides aminés essentiels importants entrant dans la composition du lactosérum, serait en cause dans l'augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, même si les mécanismes précis doivent être investigués.

Le lactosérum peut être sous forme concentré lorsqu'il est extrait des produits laitiers. Deux concentrations différentes de lactosérum ont pu être créées. Sous la forme de whey protein isolate (WPI), le produit est composé à 95 % de lactosérum et ne contient ni lactose ni matière grasse. Sous la forme de whey protein concentrate (WPC), il est composé entre 35 et 80% de lactosérum et il peut contenir du lactose et des matières grasses.

Quelques études ont investigués le rôle du WPI dans le développement du diabète de type 2. Entre autres, les études de Pilvi et al. (2007), Pal et Ellis (2010) et Shertzer et al. (2011) ont tous donné du WPI de lactosérum à des rongeurs, sous une diète riche en lipides, sur une durée jouant entre 11 et 21 semaines. Les groupes ayant reçu le WPI ont terminé l'étude avec un poids moyen plus faible et une valeur moyenne de résistance périphérique à l'insuline plus faible que les groupes sans WPI. Les valeurs de lipémies sanguines étaient aussi plus faibles pour ces groupes. L'atténuation des effets néfastes

d'une diète riche en lipides par le WPI montre que ce produit pourrait être le responsable des effets bénéfiques à contrer le développement du diabète de type 2 observés lors d'une consommation importante de produits laitiers.

L'étude de Belobrajdic et al. (2004) a utilisé le WPC. Ils ont obtenu des résultats très similaires. Dans leurs travaux, ils ont donné des diètes composées à 8 % et à 32 % de viande rouge et de concentré de lactosérum à quatre groupes de rats durant 6 semaines. Seul le groupe à 32 % de lactosérum a conservé un poids santé et une sensibilité à l'insuline accrue. Jakubowicz et al. (2013) ont observé, par le lactosérum, l'induction d'une plus grande sécrétion d'insuline grâce à une augmentation de libération de deux incrétines intestinales : glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) et peptide inhibiteur gastrique (GIP). Le GLP-1 est libéré par les cellules L du colon tandis que le GIP, par les cellules K du petit intestin. En plus de permettre une plus grande sécrétion d'insuline, elles permettent également une certaine préservation des cellules Bêta du pancréas (Yabe et Seino, 2011). De plus, ces hormones diminuent la production de glucose hépatique en diminuant la sécrétion du glucagon par le pancréas. En stimulant la relâche d'incrétines, le pancréas a besoin de moins sécréter d'insuline pour stabiliser la glycémie. Ces effets s'avèrent donc très intéressants pour les personnes en prédiabète afin d'empêcher la surcharge et la nécrose de leurs cellules Bêta. La recherche sur les incrétines a donné de si bons résultats que les compagnies pharmaceutiques ont créé une toute dernière classe d'antidiabétiques oraux : les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), qui est une enzyme inactivant la GLP-1. En bloquant l'inactivation de GLP-1,

cette médication permet, par une intensification de l'action de la GLP-1, une plus grande sécrétion d'insuline et une inhibition de la sécrétion de glucagon.

Le maintien du poids corporel des animaux de Belobrajdic et al. (2004) pourrait aussi être en partie dû au sentiment de satiété que procure le lactosérum. Une diète composée de cette protéine entraîne une ingestion plus faible de kilocalories que des diètes de thon, d'œufs et de dinde chez des sujets sains (Pal et Ellis, 2010). Jakubowicz et al. (2012) expliquent ce plus grand sentiment de satiété par la leucine, présent en grande quantité dans le lactosérum, qui se rendrait plus rapidement au cerveau. Elle diminuerait également l'ingestion de la nourriture par plusieurs mécanismes complexes encore incompris. Cet acide aminé est présent en plus grande quantité dans le lactosérum comparativement aux trois autres diètes étudiées par Pal et Ellis (2010).

L'étude de Pichon et al. (2008) s'est intéressé à une protéine spécifique contenu dans le lactosérum pour tenter d'élucider les effets bénéfiques de ce produit : la bêta-lactoglobuline. Cette protéine est reconnue pour sa très grande capacité de transport de plusieurs vitamines et acides gras dans les milieux acides tels que l'estomac et l'intestin. Elle pourrait aussi inhiber l'alpha-glucosidase, une enzyme ciblée dans les médicaments antidiabétiques (Mehraban et al. 2013). Pichon et al. (2008) ont eux aussi soumis leurs animaux à une diète riche en lipides, mais ils leur ont donné soit du lait écrémé, un concentré de lactosérum ou un concentré de lactosérum avec un ajout supplémentaire de bêta-lactoglobuline. Ils ont obtenu les mêmes résultats que les études précédentes au niveau du plus faible gain de poids et d'une plus faible résistance à l'insuline. Par contre le groupe avec un ajout supplémentaire en bêta-lactoglobuline a obtenu des bénéfices

supérieurs comparativement au groupe avec seulement un concentré de lactosérum.

Cette étude montre la nécessité d'obtenir davantage d'informations sur cette protéine présente dans le lactosérum.

3.3 Vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui existe sous deux formes dans notre alimentation : D₂ ou D₃. La forme D₂ est d'origine végétale et la forme D₃ est d'origine animale. Dans tous les produits laitiers, elle est présente sous la forme D₃. Il est important de savoir qu'il a été montré que la vitamine D₃ est celle qui fait augmenter le plus le niveau de 25-hydroxyvitamine-D sanguin (Nimitphong et al. 2013). Il est donc avantageux de consommer davantage de ce type de vitamine pour avoir le plus d'effets bénéfiques tels qu'une perte de poids plus importante, une diminution des chances de souffrir de maladies cardio-vasculaires et de diabète de type 2 (Zitterman et al. 2009).

Les producteurs laitiers canadiens ont l'obligation d'ajouter la vitamine D₃ à tous leurs produits puisque comme elle est liposoluble lorsque les matières grasses sont retirées du produit elle est retirée en même temps (Agence canadienne d'inspection des aliments, 2012). Même si la principale source de vitamine D provient des rayons du soleil, il est important d'en consommer, surtout en période hivernale puisque notre peau n'est pas autant exposée aux rayons du soleil que lors de la période estivale (Campbell et al, 1995). Campbell et al. (1995) ont suggéré un rôle de la vitamine D sur la variation du contrôle de la glycémie chez des sujets diabétiques de type 2 durant l'hiver, période

durant laquelle l'hypovitaminose D est beaucoup plus fréquente. Les revues systématiques et les méta-analyses des études longitudinales confirment un effet protecteur important de cette vitamine (Pittas et al, 2007; Gagnon et al. 2011; Mitri et al, 2011; Khan et al, 2012; Xuan et al, 2013). La revue de Mitri et al. (2011) a aussi analysé quelques études contrôlées et randomisées. Cette fois, la vitamine D aurait un effet seulement chez les personnes qui ont déjà un diabète de type 2. Aucune amélioration de la résistance à l'insuline n'a été observée chez les sujets sains. En réduisant la résistance à l'insuline, un meilleur contrôle glycémique s'avère possible et une sécrétion d'insuline plus importante a été observée chez des sujets sains ou diabétiques de type 2 ayant le plus haut taux de 25-hydroxyvitamine-D sanguin (Pittas et al, 2007).

Conscients que cette importante diminution de la prévalence du diabète de type 2 avec la vitamine D vient aussi du fait que les personnes qui ont un plus haut taux de 25-hydroxyvitamine-D sanguin ont probablement la meilleure nutrition. La bonne qualité de la nutrition pourrait certainement influencer le développement du diabète de type 2 (Pittas et al. 2007). Les huiles de poisson, les poissons gras, les produits laitiers et les œufs sont les aliments de la vie quotidienne avec la plus grande source de vitamine D et ils devraient être mangés plusieurs fois par semaine. Les personnes ayant un niveau de 25-hydroxyvitamine-D sanguin élevé se nourrissent vraisemblablement des aliments énumérés précédemment. Sans entrer dans une analyse exhaustive, une consommation élevée en gras polyinsaturés améliore le profil lipoprotéique et diminue ainsi les risques de développer une résistance à l'insuline (Rhee et al. 2011).

Grâce à son récepteur spécifique sur les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, la vitamine D pourrait aussi agir sur ces cellules en facilitant l'entrée du calcium et favoriser la sécrétion d'insuline. (Seshadri et al. 2010). Cette vitamine pourrait aussi favoriser le transport du glucose dans les tissus périphériques insulino-dépendant en stimulant l'expression des récepteurs à l'insuline présents sur ces mêmes tissus (Seshadri et al. 2010). Ainsi, une carence en vitamine D pourrait intervenir dans le développement de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2.

Plusieurs articles ont ajouté du calcium à l'intérieur à leurs produits laitiers en plus de la vitamine D. Ils pensaient ainsi pouvoir augmenter encore plus l'entrée de calcium à l'intérieur des cellules β du pancréas et donc obtenir des résultats encore plus significatifs pour ce qui est de la sécrétion d'insuline par exemple. L'étude de Mortensen et Charles (1996) a démontré que l'absorption d'un supplément de carbonate de calcium était plus importante lorsqu'elle était accompagnée d'un supplément de vitamine D. Certaines études ont utilisé des comprimés (Nazarian et al. 2013 ; Pittas et al. 2007) et d'autres ont choisi le yogourt (Neyestani et al. 2012 ; Nikooyeh et al. 2011) pour y ajouter des suppléments de vitamine D₃ et de calcium. Les quantités consommées quotidiennes étaient au minimum cinq fois supérieures aux recommandations de Santé Canada, mais toujours sans conséquence pour la santé des participants. L'étude de Pittas et al. (2007) a une diminution de la résistance à l'insuline et de la glycémie à jeun après trois ans chez des sujets avec un prédiabète. Elle était l'étude avec la plus faible consommation de vitamine D et calcium (700 UI cholécalciférol/jour et 500 mg de citrate de calcium/jour) sans être à l'intérieur dans le produit laitier. Les deux études qui

ont intégré le calcium et la vitamine D dans le yogourt (Neyestani et al. 2012 ; Nikooyeh et al. 2011) ont obtenu des résultats significatifs dans la réduction du poids, de la résistance périphérique à l'insuline et de certains facteurs inflammatoires en ayant une plus faible consommation (500 UI vitamine D₃ et 150 mg de calcium) que l'étude de Pittas et al. (2007). Encore une fois, certains éléments présents dans les produits laitiers semblent avoir un effet synergique en améliorant les bienfaits de ces deux éléments en particulier.

3.4 Calcium

Le calcium dépend de la vitamine D pour être absorbé par les intestins. Il est donc très difficile d'observer son effet sur la résistance à l'insuline sans prendre en considération la consommation de vitamine D. Villegas et al. (2009) ont suivi durant près de 7 ans la consommation de calcium de plus de 64 000 femmes de Shanghai. Ils ont observé une diminution significative du risque de développer un diabète de type deux pour les femmes avec la plus grande consommation de calcium soit plus de 600 mg/jour. À notre connaissance, une seule étude a évalué l'effet d'un supplément de calcium, sans supplément de vitamine D, sur la résistance à l'insuline (Sanchez et al. 1997). Les résultats de cette étude n'ont montré aucune amélioration de la résistance à l'insuline de ces personnes. Les études ayant analysé l'effet du calcium présent dans un produit laitier suggèrent, elles aussi, qu'il n'a aucun effet sur la résistance à l'insuline (Pittas et al. 2007). Toutefois, Lorenzen et al. (2007) ont observé une plus faible

concentration post-prandiale (-19 %) de la lipémie lorsque la consommation de calcium était dans les produits laitiers et non sous forme de supplément de calcium isolé. Seule l'étude épidémiologique de Ma et al. (2006) ont observé une corrélation entre la consommation de calcium et la sensibilité à l'insuline. Il faut cependant mentionner que cette étude s'est attardée à une population d'adultes sans diabète de type 2.

En considérant le gain de poids et une concentration élevée de lipides intracellulaires comme facteurs favorisant le développement de la résistance à l'insuline (Lazer 2005), les résultats provenant du calcium à des produits laitiers s'avèrent plus positifs. La revue de la littérature de Zemel (2005) stipule qu'une augmentation de la consommation de calcium favoriserait une augmentation des activités mitochondriales et une plus grande défécation de matières grasses. Ces effets du calcium permettent un plus faible gain de poids lors d'une diète riche en lipides (Papakonstantinou et al. 2003) et une apoptose, mort cellulaire, plus importante des adipocytes. Jacquemain et al. (2003) ont observé des poids inférieurs et un meilleur profil lipoprotéique pour les adultes avec une consommation quotidienne de calcium supérieure à 1000 mg/jour. Il importe de mentionner que la grande majorité des études sur le calcium avait comme objectif primaire la perte de poids. Les informations mentionnées ci-dessus ne prouvent pas hors de tout doute que le calcium limite la résistance à l'insuline.

3.5 Lactose

Le lactose compose 99,98 % des sucres des produits laitiers. Le lactose est un disaccharide composé d'une molécule de glucose et de galactose. Il a aussi un pouvoir sucrant plus faible comparé au saccharose, 0,25 versus 1 respectivement (Roudaut et Lefrancq 2005). Sur le plan de la glycémie, son faible pouvoir sucrant permet une plus faible libération d'insuline comparativement au glucose (Salminen et al. 1987). Goseki-Sone et al. (2007), de même que Liu et al. (2003), ont évalué différentes diètes données à des rats avec un apport supplémentaire en lactose. Le poids, la lipémie, la glycémie et l'insulinémie à jeun étaient plus faibles pour les groupes dont 10 % du poids de la diète était du lactose. Encore aujourd'hui, le rôle du lactose dans la résistance à l'insuline demeure peu investigué.

À notre connaissance, une seule étude (Ross SA et Dupré J, 1978) a évalué l'effet du galactose sur la sécrétion d'insuline et le contrôle de la glycémie. Cette étude a montré une plus faible augmentation de la glycémie lors de l'ingestion de 50 grammes de galactose comparativement à 50 grammes de glucose. Cette molécule pourrait être la cause de la faible augmentation de la glycémie lors de la consommation de lactose et ainsi elle pourrait aussi être bénéfique pour les personnes avec un début de résistance à l'insuline en diminuant la surcharge constante demandée aux cellules β du pancréas.

3.6 Produits laitiers fermentés et probiotiques

Le stress oxydatif est proposé depuis quelques années comme une cause possible de la résistance à l'insuline, d'hyperglycémie constante et de la nécrose des cellules bêta du pancréas (Wright et al 2006). Certains produits laitiers fermentés tels que le yogourt ou le dahi contenant plusieurs types de probiotiques ont alors été utilisés pour évaluer leurs effets dans le développement de la résistance à l'insuline et dans l'augmentation de l'expression de certains facteurs oxydatifs. Entre autres, la *Lactobacillus acidophilus* La5, la *Bifidobacterium lactis* Bb12 (Ejtahed et al 2012), la *Lactobacillus acidophilus* et la *Lactobacillus casei* (Yadav et al. 2006 et 2007 ; Asemi et al. 2012) sont tous des bactéries données aux participants ou aux animaux ayant les caractéristiques de développer un diabète de type 2.

Après une consommation moyenne d'une durée de 6 semaines de probiotiques, ces quatre études ont observé une diminution significative de la résistance à l'insuline dans les groupes ayant consommés les produits laitiers fermentés avec un apport en probiotiques. Les deux études de Yadav et al. (2007 et 2008) ont aussi obtenu une diminution significative de la lipémie chez leurs animaux nourris avec une diète riche en lipides et riche en fructose+probiotiques. Yadav et al. (2008) a aussi observé une diminution significative de plusieurs facteurs inflammatoires au niveau du pancréas. Les quelques études s'entendent sur les bénéfices au niveau de la résistance à l'insuline par des produits contenant des probiotiques par contre aucune d'entre-elles ne peut encore en expliquer les causes.

3.7 Objectifs et hypothèse de recherche

Même si les effets positifs des produits laitiers sur la résistance à l'insuline s'avèrent disponibles, les informations manquent encore quant à l'effet des sucres présents dans les produits laitiers sur cette résistance. Un apport en produits laitiers contenant leurs sucres originaux peut-il prévenir la résistance à l'insuline? Il est important de mentionner que le résidu laitier que nous utiliserons pour ce projet de maîtrise ne contient que très peu des éléments présents dans les sections précédentes. Nous n'avons conservé que les sucres et quelques vitamines et minéraux pour nous assurer que les résultats que nous obtiendrons ne seront causés que par l'effet de ces sucres. Le but de cette étude est d'évaluer l'effet d'un résidu laitier et de son sucre sur l'instauration de la résistance à l'insuline induite par une diète lipidique chez des rats sains Sprague-Dawley. Précisément après une diète de huit semaines et des gavages trois fois par semaine de résidus laitiers avec ou sans sucre, nous observerons l'effet de ces résidus sur l'infiltration de triglycérides hépatiques. De plus, l'effet des résidus laitiers sera aussi analysé lors des réponses glycémiques et insulinémiques suivant un test d'hyperglycémie administré par voie orale (TTGO).

À la lumière des données probantes, l'hypothèse de cette recherche propose qu'après huit semaines de diète, les animaux nourris avec une diète riche en lipides + résidus laitiers sans sucre montreront une résistance à l'insuline plus importante que le groupe d'animaux nourris avec la même diète riche en lipides et avec résidus laitiers contenant leurs sucres originaux. Par contre, nous croyons que ces deux groupes seront

tout de même plus résistants à l'insuline que les groupes nourris avec la diète faible en lipides.

IV. MÉTHODOLOGIE

4.1. Conception de l'étude

Toutes les procédures ont été approuvées par le comité de bons soins des animaux de l'Université du Québec à Trois-Rivières (portant le numéro 2012-C.L.18 émis le 29/05/2012). La composition exacte des résidus laitiers utilisés pour cette étude ne peut être divulguée puisqu'une entente de confidentialité nous lie à l'entreprise.

4.2. Animaux et protocole expérimental

Quatre-vingt rats mâles sains de la lignée Sprague-Dawley (Charles River, Saint-Constant, Qc, Can) âgés de sept semaines ont été maintenus dans un local avec une température constante de 21 °C, un cycle jour-nuit de 12 heures et avec accès à l'eau et à la nourriture standard de l'animalerie à volonté durant les deux semaines d'accoutumance. Il n'y avait jamais plus de deux animaux par cage dans le but de leur laisser amplement d'espace pour bouger. Après ces deux semaines, les animaux ont été anesthésiés quelques minutes, par inhalation d'isoflurane, pour couper le bout distal de la queue et ainsi faciliter les prises de sang hebdomadaires durant le protocole. Lors de cette courte anesthésie, un onguent ophtalmique a été appliqué sur les yeux pour empêcher leur assèchement.

Tableau 2 : Poids et glycémies des animaux de chaque groupe en début du protocole

Variables	Diète faible en lipides (N)		Diète riche en lipides (F)	
	Résidu laitier	Résidu laitier	Résidu laitier	Résidu laitier
	sans sucre	avec sucre	sans sucre	avec sucre
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	(n=20)
	(A)	(B)	(A)	(B)
Poids (g)	289 ± 9	290 ± 8,9	285 ± 8,4	280 ± 7,6
Glycémie (mmol/l)	7,9 ± 0,3	8 ± 0,2	7,3 ± 0,3	7,2 ± 0,3

Note : N= Diète faible en lipides; F= Diète riche en lipides; A= Résidu laitier sans sucre; B= Résidu laitier avec sucre

Les animaux ont ensuite été assignés aléatoirement dans 4 groupes différents (Figure 3). Premièrement, 40 animaux ont été nourris avec une diète contrôle (3.7 kcal/g dont 13,6 % des kilocalories sous forme de lipides, Harlan Teklad TD.120303) et les 40 autres animaux ont été nourris avec une diète lipidique (3.8 kcal/g dont 42,9 % des kilocalories sous forme de lipides, Harlan Teklad TD.06092). Ces deux groupes ont été divisés en deux selon la composition du gavage qu'ils recevaient. Vingt animaux de chaque groupe étaient gavés avec un résidu laitier contenant ses sucres originaux tandis que les 20 autres animaux de chaque groupe étaient gavés avec le résidu laitier dont les sucres avaient préalablement été retirés par Agropur. Les animaux avaient toujours accès à l'eau et à leur nourriture *ad libitum*. Chacun recevait trois gavages du produit d'origine laitière par semaine d'un volume de 4 ml.

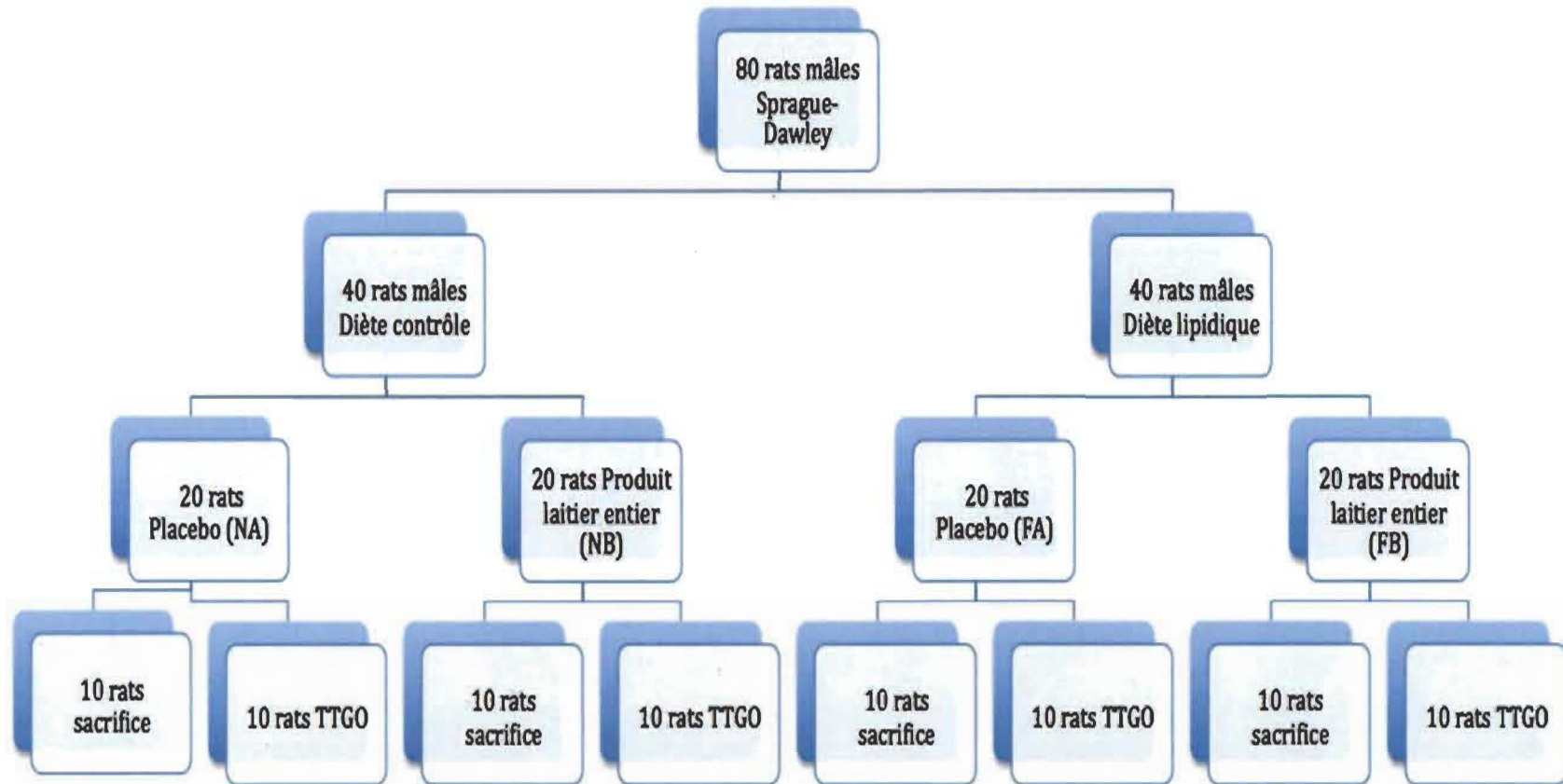


Figure 3 : Organigramme du protocole selon les types de diète, les gavages et des manipulations. Abréviation : N : Diète faible en lipides, F : Diète riche en lipides, A : Résidu laitier sans sucre, B : Résidu laitier avec sucre. (TTGO : Test de tolérance au glucose oral)

Durant les 8 semaines du protocole, la nourriture consommée, le poids des animaux et leur glycémie ont été mesurés une fois par semaine. À l'aide d'une aiguille, le bout de la queue était piqué pour recueillir du sang. La glycémie était prise par le glucomètre One Touch Ultra 2 (Lifescan, Canada).

À la fin du protocole de huit semaines, 10 animaux par groupe ont subi un test de tolérance au glucose oral (TTGO, section 4,3) avant d'être sacrifiés. Tous les animaux ont été anesthésiés par inhalation d'isoflurane. Le sang, le foie, certains tissus adipeux (viscéral mésentérique, sous-cutané et rétropéritonéal), le soléaire, le gastrocnémien, le cerveau et le cœur ont été prélevés sur chaque animal. Tous les animaux ont été sacrifiés sous anesthésie par décapitation. Les tissus ont été entreposés dans des tubes contenant de l'isopentane dans un congélateur à -80 °C. Le sang a été centrifugé à 2500 RPM pendant 15 minutes. Le plasma a été recueilli et placé à -80 °C pour les différentes analyses.

4.3 Test de tolérance au glucose oral

La façon la plus simple, la moins coûteuse et la moins invasive pour connaître l'utilisation de l'insuline chez un sujet ou un animal est le test de tolérance au glucose oral (Choukem et Gautier, 2008). Après un jeûne de 16 heures, les 40 animaux ont été gavés avec une solution de dextrose à 50 %, correspondant à 2 g/kg de poids corporel. Les animaux ont été pesés le matin même pour connaître la quantité exacte de solution à

donner. Pour la première prise de sang, les animaux ont été anesthésiés légèrement et maintenus sous contention à l'aide d'une structure en bois créée et prêtée par le Collège Laflèche. Au temps 0, la prise de sang a été prélevée au niveau de la jugulaire. Par la suite, une solution de dextrose leur a été donnée par gavage gastrique. À trois autres reprises aux temps 30, 60 et 120 minutes, ils ont été anesthésiés et attachés solidement pour éviter tout mouvement lors des prélèvements. Après la dernière prise de sang, les animaux étaient soumis aux mêmes manipulations que les animaux sacrifiés sans subir de test de tolérance au glucose oral. Les échantillons sanguins ont été centrifugés à une température de 4 °C et à une vitesse de 2500 RPM durant 15 minutes pour séparer le plasma des éléments cellulaires. Le plasma a été recueilli et entreposé à -80 °C pour les différentes analyses.

4.4 Analyse des échantillons

La concentration des échantillons de glucose a été déterminée à l'aide de l'essai Glucose Hexokinase Liquid Stable Reagent (Fisher Diagnostics, Middletown, USA); les concentrations d'insuline, par essais radio immunologiques (Millipore, St-Charles, USA); et les triglycérides hépatiques, par le Free Glycerol Reagent kit (Sigma, St-Louis, USA). La valeur de l'Homeostasis Model of Assessment- Insulin Resistance (HOMA-IR; Steil et al, 1994) s'avère un indice de la résistance à l'insuline d'un sujet ou

d'un animal. Le calcul utilisé a été le suivant :

$$HOMA - IR = \frac{\text{insulinémie à jeun (uU/ml)} \times \text{Glycémie à jeun (mmol/l)}}{22,5}$$

4.5 Aire sous la courbe (AUC)

Pour une valeur précise de la quantité d'insuline nécessaire pour gérer une même demande en glucose, nous avons calculé l'aire sous la courbe totale (tAUC) de la glycémie et de l'insulinémie lors du test de tolérance au glucose. Nous avons utilisé la méthode trapézoïdale (Tai, 1994) :

$$tAUC = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \times (T_2 - T_1), \text{ où } C_1 \text{ et } C_2 \text{ représentent les concentrations d'insuline ou de}$$

glucose aux temps 1 et 2.

L'AUC a aussi été évaluée sous sa forme réactive (rAUC) (Wolever et Jenkins, 1986) et basale (bAUC). Cette valeur correspond à l'augmentation de la concentration étudiée sans tenir compte de la valeur de base de celle-ci. La méthode trapézoïdale a encore une fois été utilisée, mais nous avons soustrait l'AUC de base, c'est-à-dire la valeur au temps 0. L'AUC de base correspond à la concentration obtenue au temps 0 qui est multipliée par la durée du TTGO. Pour notre TTGO de 120 minutes, le calcul est le suivant: $rAUC = tAUC - (120 \times \text{valeur de la concentration de base})$.

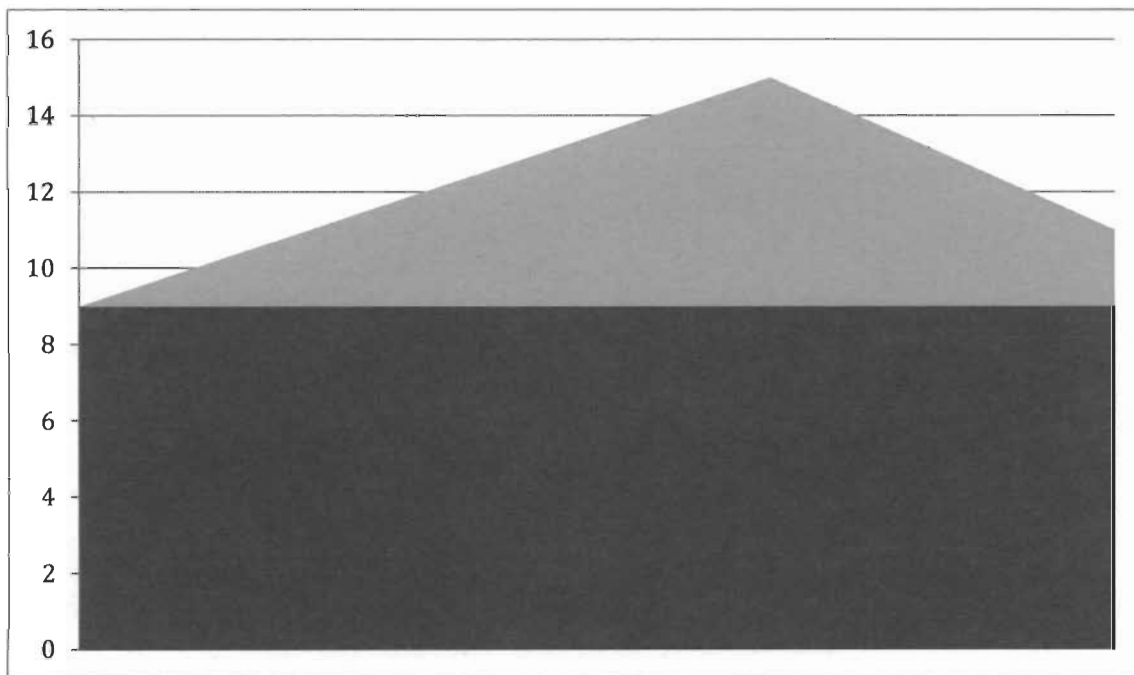


Figure 4 : Présentation des calculs des différentes aires sous la courbe

 : rAUC

 : bAUC

La somme des deux aires équivaut à l'aire sous la courbe totale ($rAUC + bAuc = tAUC$).

4.6 Analyses statistiques

Toutes les valeurs sont présentées en moyenne \pm erreur standard de la moyenne (SEM). L'ensemble des données a été traité avec le logiciel IBM SPSS Statistics 20 (IBM, United-States). L'analyse de variance (ANOVA) à un facteur a été utilisée pour identifier la différence entre les groupes pour les valeurs de glycémie et d'insulinémie à

jeun, pour le gain de poids et pour les triglycérides hépatiques. Pour les TTGO, toutes les concentrations d'insuline et de glucose ont été soumises à des analyses de variances à mesure répétées, car quatre prises du sang ont été faites pour chaque animal lors de ce test. Lorsque l'égalité des variances des erreurs a été retenue, nous avons utilisé le test non paramétrique de Kruskal Wallis. Le seuil de significativité a été fixé à $P < 0,05$. Tant pour l'ANOVA que pour l'ANOVA à mesures répétées, lorsqu'une différence significative était présente, le test de Bonferroni était utilisé.

V. RÉSULTATS

5.1 Données descriptives

À la suite des huit semaines de diète et de gavages, au Tableau 3 et à la Figure 5, le gain de poids (g) des animaux par groupe était de 353 ± 9 ; 345 ± 15 ; 335 ± 13 et 334 ± 10 grammes pour les groupes NA, NB, FA et FB respectivement. Au Tableau 3, suivant le même ordre, la moyenne de nourriture consommée en grammes par semaine (kcal/semaine) était de 145 ± 9 ; 146 ± 8 ; 156 ± 4 et 151 ± 8 , la glycémie à jeun (mmol/l) était de $8,6 \pm 0,7$, $7,7 \pm 0,5$, $8,2 \pm 0,7$, $8,0 \pm 0,5$ et l'insulinémie à jeun (pmol/l) de 147 ± 8 ; 139 ± 7 ; 160 ± 6 ; 152 ± 8 . Les valeurs d'HOMA-IR étaient respectivement de $8,9 \pm 0,6$; $9,2 \pm 0,7$; $9,8 \pm 0,7$ et $9,1 \pm 0,8$ et celles des triglycérides hépatiques (Figure 7), de $35,04 \pm 3,72$; $57,46 \pm 9,09$; $44,84 \pm 5,57$ et $58,39 \pm 5,74$ mg/g de foie pour chacun des quatre groupes. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour chaque valeur mentionnée précédemment (Voir tableau 3).

Tableau 3 : Données descriptives de chaque groupe d'animaux à la fin du protocole de huit semaines.

Variables	Diète faible en lipides (N)		Diète riche en lipides (F)	
	Résidu laitier sans sucre	Résidu laitier avec sucre	Résidu laitier sans sucre	Résidu laitier avec sucre
	(A)	(B)	(A)	(B)
Gain de poids (g)	352,9 ± 9	345 ± 15	335 ± 13	334 ± 10
Nourriture consommée (kcal/semaine)	145 ± 9	146 ± 8	156 ± 4	151 ± 8
Glycémie à jeun (mmol/l)	8,6 ± 0,7	7,7 ± 0,5	8,2 ± 0,7	8,0 ± 0,5
Insulinémie à jeun (pmol/l)	147 ± 8	139 ± 7	160 ± 6	152 ± 8
HOMA-IR	8,9 ± 0,6	9,2 ± 0,7	9,8 ± 0,7	9,1 ± 0,8
Triglycérides hépatiques (mg/g de foie)	35,04 ± 3,72	57,46 ± 9,09	44,84 ± 5,57	58,39 ± 5,74

Note : N= diète faible en lipides; F= Diète riche en lipides; A= Résidu laitier sans sucre; B= Résidu laitier avec sucre (Moyenne± SEM)

5.2 Test de tolérance au glucose oral

L'ANOVA à mesures répétées ne révèle aucune différence significative entre les groupes pour les concentrations de glucose et d'insuline (Figure 8) dans le sang lors du TTGO. Les aires sous la courbe totale (Figure 9), calculée selon la méthode trapézoïdale, n'indiquent aucune différence significative entre les groupes, que ce soit pour les valeurs de glycémie ou d'insulinémie. Les aires sous la courbe réactive (Figure 10) ne présentent aucune différence significative entre les groupes.

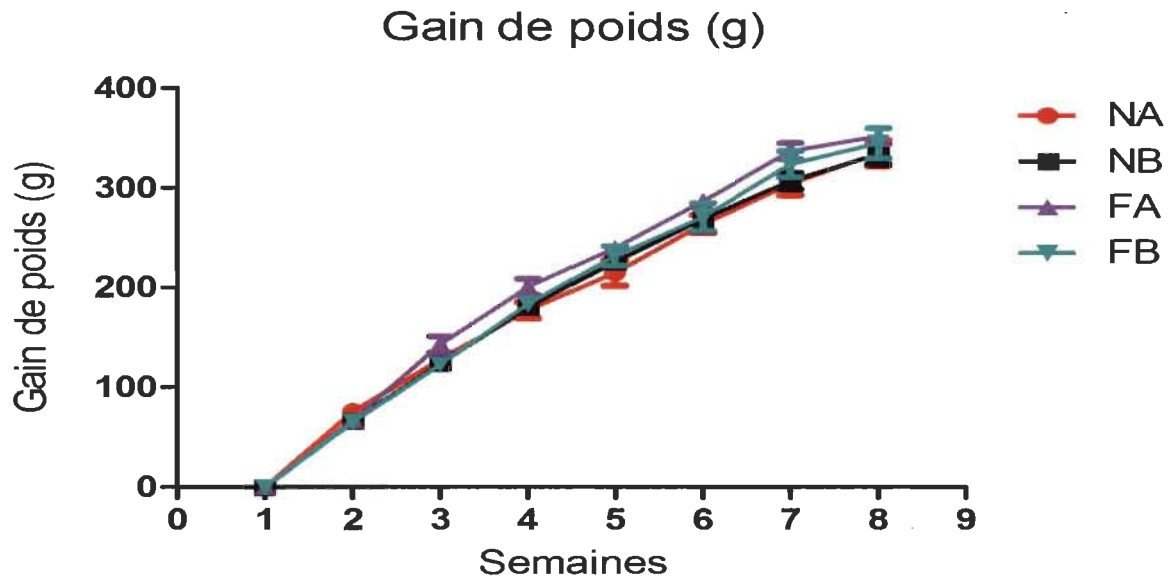


Figure 5 : Gain de poids lors du protocole (g) (Moyenne \pm SEM)

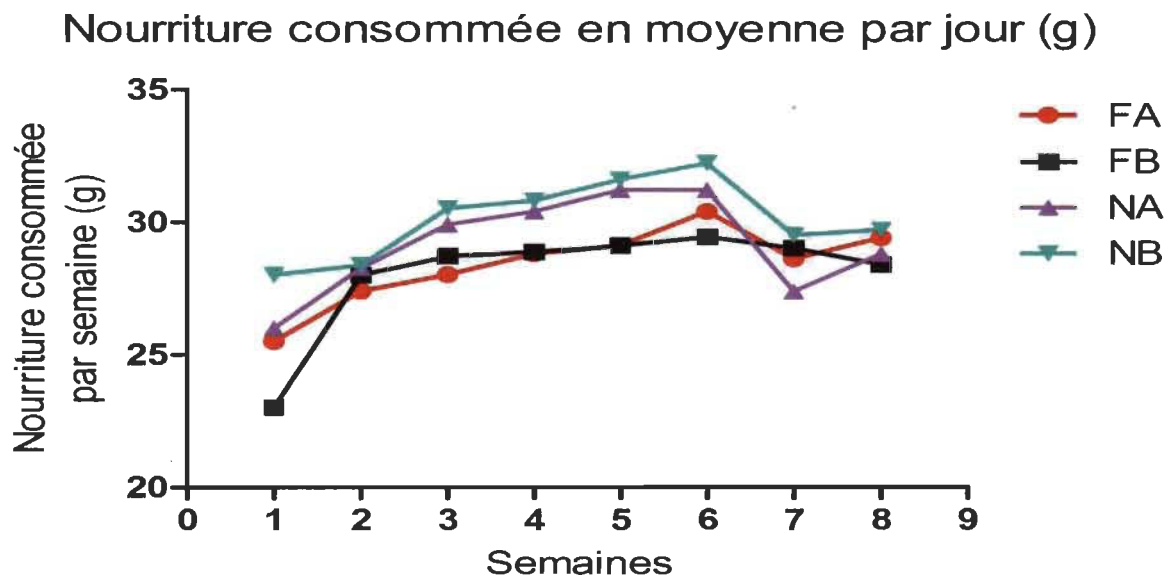


Figure 6 : Nourriture consommée lors du protocole (g) (Moyenne \pm SEM)

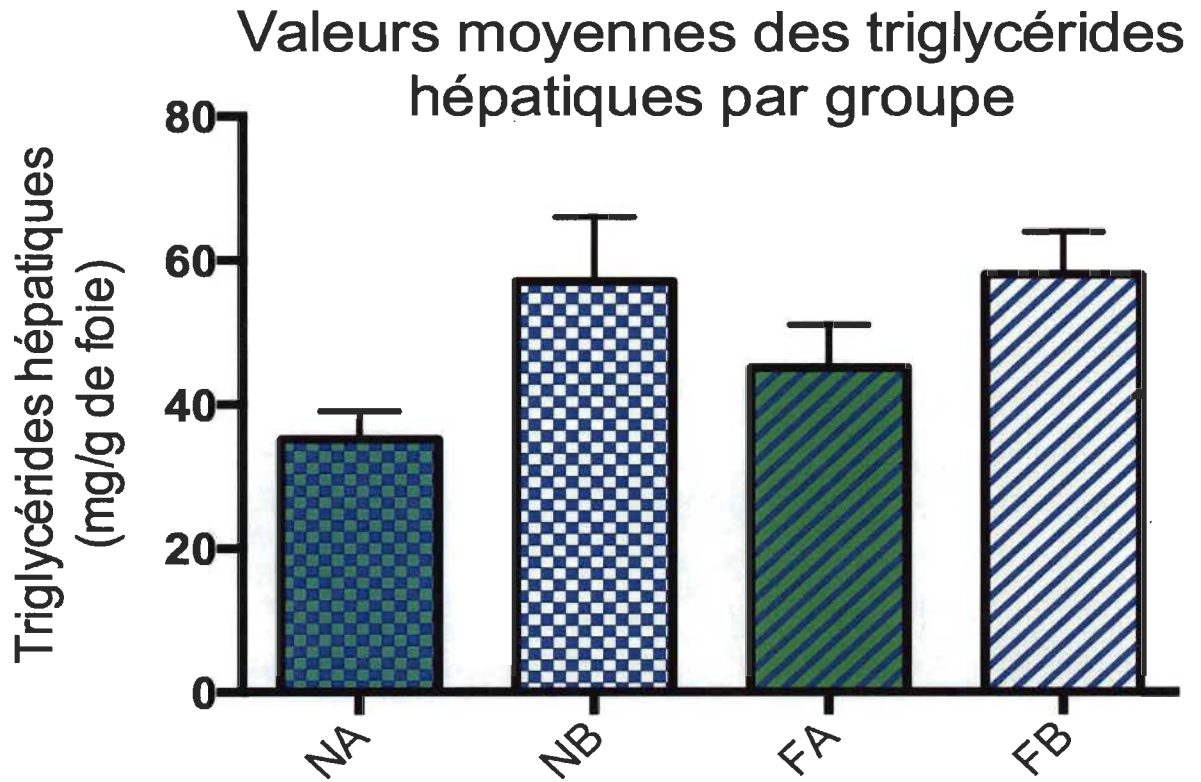


Figure 7 : Valeurs moyennes des triglycérides hépatiques pour chaque groupe (mg/g de foie)

(Moyenne \pm SEM).

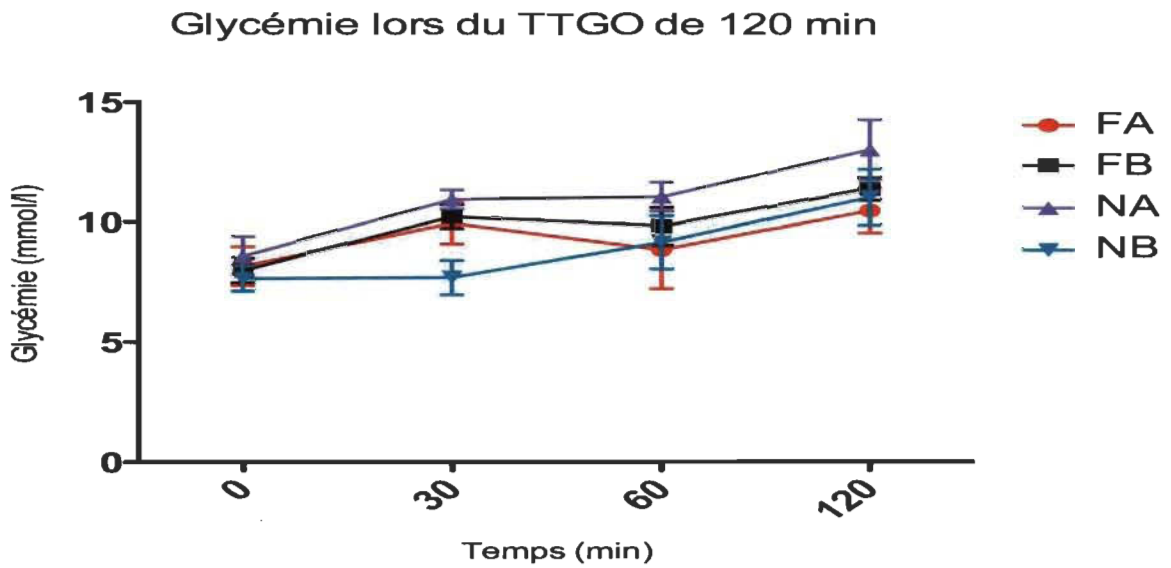
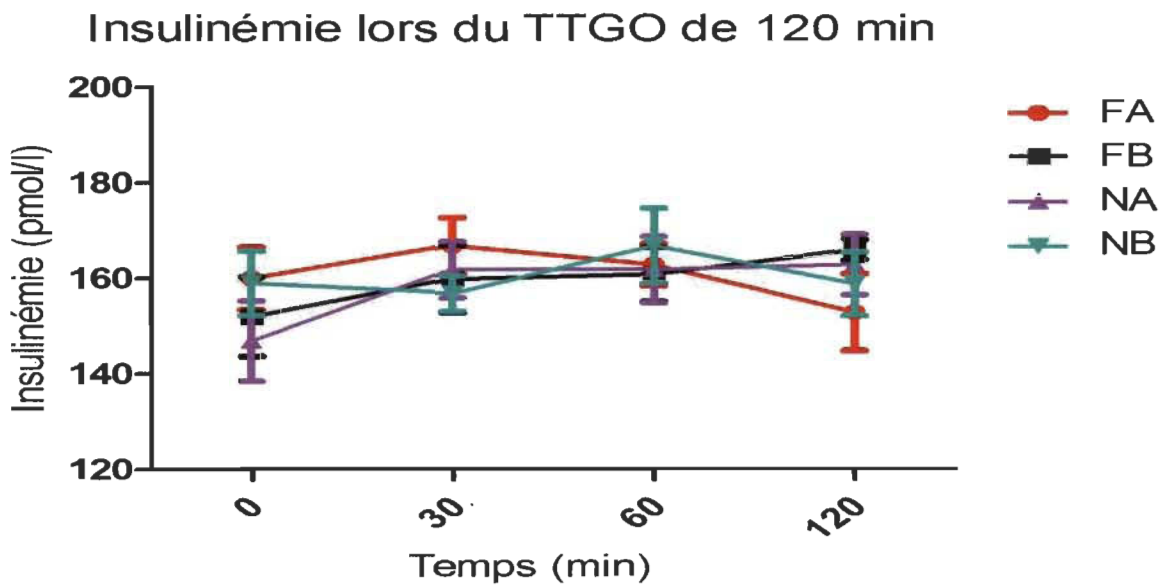
A**B**

Figure 8 : Glycémie (A) et insulinémie (B) obtenues lors du test de tolérance au glucose oral de 120 minutes (Moyenne \pm SEM).

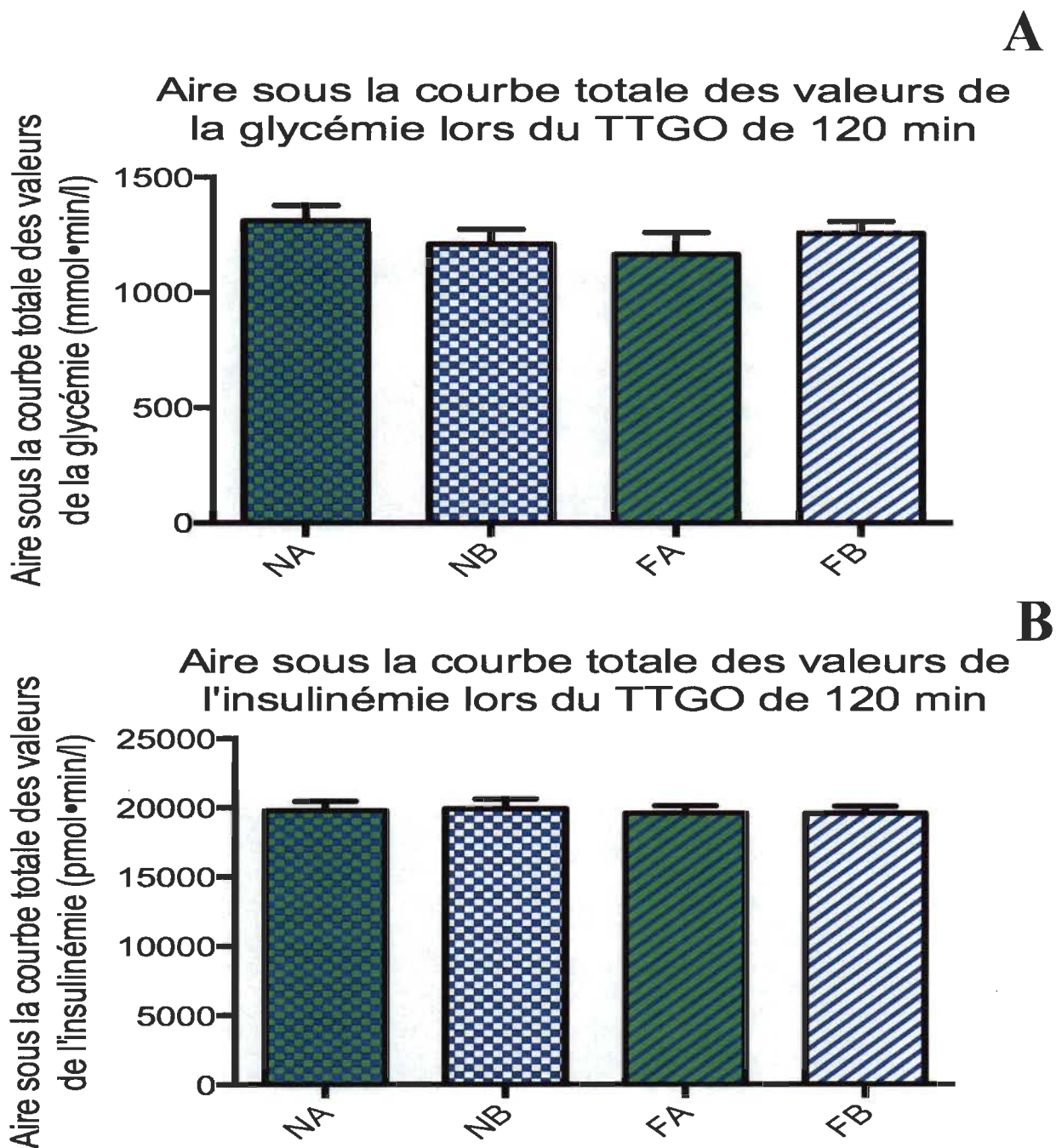


Figure 9 : Aire sous la courbe totale de la glycémie (A) et de l'insulinémie (B) lors du test de tolérance au glucose oral de 120 minutes (Moyenne \pm SEM).

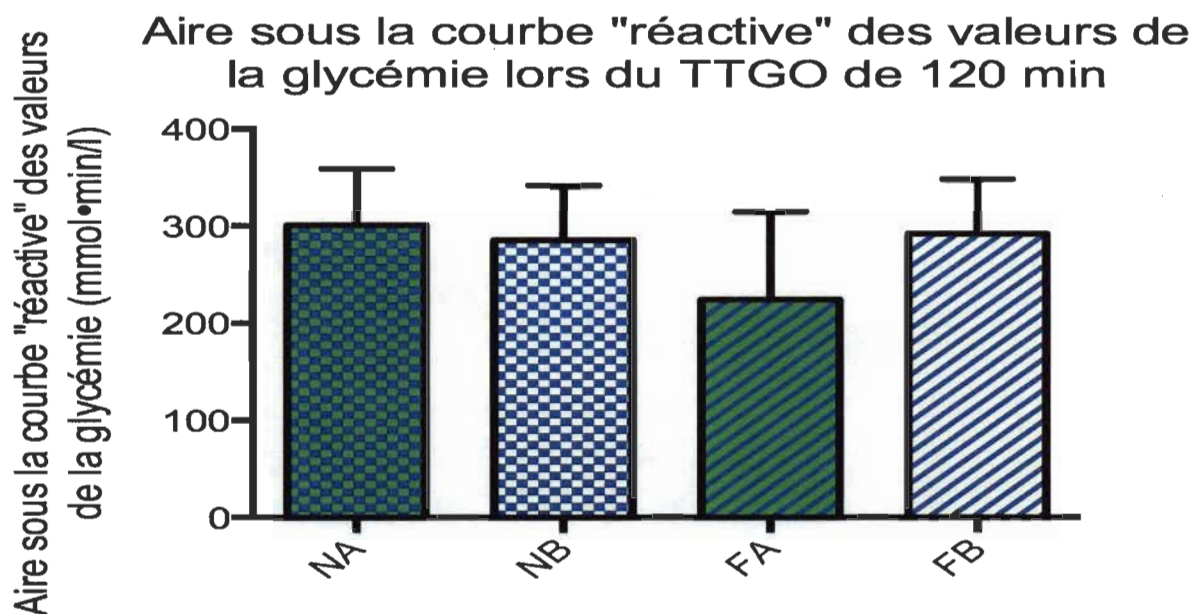
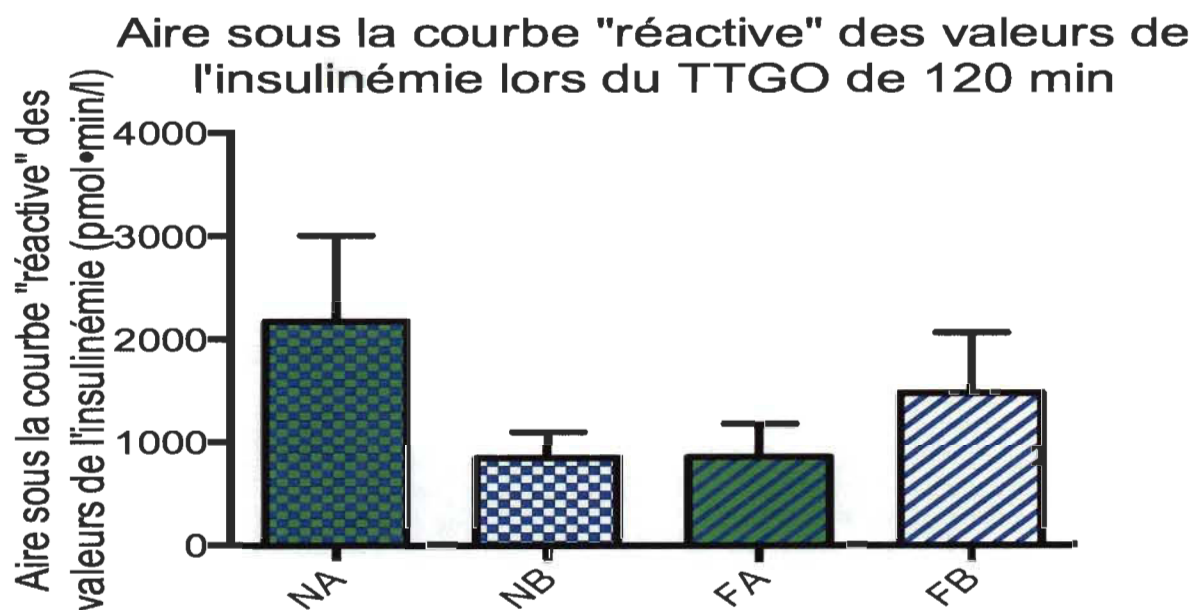
A**B**

Figure 10 : Aire sous la courbe réactive de la glycémie (A) et de l'insulinémie (B) lors du test de tolérance au glucose oral de 120 minutes (Moyenne \pm SEM).

VI. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de caractériser les propriétés d'un résidu laitier avec ou sans sucre sur le développement de la résistance à l'insuline induite par une diète riche en lipides chez des rats sains. Après huit semaines de diète, un TTGO a été utilisé pour quantifier la réponse glycémique et insulinémique à une surcharge de glucose. L'infiltration totale de triglycérides hépatiques a aussi été mesurée pour observer le niveau de la stéatose hépatique.

Pour les valeurs de glycémie à jeun, nous n'avons observé aucune différence significative entre les groupes (NA : $8,6 \pm 0,7$; NB : $7,7 \pm 0,5$; FA : $8,2 \pm 0,7$; FB : $8,0 \pm 0,5$). Aucune étude n'a utilisé le même résidu laitier que la nôtre, alors il devient difficile de s'y référer pour comparer l'effet des diètes faibles et riches en lipides. Pour nous assurer d'avoir fait un protocole d'une durée suffisante pour voir la diète riche en lipides pour avoir l'effet escompté sur l'organisme, nous nous sommes basés sur l'article de Gauthier et al. (2006) qui a déterminé la durée minimum pour qu'une diète riche en lipides puisse avoir des effets sur la glycémie à jeun, les lipémies et l'infiltration de triglycérides hépatiques. Ces chercheurs ont conclu que dès les premières semaines (deux à quatre semaines) d'un protocole utilisant une diète composée à 42 % de lipides, provenant majoritairement du lard, la stéatose hépatique se développe. De plus, la glycémie à jeun et la lipémie sont plus élevées que les valeurs normales. La glycémie normale chez un rat est entre 7 et 9 mmol/l dûe à leur métabolisme de base plus actif. Buettner et al. (2007) ont recensé l'effet des différents

types de lipides présents dans la diète et leur effet sur la glycémie à jeun. Ils ont calculé des modifications entre -5 % et 25 %. De plus, les études qu'ils ont choisies avaient un protocole d'une durée plus courte que la nôtre (entre deux et sept semaines). Il est alors possible d'imaginer que les augmentations de la glycémie à jeun auraient été encore plus importantes si leur protocole avait été aussi long que le nôtre. En comparant l'augmentation de la glycémie à jeun de nos groupes ayant reçu une diète riche en lipides avec nos groupes ayant reçu une diète faible en lipides, nous obtenons une diminution de 5 % pour le groupe avec résidus laitiers sans sucre (A) et une faible augmentation de 4 % pour le groupe avec résidus laitiers avec sucre (B). En nous basant sur Gauthier et al. (2006) et Buettner et al. (2007), nous pouvons conclure qu'en huit semaines, notre résidu laitier semble avoir protégé l'organisme des effets négatifs d'une diète riche en lipides sur la glycémie à jeun.

Si nous nous concentrons sur l'insulinémie à jeun, nous remarquons encore une fois qu'il n'y a aucune différence entre les groupes. Cependant, en regardant l'effet d'une diète lipidique chez des rats Sprague-Dawley (Öner-İ yidoğ an et al. 2013, Kim et al. 2010, Li et al. 2011, Li et al. 2013, Stark et al. 2000, Huang et al. 2004, Delgado 2008), nous constatons que l'insulinémie à jeun des groupes avec une diète riche en lipides est supérieure (diète faible en lipides : 140 pmol/l, diète riche en lipides : 214 pmol/l) à nos valeurs (entre 139 et 160 pmol/l pour les quatre groupes). Cette différence est principalement expliquée par les gavages que nous avons donnés à nos animaux, que ce soit pour les résidus laitiers avec sucre (FB : 160 pmol/l \pm 6) ou sans sucre (FA : 152 pmol/l \pm 8). Nos animaux avaient besoin de moins d'insuline pour

maintenir leur glycémie à des valeurs normales comparativement aux animaux de la littérature. Buettner et al. (2007) ont calculé des variations de l'insulinémie à jeun entre -50 % et +510 %. La moyenne de l'augmentation de leurs études est de plus de 80 % tandis que l'augmentation entre les groupes avec une diète faible en lipides et riche en lipides est de 9 % pour FA et pour FB de notre étude. L'apport en résidus laitiers pourrait expliquer les faibles valeurs d'insulinémie rapportées dans cette étude pour maintenir dans les valeurs normales les glycémies, repoussant par le fait même la résistance à l'insuline induite par notre diète riche en lipides.

Avec les valeurs de glycémie et d'insulinémie à jeun, il est possible de calculer l'HOMA-IR, c'est-à-dire l'indice de la résistance à l'insuline périphérique. Il est bien connu que la résistance à l'insuline est un facteur prédisposant au syndrome métabolique, au diabète de type 2 et à la survenue de problèmes cardiaques (Reaven, 1988; Haffner et Miettinen, 1997). Les valeurs d'HOMA-IR de nos quatre groupes sont très similaires (NA : $8,9 \pm 0,6$; NB : $9,2 \pm 0,7$; FA : $9,8 \pm 0,7$; FB : $9,1 \pm 0,8$) et aucune différence significative n'a été observée entre celles-ci. Ces valeurs, que ce soit pour les groupes avec diète faible ou riche en lipides, correspondent aux valeurs des groupes avec une diète normale de la littérature (Öner-İ yidoğ an et al. 2013, Kim et al. 2010, Li et al. 2011, Li et al. 2013, Stark et al. 2000, Delgado 2008) mais 20 % à 30 % plus faibles que les valeurs rapportées pour les diètes riches en lipides (diète faible en lipides : 8, diète riche en lipides : 12). Avec les valeurs d'HOMA-IR, nous pouvons spéculer que les résidus laitiers avec et sans sucre ralentissent le développement de la résistance à l'insuline induit par une diète lipides. En éloignant le moment de la

survenue de la résistance à l'insuline, nos animaux ont aussi éloigné le moment où ils développeront une stéatose hépatique.

La stéatose hépatique se caractérise par une augmentation de l'infiltration hépatique de triglycérides. La stéatose hépatique non alcoolique est corrélée avec la résistance à l'insuline et l'obésité (Utzschneider et Kahn, 2006). Il est suggéré que la résistance à l'insuline entraîne une stéatose hépatique (Krawczyk et al. 2010). Cinquante à soixante-quinze pourcent des personnes avec le diabète de type 2 montrent aussi une stéatose hépatique (Utzschneider et Kahn, 2006). Dans cette condition, une diminution de la captation du glucose de 45 % à 50 % a été observée, que ce soit au niveau hépatique ou adipeux (Bugienesi et al. 2005). La résistance à l'insuline est le facteur de risque le plus important de la stéatose hépatique. Elle fait augmenter l'infiltration d'acides gras libres dans le foie, et l'hyperinsulinémie constante stimule les enzymes stimulant la lipogenèse hépatique (Petta et al. 2009). La concentration des triglycérides hépatiques a été mesurée. Les animaux de ce projet n'ont montré aucune résistance à l'insuline. De plus, les valeurs de triglycérides hépatiques mesurées (NA : 35,04 mg/g de foie, NB : 57,46 mg/g de foie, FA : 44,84 mg/g de foie, FB : 58,39 mg/g de foie) sont bien en deçà des valeurs retrouvées dans la littérature (diète faible en lipides ~ 39 mg/g de foie, diète riche en lipides ~ 98 mg/g de foie) (Yin et al. 2012 ; Ahmed et al. 2009 ; Senanayake et al. 2012 ; Flamment et al. 2012). Sans aucune différence significative entre les groupes, les concentrations de triglycérides hépatiques demeurent nettement plus basses que celles rapportées par Yin et al. (2012), Ahmed et al. (2009), Senanayake et al. (2012) et Flamment et al. (2012). Les résidus laitiers semblent avoir ralenti

l'infiltration de triglycérides hépatiques, induites par la diète riche en lipides de plus de 50 % comparativement aux études de Yin et al. (2012), d'Ahmed et al. (2009), de Senanayake et al. (2012) et de Flamment et al. (2012). À ce stade, nous pouvons émettre l'hypothèse que sans hyperglycémie et sous une diète riche en lipides, l'infiltration des triglycérides hépatiques a été plus faible de même que la lipogenèse. Comme il n'y a pas de différence significative entre les groupes sous une diète riche en lipides avec et sans sucre, plusieurs composantes des résidus laitiers devront être investiguées.

La réponse lors du TTGO explore l'effet d'une surcharge de glucose sur les valeurs de glycémies et d'insulinémies. Dans un premier temps, aucune différence significative n'a été observée pour les AUC totales des glycémies et des insulinémies. Comme les courbes de la glycémie et de l'insulinémie du TTGO de 120 minutes sont très semblables, nous nous attendions à avoir des valeurs d'aire sous la courbe totale équivalentes entre les groupes. Tel qu'expliqué dans la méthodologie, à partir de l'AUC totale, nous avons scindé la valeur obtenue en AUC de base, c'est-à-dire la valeur de l'aire sous la glycémie et l'insulinémie au temps 0. Afin de mieux isoler l'effet de la surcharge de glucose, la valeur de l'AUC réactive a été calculée, c'est-à-dire la valeur de l'aire sous la courbe au-dessus des courbes de glycémies et d'insulinémies au temps 0. En répartissant l'aire sous la courbe telle que décrite ci-haut, aucune différence significative n'a été observée pour les valeurs de glycémies et d'insulinémies des AUC de base et réactive.

Il s'avère difficile de comparer directement nos résultats d'aire sous la courbe aux autres études puisque très peu d'entre elles ont utilisé cette valeur physiologique. Nous

avons recensé 20 articles ayant rapporté avoir fait un TTGO (Annexe A) et nous avons fait la moyenne de la durée du test, de la composition de la solution sucrée, de la quantité donnée en gavage et de la durée du jeûne. En faisant la moyenne des études recensées, notre équipe a privilégié un TTGO de 120 minutes avec un gavage d'une quantité de 2g/kg de poids corporel à l'aide d'une solution de gavage composée à 50 % de dextrose de même qu'un jeûne de 16 heures. De plus, de toutes ces spécificités, les études avec lesquelles nous pouvons comparer nos résultats devaient avoir utilisé des rats mâles Sprague-Dawley âgés d'environ huit semaines pour éviter tout écart de résultats dû à la lignée de rats ou à leur âge (Berdanier, 1971; Ma, 1995; Faraday, 2002).

Une seule autre étude ayant utilisé exactement la même méthodologie pour le TTGO a été trouvée (Benade, 2006). L'étude de Benade (2006) a utilisé des rats Sprague-Dawley pour effectuer son TTGO. Comme notre étude, le chercheur a donné en gavage, correspondant à 2g/kg de poids corporel, une solution composée à 50 % de glucose. Les différences majeures avec notre étude sont la durée de son protocole, qui n'était que de trois semaines comparativement à notre protocole de huit semaines, et l'utilisation d'une diète riche en fructose plutôt que riche en lipides, comme la nôtre. Une étude de Messier et al. (2006) a comparé l'effet d'une diète riche en lipides et une diète riche en fructose. Ils en sont venus à la conclusion que la diète riche en lipides menait à une résistance à l'insuline plus importante qu'une diète riche en fructose.

Après trois semaines de diète normale (faible en lipide) ou d'une diète riche en fructose, Benade (2006) a obtenu une aire sous la courbe totale, pour la glycémie, de $858,5 \pm 28,2$ mmol*min/l pour le groupe faible en lipides et de $1095,5 \pm 32,5$

mmol*min/l pour le groupe avec une diète riche en fructose. Après seulement trois semaines de diète, Benade (2006) a obtenu des résultats d'aire sous la courbe totale qui s'approchent grandement de nos valeurs pour nos quatre groupes (~1250 mmol*min/l). Nos résultats sont seulement de 14 % plus élevés que ceux de Benade (2006). Il faut considérer qu'une diète riche en fructose entraîne des valeurs plus faibles qu'une diète riche en lipides lors d'un test de tolérance au glucose (Messier et al. 2006). Les résultats plus faibles obtenus avec la diète faible en lipides peuvent être expliqués par le fait que le protocole n'a été que d'une durée de trois semaines. L'aire sous la courbe réactive de la glycémie pour les groupes de Benade (2006) sont respectivement de 232,5 mmol*min/l et 140 mmol*min/l pour le groupe faible en lipides et le groupe riche en fructose. Cette fois, c'est le groupe faible en lipides qui s'approche le plus de nos valeurs. Ces résultats peuvent toutefois être expliqués par une glycémie de base (au temps 0) plus élevée pour le groupe riche en fructose, expliquant une élévation de la glycémie plus faible lors de la surcharge en glucose. Cette étude n'a pas mesuré l'insulinémie lors du TTGO. Il est donc impossible de comparer nos valeurs à cette étude. En conclusion, comparativement à des valeurs d'aire sous la courbe totale et réactive provenant d'une diète riche en fructose consommée durant une période de temps considérablement plus courte, l'ajout de résidus laitiers à nos deux types de diète a permis d'atténuer la résistance à l'insuline qui aurait dû être plus importante pour un protocole de huit semaines.

VII. CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de caractériser chez des rats sains l'effet du sucre présent dans un résidu laitier sur la résistance à l'insuline induite par une diète riche en lipides. Les résidus laitiers ont été précisément donnés par gavage trois fois par semaine durant huit semaines. Les valeurs de glycémie et d'insulinémie ont été mesurées lors d'un test de tolérance au glucose oral et le foie a été retiré pour en mesurer les triglycérides hépatiques.

Nos rats Sprague-Dawley, nourris avec une diète riche en lipides, ont obtenu des valeurs similaires aux animaux nourris avec une diète faible en lipides. Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les deux types de diètes ni entre les deux types de gavage. Ces résultats montrent que le résidu laitier entier semble induire un effet protecteur sur la résistance à l'insuline.

Plusieurs des protéines hépatiques de la signalisation de l'insuline doivent être mesurées pour expliquer les résultats que nous avons obtenus. Des études futures pourront identifier, parmi les composantes des produits laitiers, la substance responsable de l'effet protecteur de la résistance à l'insuline. Le lactosérum et la vitamine D ont déjà été largement investigués avec des résultats positifs sur la résistance à l'insuline (Pittas et al. 2007 ; Jakubowicz et al. 2013); cependant, les produits laitiers évalués dans cette étude n'en contenaient pas. Nous avons démontré que d'autres éléments présents dans les produits laitiers semblent aussi offrir un effet protecteur.

À court terme, il serait très important de former un groupe d'animaux nourris avec une diète faible en lipides et un autre avec une diète riche en lipides gavés avec de l'eau seulement. Dans notre étude, nous étions persuadés obtenir des différences plus importantes causées par les sucres présents dans les résidus laitiers. De ce fait, nous n'avons pas créé de groupe sans résidu laitier pour comparer nos résultats avec un groupe « contrôle ». À moyen terme, il serait intéressant de tenter de trouver la composante exacte de ce produit laitier ayant apporté les effets bénéfiques expliqués dans notre étude.

RÉFÉRENCES

Agence canadienne d'inspection des aliments (2012). Manuel d'inspection des produits laitiers. À partir du site : <http://www.inspection.gc.ca>. Site consulté le 3 mars 2013.

Ahmed U, Redgrave TG et Oates PS (2009). Effect of dietary fat to produce non-alcoholic fatty liver in the rat. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24: 1463–1471..

Alvarez-Leon EE, Roman-Vinas B et Serra-Majem L (2006). Dairy products and health: a review of the epidemiological evidence. *British Journal of Nutrition* 96: S94–S99.

Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Rad MN, Foroushani AR, Khorammian H et Esmailzadeh A (2013). Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 67: 71–74

Association Canadienne du Diabète (2013). Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Canadien Journal of Diabetes* 37.

Belobrajdic DP, McIntosh GH, Owens JA (2004). A high-whey-protein diet reduces body weight gain and alters insulin sensitivity relative to red meat in wistar rats. *Journal of Nutrition* 134: 1454-1458.

Benade VS (2006). Effect of Subfractions of *Trigonella foenumgraecum* (Linn) on fructose induced insulin resistance in rats. *Thèse de maîtrise inédite*, Rajiv Gandhi University, Inde.

Berdanier CD, Szepesi B, Moser P et Diachenko S (1971). Insulin and Enzyme Responses in Three Strains of Rats. *Experimental Biology and medicine* 137: 668-673.

Boden G et Shulman GI (2002). Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation* 32: 14–23.

Boden G (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46: 3–10.

Buettner R, Schölmerich J et Bollheimer LC (2007). High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity* 15: 798- 808.

Bugianesi E, Gastaldelli A Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti S, Pagano G, Ferrannini E et Rizzetto M (2005). Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 48: 634–642.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A et Laakso M (2002). Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP- NIDDM randomised trial. *The Lancet* 359: 2072-2077.

Choukem SP et Gautier JF (2008). How to measure hepatic insulin resistance? *Diabetes and Metabolism* 34: 664-673.

Delgado TC, Pinheiro D, Caldeira M, Castro MMCA, Geraldés CFGC, Lopez-Larrubia P, Cerdan S et Jones JG (2008). Sources of hepatic triglyceride accumulation during high-fat feeding in the healthy rat. *NMR in Biomedicine* 22: 310–317.

Diabetes prevention program research group (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 346: 393-403.

Elwood PC, Pickering JE, Givens DI et Gallacher JE (2010). The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 45: 925-939.

Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M et Mofid V (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 28: 539-543.

Faraday MM (2002). Rat sex and strain differences in responses to stress. *Physiology and behavior* 75: 507-522.

Flamment M, Rieusset J, Vidal H, Simard G, Malthièry Y, Fromenty B et Ducluzeau PH (2012). Regulation of hepatic mitochondrial metabolism in response to a high fat diet: a longitudinal study in rats. *Journal of Physiology and Biochemistry* 68: 335–344.

Frid AH, Nilsson M, Holst JJ et Björck IME (2005). Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 82: 69-75.

Fumeron F, Lamri A, Khalil CA, Jaziri R, Porchay-Balderelli I, Lantieri O, Vol S, Balkau B et Marre M (2011). Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 34: 813-817.

Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Grantham N, Ebeling PR et Daly RM (2011). Serum 25-Hydroxyvitamin D, Calcium Intake, and Risk of Type 2 Diabetes After 5 Years. *Diabetes Care* 34: 1133-1138.

Gauthier MS, Favier R et Lavoie JM (2006). Time course of the development of non-alcoholic hepatic steatosis in response to high-fat diet-induced obesity in rats. *British Journal of Nutrition* 95: 273-281.

Goseki-Sone M, Maruyama R, Sogabe N et Hosoi T (2007). Effects of dietary lactose on long-term high-fat-induced obesity in rats. *Obesity* 15: 2605-2613.

Haffner SM et Miettinen H (1997). Insulin Resistance Implications for Type II Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *American Journal of Medicine* 103: 152-162.

Huang BW, Chiang MT, Yao HT et Chiang W (2004). The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 6: 120–126.

Jacqmain M, Doucet E, Després JP, Bouchard C et Tremblay A (2003). Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 77: 1448-1452.

Jakubowicz D et Froy O (2012). Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and type 2 diabetes. *Journal of Nutritional Biochemistry* 24: 1-5.

Josse AR, Atkison SA, Tarnopolsky MA et Phillips SM (2011). Increased Consumption of Dairy Foods and Protein during Diet- and Exercise-Induced Weight Loss Promotes Fat Mass Loss and Lean Mass Gain in Overweight and Obese Premenopausal Women. *The Journal of Nutrition* 141: 1626-1634.

Khan H, Kunutsor S, Franco OH et Chowdhury R (2012). Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proceedings of the Nutrition Society* 72: 89-97.

Kim M et Kim Y (2010). Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutrition Research and Practice* 4:191-195.

Krawczyk M, Bonfrate L et Portincasa P (2010). Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24: 695–708.

Li J, Ma W et Wang S (2011). Slower gastric emptying in high-fat diet induced obese rats is associated with attenuated plasma ghrelin and elevated plasma leptin and cholecystokinin concentrations. *Regulatory Peptides* 171: 53–57.

Li X, Wang X, Liu R, Ma Y, Guo H, Hao L, Yao P, Liu L, Sun X, He K, Cao W et Yang X (2013). Chronic leucine supplementation increases body weight and insulin sensitivity in rats on high-fat diet likely by promoting insulin signaling in insulin-target tissues. *Molecular Nutrition and Food Research* 00: 1–13.

Liu G, Hughes CL, Mathur R, Foster WG, Davis VL et Magoffin DA (2003). Metabolic effects of dietary lactose in adult female rats. *Reproduction Nutrition Development* 43: 567-576.

Ma B, Lawson AB, Liese AD, Bell RA et Mayer-Davis EJ (2006). Dairy, Magnesium, and Calcium Intake in Relation to Insulin Sensitivity: Approaches to Modeling a Dose-dependent Association. *American Journal of Epidemiology* 164: 449–458.

Ma M, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, Clifton PM, Horowitz M et Rayner CK (2009). Effects of a Protein Preload on Gastric Emptying, Glycemia, and Gut Hormones After a Carbohydrate Meal in Diet-Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 32 : 1600-1602.

Ma YH, Wang J, Rodd GG, Bolaffi JL et Grodsky GM (1995). Differences in insulin secretion between the rat and mouse: role of cAMP. *European Journal of Endocrinology* 132: 370-376.

Mehraban MH, Yousefi R, Taheri-Kafrani A, Panahi F et Khalafi-Nezhad A (2013). Binding study of novel anti-diabetic pyrimidine fused heterocycles to B-lactoglobulin as a carrier protein. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 112: 374–379

Messier C, Whately K, Liang J, Du L et Puissant D (2006). The effects of a high-fat, high-fructose, and combination diet on learning, weight, and glucose regulation in C57BL/6 mice. *Behavioural Brain Research* 178: 139–145.

Mitri J, Muranu MD et Pittas AG (2011). Vitamin D and type 2 diabetes : a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition* 65: 1005-1015.

Morcillo S, Atencia JA, Martin F, Ortega A, Bilbao JR, Rubio-Martin E, Rojo-Martinez G, Esteva I, Valdés S, Oliveira G et Soriguer F (2012). Consumption of cow's milk is associated with lower risk of type 2 diabetes mellitus. *International Dairy Journal* 26: 162-165.

Mortensen L et Charles P (1996). Bioavailability of calcium supplements and the effect of vitamin D: comparisons between milk, calcium carbonate, and calcium carbonate plus vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition* 63: 354-357.

Nazarian S, St-Peter JV, Boston RC, Jones SA et Mariash CN (2011). Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Translational Research* 158: 276-281.

Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, Heravifard S, Salekzamani S et Zahedirad M (2012). Improvement of Vitamin D Status via Daily Intake of Fortified Yogurt Drink Either with or without Extra Calcium Ameliorates Systemic Inflammatory Biomarkers, including Adipokines, in the Subjects with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97: 2005–2011.

Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Gharavi A, Heravifard S, Tayebinejad N, Salekzamani S et Zahedirad M (2011). Daily consumption of vitamin D– or vitamin D + calcium–fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 93: 764–71.

Nimitphong H, Saetung S, Chanprasertyotin S, Chailurkit L et Ongphiphadhanakul B (2013). Changes in circulating 25-hydroxyvitamin D according to vitamin D binding protein genotypes after vitamin D₃ or D₂ supplementation. *Nutrition Journal* 12: 1-7.

Oner-İ yidoğ an Y, Koçak H, Seyidhanoğ lu M, Gürdöl F, Gülçubuk A, Yildirim F, Cevik A et Uysal M (2013). Curcumin prevents liver fat accumulation and serum fetuin-A increase in rats fed a high-fat diet. *Journal of Physiology and Biochemistry*.
Publié en ligne le 23 février 2013.

Pal S et Ellis V (2010). The acute effects of four proteins meals on insulin, glucose, appetite and energy intake in lean men. *British Journal of Nutrition* 104: 1241-1248.

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang WY, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH et Howard BV (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 20: 537-544.

Papakonstantinou E, Flatt WP, Huth PJ et Harris RBS (2003). High dietary calcium reduces body fat content, digestibility of fat, and serum vitamin D in rats. *Obesity Research* 11: 387-394.

Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z et Vardavas C (2012). Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutrition Reviews* 70: 509-519.

Petta S, Muratore C et Craxi A (2009). Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Digestive and Liver Disease* 41: 615–625.

Pichon L, Potier M, Tome D, Mikogami T, Laplaize B, Martin-Rouas C et Fromentin G (2008). High-protein diets containing different milk protein fractions differently influence energy intake and adiposity in the rat. *British Journal of Nutrition* 99: 739–748.

Pilvi TK, Korpella R, Huttunen M, Vapaatalo H et Mervaala EM (2007). High-calcium diet with whey protein attenuates body-weight gain in high-fat-fed C57Bl/6J mice. *British Journal of Nutrition* 98: 900–907.

Pittas AG, Harris SS, Stark PC et Dawson-Hughes B (2007). The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. *Diabetes Care* 30: 980-986.

Pittas AG, Lau J, Hu FB et Dawson-Hughes B (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92: 2017-2029.

Prentki J et Nolan CJ (2006). Islet b cell failure in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 116: 1802-1812.

Public Health Agency of Canada, (2011). Diabetes in Canada Facts and figures from a public health perspective, Ottawa. Consulté en ligne le 27 février 2013.

Reaven GM (1988). Role of Insulin Resistance in Human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607.

Rhee EP, Cheng S, Larson MG, Walford GA, Lewis GD, McCabe E, Yang E, Farrel L, Fox CS, O'Donnel CJ, Carr SA, Vasani RS, Florez C, Clish CB, Wang TJ et Gerszten RE (2011). Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans. *The Journal of Clinical Investigation* 12: 1402-1411.

Ross SA et Dupré J (1978). Effects of Ingestion of Triglyceride or Galactose on Secretion of Gastric Inhibitory Polypeptide and on Responses to Intravenous Glucose in Normal and Diabetic Subjects. *Diabetes* 27: 327-333.

Salminen E, Karonen EL et Salminen S (1987). Blood glucose and plasma insulin responses to fat free milk and low-lactose fat free milk in healthy human volunteers. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 26: 52-55.

Sanchez M, de la Sierra A, Coca A, Poch E, Giner V et Urbano-Marquez A (1997). Oral calcium supplementations reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients. *Hypertension* 29: 531-536.

Senanayake GVK, Fukuda N, Nshizono S, Wang YM, Nagao K Yanagita T, Iwamoto M, et Ohta H (2012). Mechanisms Underlying Decreased Hepatic Triacylglycerol and Cholesterol by Dietary Bitter Melon Extract in the Rat. *Lipids* 47: 495–503.

Seshadri KG, Tamilselvan B et Rajendran A (2010). Role of vitamin D in diabetes. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 1: 47-56.

Shertzer HG, Woods SE, Krishan M, Genter MB et Pearson KJ (2011). Dietary Whey Protein Lowers the Risk for Metabolic Disease in Mice Fed a High-Fat Diet. *The Journal of Nutrition Nutrition and Disease* 141: 582–587.

Sinn DH, Gwak G-Y, Park HN, Kim JE, Min YW, Kim KM, Kim YJ, Choi MS, Lee JY, Koh KC, Paik SW et Yoo BC (2012). Ultrasonographically Detected Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor for Identifying Patients With Insulin Resistance in Non-Obese, Non-Diabetic Middle-Aged Asian Adults. *The American Journal of Gastroenterology* 107: 561–567.

Stark AH, Timar B et Madar Z (2000). Adaptation of Sprague-Dawley rats to long-term feeding of high fat or high fructose diets. *European Journal of Nutrition* 39: 229-234.

Steil GM, Murray J, Bergman RN et Buchanam TA (1994). Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Implication for design studies. *Diabetes* 43: 1365-1371.

Tai MM (1994). A Mathematical Model for the Determination of Total Area Under Glucose Tolerance and Other Metabolic Curves. *Diabetes Care* 17: 153-154.

Thanopoulou AC, Karamanos BG, Angelico FV, Assaas-Khalil SH, Barbato AF, Del Ben MP, Djordjevic PB, Dimitrijevic-Sreckovic VS, Gallotti CA, Katsilambros NL, Migdalis IN, Mrabet MM, Petkova MK, Roussi DP et Tenconi MT (2003). Dietary Fat Intake as Risk Factor for the Development of Diabetes. *Diabetes Care* 2: 302-307.

Tong X, Dong JY, Wu ZW, Li W et Qin LQ (2011). Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Clinical Nutrition* 65: 1027-1031.

Tuomilehto J, Knowler WC et Zimmet P (1992) Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Reviews* 8: 339-353.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V et Uusitupa M (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 344: 1343-1350.

Utzschneider KM et Kahn SE (2006). The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91: 4753–4761.

Van Dam RM, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ et Hu FB (2002). Dietary Fat and Meat Intake in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Men. *Diabetes Care* 25: 417-424.

Van Loan M (2009). The role of dairy foods and dietary calcium in weight management. *Journal of the American College of Nutrition* 28: 120S–129S.

Villegas R, Gao YT, Dai Q, Yang G, Cai H, Li H, Zheng W et Shu XO (2009). Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 89: 1059–1067.

Wolever TMS et Jenkins DJA (1986). The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meal. *The American Journal of Clinical Nutrition* 43: 167-172.

Wright Jr E, Scism-Bacon JL et Glass LC (2006). Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *International Journal of Clinical Practice* 60: 308–314

Xuan Y, Zhao ZH et Liu JM (2012). Vitamin D and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*.

Yabe D et Seino Y (2011). Two incretin hormones GLP-1 and GIP: Comparison of their actions in insulin secretion and b cell preservation. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 107: 248-256.

Yadav H, Jain S et Sinha PR (2008). Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of Dairy Research* 75: 189–195.

Yadav H, Jain S et Sinha PR (2007). Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rat. *Nutrition* 23: 62-68.

Yin Y, Yu Z, Xia M, Luo X, Lu X et Ling W (2012). Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. *European Journal of Clinical Investigation* 42: 1189-1196.

Zemel MB (2005). The role of dairy foods in weight management. *Journal of the American College of Nutrition* 24: 537S-546S.

Zemel MB, Richards J, Milstead A et Campbell PJ (2005). Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in african- american adults. *Obesity Research* 13: 1218-1225.

Zemel MB, Richards J, Russell A, Milstead A, Gehardt L et Silva E (2005). Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *International Journal of Obesity* 29: 341-347.

Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K et Campbell P (2004). Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obesity Research* 12: 582-590.

Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Goetting C, Kuhn J, Kleesiek K, Stehle P, Koertke H et Koerfer R (2009). Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *American Journal of Clinical Nutrition* 89: 1321–1327.

ANNEXE

ANNEXE A

Recension de la méthodologie des études ayant fait un TTGO chez des rats

Recension de la méthodologie des études ayant fait un TTGO chez des rats

Auteurs	Dose dextrose	Type de dextrose	Durée de jeûne pré TTGO	Dilution	Espèce	anesthésie	Méthode prise de sang
Chiu et al 2004	1g /kg BW	Solution de glucose	12 heures	50%	Sprague Dawley	non	Bout de la queue à 0, 15, 45 min.
Srichamroen et al 2008	3g /kg BW	Solution de glucose	12 heures	75%	Sprague Dawley	non	Bout de la queue 0, 30, 60, 120 min.
Black et al 1998	3g /kg BW	?	Toute la nuit	?	Sprague Dawley	non	Bout de la queue, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min.
Pushparaj et al 2007	3g /kg BW	Solution de glucose	16 heures	?	Sprague Dawley	non	Bout de la queue 0, 30, 60, 120 min.
Shen et al 2008	1,5 g/kg BW	Solution de glucose	16 heures	?	Sprague Dawley	non	0, 30, 60, 90, 120 min.
Patriiti et al 2005	1g /kg BW	Solution de glucose	12-14 heures	20%	Sprague Dawley	non	0, 5, 15, 30, 45 min.
Sharabi et al 2007	3,5 g/kg BW	?	12 heures	?	Sprague Dawley	non	5, 10, 15, 30, 60, 120 min.
Swiglocki et al 1995	1,75 g/kg BW	Solution de glucose	4 heures	?	Sprague Dawley	non	1,5 ml au total, après 60 et 120 min. seulement
Koffuor et al 2011	1,75 g/kg BW	Solution de glucose	Toute la nuit	?	Sprague Dawley	non	Bout de la queue 30, 60, 90, 120, 180, 240 min.
Shaik et al 2010	1 g/kg BW	?	?	?	Sprague Dawley	?	?
Umrani et al 2003	1,5 g/kg BW	Solution de glucose	18 heures	?	Sprague Dawley	non	0, 30, 60, 120 min.
Yin et al 2011	2 g/kg BW	?	?	50%	Sprague Dawley	non	Bout de la queue, 0, 5, 15, 30, 60, 120 min.
Sanchez et al 2007	2 g/kg BW	Solution de glucose	?	50%	Sprague Dawley	non	Bout de la queue 0, 15, 30, 60, 120, 150 180 min
de Souza et al 2001	1,35 g/kg BW	Solution de glucose	12 heures	?	Sprague Dawley	non	0, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 et 120 min
Jamileh et al 2011	2 g/kg BW	Solution de glucose	16 heures	45%	Wistar	non	15 minutes seulement
Motoyama et al 2010	2 g/kg BW	Glucose de solution Merck	12 heures	?	Wistar	non	Bout de la queue: 15, 30, 45, 60, 90 min
Gniuli et al 2010	1 g/kg BW	Solution de glucose	Toute la nuit	50%	Wistar	non	Bout de la queue: 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 min
Szeto et al 2009	5 g/kg BW	Solution de glucose	10 heures	?	Wistar	non	Bout de la queue : 15, 30, 60 min
Lo et al 2008	2 g/kg BW	Solution de glucose	Toute la nuit	30%	Wistar	non	tail vein: 10, 20, 30, 60, 90, and 120 min
Maurer et al 2010	2 g/kg BW	Solution de glucose	Toute la nuit	?	Wistar	oui isofluoran	Bout de la queue: 15, 30, 60, 90, 120
Xia al 2011	2 g/kg BW	?	12 heures	?	Sprague-Dawley	?	Bout de la queue: 0, 30, 60, 90, 120 min

Note : TTGO (Test de tolérance au glucose oral); g/kg BW (grammes par kilogrammes de poids corporel); ? (Valeur indisponible dans l'article)