

## Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>5</b>
I-Définition du diabète type 2.....	5
I-1- Epidémiologie du diabète.....	5
I-2- Physiopathologie du diabète type 2.....	6
<i>I-2-1 Les mécanismes de l'hyperglycémie.....</i>	<i>7</i>
<i>I-2-2- Les mécanismes du contrôle glycémique et de la fonction insulino-sécrétoire.....</i>	<i>7</i>
II- DT2 et anomalies lipidiques.....	8
II-1- Anomalies des chylomicrons.....	9
II-2- Anomalies des VLDL.....	10
II-3- Anomalies des lipoprotéines de faible densité (LDL).....	11
II-4- Anomalies des lipoprotéines de haute densité (HDL).....	11
II-5- Glycation non enzymatique des protéines .....	12
III- DT2 et statut redox.....	14
III-1- Stress oxydatif.....	14
<i>III-1-1- Sources des radicaux libres au cours de d'hyperglycémie.....</i>	<i>14</i>
III-1-1-1- Les entités oxydantes et leur production.....	14
III-1-1-2- La voie des polyols .....	15
III-1-1-3- Gluco-oxydation .....	15
<i>III-1-2- Système pro-oxydant.....</i>	<i>17</i>
III-2- Système antioxydant.....	17
III-3- Insuline et régulation du statut Redox.....	19
III-4- Facteurs environnementaux et stress oxydant.....	20
IV- Diabète type 2 et inflammation.....	22
V- Prise en charge du diabète type 2 .....	24
V-1- Mesure nutritionnelles au cours du DT2.....	24
V-2- Objectifs des mesures diététiques.....	25
V-3- Alimentation du diabétique type 2.....	29
<i>V-3-1- Apport en glucides.....</i>	<i>29</i>
V-3-1-1- Nature des glucides alimentaires .....	30
V-3-1-2- Quantité de glucides ingérés à chaque repas.....	30
V-3-1-3- Fibres alimentaires .....	32
V-3-1-4- Les sucres .....	32

V-3-2- Apport en protéines.....	33
V-3-3- Apport en lipides.....	33
V-3-4- Apport en micronutriments.....	35
VI- Modèles alimentaires et diabète type 2 .....	40
VI-1- Modèles végétarien.....	40
VI-2- Régime DASH.....	41
VI-3- Régimes mettant l'accent sur des aliments spécifiques.....	41
VI-4- Régime méditerranéen.....	42
VII- Diabète type 2 et activité physique (AP).....	44
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>48</b>
1- Population étudiée.....	48
2- Mesures anthropométriques.....	48
3- Evaluation du niveau socio-économique.....	48
4- Estimation de la dépense énergétique journalière .....	49
5- Enquête alimentaire .....	50
6- Suivi des conseils nutritionnels.....	50
6-1- Education hygiéno-diététique.....	50
6-2- Conseils nutritionnels.....	51
6-3- Suivi des conseils nutritionnels.....	51
7- Prélèvement sanguin et préparation des érythrocytes .....	51
8- Détermination de certains marqueurs du métabolisme du glucose .....	52
8-1- Teneurs sériques en glucose .....	52
8-2- Détermination du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	52
8-3- Détermination de l'insuline et de l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR) .....	52
9- Détermination des teneurs sériques en créatinine, urée, acide urique et albumine.....	53
9-1- Dosage de la créatinine .....	53
9-2- Dosage de l'urée .....	53
9-3- Dosage de l'acide urique.....	53
9-4- Dosage de l'albumine.....	53
10- Détermination des teneurs sériques en protéines totales et en lipides .....	53
10-1- Dosage des protéines .....	53
10-2- Dosage des différents lipides.....	54
10-2-1- Dosage des triglycérides.....	54
10-2-2- Dosage des phospholipides.....	54
10-2-3- Dosage Du cholestérol total, libre et esters de cholestérol.....	54

11- Analyses des différentes fractions de lipoprotéines et de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT).....	54
11-1- Détermination des différentes fractions de lipoprotéines sériques.....	54
11-1-1-Séparation des lipoprotéines.....	54
11-1-2-Purification des lipoprotéines.....	55
11-1- 3- Détermination des teneurs et la composition des lipoprotéines sériques.....	55
11-2- Détermination des teneurs sériques en apo A-I et apo B.....	55
11-3- Mesure de l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT).....	56
12- Evaluation du statut redox.....	56
12-1- Détermination des hydroperoxydes sériques.....	56
12-2- Evaluation des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) du sérum, des érythrocytes et des lipoprotéines.....	56
12- 3- Détermination des dérivés carbonylés sériques et érythrocytaires.....	57
12-4- Dosage du monoxyde d'azote sérique.....	57
13- Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires.....	58
13-1 Superoxyde dismutase.....	58
13-2- Catalase.....	58
13-3- Glutathion peroxydase.....	58
13-4- Glutathion réductase.....	59
14- Analyse des marqueurs de l'inflammation.....	59
14-1- Dosage semi-quantitatif de la protéine C-réactive (CRP).....	59
14-2- Facteur de nécrose tumorale-alpha (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )).....	60
14-3- Résistine.....	60
15- Analyse statistique.....	61
<b>RESULTATS</b>	62
1-Caractéristiques anthropométriques des patients DT2.....	62
2- Evaluation du niveau socio-économique.....	62
3- Dépense énergétique journalière et bilan d'énergie.....	63
4- Consommation alimentaire .....	64
4-1- Apport énergétique total (AET) et répartition quantitative et qualitative des macronutriments.....	64
4-2- Répartition de l'AET et des glucides alimentaires entre les différents repas de la journée.....	66
4-3- Estimation de l'apport en cholestérol et en fibres.....	67
4-4- Estimation du rapport $\omega 6/\omega 3$ .....	68
4-5- Apports en sels minéraux et en vitamines .....	68

4-6- Consommation des différents groupes d'aliments.....	69
5- Teneurs sériques de glucose, de l'hémoglobine glycosylée, de l'insuline et Indice de HOMA-IR .....	70
6- Concentrations sériques en albumine, créatinine, urée et acide urique .....	71
7- Concentrations sériques en lipides et rapports d'athérogénicité.....	72
8-Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des différentes lipoprotéines sériques et activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase .....	73
8-1-Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des VLDL sériques.....	73
8-2- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des LDL sériques.....	74
8-3- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL <sub>2</sub> sériques .....	75
8-4- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL <sub>3</sub> sériques.....	76
8-5- Activité de la Lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT) .....	77
9- Statut redox.....	78
9-1- Teneurs en substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) du sérum, des érythrocytes et des différentes lipoprotéines.....	78
9-2- Teneurs sériques en hydroperoxydes.....	79
9-3- Teneurs en dérivés carbonylés sériques et érythrocytaires.....	80
9-4- Teneurs sériques en monoxyde d'azote.....	81
9-5- Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires.....	81
10- Les marqueurs de l'inflammation .....	82
11- Etude des corrélations entre des différentes variables chez les DT2 au cours du temps.....	83
11-1- Corrélations entre la consommation de certains groupes d'aliments et des fibres avec les différents paramètres.....	83
11-2- Corrélations entre HbA1c, HOMA-IR, résistine et TNF- $\alpha$ avec les différents paramètres étudiés chez les patients DT2.....	85
<b>DISCUSSION</b>	86
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	115
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	119
<b>ANNEXES</b>	159

## ABREVIATIONS

---

ADA	American Diabetes Association
AET	Apport énergétique total
AGE	Advanced glycation End products (produits avancés de la glycation
AGL	Acide gras libre
AGPI	Acides gras poly-insaturés
ANC	Apports nutritionnels Conseillés
Apo	Apolipoprotéine
CAT	Catalase
CETP	Protéine de transfert des esters de cholestérol
CL	Cholestérol libre
CT	Cholestérol total
CG	Charge glycémique
CRP	Protéine C-réactive
DT2	Diabète type 2
EC	Esters de cholestérol
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
GSH	Glutathion réduit
GSH-Px	Glutathion peroxydase
Gred	Glutathion réductase
HbA1c	Hémoglobine glycosylée
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HOMA-IR	Indice d'insulino-résistance
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HL	Lipase Hépatique
HMG-CoA réductase	Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase
HTGL	Lipase hépatique
IG	Indice glycémique
IMC	Indice de Masse Corporelle
LCAT	Lécithine Cholestéryl Acyl Transférase
LDL	Lipoprotéines de faible densité
LH	Lipase Hépatique
LPL	Lipoprotéine lipase
MCV	Maladies cardiovasculaires
NO	Monoxyde d'azote
PL	Phospholipides
RM	Régime méditerranéen
SOD	Superoxyde dismutase
TBARS	Substances réactives à l'acide thiobarbiturique
TNF- $\alpha$	Facteur- $\alpha$ de nécrose tumorale
VLDL	Lipoprotéines de très faible densité

## LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau I.</b>	Caractéristiques de la dyslipidémie associée au DT2 et au syndrome métabolique
<b>Tableau II.</b>	Effet des vitamines anti-oxydantes sur le diabète
<b>Tableau III.</b>	Glucides, Index et charge glycémiques
<b>Tableau IV.</b>	Modèles alimentaires pour la prévention du diabète
<b>Tableau V.</b>	Caractéristiques des patients diabétiques type 2 sous ADO
<b>Tableau VI.</b>	Caractéristiques anthropométriques des patients DT2
<b>Tableau VII.</b>	Dépense énergétique journalière et bilan d'énergie
<b>Tableau VIII.</b>	Répartition qualitative des macronutriments
<b>Tableau IX.</b>	Répartition de l'AET et des glucides alimentaires au cours des principaux repas de la journée
<b>Tableau X.</b>	Apports journaliers en cholestérol et en fibres
<b>Tableau XI.</b>	Apports journaliers en $\omega 3$ et $\omega 6$ de la ration alimentaire
<b>Tableau XII.</b>	Apports journaliers en sels minéraux et en vitamines
<b>Tableau XIII.</b>	Consommation des différents groupes d'aliments (exprimée en g/ jour)
<b>Tableau XIV.</b>	Teneurs sériques en albumine, créatinine, urée et acide urique
<b>Tableau XV.</b>	Teneurs sériques en lipides (mmol/L) et rapport d'athérogénicité
<b>Tableau XV.</b>	Teneurs en triglycérides sériques et répartition au niveau des lipoprotéines (mmol.L <sup>-1</sup> ) chez les patients DT2
<b>Tableau XVI.</b>	Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase et teneurs en apo-HDL <sub>3</sub> , PL-HDL <sub>3</sub> , CL-HDL <sub>3</sub> et EC-HDL <sub>2</sub>
<b>Tableau XVII.</b>	Marqueurs de l'inflammation
<b>Tableau XVIII.</b>	Corrélations entre la consommation de certains groupes d'aliments et des fibres avec les différents paramètres
<b>Tableau XVII.</b>	Corrélations entre l'HbA1c, l'HOMA-IR, la résistine et le TNF- $\alpha$ avec les différents paramètres étudiés chez les patients DT2
.	

## ANNEXES

---

<b>Tableau XX.</b>	Niveau socioéconomique des patients DT2
<b>Tableau XXI.</b>	Valeurs du glucose, de l'insulinémie, de l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR) et de l'hémoglobine glycosylée
<b>Tableau XXII.</b>	Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des VLDL chez les DT2 au cours du temps
<b>Tableau XXIII.</b>	Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des LDL chez les DT2 au cours du temps
<b>Tableau XXIV.</b>	Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des HDL <sub>2</sub> chez les DT2 au cours du temps
<b>Tableau XXV.</b>	Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des HDL <sub>3</sub> chez les DT2 au cours du temps
<b>Tableau XXVI.</b>	Teneurs en substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) au niveau du sérum, des érythrocytes, des VLDL, LDL, HDL <sub>2</sub> , HDL <sub>3</sub> et hydroperoxydes sérique
<b>Tableau XXVII.</b>	Concentrations en dérivés carbonylés (sériques et érythrocytaires) et monoxyde d'azote au niveau sérique
<b>Tableau XXVIII.</b>	Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires

## LISTE DES FIGURES

---

- Fig.1.** Physiopathologie du diabète type 2
- Fig.2.** Différents processus de prédisposition, de défaut de la cellule  $\beta$  au cours de l'obésité et du diabète
- Fig.3.** Effet du diabète sur les lipoprotéines riches en triglycérides, LDL et HDL
- Fig.4.** Les principales voies du stress oxydatif
- Fig.5.** Facteurs environnementaux et génétiques favorisant le stress oxydant et mécanisme au cours de l'IR et du DT2
- Fig.6.** Efficacité des régimes hypocaloriques en fonction de la durée du DT2
- Fig.7.** Effet des nutriments sur les voies du développement du diabète
- Fig.8.** Choix des apports en glucides et graisses mono-insaturées chez le diabétique
- Fig.9.** Mode d'action de chrome
- Fig.10.** Mécanisme d'action du sélénium
- Fig.11.** Rôle du fer au cours du DT2
- Fig.12.** Prévention du diabète type 2
- Fig.13.** Modifications physiologiques liées à l'inactivité physique, obésité, pré et diabète type2
- Fig.14.** Niveau socio-économique des patients DT2
- Fig.15.** Apports énergétiques total et répartition des macronutriments
- Fig.16.** Teneurs sériques en glucose, HbA1c, insuline et indice HOMA-IR
- Fig.17.** Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des VLDL
- Fig.18.** Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des LDL
- Fig.19.** Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL<sub>2</sub>
- Fig.20.** Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL<sub>3</sub>
- Fig.21.** Concentrations en TBARS du sérum, des érythrocytes et des lipoprotéines
- Fig.22.** Teneurs sériques en hydroperoxydes
- Fig.23.** Concentrations en dérivés carbonylés
- Fig.24.** Teneurs sériques en monoxyde d'azote
- Fig.25.** Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires



# Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est l'un des troubles endocrines le plus grave dans le monde (Tol *et al.*, 2012); c'est la forme de diabète la plus fréquente et reconnue comme un problème majeur de santé publique (Sjostrom *et al.*, 2014). Plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans le DT2 et la plupart augmentent l'incidence des maladies cardio-vasculaires (MCV) (Samantaray *et al.*, 2017).

Le nombre d'adultes diabétiques, dans le monde, ne cesse d'augmenter. En effet, la prévalence de la pathologie qui était de 6,4% en 2010, est estimée à 7,7% pour 2030 (Shaw *et al.*, 2010). De plus, le DT2 est la cause principale de morbidité et de mortalité dans le Moyen Orient et l'Afrique du nord. Sa prévalence est comprise entre 8% et 24% (International Diabetes Federation, IDF 2014). Elle représente 6,6% chez une population âgée de 20 ans et plus au Maroc (Tazi *et al.*, 2003), et 9,9% en Tunisie (Bouguerra *et al.*, 2007). En Algérie, la prévalence du DT2 a été estimée à 10% en 2010 (Institut National de Santé Publique, INSP 2012). L'augmentation progressive du DT2 est étroitement liée au niveau socio-économique (NSE), à l'urbanisation, au style de vie sédentaire et aux changements des habitudes alimentaires (IDF, 2014).

Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de la sécrétion d'insuline s'accompagnant d'un déclin progressif de la fonction  $\beta$ -cellulaire et une insulino-résistance (IR) chronique (Garvey&Arathuzik, 2016). Cette dernière est un problème majeur dans le DT2 et consiste à maintenir la glycémie normale, en raison de la diminution de la sensibilité du muscle (absorption du glucose), du foie (inhibition de la néoglucogenèse) et des cellules adipeuses (inhibition de la lipolyse) (Shenk *et al.*, 2008; Azadbakht *et al.*, 2011). Plusieurs facteurs contribuent au développement de l'IR et au DT2, telsque les facteurs de prédisposition génétique, l'alimentation, l'activité des anticorps contre l'insuline et de ses récepteurs, le stress et l'inflammation (Garvey&Arathuzik, 2016).

Les MCV sont la première cause de morbidité et de mortalité pour les personnes atteintes de diabète (Thethi *et al.*, 2015). En effet, chez les patients diabétiques, un mauvais contrôle glycémique ou la durée de la maladie peuvent entrainer des complications micro-vasculaires touchant les yeux, les reins et les nerfs périphériques et des complications macro-vasculaires atteignant les jambes, le cœur et le cerveau (Sjostrom *et al.*, 2014).

La dyslipidémie augmente le risque de MCV chez le patient DT2 (Thapa *et al.*, 2017). Plusieurs études ont essayé d'établir une corrélation entre la glycémie et les teneurs sériques en lipides (Khan *et al.*, 2008). Par ailleurs, la composition corporelle, en particulier, la masse grasse et le profil lipidique sont responsables de l'augmentation de la prévalence du DT2 (Elinasri&Ahmed, 2008). La plupart des patients atteints de DT2 présentent une

dyslipidémie caractérisée par des concentrations élevées en triglycérides(TG) et en cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) et des teneurs réduites en cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) (**Darani Zad *et al.*, 2015**).

L'hyperglycémie peut augmenter les indicateurs de la peroxydation lipidique et du stress oxydant dans lesquels les radicaux libres (RL) ont le rôle principal dans la pathogenèse de ces complications. Par conséquent, les antioxydants qui luttent contre le stress oxydant sont capables de prévenir et de réparer les dommages induits par les RL (**Rahimi-Madiseh *et al.*, 2016**). Leur production est due à l'oxydation du glucose, à la glycation non enzymatique des protéines et à la dégradation ultérieure des protéines glyquées par oxydation. L'élévation des RL est impliquée dans l'augmentation de la peroxydation des lipides et dans le développement de l'insulino-résistance (**Henriksen *et al.*, 2011**).

L'hyperglycémie chronique est un facteur important qui contribue à l'inflammation au cours du diabète (**Alexandraki *et al.*, 2006**). En effet, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle clé dans les réactions inflammatoires et augmentent le risque de DT2 (**Akash *et al.*, 2018**).

Il est bien établi que les premières mesures dans le traitement du diabète doivent être hygiéno-diététiques, l'alimentation jouant un rôle important dans la prévention des complications de cette pathologie, en particulier, le contrôle métabolique et le poids corporel (**Franz *et al.*, 2010**). De plus, chez le DT2, le mode de vie, tels que l'alimentation, le tabagisme et l'activité physique ont plus d'impact que d'autres troubles de la santé, ce qui nécessite un contrôle régulier de la glycémie (ADA, 2012).

Une alimentation saine est conseillée pour les DT2. Celle-ci doit être riche en fruits, en légumes, en céréales complètes et en légumineuses, riche en fibres et à faible index glycémique (IG) (**ADA, 2018**). Une alimentation à faible IG est bénéfique pour le DT2 et améliore le contrôle glycémique avec une réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (**Ojo *et al.*, 2018**). Une consommation élevée en fruits et en légumes réduit les marqueurs du stress oxydant chez les personnes atteintes de DT2 (**Asgard *et al.*, 2007**). Par ailleurs, il est bien connu qu'une alimentation, pauvre en fruits et légumes et faible en fibres, est associée à l'élévation des marqueurs de l'inflammation et du risque de DT2 (**Calle & Fernandez, 2012**), alors que la consommation régulière de noix protège contre l'inflammation, la résistance à l'insuline et le diabète (**Casas-Agustench *et al.*, 2010**). Cependant, l'apport en sel doit être réduit, de même que les acides gras saturés(AGS) et les AG trans. La consommation de poisson gras et de lait partiellement écrémé doit être conseillée. Un apport en acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne de la série n-3 a un effet préventif sur le risque de DT2

(Delarue&Guriec, 2011). Parmi les aliments riches en AG oméga-3, le poisson peut améliorer la sensibilité à l'insuline par la diminution des concentrations en TG et des TG-LDL (Galgani *et al.*, 2008). De plus, la substitution des AGS par les AG oméga-3 réduit le risque de DT2, le stress oxydant et l'inflammation (Nettleton&Katz, 2005). De même, les acides gras mono-insaturés (AGMI) ont un effet bénéfique lorsqu'ils sont partiellement substitués aux AGS ou aux glucides. Chez les patients DT2, une alimentation riche en AGMI améliore l'insulino-sensibilité (Delarue&Guriec, 2011).

La thérapie médicamenteuse, le choix d'une alimentation saine et variée associé à la pratique d'une activité physique (AP) régulière sont considérés comme les trois piliers dans la prise en charge du DT2 (Sreedevi *et al.*, 2017). En effet, l'AP peut ralentir l'apparition et la progression du diabète type 2 et des complications cardio-vasculaires par des effets favorables sur le poids corporel, la sensibilité à l'insuline, le contrôle glycémique, la pression artérielle, le profil lipidique et l'inflammation (Bassuk&Manson, 2005). Ainsi, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'American College of Sports Medicine (ACSM) suggèrent que les patients DT2 devraient maintenir au moins 150 minutes d'exercice d'intensité modérée ou 90 min d'exercice d'intensité vigoureuse chaque semaine dans le cadre du contrôle glycémique (World Health Organization, 2015 ; American College of Sports Medicine, 2014).

Plusieurs études ont suggéré les rôles bénéfiques de divers modèles alimentaires pour les personnes diabétiques. Les régimes végétariens sont faibles en lipides, composés de légumes, fruits, grains de céréales, légumineuses, noix et différentes céréales et excluant tous les aliments d'origine animale (Barnard *et al.*, 2009 ; Kahleova *et al.* 2011). Le régime DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) comprend des légumes et des fruits, ainsi qu'un faible apport en produits laitiers, en grains entiers, en volaille, en poisson, en noix et une faible consommation de viande, de bonbons et de sodas (Azadbakht *et al.*, 2011). Les régimes mettant l'accent sur des aliments spécifiques sont représentés par un apport élevé en légumineuses à faible index glycémique et riches en fibres et par la consommation des légumes et des noix (Sievenpiper *et al.*, 2009b; Bazzano *et al.*, 2011). Enfin, le régime méditerranéen (RM), riche en huile d'olive, en légumes, en fruits, en noix, en céréales, en légumineuses et en poisson, mais relativement faible en viande et en produits laitiers, représente le modèle type d'une alimentation saine et variée (Castro-Quezada *et al.*, 2014).

Ainsi, tous ces modèles alimentaires incluent, comme aliments de base, des fruits et des légumes, du poisson mais également des grains entiers qui sont utiles pour réduire les facteurs de risque des MCV. En effet, ces régimes diminuent l'HbA1c, la tension artérielle, la dyslipidémie et augmentent le C-HDL, chez le patient diabétique. De plus, le régime

méditerranéen atténue l'insulino-résistance, le stress oxydant et les marqueurs de l'inflammation (**Esposito *et al.*, 2004; Esposito *et al.*, 2014**).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer, chez des patients DT2, traités par des antidiabétiques oraux (ADO) seuls, l'impact du suivi après trois et six mois, des conseils nutritionnels basés sur le régime FFV (poisson, fruit et légumes) et la répartition de l'apport glucidique, associés à une activité physique régulière sur le profil nutritionnel, le contrôle glycémique, le métabolisme des lipoprotéines, et de l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase ainsi que le statut redox et inflammatoire.

Dans ce travail, le régime à base de poisson, fruit et légumes (Fish, Fruits and Vegetables FFV) a été recommandé aux patients DT2 étant donné qu'il se rapproche le plus possible du RM.

Avant la présentation des résultats, une revue bibliographique sur la définition du DT2, son épidémiologie, sa physiopathologie et ses conséquences sur le métabolisme des lipides d'une part, et sur le statut redox et inflammatoire d'autre part est réalisée. L'effet de la prise en charge nutritionnelle associée à une AP régulière au cours du DT2 est également abordé.

# **Revue Bibliographique**

## I- Définition du diabète type 2

Le diabète type 2 (DT2) est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des dommages et des complications à long terme touchant les yeux, les reins, les nerfs le cœur et les vaisseaux sanguins (**Sharma et al., 2016; ADA, 2017**).

Le diabète sucré est caractérisé par une glycémie à jeun de 7,0 mmol/L (1,26g/L), et correspond, à une glycémie d'environ 11,1 mmol/L ou plus, 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose. Les deux mesures sont les meilleurs marqueurs d'une rétinopathie (**Colagiuri et al., 2011**). Une relation similaire existe entre le taux d'HbA1c d'une valeur seuil d'environ 6,5% et la rétinopathie (**International Expert Committee, 2009**). Bien que le diagnostic du diabète soit fondé sur le seuil de l'HbA1c pour la survenue d'une maladie micro-vasculaire, ce taux est également un facteur de risque cardiovasculaire continu et il est le meilleur prédicteur des complications macro-vasculaires que la glycémie à jeun ou après 2 heures (**Sarwar et al., 2010; Selvin et al., 2010**). La valeur de l'HbA1c peut être mesurée à tout moment de la journée, ce qui est plus commode que la mesure de la glycémie à jeun ou 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose. Comme le taux d'HbA1c indique la glycémie moyenne au cours des deux ou trois derniers mois, cela permet également d'éviter le problème de la variabilité quotidienne de la glycémie (**ADA, 2014**).

Plusieurs processus sont impliqués dans le développement du diabète : destruction auto-immune des cellules  $\beta$  du pancréas avec, comme conséquence, une carence absolue en insuline, responsable du diabète de type 1, et la résistance à l'action de l'insuline qui caractérise le diabète de type 2 (**ADA, 2017**).

### I-1- Epidémiologie du diabète

L'incidence du diabète est en croissance exponentielle dans le monde. Le DT2 compte plus de 95 % des cas et il est considéré, depuis quelques années, comme l'un des fléaux du 3<sup>ème</sup> millénaire. L'estimation globale du DT2 en 2015 était de 415 millions (8,8%) d'adultes âgés de 20 à 75 ans. Ce nombre dépasserait les 642 millions (10,4%) en 2040 (**Guariguata et al., 2014; IDF, 2015**) avec plus de 80% de nombre d'adultes atteints de DT2 dans les pays à faible et moyen revenu (**Guariguata et al., 2014**). Cette croissance dramatique est liée à des changements du mode de vie associés à la mondialisation et à l'urbanisation (**Costanian et al., 2014**).

Le diabète de type 2 est la cause principale de morbidité et de mortalité dans le moyen Orient et l'Afrique du nord (région MENA). Sa prévalence est comprise entre 8% et 24% (IDF, 2014). En Afrique du Nord, la prévalence du diabète est de 6,6% au Maroc (Tazi *et al.*, 2003) 9% en Tunisie (Bouguerra *et al.*, 2007) et 14,2%, en Algérie (Zaoui *et al.*, 2007), chez la population âgée de plus de 20 ans.

En Algérie, le diabète reste une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la 2<sup>ème</sup> maladie chronique après l'hypertension artérielle. Le nombre de diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 millions 500 en 2007, soit 10% de la population en 2010 (INSP, 2009), alors que le DT2 représente 12,33% chez les personnes âgés de 37 à 70ans (Chentli *et al.*, 2014). Sa prévalence est en augmentation dans les populations urbaines et rurales. En 2007, une étude réalisée dans la région de Tlemcen a montré que le DT1 et le DT2 représentaient 15,3% en milieu urbain, et 12,9% en milieu rural avec une prédominance chez les classes d'âge de 30 à 50 ans. En milieu urbain, la prévalence du DT2 est relativement élevée dans les tranches d'âge 50-59 et 60-69 ans (Zaoui *et al.*, 2007).

## I-2- Physiopathologie du diabète type 2

Le déficit insulino-sécrétoire et l'insulino-résistance (IR), considérés comme les deux composantes physiopathologiques majeures du DT2 (Garvey & Arathuzik, 2016) sont présents bien avant l'apparition de la maladie (Guillausseau & Laloi-Michelin, 2003) (Fig.1).

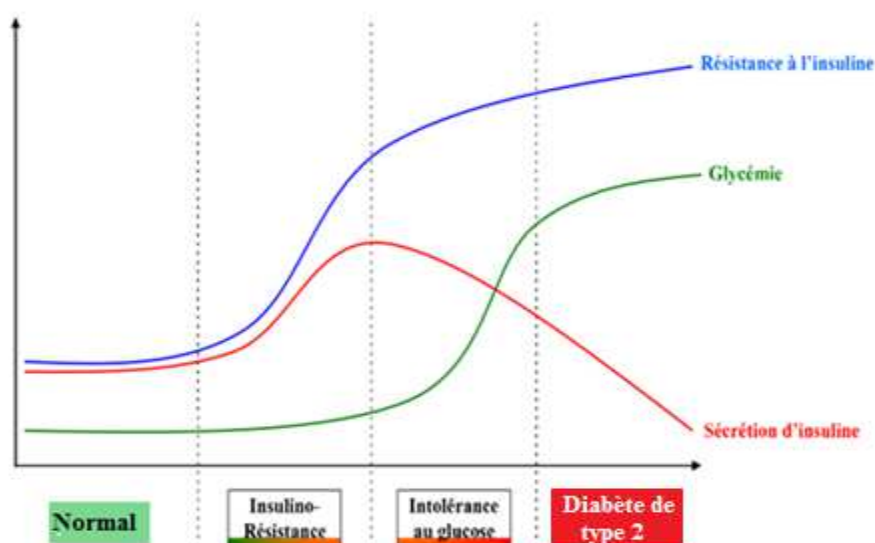


Fig. 1. Physiopathologie du diabète type 2 (Carlos, 2010)

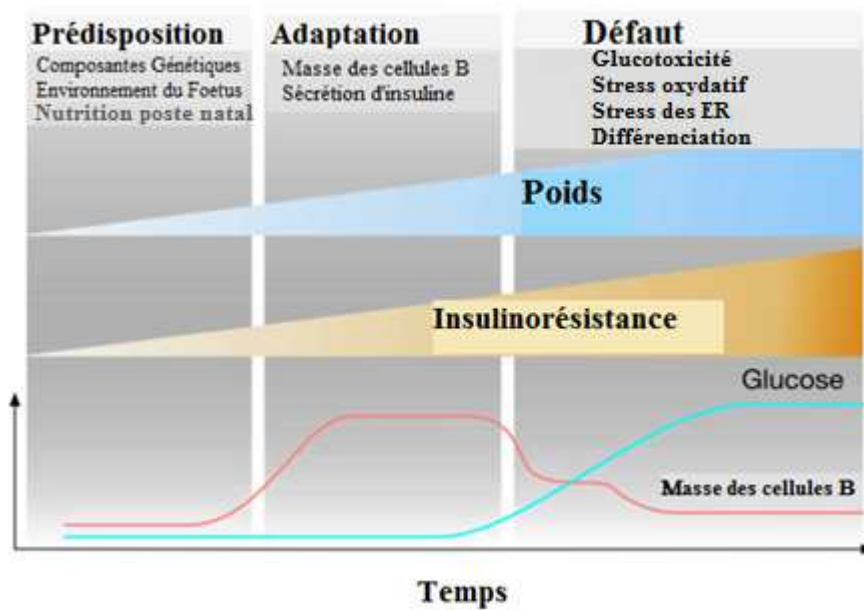


### ***I-2-1- Les mécanismes de l'hyperglycémie***

L'hyperglycémie du DT2 résulte de l'association de troubles précoces de l'insulino-sécrétion précédant le diagnostic de diabète (1,26g/L à jeun) et d'une IR qui touche le foie (excès de production de glucose), le muscle (captage insuffisant de glucose) (**Poitout & Robertson, 2002**), ainsi que le tissu adipeux (excès de lipolyse avec des taux élevés d'acides gras libres circulants (AGL)). De plus, l'hyperglycémie et les teneurs élevées en AGL circulants accentuent l'insulino-résistance hépatique et musculaire et aggravent le défaut de sécrétion de l'insuline. Lors du DT2, des pertes quantitatives de cellules  $\beta$  pancréatiques s'ajoutent au blocage fonctionnel de ces cellules conduisant, dans un délai plus ou moins long, vers l'insulino-requérance (**Poitout & Robertson, 2002**).

### ***I-2-2- Les mécanismes du contrôle glycémique et de la fonction insulino-sécrétoire***

En cas d'insulino-résistance, c'est-à-dire de réduction des effets tissulaires de l'insuline, une adaptation compensatrice de la cellule  $\beta$  est observée, conduisant à un hyperinsulinisme. Aussi longtemps que la cellule  $\beta$  est capable de compenser l'IR par une majoration de sa sécrétion, la glycémie se maintient à des valeurs normales, au moins à jeun et à distance des repas. Dans certains cas, cette compensation devient insuffisante et l'hyperglycémie se développe. Cette incapacité d'adaptation de la cellule  $\beta$  conduit au DT2. L'hyperglycémie, même modérée, dès la phase pré-diabétique, exerce un effet délétère sur la cellule  $\beta$ , par des mécanismes regroupés sous le terme de glucotoxicité qui inhibe la sécrétion d'insuline et augmente le taux d'apoptose des cellules  $\beta$  (**Poitout & Robertson, 2002**). Un second phénomène, la lipotoxicité, contribue également à la faillite de l'insulino-sécrétion.



**Fig. 2. Différents processus de prédisposition, de défaut de la cellule  $\beta$  au cours de l'obésité et du diabète (Alejandro *et al.*, 2015)**

Chez ces sujets insulino-résistants, le tissu adipeux libère davantage d'acides gras qui inhibent l'insulino-sécrétion et induisent une apoptose des cellules  $\beta$  (Nathan *et al.*, 2006 ; AFSSAPS-HAS, 2007) (Fig. 2).

## **II- DT2 et anomalies lipidiques**

Le diabète, et le DT2 en particulier, augmente de 2 à 4 fois le risque de mortalité cardiovasculaire (Halter *et al.*, 2014). Une prise en charge de tous les facteurs de risque cardiovasculaire, dont la dyslipidémie, est habituellement nécessaire chez ces patients (Gaede *et al.*, 2003).

Le diabète type 2 est caractérisé par des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides. L'hypertriglycéridémie, accompagnée d'un faible taux de C-HDL et une prédominance des LDL petites et denses, est retrouvée chez les personnes atteintes de DT2 et chez les personnes pré-diabétiques avec un taux de glucose normal (Lorenzo *et al.*, 2013). Ainsi, l'hyperglycémie n'explique pas ces perturbations lipidiques, alors que l'insulino-résistance est considérée comme le principal élément déclencheur de la dyslipidémie chez les diabétiques (Tableau I).

**Tableau I. Caractéristiques de la dyslipidémie associée au DT2 et au syndrome métabolique\***

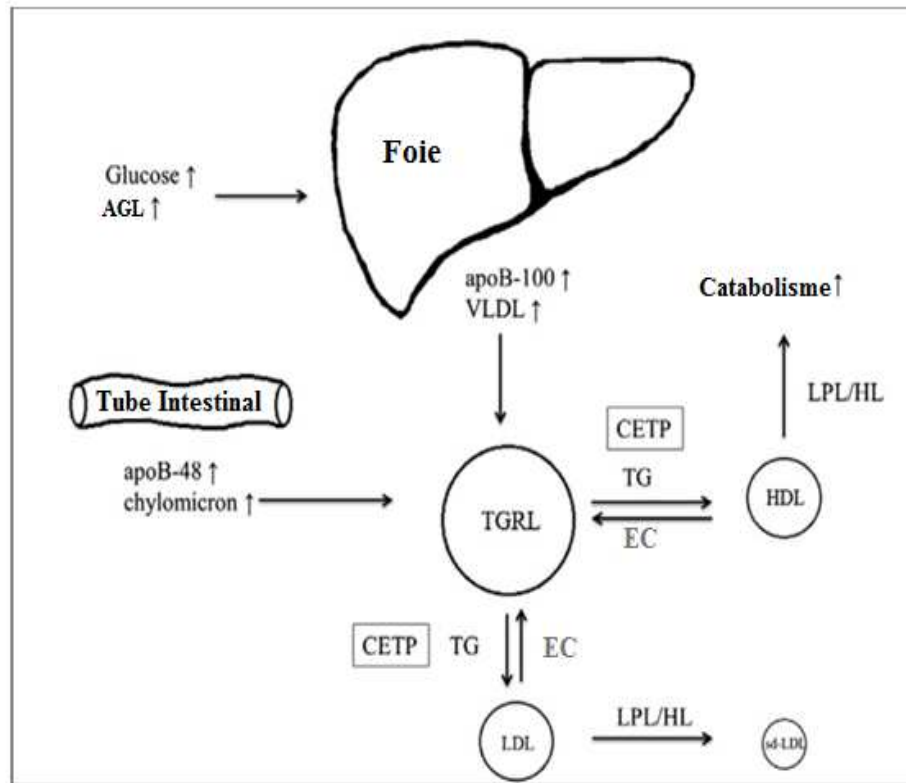
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux accru de TG et de lipoprotéines riches en TG</li> <li>• Taux postprandial de TG accru</li> <li>• Faible taux de C-HDL</li> <li>• Faible taux d'apo A-I</li> <li>• Particules HDL, HDL-1 pré-beta et HDL alpha-3 de petites tailles</li> <li>• Augmentation du nombre de particules LDL</li> <li>• Particules LDL denses et de petite taille</li> <li>• Taux accru d'Apo C-III</li> <li>• Taux accru de cholestérol non HDL</li> <li>• Taux accru de lipides oxydés et glycosylés</li> </ul>
---

\*Fruchart *et al.*, (2008). *apo* : Apolipoprotéines.

## II-1- Anomalies des chylomicrons

L'hypertriglycéridémie postprandiale est une caractéristique de la dyslipidémie chez le diabétique. Elle est provoquée par une surproduction des lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) au niveau de l'intestin et du foie. Chez le DT2, un taux élevé d'apo B48 est corrélé avec celui de l'insuline (Duez *et al.*, 2006; Hogue *et al.*, 2007). Le mécanisme de ces altérations n'est pas clairement connu, alors que l'augmentation des teneurs plasmatiques des acides gras libres joue un rôle important (Xiao & Lewis, 2012).

Des teneurs élevées de chylomicrons, d'origine intestinale, sont en compétition avec la même voie de clairance des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) hépatiques, ce qui prolonge la présence des VLDL dans la circulation. En conséquence, chez les patients diabétiques, des teneurs élevées de TG sont notées à l'état postprandial et à jeun (Adiels *et al.*, 2008) (Fig. 3).



**Fig. 3. Effet du diabète sur les lipoprotéines riches en triglycérides, LDL et HDL**

**\*Wu et al., (2014).** apo : Apolipoprotéine ; AGL : Acide gras libre ; CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol ; HDL : Lipoprotéines de haute densité ; VLDL : Lipoprotéine de très faible densité ; LDL : Lipoprotéines de faible densité ; LPL : Lipoprotéine lipase ; EC : Ester de Cholestérol ; TG : Triglycérides ; sd-LDL : LDL petite et dense ; HL : Lipase Hépatique ; TGRL : Lipoprotéines Riches en Triglycérides

## II-2- Anomalies des VLDL

L'augmentation des teneurs en triglycérides est le résultat de la production accrue des LRT, avant et après l'état post-prandial. La surproduction des VLDL, dont le rôle principal est le transport des TG endogènes, est une caractéristique de l'insulino-résistance (**Adiels et al., 2008**).

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipolyse, par inhibition de l'activité de la lipase hormono-sensible, qui catalyse le transfert des acides gras à partir des triglycérides stockés dans les VLDL. Donc, l'insuline régule la teneur de AGL circulants, qui agissent comme substrats et facteur de régulation pour la production et la sécrétion des VLDL (**Avramoglu et al., 2006**).

Dans l'hépatocyte, l'insuline inhibe la transcription de la protéine microsomale de transfert des TG, qui assure le transfert des TG à l'apo B naissantes qui est la protéine majeure de

surface des VLDL. La disponibilité accrue des AGL hépatiques entraîne une diminution de la dégradation de l'apo B, provoquant ainsi une surproduction des VLDL au cours de l'IR (**Arca et al., 2012**) (**Fig. 3**). De plus, une diminution de la clairance des VLDL, contribuant à l'hypertriglycéridémie, est associée à l'altération de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), une diminution de la captation des VLDL par le foie et une augmentation des chylomicrons riches en TG à l'état postprandial. L'élévation des AGL peut perturber directement l'activité LPL liée à sa libération à partir de la surface de l'endothélium (**Caron et al., 2011**).

Un autre inhibiteur connu de la LPL est l'apo CIII, qui empêche la captation hépatique des LRT en interfère avec la liaison des lipoprotéines apo B aux récepteurs hépatiques apo B ou apo E (**Kawakami & Yoshida, 2009**). L'expression de l'apo CIII est induite par le glucose et inhibée par l'insuline (**Caron et al., 2011**). Chez le DT2, l'expression de l'Apo CIII est augmentée et corrélée avec l'IMC et l'indice d'insulino-résistance HOMA-IR (**Kawakami & Yoshida, 2009**).

### **II-3- Anomalies des lipoprotéines de faible densité (LDL)**

Chez le patient DT2, les LDL ne sont généralement pas augmentées, alors qu'apparaissent de nombreuses LDL petites et denses (**Austin & Edwards, 1996**), enrichies en cholestérol. Ces particules représentent une forme de lipoprotéines particulièrement athérogènes et sont éliminées par des récepteurs « scavengers » (**Carmena et al., 2004**).

L'hypertriglycéridémie du DT2 stimule l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) qui facilite le transfert des TG à partir des LRT aux HDL et LDL en échanges des esters de cholestérol (**Guerin et al., 2001**). Ces particules HDL enrichies en TG augmentent leur catabolisme et par conséquent ont une demi-vie courte. Les LDL enrichies en TG subissent une hydrolyse par la LPL ou la lipase hépatique, réduisant ainsi la taille des particules LDL (**Fig.3**). Par ailleurs, l'augmentation des LDL de petite taille tient compte du catabolisme des VLDL. En effet, les grosses particules de VLDL<sub>1</sub> donnent des LDL petites et denses, alors que les LDL normales proviennent de la fraction des VLDL<sub>2</sub> petites et denses (**Berneis & Krauss, 2002**). Ainsi, le métabolisme de VLDL est associé non seulement aux taux de HDL mais aussi à la capacité d'efflux de cholestérol (**Chan et al., 2012**).

### **II-4- Anomalies des lipoprotéines de haute densité (HDL)**

Les HDL exercent un pouvoir antiathérogène en favorisant l'efflux cellulaire et le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (**Favari et al., 2015**). Les

HDL présentent d'autres fonctions potentielles cardio-protectrices, par leurs effets antioxydant, anti-inflammatoire et vasodilatateur (Annema & Eckardstein, 2013). Malgré cet effet protecteur vis-à-vis du risque athéromateux, les HDL peuvent également subir des modifications oxydatives, produisant ainsi des effets délétères. Des teneurs réduites en HDL peuvent être considérées comme la conséquence d'une l'insulino-résistance et du diabète, tout en perturbant l'homéostasie du glucose (Drew *et al.*, 2012). Par ailleurs, au cours du DT2, une diminution du C-HDL est notée, indiquant un risque accru de MCV, étant donné que le taux de HDL-C est un marqueur sensible de la teneur des LRT athérogènes (Luscher *et al.*, 2014).

## II-5- Glycation non enzymatique des protéines

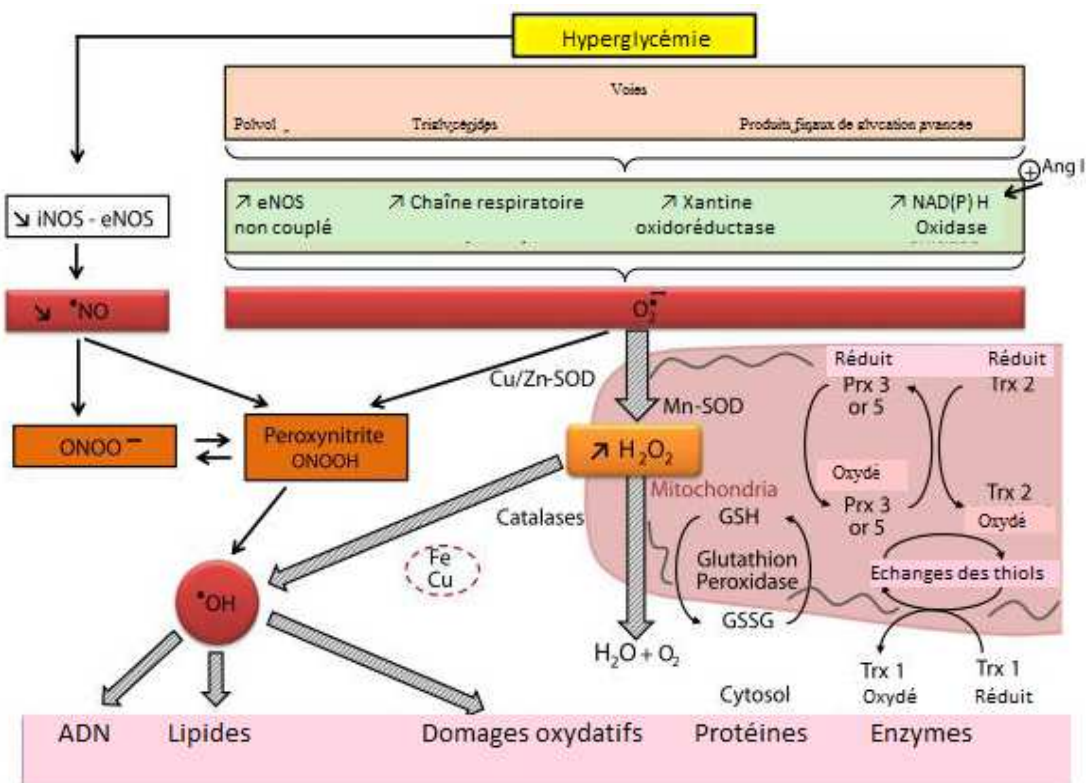
Les produits de glycation avancée (AGE), les produits d'oxydation protéique avancée (AOPPs) et les produits spécifiques des réactions non enzymatiques sont considérés comme des marqueurs biologiques dans la pathogenèse du DT2 et ses complications vasculaires (Piwowar *et al.*, 2009). En effet, la glycation des protéines est un ensemble complexe de réarrangements conduisant à la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE). Ainsi, tous ces mécanismes et l'interaction des AGE avec leurs récepteurs (RAGE) contribuent à la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Fig.4). La glycation des protéines résulte de la formation d'une liaison covalente entre la fonction aldéhyde du glucose et les groupements amines libres des protéines (fonction amine N-terminale et/ou fonction ε-aminée des résidus lysine) (Nedic *et al.*, 2013).

Cette liaison (réaction de Maillard), après réarrangements, donne naissance à des produits dits d'Amadori qui présentent la particularité de posséder un groupement cétole qui peut, en présence de métaux de transition, céder un électron à l'oxygène moléculaire, conduisant à la formation d'anions superoxydes  $O_2^{\cdot -}$  (Gillery, 2006). Ces produits d'Amadori peuvent être dégradés en α-dicarbonyles et en désoxyglucosones. Ces composés sont plus réactifs que le glucose lui-même et forment des AGE. La formation de ces derniers est dépendante des ERO et augmente avec le malondialdéhyde (MDA) ou la déplétion en glutathion réduit (GSH) (Jain & Palmer, 1997). La formation des AGE, dans le diabète, est un mécanisme important, par lequel l'exposition chronique à des niveaux élevés de glucose, entraîne des complications vasculaires (Bansal *et al.*, 2013).

L'albumine fait partie des cibles protéiques extracellulaires privilégiées de la glycation. Du fait de sa concentration plasmatique élevée, cette modification entraîne une altération de la

structure de cette protéine, qui diminue sa capacité d'épuration de radicaux libres et de chélation des métaux de transition (Baraka-Vidot et al., 2013).

La sérum-albumine glycosylée reflète le taux de glycémie, étant donné que l'hémoglobine subit une augmentation de la glycosylation (HbA1c), pendant toute la durée de vie des globules rouges, dans des états d'hyperglycémie. La glycosylation des protéines peut entraîner, à son tour, un stress oxydatif par la libération directe de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). L'albumine glycosylée est un indice plus sensible des variations, à court terme, de la glycémie que l'HbA1c, au cours du traitement du diabète (Roohk & Zaidi 2008).



**Fig. 4. Les principales voies du stress oxydatif (Rochette et al., 2014)**

$H_2O_2$  : Peroxyde d'hydrogène ;  $O_2^{\bullet -}$  : Anion superoxyde ;  $\bullet OH$  : Radical hydroxyle ; Fe : Fer ; Cu : Cuivre ; Ang I : Angiotensine I ; Cu/Zn-SOD : Superoxyde dismutase-cuivre-zinc ; Mn-SOD : SOD-manganèse ; GSH : Glutathion réduit ; GSSG : Glutathion oxydé ; TRx : Thiorédoxine ; ONOO $\cdot$  : Peroxynitrite ; Prx : peroxyredoxine ; iNOS : NOS inductible.



### **III- DT2 et Statut Redox**

#### **III-1- Stress oxydatif**

Le stress oxydant provient d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres (RL) et les capacités anti-oxydantes cellulaires.

Les RL, en excès, altèrent les macromolécules, favorisant ainsi la fragmentation de l'ADN, la peroxydation lipidique et la carbonylation des protéines. Ces RL, sont des molécules indispensables pour de nombreuses réactions biologiques, dont la transduction du signal de l'insuline (**Bisbal *et al.*, 2010**). Ainsi, le stress oxydatif joue un rôle clé dans la pathogenèse des complications diabétiques micro- et macro-vasculaires. Il a été montré que l'augmentation du stress oxydatif, chez les sujets atteints de DT2, est une conséquence de plusieurs anomalies, y compris l'hyperglycémie, l'IR, l'inflammation et la dyslipidémie (**Tangvarasittichai, 2015**).

Plusieurs études cliniques et expérimentales ont montré l'implication du stress oxydant dans le développement et la progression du DT2, avec une production accrue de radicaux libres et une baisse des systèmes de défense anti-oxydante (**Thakur *et al.*, 2017**). Ainsi, au cours du diabète, les RL sont formés par l'oxydation du glucose, la glycation non enzymatique des protéines et la dégradation par oxydation subséquente des protéines glyquées. Ces perturbations entraînent des dommages au niveau des organites cellulaires et des enzymes, une augmentation de la peroxydation lipidique et le développement de l'IR (**Henriksen *et al.*, 2011**).

#### ***III-1-1- Sources des radicaux libres au cours de d'hyperglycémie***

##### **III-1-1-1- Les entités oxydantes et leur production**

L'hyperglycémie peut entraîner une sur-activation de la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie, résultant en une surproduction d'anions superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ) (**Al Ghouleh *et al.*, 2011**). L'altération de la chaîne respiratoire mitochondriale est une première cause de l'augmentation du stress oxydant. Elle est responsable de l'augmentation de la glycolyse qui, par accroissement du potentiel de la membrane mitochondriale, augmente la formation de radicaux. De plus, elle inhibe la glyceraldéhyde-3phosphate déshydrogénase, ce qui diminue la formation du cofacteur nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit ( $NADPH, H^+$ ) essentiel à la régulation de l'homéostasie redox (**Leverve, 2006**).



### III-1-1-2- La voie des polyols

Dans des conditions physiologiques normales, le glucose est métabolisé en glucose-6-phosphate par l'hexokinase, puis dirigé, soit dans la voie de la glycolyse, soit dans la voie des pentose-phosphates. Le métabolisme du glucose, par la voie des polyols, représente un faible pourcentage (3%) de l'utilisation totale du glucose dans les conditions normo-glycémiques (**Ballinger, 2005**). Cependant, au cours du diabète, l'hexokinase est inhibée, en présence de fortes concentrations de glucose qui, de ce fait, s'accumule dans les tissus non insulino-dépendants, activant ainsi la voie des polyols.

Cette voie fait intervenir principalement deux enzymes, l'aldose réductase et la sorbitol déshydrogénase. L'aldose réductase, qui n'est activée que pour de fortes concentrations en glucose, intervient en premier pour transformer le glucose en sorbitol, à l'aide du cofacteur NADPH, produit par la voie des pentoses phosphates. Or, ce cofacteur est essentiel à la régénération du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH). Il en résulte un déséquilibre entre la production élevée d'ERO et la quantité diminuée d'antioxydants disponibles, se traduisant ainsi par une augmentation du stress oxydatif. Les ERO produits, tels que l'anion superoxyde, le radical hydroxyle et le radical peroxyde entraînent des dommages au niveau de nombreuses molécules: l'ADN, les lipides, les protéines, et leur existence prolongée favorise des dommages tissulaires et la mort cellulaire. Ces espèces peuvent également agir comme des messagers secondaires et activer un certain nombre de protéines kinases (**Srivastava et al., 2005**). De plus, l'augmentation du flux de la voie des polyols modifie le rapport NADPH/NADP et atténue la glutathion réductase (GRed) et la glutathion peroxydase (GPx). De ce fait, le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est diminué, entraînant ainsi un stress oxydatif (**Giacco & Brownlee, 2010**).

La seconde enzyme, la sorbitol déshydrogénase, oxyde le sorbitol en fructose, en utilisant comme cofacteur le NAD oxydé (NAD<sup>+</sup>). Le sorbitol ne pouvant pas franchir la membrane plasmique, s'accumule dans la cellule et augmente la pression osmotique, entraînant une hyperhydratation intracellulaire. Il peut être oxydé par la sorbitol déshydrogénase en fructose, et dans ce cas, la production accrue de fructose, par cette voie, peut également stimuler la glycosylation non enzymatique des protéines (grâce au plus grand pouvoir réducteur du fructose par rapport au glucose) (**El-Kabbani et al., 2004**).

### III-1-1-3-Gluco-oxydation

Les protéines subissent des modifications au cours du stress oxydant induit par l'hyperglycémie, telles que la fragmentation, l'oxydation des chaînes latérales des acides

aminés et la formation de liaisons croisées entre protéines, provoquant leur altération structurale, tout en modifiant leur fonction et leur activité (**Beauvieux et al., 2002**). Lors d'un stress oxydatif important, les cellules sont incapables d'éliminer par protéolyse les protéines oxydées accumulées, ce qui conduit aux dégâts protéiques observés dans le diabète (**Favier, 2003**).

Les protéines sont les principales cibles de l'oxydation et une concentration élevée de protéines carbonylées, est un indicateur du stress oxydant (**Dalle-Donne et al., 2003**). Chez les patients DT2, des teneurs élevées en protéines carbonylées sont notées au début de l'apparition du stress oxydant et avec la durée de la maladie (**Telai et al., 2000**).

Le monoxyde d'azote (NO) est à la fois un piègeur et un prooxydant, lorsqu'il est attaqué par les radicaux libres oxygénés, lesquels le transforment en peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>) (**Pratico, 2005**). Ce dernier est un agent oxydant potentiel très puissant qui, à son tour, peut oxyder la NO synthase (NOS) qui synthétise le NO à partir de L-arginine au niveau de l'endothélium.

En outre, l'augmentation de l'activité pro-oxydante peut faciliter l'oxydation des LDL, ce qui limite la disponibilité de la L-arginine et améliore le découplage de la NOS, contribuant à la production accrue de ERO et à la diminution de la disponibilité de NO, au cours du diabète (**Mehta et al., 2006**).

Le potentiel athérogène du diabète peut être associé à des protéines modifiées, suite à la glycation et à l'oxydation. Ainsi, le rôle des LDL oxydées, comme risque lipidique résiduel, est à considérer (**Rajkovic et al., 2012**). L'action insuffisante et/ou inefficace de l'insuline a été notée avec l'augmentation des concentrations de LDL oxydées (**Kosola et al., 2013**).

L'oxydation des LDL est l'un des processus les modifiant, avec la glycation, permettant leur fixation au niveau intrapariétal vasculaire, et finalement leur action toxique vis-à-vis des cellules environnantes. *In vivo*, différentes ERO entraînent l'oxydation des LDL, générant ainsi de nombreuses modifications à la fois des lipides et de l'apo B. Le pouvoir athérogène des LDL oxydées résulte de l'action des lipidesoxydés pro-inflammatoires ou de l'apo B modifiée (favorisant leur captation par des récepteurs non conventionnels) à la fois sur les monocytes-macrophages, sur les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses (**Lu & Gursky, 2013**).

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) ont des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires par la présence d'enzymes capables de détruire les lipides oxydés pro-inflammatoires. L'action des ERO sur ces molécules réduirait ou inhiberait la capacité des HDL à « détoxifier » les lipides oxydés provenant d'autres lipoprotéines (LDL).

En général, les HDL oxydées présentent une diminution de leur capacité à promouvoir l'efflux du cholestérol cellulaire et une altération de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Comme pour les LDL, il est très probable que l'oxydation, *in vivo*, des HDL ait lieu dans le liquide interstitiel, au niveau des sites d'inflammation et non au niveau systémique (**Kratzer et al., 2014; Yao et al., 2017**).

### **III-1-2- Système pro-oxydant**

L'environnement pro-oxydant associé au diabète, à l'insulino-résistance et au syndrome métabolique peut être en grande partie, lié à la capacité cellulaire réduite à réagir aux stress oxydatif (**Styskal et al., 2012**).

La peroxydation lipidique des structures cellulaires, conséquente à l'augmentation des ERO, est impliquée dans les complications du DT2. Par conséquent, l'équilibre avec le système de défense antioxydante est important pour diminuer la morbidité chez ces patients (**Pan et al., 2010**).

Le MDA, produit aldéhyde de la peroxydation lipidique, est un marqueur biologique qui renforce la peroxydation lipidique, augmente la production des radicaux libres chez les diabétiques (**Nair & Nair, 2017**) et son estimation dans le plasma est largement utilisée dans la surveillance de l'état de stress oxydatif (**Al-Rawi, 2011**). En effet, l'augmentation de la peroxydation lipidique altère la fonction membranaire, en diminuant la fluidité des échanges, des activités enzymatiques et de leurs récepteurs membranaires (**Moussa, 2008**). De plus, l'élévation des peroxydes lipidiques est due à l'augmentation des protéines glyquées, ces dernières pourraient agir comme source de radicaux libres (**Kumawat et al., 2012**).

Au cours du diabète, une relation étroite entre les peroxydes lipidiques et la concentration du glucose est notée. En effet, chez les diabétiques type 2 non contrôlés, une augmentation significative des teneurs en MDA et du glucose plasmatique à jeun est observée (**Bhutia et al., 2011**).

### **III-2- Système antioxydant**

Les facteurs pro-oxydants sont neutralisés par des systèmes antioxydants endogènes enzymatiques, tels que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxidase (GPx) et la glutathion réductase (Gred) ou non-enzymatiques, comme le glutathion, l'acide urique, le NADPH, le coenzyme Q10, l'albumine et la bilirubine. A ces antioxydants endogènes, s'ajoutent des molécules réductrices exogènes provenant de

l'alimentation, tels que les vitamines C et E, les caroténoïdes et les polyphénols (**Avignon et al., 2012**).

Le diabète et l'insulino-résistance réduisent l'activité antioxydante totale et celle de la SOD, la GPx et la Gred (**Kesavulu et al., 2000; Tinahones et al., 2008**), l'hyperglycémie, pouvant être un facteur significatif dans la régulation à la baisse de l'activité antioxydante. Il a été démontré que la glycation de la SOD peut causer l'inhibition de l'activité de cette enzyme (**Kang, 2003**) (**Fig.4**).

La superoxyde dismutase est une famille de protéines enzymatiques antioxydantes naturelles qui diffèrent selon leur structure et leur cofacteur. Parmi ces enzymes, il existe la Mn-SOD et la Cu-Zn-SOD (**Kohen & Nyska, 2002**). La SOD est la première à intervenir dans l'élimination directe des ERO. Ainsi, l'augmentation accrue de son activité catalyse la dismutation du radical superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) en  $H_2O_2$  (**Bandeira et al., 2012**).

La catalase (CAT) élimine le  $H_2O_2$ , qui est le produit final de la réaction de dismutation (**Hwang et al., 2012**).

La glutathion peroxydase (GPx) réduit les hydroperoxydes lipidiques (ROOH) en alcools (ROH) et le  $H_2O$  libre en eau grâce à son cofacteur le glutathion réduit (GSH) (**Szymonik-Lesiuk et al., 2003**).

La glutathion réductase (GRed) joue un rôle important grâce à la réduction du GSSG en GSH et à l'oxydation du NADPH en  $NAD^+$ . Le glutathion oxydé (GSSG) est incapable d'exercer des fonctions antioxydantes, et le GSH peut être récupéré à partir de GSSG par la GRed et le NADPH comme cofacteur, mais ce système GSH peut être submergé si la production des ERO est en excès (**Morris et al., 2013**).

Dans les conditions physiologiques normales, des systèmes de défense antioxydante enzymatiques et non enzymatiques sont localisés à différents endroits de la cellule et protègent l'organisme contre les effets délétères des radicaux libres. Ces antioxydants sont modifiés au cours du diabète (**Pan et al., 2008**). En effet, la réduction des capacités antioxydantes pourrait augmenter les complications chez le DT2. Le taux d'antioxydants plasmatiques est significativement plus faible chez les sujets diabétiques avec un mauvais contrôle glycémique, comparés aux sujets sains, tandis que les diabétiques avec un bon contrôle glycémique ont des valeurs semblables à celles des contrôles (**Lodovicia et al., 2008**).

Chez les diabétiques, l'augmentation de l'activité de la SOD n'est pas suffisante pour protéger les cellules contre le stress oxydatif, car le taux élevé de MDA épuise le GSH et diminue l'activité des enzymes antioxydantes (Glucose-6-phosphate déshydrogénase

(G6PDH), GPx et GRed) (**Padalkar et al., 2012**). De plus, l'hyperglycémie, au cours du diabète, entraîne l'inactivation par les peroxydes d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou par la glycation de la SOD (**Sozmen et al., 2001**).

Au cours du diabète, une diminution de l'activité de la SOD et de la CAT est notée au niveau érythrocytaire peut être due à l'accumulation des radicaux superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ) et des  $H_2O_2$  (**Sozmen et al., 2001**).

La réduction de l'activité de la GPx notée chez les patients diabétiques type 2 pourrait s'expliquer par une faible teneur en glutathion réduit qui est le substrat et le cofacteur de la GPx (**Niedowicz & Daleke, 2005**). Cependant, la réduction de l'activité de cette enzyme, au cours du diabète, provoque indirectement l'augmentation de la peroxydation lipidique. Au niveau érythrocytaire, cette activité peut être inhibée par le niveau élevé de MDA (**Hisalkar et al., 2012**).

Le glutathion représente le premier système de défense antioxydante non enzymatique des cellules. Au cours du DT2, la glutathion réductase (GRed) s'avère diminuée. C'est l'un des mécanismes qui explique la réduction du GSH au cours du diabète. Ce GSH est régénéré par la GRed, en utilisant des équivalents réducteurs de NADPH générés par la voie des pentoses phosphates et stimulée par l'insuline. La production de NADPH, dans le diabète, est lente, ce qui entraîne une diminution de l'activité de la GRed et le recyclage de GSH (**Kumawat et al., 2012**).

### III-3- Insuline et régulation du statut Redox

L'insuline exerce des actions importantes de régulation du statut dans divers organes cibles, ce qui implique un rôle antioxydant de l'hormone (**Wang & Tao, 2012**). La production des ERO, par la phosphorylation oxydative mitochondriale est atténuée par l'insuline grâce à l'expression de la protéine de découplage. En outre, l'expression de NADPH oxydase (source majeure de la production de  $\bullet O_2^-$ ) (Nox : isoformes) est inhibée par l'insuline (**Newsholme et al., 2007**).

L'hyperglycémie chronique induit une altération de la fonction du pancréas et aggrave l'IR : ces actions sont associées au stress oxydatif. En effet, les cellules bêta sont vulnérables au stress oxydatif, en raison de la faible expression des enzymes antioxydantes, telles que la CAT et la GPx (**Rochette et al., 2014**). Ainsi, les cellules- $\beta$  pancréatiques atténuent le stress, par augmentation de la masse, la synthèse et la sécrétion d'insuline. Dans le DT2, l'accumulation des ERO ( $H_2O_2$  et  $OH^{\bullet}$  générés en présence de  $Fe^{2+}$ ) entraîne une réduction progressive de la masse des cellules- $\beta$  par apoptose (**Ma, 2012**) (**Fig.4**).

Le DT2 se caractérise par un certains nombre d'anomalies métaboliques, en particulier l'IR et l'hyperglycémie, mais aussi l'hyperlipidémie, l'élévation de la teneur en acides gras libres (AGL), l'augmentation des produits de glycation avancée (AGE) et la surproduction d'anion superoxyde (**Yamagishi *et al.*, 2012**). Toutes ces anomalies peuvent activer les voies qui altèrent la fonction et la structure des vaisseaux sanguins et des tissus.

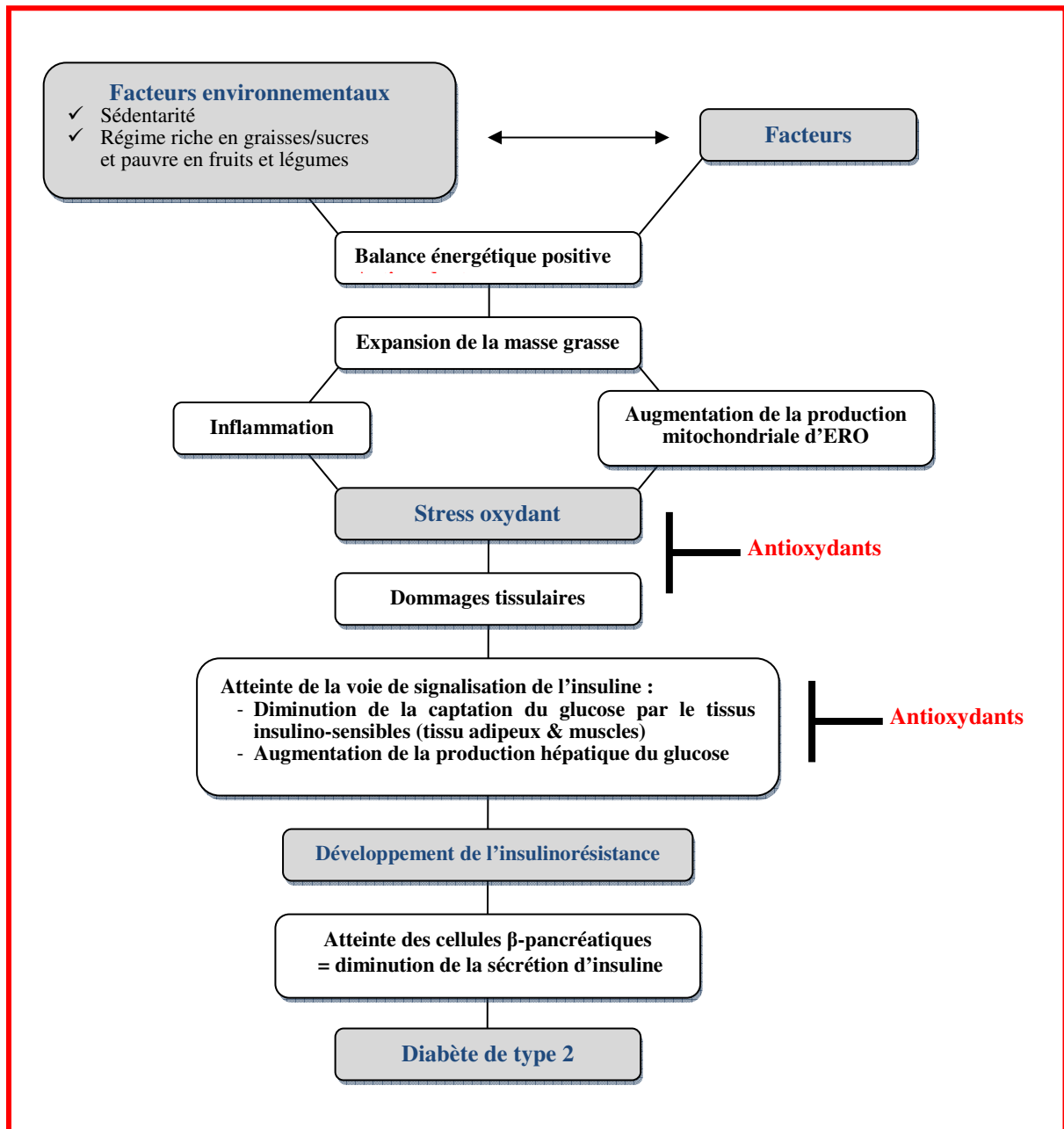
### **III-4- Facteurs environnementaux et stress oxydant**

Les modifications des habitudes alimentaires, avec la consommation d'aliments gras et sucrés, associées à un faible apport en fruits et en légumes, jouent un rôle prépondérant dans l'explosion mondiale des maladies chroniques. Ces bouleversements diététiques, associés à une baisse drastique de l'activité physique, conduisent à des excès d'apports caloriques par rapport aux besoins et à un stockage énergétique au niveau du tissu adipeux. De plus, les déterminants génétiques, favorisent la prise de poids. Ils sont au cœur de la physiopathologie du syndrome métabolique et du DT2. Toute l'énergie excédentaire n'est, cependant, pas stockée sous forme de graisse, une partie des macronutriments est oxydée au niveau de la mitochondrie, ce qui favorise la production de radicaux libres (RL). Dans ces conditions, les mécanismes de défense antioxydants vont se trouver dépassés, et laissent s'installer un stress oxydant qui pourrait constituer un trait d'union entre la surconsommation énergétique, l'IR et le DT2 (**Hokayem *et al.*, 2012**). Ainsi, la voie de signalisation de l'insuline est hautement complexe, constituant un véritable réseau. Chaque étape étant interconnectée avec une autre, l'interruption d'une voie peut être compensée par une autre, permettant ainsi la propagation du signal à l'étape suivante. Par conséquent, plusieurs voies peuvent être atteintes avant que l'IR s'installe (**Fig.5**).

De nombreuses études cliniques et expérimentales ont montré que les vitamines et la supplémentation en antioxydants réduisent le stress oxydant et la peroxydation lipidique au cours du diabète (**Penckofer *et al.*, 2002; Naziroglu & Butterworth, 2005**). Ces antioxydants, non enzymatiques, sont représentés par l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), le glutathion (GSH), les caroténoïdes, les flavonoïdes et d'autres substances. Dans les conditions normales, il existe un équilibre entre les enzymes antioxydantes et le niveau intracellulaire de ces antioxydants.

Ainsi, une supplémentation en antioxydants exogènes (**Tableau II**) est conseillée dans le traitement du DT2 (**Ceriello & Testa, 2009**). Les vitamines C et E protègent contre le diabète, du fait de leur rôle dans le contrôle de la production des ERO, toutefois, ces résultats restent controversés (**Chertow, 2004 ; Dembinska-Kiec *et al.*, 2008**).

Malgré le potentiel antioxydant élevé reconnu des vitamines, l'utilisation de la vitamine A comme intervention thérapeutique dans le traitement du DT2 reste encore mal connue (Iqbal & Naseem, 2014).



**Fig. 5. Facteurs environnementaux et génétiques favorisant le stress oxydant et mécanisme au cours de l'IR et du DT2 (Hokayem *et al.*, 2012)**



Tableau II. Effet des vitamines anti-oxydantes sur le diabète

Vitamines	Patients	Effets
Vitamine C	DT2	↓ Teneur plasmatique d'insuline à jeun* ↓ HbA1c Améliore l'action de l'insuline
Vitamine E	Diabètes	↓ Stress oxydatif, glycosylation des protéines, IR#
	DT2	↓ Stress oxydatif, oxydation des LDL <sup>£</sup> ↓ HbA1c, Améliore l'action et la teneur en insuline <sup>\$</sup>
β- carotène	DT2	↓ Prédisposition à l'oxydation des LDL <sup>\$</sup>

HbA1c : Hémoglobine glyquée. IR : Insulino-résistance. \*Chen *et al.*, (2006) ; #Reunanen *et al.*, (1998) ; £Jialal *et al.*, (2002) ; \$Penckofer *et al.*, (2002) ; \$Levy *et al.*, (2000)

Bien qu'une consommation énergétique excessive, sous forme d'acides gras saturés et d'aliments à index glycémique (IG) élevé, puisse être une source du stress oxydant, l'alimentation peut également être une importante source d'antioxydants naturels. Les aliments, d'origine végétale, sont particulièrement riches en composés phytochimiques, avec des propriétés anti-oxydantes, comme l'acide ascorbique, les tocophérols, les caroténoïdes, les acides phénoliques et les flavonoïdes (Hokayem *et al.*, 2012). Ils modulent le stress oxydatif et protègent contre les dommages oxydatifs et les complications, telle que l'IR. Des études épidémiologiques ont rapportés des effets bénéfiques d'une alimentation riches en antioxydants comme la vitamines C (Harding *et al.*, 2008) vitamine E (Costacou *et al.*, 2008), α-tocophérol ou le β-carotène (Kaulmann & Bohn, 2014).

Deux méta-analyses ont étudié l'association entre la consommation de fruits, de légumes et d'antioxydants et le risque de diabète type 2. La première étude a noté une diminution de 13% du risque avec la consommation d'antioxydants, principalement la vitamine E seule (Carter *et al.*, 2010), alors que dans la seconde une diminution de 14% est associée à la consommation de légumes verts (Hamer & Chida, 2007).

#### IV- Diabète type 2 et inflammation

Le DT2 est souvent associé à un faible statut inflammatoire, accompagné d'une insulino-résistance. L'hyperglycémie stimule les monocytes à produire des cytokines pro-inflammatoires, tels que le facteur de nécrose tumorale-α (TNF-α), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine 1β (IL-1β), ce qui provoque un changement de la sensibilité à l'insuline, affectant par la suite, le métabolisme du glucose (Vaarala & Yki-Jarvinen, 2012).



Ces cytokines pro-inflammatoires accentuent l'IR, directement au niveau des adipocytes, des hépatocytes et du muscle, conduisant ainsi à une perturbation de la sensibilité à l'insuline et à une altération de l'homéostasie du glucose.

En outre, les cytokines pro-inflammatoires, tels que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , régulent la libération de la protéine C-réactive (CRP) au niveau du foie et augmentent sa teneur plasmatique (**Pradhan *et al.*, 2001**). Cette protéine apparaît au cours des premiers stades du DT2 et s'élève avec l'évolution de la maladie (**Hu *et al.*, 2004**).

Une concentration élevée en CRP est un indicateur indépendant des MCV, de l'obésité, du diabète, du tabagisme et de la sédentarité (**Dos Santos *et al.*, 2008**), alors que le TNF- $\alpha$ , qui est produit par le tissu adipeux et aussi sécrété par les macrophages et d'autres cellules, est impliqué dans les troubles métaboliques, y compris l'obésité et l'IR (**Akash *et al.*, 2018**). Plusieurs études ont noté des teneurs élevées en IL-6 et en TNF- $\alpha$ , chez des patients diabétiques. En effet, au cours du DT2, la fonction immunitaire est altérée par la diminution fonctionnelle des cellules  $\beta$ . Une étude prospective, sur les effets de l'IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  sur le développement du DT2, révèle, chez les participants, que la détection d'IL-1 $\beta$  et le contenu élevé d'IL-6 au niveau du plasma, augmentent 3-fois le risque de DT2 comparé au groupe de référence (**Spranger *et al.*, 2003**).

Le TNF- $\alpha$  peut modifier la sensibilité à l'insuline de différentes manières : en atténuant les voies de signalisation des récepteurs de l'insuline (**Hotamisligil, 2006**); en diminuant le transporteur GLUT-4 dans les adipocytes (**Gonzalez-Munoz, *et al* 2009**) et en supprimant l'adiponectine (**Wang & Trayhurn, 2006**). De plus, le TNF- $\alpha$  a plusieurs effets néfastes sur le cœur, y compris l'hypertrophie et l'apoptose, ce qui explique sa relation avec l'insuffisance cardiaque (**Khanna *et al.*, 2004**). Par ailleurs, le TNF- $\alpha$  induit une surproduction de VLDL, pouvant expliquer sa relation directe avec les teneurs élevées en TG (**Qin *et al.*, 2008**). Cependant, certaines études ont montré que le TNF- $\alpha$  peut être réduit lors d'interventions de perte de poids (**Sharman & Volek, 2004; Summer *et al.*, 2011**).

Plusieurs études ont rapporté une augmentation des teneurs en résistine, en relation avec l'obésité et l'IR au cours du DT2 (**Degawa-Yamauchi *et al.*, 2003 ; Azab *et al.*, 2016 ; Rajeev & Gurumurthy, 2018**), alors que d'autres n'ont noté aucune variation (**Hasegawa *et al.*, 2005 ; Heilbronn *et al.*, 2004**). La résistine est une protéine riche en cystéine et sécrétée par le tissu adipeux (**Park & Ahima, 2013**). D'autres études ont montré que les concentrations circulantes de résistine sont impliquées dans le développement de l'adipocyte mais, sans aucun effet sur le degré d'IR (**Laudes *et al.*, 2010**). Ces résultats suggèrent que le rôle de la résistine dans l'obésité et l'IR dans la pathogenèse du DT2 reste controversé

(Gharibeh *et al.*, 2010 ; Rajeev & Gurumurthy, 2018). Cependant, Wang *et al.*, (2010) rapportent que la résistine induit l'apoptose de ces cellules. Par ailleurs, les cytokines, tels que la leptine, le TNF- $\alpha$ , l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), l'adipsine, la résistine et l'adiponectine, produites par le tissu adipeux peuvent jouer un rôle clé dans la prévention de l'athérosclérose et des MCV (Ekmekci & Ekmekci, 2006).

## **V- Prise en charge du diabète type 2**

Intervenir sur le mode de vie est la première ligne de l'autogestion du DT2. Il est recommandé une alimentation saine pour les patients atteints de DT2 (**National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008 ; American Diabetes Association (ADA), 2016**). En effet, une alimentation riche en huile d'olive, en légumes, en fruits, en noix, en céréales, en légumineuses et en poisson, mais relativement faible en viande et en produits laitiers, représente un modèle type d'une alimentation saine et variée.

La prise alimentaire, caractérisée par un apport énergétique total (AET) élevé et une forte consommation de nutriments, tels que les lipides et les glucides, et faible en fibres (**Fung *et al.*, 2004**), est considérée comme un facteur de risque modifiable et joue un rôle dans l'étiologie et la gestion du DT2 (**Bantle *et al.*, 2008**). De nombreuses associations recommandent des mesures diététiques [Association Européenne de l'étude du Diabète (EASD), ADA et Association Canadienne du Diabète (ACD)], afin d'aider les sujets DT2 à atteindre un apport alimentaire adéquat et à réguler leur contrôle métabolique. Cependant, les patients ne parviennent pas à atteindre ces recommandations nutritionnelles (**Helmer *et al.*, 2008; Vitolins *et al.*, 2009**). Des auteurs suggèrent que les habitudes alimentaires, contrairement aux apports recommandés, ont un avantage sur la santé (**Martínez-González *et al.*, 2009; Barreira *et al.*, 2017**).

### **V-1- Mesures nutritionnelles au cours du DT2**

La thérapie et les conseils nutritionnels améliorent le maintien, la qualité de vie, la santé nutritionnelle ainsi que la prévention et le traitement des complications aiguës et chroniques du diabète. Il est bien démontré que la thérapie nutritionnelle peut améliorer le maintien de la glycémie, en réduisant le taux d'HbA1c de 1 à 2 % (**Franz, 2012**), ce qui peut améliorer considérablement les résultats cliniques et métaboliques, entraînant ainsi une réduction du taux d'hospitalisation (**Robbins *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2010**).

L'éducation chez le DT2, qui tient compte des différences culturelles, améliore l'autogestion du diabète, les connaissances en nutrition et l'HbA1c (**Ralston *et al.*, 2009**). Les

programmes d'éducation sur le diabète, offerts aux populations, doivent évaluer la présence d'obstacles à une alimentation saine (coût des aliments sains et surconsommation alimentaire liée au stress) (**Marcy *et al.*, 2011**) et visent à faciliter les changements de comportement.

En général, les personnes diabétiques devraient suivre le régime alimentaire recommandé (**Guide Alimentaire Canadien, 2007**), par le choix d'une variété d'aliments provenant des quatre groupes (légumes et fruits, produits céréaliers, lait et dérivés et viandes) et la consommation, de préférence, d'une plus grande quantité d'aliments, ayant une faible densité énergétique, dans le but d'optimiser la satiété et d'éviter une sur consommation d'énergie. Ce type d'alimentation peut aider la personne à atteindre et maintenir un poids de forme, tout en lui procurant un apport suffisant en glucides, en fibres, en lipides, en acides gras essentiels, en protéines, en vitamines et en minéraux.

Le diabète est caractérisé par une histoire naturelle qui s'étend sur de nombreuses années et comporte plusieurs périodes: le pré-diabète, le diabète méconnu et enfin, le diabète. Tous ces stades sont accompagnés d'une insulino-résistance, de désordres glycémiques et enfin d'une diminution de l'insulino-sécrétion. Avec l'évolution de la maladie, apparaissent des anomalies tensionnelles ou lipidiques qui augmentent le risque de complications vasculaires (**Monnier & Colette, 2007**). Les mesures diététiques, comme les traitements médicamenteux, ont pour but de corriger toutes ces anomalies. Des études de prévention ont clairement démontré que le risque d'une intolérance au glucose est diminué en moyenne de moitié par des mesures hygiéno-diététiques, combinant un régime de restriction calorique et une activité physique (**Monnier & Colette, 2005; The Diabetes Prevention Program Research Group, 2012**). Ces résultats sont encourageants, car les pertes de poids sont modérées (-4 à -6 kg), sont supérieures à celles observées avec des médicaments comme la metformine.

Par ailleurs, l'ADA et EASD (**2008**) ont montré que les changements du style de vie ne parviennent pas à maintenir les objectifs glycémiques, soit en raison de l'échec de perte de poids, soit de la progression de la maladie, soit de l'association de ces différents facteurs. Ainsi, la metformine doit être initiée dès le diagnostic du DT2 (**Nathan *et al.*, 2009**).

## **V-2- Objectifs des mesures diététiques**

Trois grands objectifs sont mis en place pour les mesures diététiques au cours du diabète. Le premier objectif est l'hyperglycémie chronique, qui est estimée de manière globale par l'HbA1c, et intègre à la fois les hyperglycémies à jeun et postprandiale. L'hyperglycémie chronique conduit aux complications diabétiques, en augmentant la

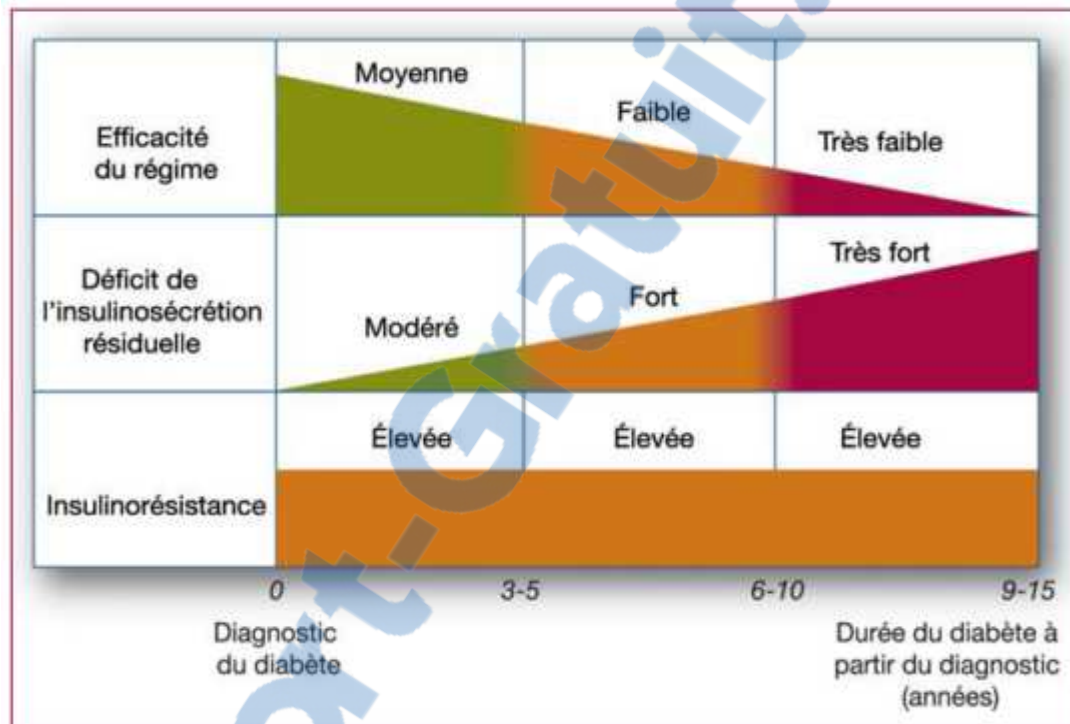
glycation des protéines membranaires des capillaires et des protéines contenues dans le sous-endothélium artériel (**Brownlee, 2005**).

Le 2<sup>ème</sup> objectif est la restriction calorique, environ 80 à 90 % des personnes atteintes de DT2 ont un excès de poids ou sont obèses. Une perte de poids modeste de 5 à 10 %, par rapport au poids initial, peut améliorer la sensibilité à l'insuline, la maîtrise de la glycémie, l'hypertension et la dyslipidémie, chez les personnes atteintes de DT2 ou prédisposées à la maladie (**Look AHEAD Research Group, 2010**). De plus, une perte de poids de quelques kg, sur une période de quelques semaines ou quelques mois, peut entraîner une quasi-normalisation de la glycémie ou une diminution de l'HbA1c. Plusieurs études ont montré que, chez les diabétiques obèses, toute perte de poids, induite par une restriction calorique, améliore l'IR, entraîne une réduction de la production hépatique de glucose et une augmentation de son utilisation périphérique. Ainsi, chez les DT2, un très faible apport énergétique, pendant 12 semaines, améliore la sécrétion d'insuline, la sensibilité à l'insuline et l'HbA1c (**Kahleova et al., 2012**), et le même apport mais intermittent, pendant 20 semaines, corrige la perte de poids et le contrôle glycémique plus qu'une restriction calorique modérée seule (**Williams et al., 1998**).

Dans l'étude UKPDS (**United Kingdom Diabetes Prospective Study, 1990**), une baisse de 9 à 7% de l'HbA1c a été observée au bout de trois mois, avec un simple régime à 1361Kcal, avant le début du traitement médicamenteux. Malheureusement, l'effet des régimes s'épuise avec l'histoire naturelle de la maladie. Après quelques années d'évolution, lorsque le patient est en multi-thérapie orale, le régime devient inefficace. Au début de la maladie, c'est l'insulino-résistance, sensible aux mesures diététiques, qui prédomine par rapport au déficit de l'insulino-sécrétion endogène. Au bout de quelques années, c'est le déficit insulinaire sécrétoire, insensible aux mesures diététiques, qui prend le dessus sur l'IR (**Fig. 6**) (**Monnier & Colette, 2007**).

Le 3<sup>ème</sup> objectif représente les fluctuations aiguës de la glycémie : l'hyperglycémie postprandiale ou les épisodes hypoglycémiques, à distance des repas. Les montées glycémiques postprandiales sont classiquement plus longues et plus intenses chez les DT2 que chez les non diabétiques. Cette constatation doit être complétée par deux observations. En premier lieu, la contribution relative à l'hyperglycémie globale varie en fonction du niveau de l'HbA1c. En effet, l'hyperglycémie postprandiale contribue à plus de 70% à l'hyperglycémie globale quand l'HbA1c est < 7,3% (**Monnier et al., 2003**). Sa contribution diminue lorsque l'HbA1c augmente. Chez les diabétiques dont l'HbA1c dépasse 10,2%, l'hyperglycémie postprandiale ne représente que 30% de l'hyperglycémie globale. En second lieu, les dérives

glycémiques qui suivent les repas répondent, chez la majorité des diabétiques, à un ordre bien précis : le petit déjeuner étant plus hyperglycémiant que le dîner, lequel est plus hyperglycémiant que le repas de midi. La conclusion de ces observations est que toutes les montées glycémiques postprandiales doivent être contrôlées chez tous les DT2, plus particulièrement chez les diabétiques dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 et 8,0 %, et pour les dérives glycémiques qui suivent le petit déjeuner puisqu'elles sont prédominantes (Monnier *et al.*, 2007).



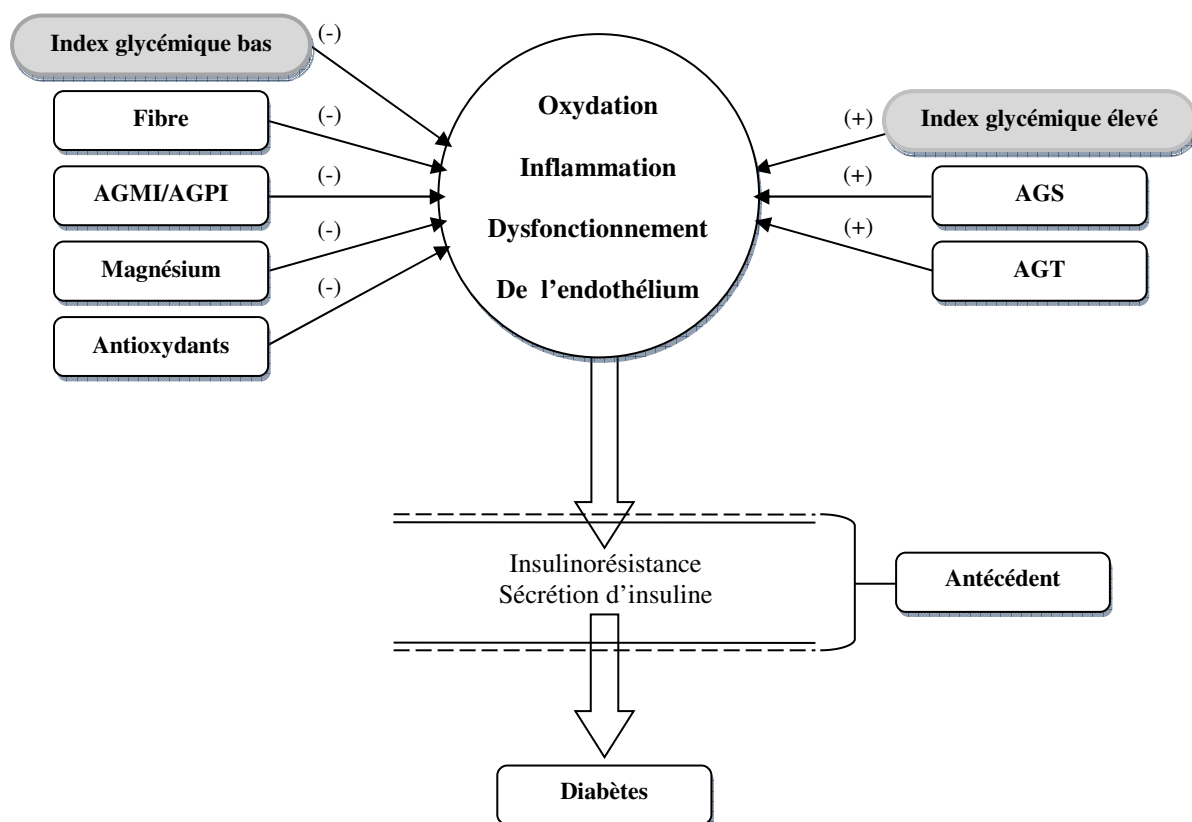
**Fig.6. Efficacité des régimes hypocaloriques en fonction de la durée du DT2**  
(Monnier & Colette, 2007)

De plus, certains diabétiques, traités par insulino-sécrétagogues (sulfonylurées ou glinides), peuvent ressentir des hypoglycémies, à distance des repas, enfin de matinée, mais plus enfin d'après-midi. Dans ce cas, deux mesures peuvent être utilisées : l'adaptation de la posologie de l'insulino-sécrétagogue et/ou l'introduction d'une collation glucidique en milieu d'après-midi, par exemple. Chez les DT2 traités par insuline, le risque d'hypoglycémie est réel, bien que nettement plus faible que chez les DT1. L'introduction de collations inter-prandiales peut s'avérer indispensable chez le DT2 traité par insuline, mais dans ce cas, il convient de veiller à ce que l'apport calorique lié aux collations ne s'additionne pas à l'apport énergétique quotidien, surtout quand on sait que l'insulinothérapie favorise la prise pondérale chez le DT2. Toute collation doit s'accompagner d'une soustraction calorique équivalente, portant sur

le repas qui précède ou qui suit la collation, selon le profil glycémique du patient (**Monnier *et al.*, 2007**).

Le 4<sup>ème</sup> objectif est de prévenir les MCV qui sont fréquentes chez le diabète type 2. Pour cela, le diabétique devrait bénéficier d'une alimentation ayant des propriétés antiathérogène, antithrombogène, antistress oxydatif et antihypertensive (**Krauss *et al.*, 2000; Monnier & Colette, 2005; Nathan *et al.*, 2006**), tout en réduisant les marqueurs de l'inflammation (**Simone *et al.*, 2014**).

En effet, une alimentation pauvre en fruits et légumes et donc souvent caractérisée par une faible consommation de fibres augmente les marqueurs inflammatoires et accroît le risque de diabète de type 2 (**Calle & Fernandez, 2012**). Les composants alimentaires peuvent moduler le processus inflammatoire et oxydatif et ainsi, influencer sur les individus génétiquement prédisposés au diabète (**Fig.7**) (**Basu *et al.*, 2006**).



**Fig. 7. Effet des nutriments sur les voies du développement du diabète**  
(**Salas-Salvadó *et al.*, 2011**)



### V-3- Alimentation du diabétique type 2

La répartition idéale des macronutriments dans la prise en charge du diabète peut varier selon la qualité des divers macronutriments, les objectifs du traitement du patient, les préférences individuelles et le mode de vie. Au cours de ces 25 dernières années, la prise en charge nutritionnelle du DT2 a évolué. En effet, en 1998, l'Association Canadienne du Diabète (CAD) recommande une répartition par rapport à l'apport énergétique global de 55% de glucides, 30% de lipides (**Meltzer *et al.*, 1998**), allant à 50-55% de glucides,  $\leq 30\%$  de lipides et 15-20% de protéines, en 2003(**Canadian Diabetes Association, 2003**), et en 2008, 45-60% de glucides,  $<35\%$  de lipides et 15-20% de protéines (**Canadian Diabetes Association, 2008**).

Le guide de pratique clinique (Clinical practice guidelines, CPGs) de l'ensemble des associations diabétiques (ADA de 1986 à 2008) (**ADA *et al.*, 2008**) et de l'Association Européenne pour l'étude du diabète (EASD) de 1995 à 2004 (**Mann *et al.*, 2004**) ont noté des données similaires. De plus, des recommandations sont mises en place, sur la qualité, plutôt que les quantités des macronutriments : l'index glycémique et les fibres solubles contenues dans les carbohydrates, le degré de saturation et la longueur des chaînes des lipides et la nature des protéines (animales ou végétales).

#### V-3- 1- Apport en glucides

Des résultats à la fois positifs et négatifs associent la consommation de glucides totaux et le risque de diabète (**Park *et al.*, 2010**). La qualité des glucides ingérés peut être d'une extrême importance dans l'augmentation de la glycémie, sur le transit gastro-intestinal, la vitesse d'absorption des nutriments et le risque à long terme du diabète (**Buyken *et al.*, 2010**). Quatre caractéristiques qualitatives importantes des glucides alimentaires concernant le diabète sont les fibres, les graines entières, l'index glycémique, et les sucres simples dans les boissons.

Des études, à court terme, ont montré que, chez les personnes atteintes de DT2, les régimes pauvres en glucides (40 à 45% de l'AET) améliorent le taux d'HbA1c et les teneurs en TG, mais non en CT, en C-HDL, en C-LDL et le poids corporel, comparés aux régimes plus riches en glucides (**Kirk *et al.*, 2008 ; Meng *et al.*, 2017**). Toutefois, on ignore si ces régimes et leur maintien à long terme sont bons pour la santé. Les régimes contenant très peu de glucides peuvent ne pas fournir suffisamment de vitamines, de minéraux et de fibres. Il est recommandé que le pourcentage de l'AET provenant des glucides ne soit pas inférieur à 45%, dans le but d'éviter un apport élevé en lipides. Cette stratégie est, par ailleurs, associée à une

réduction du risque de maladies chroniques, chez l'adulte. Si les glucides proviennent d'aliments à faible IG et à forte teneur en fibres, ils peuvent représenter jusqu'à 60 % de l'AET, ce qui peut améliorer la glycémie et le bilan lipidique, chez les adultes atteints de DT2 (Barnard *et al.*, 2006).

#### **V-3-1-1--Nature des glucides alimentaires**

Le pouvoir hyperglycémiant des aliments peut être quantifié par l'index glycémique (IG) qui compare la montée glycémique d'un aliment ou d'un repas glucidique à un standard constitué par une charge orale de 50 gde glucides sous forme de pain blanc (**Tableau III**). Ainsi, les IG sont classés par rapport à celui du pain blanc qui est, par définition, égal à 100. L'IG augmente avec les traitements mécaniques (réduction en purée) et thermiques (cuisson plus ou moins poussée). L'IG d'un aliment amylacé diminue lorsqu'il fait partie d'un plat composé contenant des protéines et des lipides. Les fruits et légumes ont des IG faibles, inférieur ou égal à 50. Il en est de même pour le lait, car le lactose est un glucide faiblement digestible.

Les produits alimentaires allégés en sucre et contenant des édulcorants intenses (aspartame, acésulfame) ou de charge (polyols), sont également proposés pour freiner les montées glycémiques postprandiales, à condition que le consommateur connaisse leur teneur en calories et en glucides par rapport à l'aliment naturel correspondant (Esfahani *et al.*, 2011; Atayoğlu *et al.*, 2016). Chez les patients diabétiques, des essais à court terme ont montré que les régimes à faible IG améliorent le contrôle glycémique et la sensibilité à l'insuline (Moosheer *et al.*, 2014).

#### **V-3-1-2- Quantité de glucides ingérés à chaque repas**

La charge prandiale ou la charge glycémique (CG) conditionne, en partie, la montée glycémique postprandiale. La CG d'un aliment, est la valeur de l'IG multiplié par la quantité d'hydrates de carbones contenus dans l'aliment ingéré. En effet, une portion de pain blanc apportant 50 g de glucides entraîne une réponse glycémique deux fois plus élevée que celle obtenue avec une demi-portion de pain blanc apportant 25 g de glucides. Ces faits plaident d'une part, pour une limitation et une quantification de l'apport en hydrates de carbone au cours de la journée (40 à 50% de l'AET, avec une moyenne souhaitable de l'ordre de 45%) et d'autre part, pour une répartition de l'apport glucidique, en respectant les trois repas quotidiens. En général, la répartition des glucides est de 10 à 20 % pour le petit-déjeuner et de 40 à 45 % pour le déjeuner et le dîner (Monnier *et al.*, 2007; Schlienger, 2016).



**Tableau III. Glucides, Index et charge glycémiques\***

Aliments	Glucides (100 g de glucides)	IG	CG
Charge Glycémique élevée (20 à 100)			
Glucose	100	100	100
Miel	80	90	72
Dattes	75	95	71
Confiture	70	65	48
Raisins secs	66	65	43
Raisins secs	66	65	43
Farine blanche	58	85	59
Pomme de terre frite, sautée	33	95	31
Pomme de terre cuite au four	25	95	24
Farine pain complet	47	50	24
Riz précuit	24	90	22
Abricots secs	63	35	22
Pain de seigle complet	49	40	20
Fructose	100	20	20
Charge Glycémique moyenne (11 à 19)			
Pain au son	40	45	18
Semoule	25	65	16
Riz long blanc	23	60	14
Pomme de terre bouillie pelée	20	70	14
Purée de pommes de terre	14	90	13
Banane	20	65	13
Riz Basmati, riz brun complet	23	50	12
Spaghettis	25	45	11
Charge Glycémique faible ( $\leq 10$ )			
Patate douce	20	50	10
Banane verte	20	45	7
Pois chiches cuits	22	30	7
Chocolat noir	32	22	7
Jus d'orange industriel	11	65	7
Raisin	16	40	6
Fèves cuites	7	80	6
Haricots blancs	17	30	5
Carotte cuite	6	85	5
Pastèque	7	75	5
Petits pois frais	10	40	4
Orange pressée	10	40	4
Haricots rouges	11	40	4
Poire, Figue	12	35	4
Pomme	12	30	4
Lentilles vertes	17	22	4
Melon	6	65	4
Orange	9	35	3
Pêche	9	30	3
Yaourt lait entier	5	35	2
Yaourt nature ordinaire		20/40	0/5
Carotte crue	7	35	2
Abricot	10	20	2
Navet	3	70	2
Oignon		10	1
Lait demi-écrémé	5	30	2
Noix	5	15	1
Légumes verts, salade, choux, tomate	5	10	1

IG : Index glycémique de 0 à 100 CG, Charge glycémique = (IG X quantité de Glucides) / 100.

\*Fiona et al., (2008) modifié

Plusieurs études ont associé le risque accru du diabète avec l'index glycémique (IG) et la charge glycémique (CG) (**Barclay *et al.*, 2008 ; Bhupathiraju *et al.*, 2014**). En effet, une alimentation, dont l'IG et la CG ainsi que l'amidon sont élevés et l'apport en fibres diminué, est aussi associée à un risque accru de diabète (**Sluijs *et al.*, 2010**).

#### **V-3-1-3-Fibres alimentaires**

Les fibres alimentaires sont les composants non digestibles des glucides complexes. Des études suggèrent qu'un apport élevé en fibres ou en aliments à graines entières diminue le risque d'obésité et de diabète (**Mohan *et al.*, 2009 ; Threapleton *et al.*, 2013 ; Yao *et al.*, 2014**). **Lindstrom *et al.*, (2006)** ont noté qu'une consommation élevée en fibres durant 4 années, réduit de 62% la progression du stade pré-diabète au diabète, comparée à un apport réduit en fibres. Ainsi, les fibres solubles ralentissent la vidange gastrique et retardent l'absorption du glucose dans l'intestin grêle, ce qui améliore la maîtrise de la glycémie, la réponse de l'insuline et la satiété postprandiale (**Salas-Salvado *et al.*, 2008**). De plus, les fibres solubles réduisent l'HbA1c et la glycémie à jeun, chez les diabétiques (**Silva *et al.*, 2013**).

La plupart des études ont montré que les fibres insolubles, contrairement aux fibres solubles n'ont aucune incidence sur le diabète (**Schulze *et al.*, 2007 ; Krishnan *et al.*, 2007**). En effet, les fibres insolubles, retrouvées dans les aliments à graines entières (céréales, légumineuses, noix), contiennent de nombreux composés phytochimiques naturels protecteurs pour la santé (**Karl & Saltzman, 2012**).

Compte tenu des effets bénéfiques des fibres alimentaires sur le profil des lipides, sur le glucose sanguin et sur la perte de poids, il est recommandé aux adultes, atteints de diabète, un apport en fibres alimentaires de 25 à 50g/jour ou de 15 à 25g/1000 Kcal, l'apport recommandé chez la population générale étant de 25 à 38g/jour, 28g pour les femmes et 36 pour les hommes (**Anderson *et al.*, 2004 ; Al Hammadi, 2016**). Les recommandations en fibres alimentaires de l'ADA (2008) sont de 25-30 g/j et un apport de 7 à 13 g de fibres solubles pour améliorer les facteurs de risques de MCV.

#### **V-3-1-4- Les sucres**

Les boissons commerciales et les jus de fruits naturels, enrichis en sucre, à IG élevé, consommées en quantités élevées dans le monde entier, sont liés de façon constante à un risque accru de diabète (**Malik *et al.*, 2010; Löfvenborg *et al.*, 2016**). Ainsi, la consommation fréquente de boissons sucrées ou de jus de fruits favorise l'IR, la prise de poids et les montées glycémiques postprandiales (**Atkinson *et al.*, 2008**).

La consommation de fructose ajouté, au lieu d'une quantité égale d'autres sources de glucides (amidon ou saccharose), peut avoir un effet néfaste sur le poids (**Sievenpiper et al., 2012**), la tension artérielle ou l'acide urique (**Wang et al., 2012**) et peut réduire le taux d'HbA1c (**Cozma et al., 2012 ; Sievenpiper et al., 2012**), chez la plupart des personnes diabétiques. Cependant, des doses quotidiennes de fructose supérieures à 60 g/jour qui représentent plus de 10 % de l'AET augmentent la teneur en TG, chez les personnes atteintes de DT2 (**Sievenpiper et al., 2009a**).

De plus, une étude a montré que la consommation d'environ 60 g/jour de fructose naturel, contenu dans les fruits, entraîne une perte de poids et n'a aucun effet négatif sur le bilan lipidique, la tension artérielle, l'acide urique ou l'IR (**Madero et al., 2011**). De même, la consommation, pendant 6 mois, de fruits à IG faible, plutôt qu'à IG élevé, comme source de fructose, a des effets bénéfiques sur la glycémie, sans causer d'effets métaboliques indésirables chez des patients atteints de DT2 (**Jenkins et al., 2011**).

### ***V-3-2- Apport en protéines***

Chez le diabétiques type 2, un apport en protéines de 1 à 1,2 g/kg de poids corporel/j, représentant 15 à 20% de l'AET est suffisant (**Evert et al., 2013**). Cet apport ne doit pas être recommandé comme moyen de perte de poids et de contrôle du diabète, vu que son effet n'est pas bien connu.

D'autres études ont montré que des régimes riches en protéines peuvent améliorer le contrôle glycémique, la sensibilité à l'insuline au cours du DT2 (**Comerford & Pasin, 2016**), sans perte de poids (**Clifton et al., 2014**), ce qui pourrait réduire le risque de développer cette pathologie (**Brinkworth et al., 2004**).

L'apport protéique, tant par la quantité que la qualité (haute valeur biologique), doit fournir tous les acides aminés essentiels, ce qui nécessite une surveillance clinique et biologique de l'état nutritionnel des personnes atteintes de diabète. En effet, certains aliments riches en protéines sont liés à l'incidence du DT2, en particulier, la consommation de viande traitée (**Pan et al., 2011**), de plus, la consommation de viande rouge (**Pan & Hu, 2014**) présente un risque accru, tandis que celle des légumineuses diminue ce risque (**Agrawal & Ebrahim, 2013**).

### ***V-3-3- Apport en lipides***

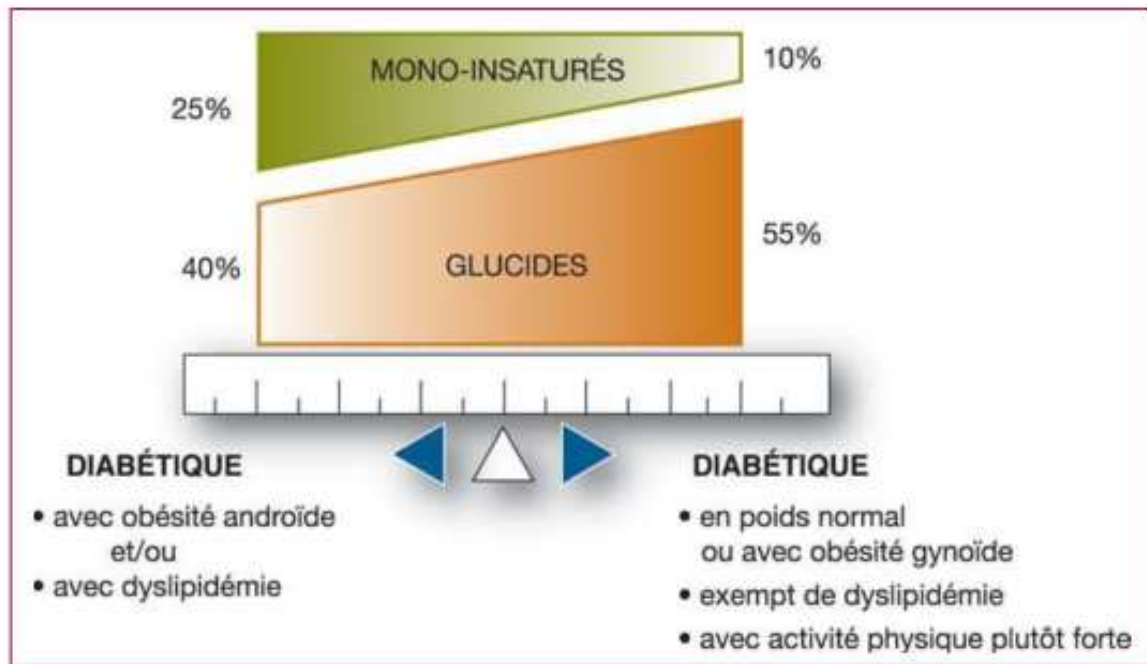
Le rôle des lipides alimentaires dans le DT2 est d'un intérêt clinique depuis de nombreuses décennies. **Kinsell et al., (1959)** ont été les premiers à montrer que le type des

lipides alimentaires influe sur l'action de l'insuline, chez l'homme. Comme les acides gras alimentaires jouent un rôle clé dans la membrane cellulaire et dans la sensibilité à l'insuline, certains d'entre eux freinent le développement de l'IR et affectent le contrôle métabolique du diabète (Sears & Perry, 2015 ; Lepretti *et al.*, 2018). L'ADA recommande un apport lipidique  $\leq 30\%$ , un apport en AGS  $< 7\%$ , en AGMI  $> 20\%$  et en AGPI  $> 10\%$  de l'AET (Bantle *et al.*, 2008) et un apport en cholestérol  $< 200$  mg/j (Monnier *et al.*, 2007).

La qualité des lipides joue un rôle dans la prévention du diabète et le contrôle glycémique. En effet, la substitution des graisses saturées par des graisses insaturées, (AGPI n-3) a un effet bénéfique sur la sensibilité à l'insuline (Imamura *et al.*, 2016). Ce changement des graisses alimentaires réduit le risque de progression du DT2, l'intolérance au glucose, de l'obésité, de l'albuminurie, de l'inflammation et du stress oxydatif, chez une population âgée. En effet, une consommation élevée en poisson diminue le risque de diabète grâce aux AGPI n-3 (Nettleton & Katz, 2005 ; Mazaherioun *et al.*, 2016). Alors que d'autres études montrent que les acides gras oméga-3, à longues chaînes, contenus dans les huiles de poisson, y compris l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), n'ont pas d'effet sur le contrôle glycémique. Ces acides gras améliorent le bilan lipidique, modifient l'agrégation plaquettaire et réduisent le taux de mortalité cardiovasculaire, chez les personnes atteintes de diabète (McEwan *et al.*, 2010).

De plus, une étude récente a indiqué que la substitution partielle des AGS par les AGPI ou les AGMI peut réduire les teneurs sériques en cholestérol total et en C-LDL, alors que l'impact de la consommation des AGPI n-3 sur le DT2 reste incertain (Schwab *et al.*, 2014).

L'apport en lipides, moins de 30% de l'AET et moins de 7 % pour les graisses saturées, est trop restrictif pour le maintien à long terme. Pour cela, Monnier & Colette (2005) recommandent que la somme des apports caloriques, sous forme de glucides et de graisses mono-insaturées (acide oléique), devrait être égale aux 2/3 des calories totales. Dans ces conditions, la balance glucides/graisse mono-insaturées (MIS) peut osciller entre deux extrêmes, l'un inférieur avec 40% de glucides et 25% de MIS et l'autre supérieur avec 55% de glucides et 10% de MIS (Fig. 8). La formule intermédiaire, avec 45% de glucides et 20% MIS, est celle qui est la plus souvent utilisée, car elle permet d'assurer un compromis entre les préoccupations médicales et les souhaits du patient.



**Fig. 8. Choix des apports en glucides et graisses mono-insaturées chez le diabétique (Monnier & Colette, 2007)**

#### ***V-3-4- Apport en micronutriments***

L'importance de certains micronutriments, comme cofacteurs dans les voies métaboliques du glucose, dans la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques et dans la cascade de signalisation de l'insuline, suggère que la carence en ces micronutriments joue un rôle dans le développement du DT2 (Via, 2012).

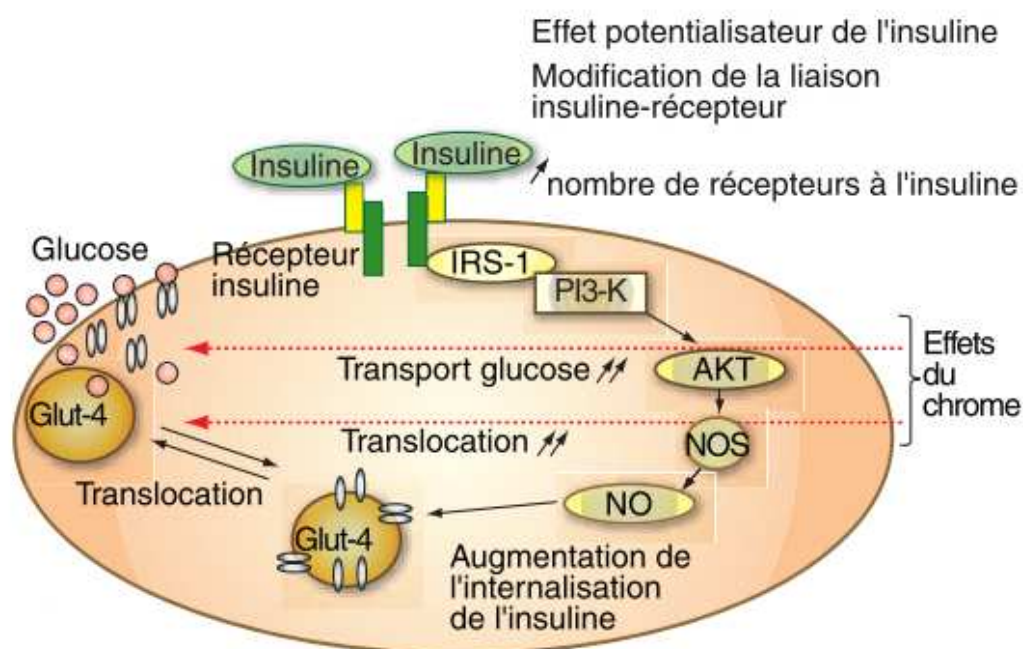
#### **3-4-1- Le chrome**

Le chrome est un trivalent potentialisateur de l'insuline. Son utilisation est nécessaire au métabolisme cellulaire. Le chrome apparaît comme un micronutriment essentiel dans la prévention du développement d'une insulino-résistance retrouvée dans le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète et les MCV (Fig. 9).

Des apports nutritionnels conseillés (ANC) de 50 à 70  $\mu\text{g/j}$  pour l'adulte et de 125  $\mu\text{g/j}$  à partir de 70 ans ont été proposés en France (CNERNA-CNRS, 2001). Cependant, ces recommandations sont impossibles à atteindre pour un apport calorique de 2500 Kcal/j. En Amérique du Nord et en Europe, un apport de 30 à 50  $\mu\text{g/j}$  est recommandé. Plusieurs études d'intervention ont montré que des patients diabétiques recevant 250  $\mu\text{g/j}$ , ou moins de chrome, ne répondaient pas à la supplémentation, alors que l'administration de doses plus

élevées (400 à 1000 µg/j) pouvait être bénéfique (Broadhurst & Domenico, 2006; Alanazi, 2016).

Par ailleurs, d'autres travaux ne montrent aucun effet de la supplémentation en chrome sur la sensibilité à l'insuline chez le diabétique (Gunton *et al.*, 2005; Vande Laar *et al.*, 2007). Cependant, des apports insuffisants en chrome entraînent une augmentation de l'insulinémie, des taux plasmatiques de glucose, de cholestérol, de C-LDL, de TG et une diminution du C-HDL. L'ensemble de ces modifications s'accompagne de l'augmentation du risque de diabète et du risque cardiovasculaire (Cefalu & Hu, 2004).



**Fig. 9. Mode d'action de chrome (Roussel & Hininger-Favier, 2009)**

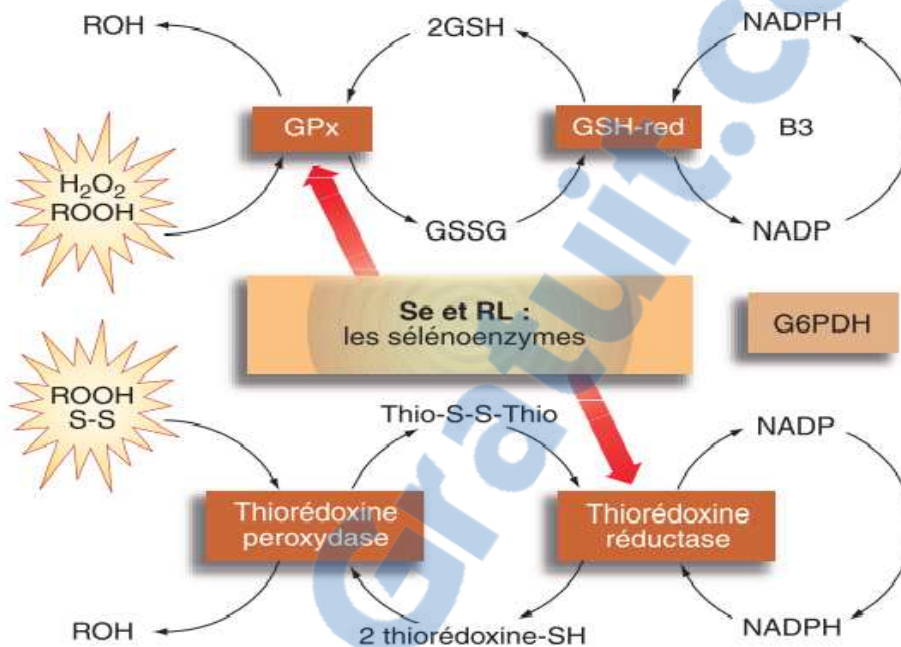
*AKT : Sérine/Thréonine Kinase ; IRS-1 : Récepteur à l'insuline substrat 1 ; PI3-K : Phosphatidyl inositol-3- Kinase ; NOS : NO synthase ; NO : oxyde nitrique ; GLUT-4 : Transporteur de glucose 4*

### 3-4-2- Le sélénium

Le sélénium alimentaire est incorporé sous forme de sélénocystéine (SeCyst) dans les sélénoprotéines. L'apport optimal en sélénium est difficile à définir, mais la dose de 1µg/kg de poids corporel est adéquate pour maintenir l'équilibre entre les pertes et les apports (Roussel & Hininger-Favier, 2009). Cependant, les résultats sont controversés, en effet,



**Stranges *et al.*, (2006)** suggèrent qu'une supplémentation en sélénium, de plus longue durée, pourrait, au contraire, être délétère, selon les apports journaliers des patients.



**Fig. 10. Mécanisme d'action du sélénium (Roussel & Hininger-Favier, 2009)**

*ROH* : Alcool, *ROOH* : Hydroperoxyde, *GSSG* : Glutathion oxydé, *GPx* : Glutathion peroxydase, *H2O2* : Peroxyde d'hydrogène, *2GSH* : Crystal Structure of L-rhamnonate dehydratase, *NADPH* : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, *GSH-Red* : Glutathion réductase, *G6PDH* : Glucose 6 phosphate déshydrogénase, *Se* : Sélénium, *RL* : Radicaux libres

### 3-4-3- Le zinc

Le zinc est un composé de plusieurs enzymes, dont certaines sont impliquées dans de nombreux processus biologiques, y compris la croissance, le métabolisme intermédiaire et l'immunité. Un déficit en zinc est associé à une multitude de manifestations cliniques (**Foster & Samman, 2010**), et peut jouer un rôle dans les maladies chroniques, tels que les MCV et le diabète type 2 (**Chu *et al.*, 2016**). De plus, le zinc contribue à la régulation de la sécrétion d'insuline, étant co-sécrété avec elle, sa carence réduit l'insulino-sécrétion. La riposte insulinaire à une charge glucosée est d'ailleurs diminuée lors d'une carence expérimentale en zinc et est associée à une diminution de la granulation des cellules- $\beta$  (**Schlienger & Luca, 2007**).

La biodisponibilité du zinc varie selon les situations physiologiques et sa capacité d'absorption diminue avec l'âge. La biodisponibilité du zinc, dans le cadre d'une alimentation variée, est estimée à 20-30%, mais elle peut s'élever à 50-55% dans une alimentation à base de produits d'origine animale, et jusqu'à 60% lorsque le zinc est ingéré seul. Les ANC (CNERNA-CNRS, 2001) proposent deux types d'apport recommandé, selon que l'absorption intestinale est inférieure à 14 mg/j pour l'homme adulte et 12 mg/j pour la femme, ou supérieure à 9 mg/j pour l'homme et 7 mg/j pour la femme.

Dans la plupart des essais, la dose de zinc est supérieure à la limite recommandée et représente 40 mg/j. De telles doses en zinc induisent un déficit en cuivre et ont un impact défavorable sur les enzymes antioxydantes, comme la superoxyde dismutase (Hughes & Samman, 2006).

### **3-4-4-Le fer**

Le fer est un métal de transition et un pro-oxydant qui catalyse plusieurs réactions, conduisant à la production d'ERO et par conséquent, augmente le niveau du stress oxydatif (Imam *et al.*, 2017), ce qui contribue à des lésions tissulaires pouvant potentiellement augmenter le risque de DT2 (Reddy & Clark, 2004).

Le fer est obtenu principalement à partir de sources alimentaires, il est, ensuite, stocké dans l'organisme (Rajpathak *et al.*, 2009). Des teneurs élevées en fer, stockées dans le foie, peuvent induire une IR, ce qui empêche la capacité d'extraction de l'insuline, et conduit à une altération de production du glucose hépatique. Cependant, un niveau élevé de fer conduit à son dépôt dans les cellules  $\beta$ -pancréatiques, ce qui peut nuire à la sécrétion d'insuline. En outre, des données récentes expérimentales suggèrent que le fer peut induire une insulino-résistance, au niveau des adipocytes, par des mécanismes inconnus qui sont indépendants des acides gras. De plus, l'augmentation des réserves en fer musculaire peut améliorer l'oxydation des acides gras libres et, de ce fait, peut gêner l'utilisation du glucose (Fig. 11) (Green *et al.*, 2006).

Le fer apparaît sous deux formes, soit héminique (fer présent dans l'hémoglobine et la myoglobine, dérivé uniquement de produits d'origine animale) ou non héminique (produits à base de céréales, certains légumes et haricots). Plusieurs études ont montré que l'apport en fer héminique est associé à une augmentation de 30% du risque de DT2, comparé aux personnes dont cet apport reste le plus élevé ou le plus faible (Rajpathak *et al.*, 2009), alors qu'aucun risque de DT2 n'est noté avec un apport en fer non héminique.



Cependant, le besoin nutritionnel en fer est établi sur la base d'une absorption de 10% de fer dans un régime alimentaire. Ce besoin nutritionnel est de l'ordre de 9 mg/j pour un homme et une femme de plus de 55 ans (CNERNA-CNRS, 2001; Gropper & Smith, 2013).

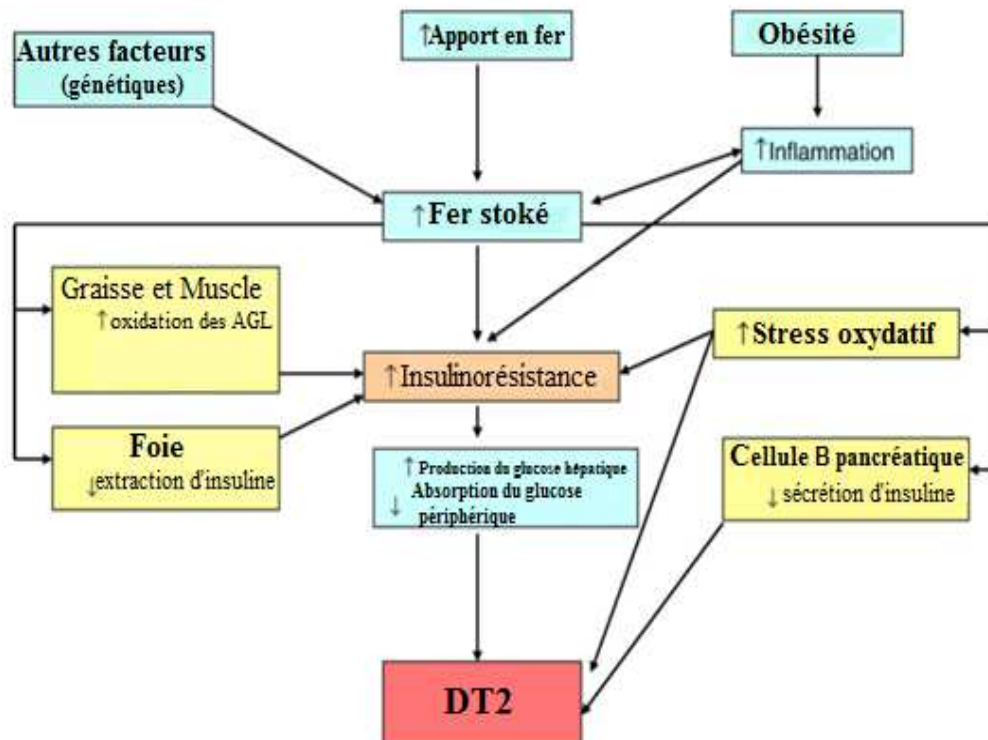


Fig. 11. Rôle du fer au cours du DT2 (Rajpathak *et al.*, 2009)

### 3-4-5-Le magnésium

Le magnésium est essentiel pour le corps humain, principalement en raison de son rôle dans la régulation des processus cellulaires et sa fonction en tant que cofacteur dans plusieurs réactions métaboliques (De Baaij *et al.*, 2015). Le risque de développer un diabète type 2 peut être réduit avec une importante consommation de grains entiers, d'haricots, de noix, de fruits et de légumes (Hu, 2011, Golozar *et al.*, 2017), ou un apport adéquat en magnésium (Nanri *et al.*, 2010). Cependant, il existe encore des controverses, quant au faible apport en magnésium comme facteur prédictif de cette pathologie.

L'importance du magnésium chez les diabétiques peut être expliquée sur la base du maintien de l'homéostasie du glucose, avec l'activation des facteurs impliqués dans la sensibilité des

tissus à l'insuline dont les récepteurs sont phosphorylés uniquement en présence de  $Mg^{2+}$ -ATP (Mayer-Davis *et al.*, 2006).

## **VI- Modèles alimentaires et diabète type 2**

L'incidence de l'obésité et du DT2 augmente de façon progressive, vu le changement du mode de vie. En effet, la perte des habitudes alimentaires traditionnelles, la surconsommation d'aliments énergétiques et l'inactivité physique sont à l'origine de ces pathologies (Schröder, 2007). De nombreux modèles alimentaires ont été proposés et certains d'entre eux semblent jouer un rôle dans la prévention et/ou le traitement des maladies chroniques (Chiu *et al.*, 2018). Des données épidémiologiques suggèrent que plusieurs de ces modèles alimentaires ont été associés positivement à la prévention de l'obésité et du DT2 (Togo *et al.*, 2001 ; van Dam *et al.*, 2002) (Tableau IV), et dont la caractéristique commune est leur richesse en produits végétaux (Schröder, 2007).

### **VI-1- Modèles végétariens**

Les modèles végétariens sont des régimes qui excluent tous les aliments d'origine animale (viande, volaille, poisson, œufs et produits laitiers) à des degrés variables, i.e. les régimes incluant les œufs et les produits laitiers, tandis que les régimes végétaliens excluent tous les produits animaux. Les légumes, les fruits, les grains entiers, les légumineuses, les noix et les céréales constituent la base de ce type d'alimentation, où les carbohydrates peuvent varier de 60 à 75% de l'AET (Sievenpiper & Dworatzek, 2013). Il a été noté que la prévalence du DT2 est réduite de moitié chez les végétariens comparés aux non végétariens (Tonstad *et al.*, 2009). Des études randomisées d'intervention, ont montré, chez les DT2, une importante perte de poids, une réduction de la glycémie à jeun (Tonstad *et al.*, 2009), une amélioration de l'HbA1c et des teneurs en lipides, à jeun et à l'état post prandial (Barnard *et al.*, 2009 ; Yokoyama *et al.*, 2014), avec une baisse de la prise des médicaments (Barnard *et al.*, 2009 ; Nicholson *et al.*, 1999), avec des régimes végétariens par rapport aux régimes plus conventionnels utilisés dans le traitement du diabète (Tableau IV). De même, chez les patients DT2, un régime végétarien hypocalorique a permis d'améliorer davantage l'IMC et le C-LDL que le régime classique (Kahleova *et al.*, 2011).

**Tableau IV. Modèles alimentaires pour la prévention du diabète\***

Régimes	HbA1c	Avantages	Désavantages
Végétarien	↓	↓ C-LDL ↑ C-HDL	↓ Vitamine B12
DASH	↓	↓ CT/C-HDL; TG; C-LDL; ↓ Poids; Tension artérielle ; CRP ↑ C-HDL	—
Méditerranéen	↓	↓ Poids; Tension artérielle ; CT ; C-HDL	—

\*Sievenpiper & Dworatzek, 2013

## VI-2- Régime DASH

Les stratégies diététiques visant à réduire la tension artérielle ont mis l'accent sur la réduction de la consommation de sel. Le régime alimentaire DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ne vise pas à diminuer l'apport en sodium, mais plutôt augmenter la consommation de légumes, de fruits et de produits laitiers écrémés, en plus d'inclure des grains entiers, de la volaille, du poisson et des noix. Il propose moins de viande rouge et de viandes transformées, de sucreries, de boissons sucrées, de lipides totaux et saturés, du cholestérol ainsi que davantage de potassium, de calcium, de magnésium, de fibres alimentaires et de protéines, que les régimes types occidentaux (**Sacks *et al.*, 2001; Schwingshackl *et al.*, 2017**). Le régime DASH réduit la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) par rapport à un régime typiquement américain ayant le même apport en sodium chez des personnes avec ou sans hypertension, y compris des personnes dont la glycémie était bien maîtrisée (**Appel *et al.*, 1997 ; Sacks *et al.*, 2001**).

Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, le régime DASH, par rapport à un régime témoin (même apport moyen en sodium 2400 mg), a permis de réduire la PAS et la PAD ainsi que le taux d'HbA1c, la glycémie à jeun, le poids, le tour de taille, le C-LDL, le taux de protéine C réactive et d'augmenter le taux de C-HDL, après 8 semaines d'intervention (**Azadbakht *et al.*, 2011 a,b**).

## VI-3- Régimes mettant l'accent sur des aliments spécifiques

Une revue systématique et une méta-analyse d'études contrôlées avec répartition aléatoire ont montré que les régimes apportant des légumineuses en quantité importante (haricots et pois secs, pois chiches, lentilles), seuls ou lors d'un régime à faible indice

glycémique ou riche en fibres, ont permis de réduire la glycémie à jeun, y compris l'HbA1c, chez des personnes diabétiques ou non (**Sievenpiper *et al.*, 2009b**). En plus de réduire la glycémie à jeun, une étude portant sur une association de légumineuses et de grains entiers pour remplacer, en partie, le riz dans le régime des personnes atteintes de diabète de type 2, a aussi montré une augmentation du taux de C-HDL (**Jang *et al.*, 2001**).

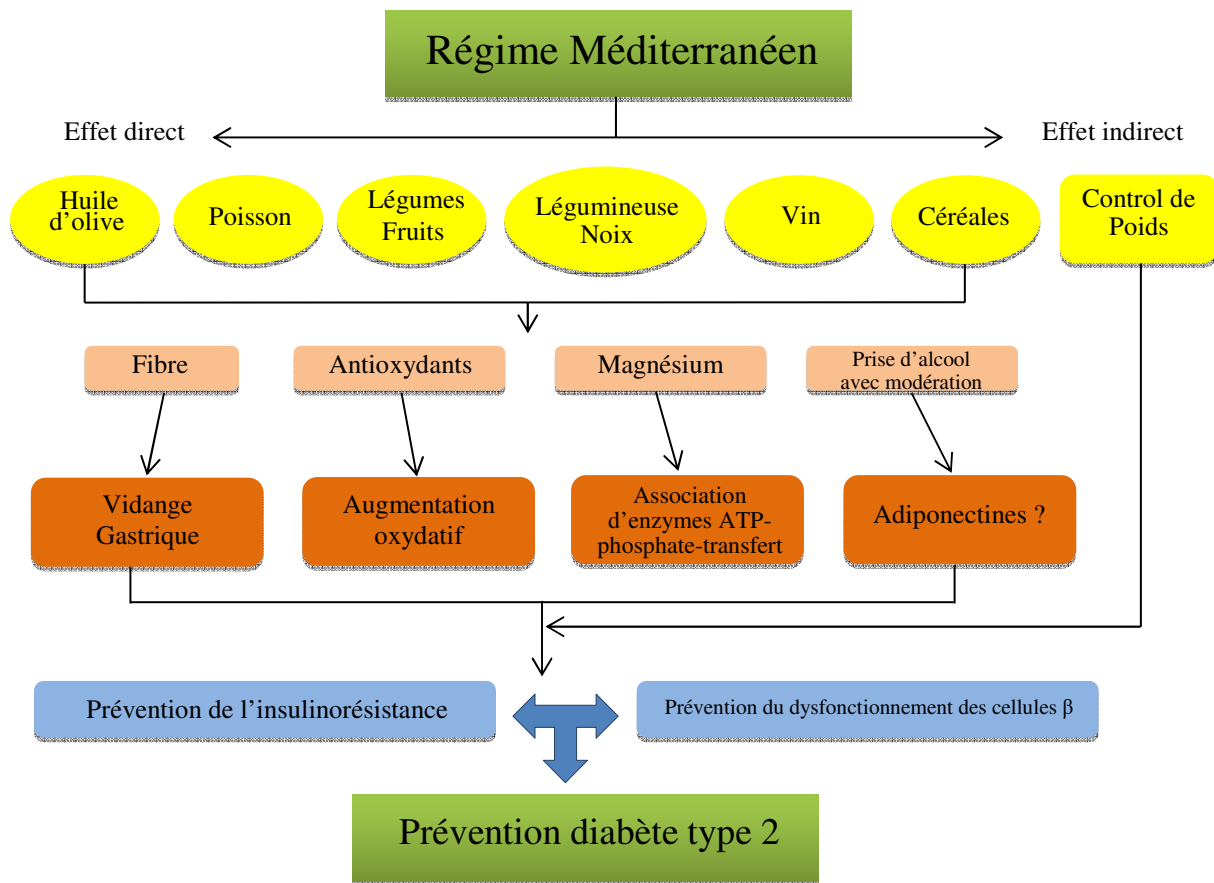
De plus, une étude menée chez les DT2, montre qu'une consommation de 50 à 75 g de noix non salées par jour pendant 13 semaines, comme substitut aux aliments riches en glucides, a permis de réduire l'HbA1c, le CT, le C-LDL mais non du C-HDL, avec pour résultat un meilleur rapport CT:C-HDL, et aucun gain de poids n'a été noté (**Jenkins *et al.*, 2011**). Par ailleurs, une consommation de 5 portions de 28 g d'amandes par semaine, pendant 12 semaines, a permis d'améliorer le taux d'HbA1c et de l'IMC chez les DT2 (**Cohen & Johnston 2011**).

#### **VI-4- Régime méditerranéen**

L'un des modèles le plus étudié est le régime méditerranéen qui est caractérisé par la consommation de fruits, de légumes, de céréales (grains entiers), de légumineuses et de noix consommés régulièrement et en grandes quantités. Ce régime comprend également une consommation modérée de poissons, de crustacés, de volailles, d'œufs et de produits laitiers. A l'inverse, la consommation de viande rouge, de charcuteries et d'aliments riches en sucres et en graisses doit être réduite en quantité et en fréquence de consommation (**Salas-Salvadó *et al.*, 2016**). La principale source de lipides alimentaires du RM est l'huile d'olive, l'apport quotidien adéquat en eau doit être respecté, de même qu'une consommation modérée de vin est recommandée (**Bach-Faig *et al.*, 2011**).

La biodiversité, l'utilisation de produits alimentaires traditionnels et locaux sont des éléments importants dans ce modèle d'alimentation. De plus, le RM a un aspect qualitatif et culturel du style de vie, tels que la convivialité, l'aspect culinaire, l'activité physique, et le repos adéquat. Un apport alimentaire bénéfique en acides gras, avec une augmentation de la consommation en AGMI et du rapport AGMI/AGS caractérisent le RM, comparé aux autres types d'alimentation non méditerranéenne. De plus, une importante consommation de fibres alimentaires, un IG et une CG faibles (**Rodríguez-Rejón *et al.*, 2014**), des effets anti-inflammatoires et des composés antioxydants (**Pelin & Sert, 2017**), peuvent agir, ensemble, et favorablement sur la santé. Ainsi, le régime méditerranéen favorise la prévention des MCV (**Estruch *et al.*, 2013**) et du DT2 (**Salas-Salvadó *et al.*, 2016**). D'autres études ont montré que le RM améliore la glycémie et les facteurs de risque cardiovasculaire, tels que la pression

artérielle systolique (PAS), le CT, le C-HDL, le rapport CT/C-HDL et les TG, chez les personnes atteintes de DT2 (**Esposito *et al.*, 2010**).



**Fig. 12. Prévention du diabète type 2 (Schröfder, 2007)**

Des études menées auprès de personnes atteintes de diabète type 2, ont montré les effets bénéfiques du RM, à long terme. En effet, après 4 ans de suivi d'un régime type méditerranéen, faible en glucides, le taux d'HbA1c est réduit et le besoin d'un traitement médicamenteux anti-hyperglycémiant est retardé, comparé au régime faible en lipides, chez des personnes DT2 en surpoids (**Esposito *et al.*, 2009**). L'étude DIRECT (Dietary Intervention Randomized Controlled Trial) a montré que le suivi pendant 2 ans d'un régime hypocalorique de type méditerranéen a permis de réduire la glycémie à jeun, chez des personnes modérément obèses atteintes de DT2, contrairement aux régimes hypocaloriques faibles en lipides ou en glucides (**Shai *et al.*, 2008; Salas-Salvadó *et al.*, 2016**). Comparés aux recommandations de l'ADA, le régime méditerranéen traditionnel ou faible en glucides permet de réduire le taux d'HbA1c et les teneurs en triglycérides, alors que seul le RM faible

en glucides a permis d'améliorer, après un an, les taux de C-LDL et C-HDL, chez des personnes atteintes de DT2 ayant un surpoids (**Elhayany et al., 2010**).

Ces bienfaits du RM sur le métabolisme semblent également favoriser la prévention primaire des MCV, chez les personnes atteintes de DT2. L'étude PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), menée en Espagne, a comparé l'efficacité du régime méditerranéen lorsqu'on ajoute de l'huile d'olive extra-vierge ou un mélange de noix à une alimentation faible en lipides pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs chez des participants présentant un risque cardiovasculaire élevé, dont 49% sont atteints de DT2. Les deux types de RM ont montré une réduction d'environ 30% du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs. Aucune différence n'a été observée entre les participants atteints de diabète ou non, au bout de 4 ans de suivi (**Estruch et al., 2013**).

Des études d'observation ont également montré qu'une alimentaire riche en amidon raffiné, en sucre, en AGS, en AGT, pauvres en fibres (fruits, légumes et féculents), en antioxydants naturels et en AGPI n-3 est associée à l'augmentation des marqueurs de l'inflammation et au dysfonctionnement endothélial, tandis que le régime méditerranéen a un effet inverse. De plus, l'étude PREDIMED montre que le régime méditerranéen enrichi en aliments gras tels que l'huile d'olive ou de noix est mieux conseillé qu'une alimentation pauvre en lipides ce qui réduit les marqueurs de l'inflammation et la dysfonction endothéliale et empêche l'activation des cellules immunitaires (**Mena et al., 2009 ; Casas et al., 2017**).

## **VII- Activité physique (AP) et diabète type 2**

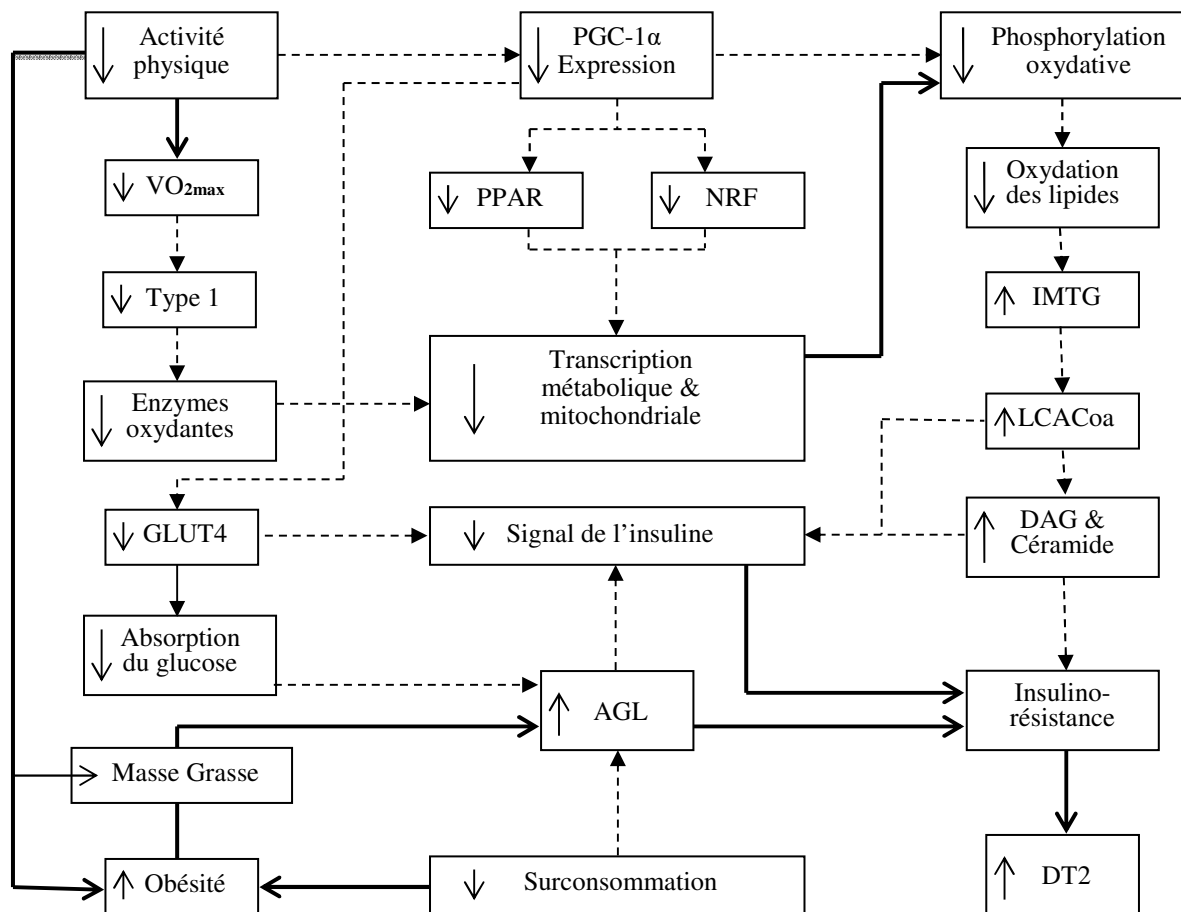
L'exercice est reconnu comme la pierre angulaire dans la prévention et le traitement du DT2, en raison de sa capacité à réguler la glycémie. C'est un élément clé dans le contrôle du diabète, en plus de l'intervention alimentaire et pharmacologique. Les directives pour les soins du diabète recommandent aux patients DT2 des exercices d'intensité modérée pendant, au moins, 150 minutes par semaine (**Standards of Medical Care in Diabetes, 2018**).

De plus, un exercice combiné (aérobie et de résistance) est plus bénéfique pour les patients, atteints de DT2, l'exercice aérobie améliorant la sensibilité à l'insuline et l'exercice de résistance améliorant l'absorption du glucose, par l'augmentation de la masse musculaire et l'expression des GLUT-4 (**Colberg et al., 2010 ; Roberts et al., 2013**).

L'entraînement physique stimule la biogenèse mitochondriale et la translocation des récepteurs GLUT-4 à la surface des muscles squelettiques. Le GLUT-4, important

transporteur du glucose dans le muscle, est étroitement lié à son co-activateur de transcription la protéine- $\gamma$  coactivateur 1 $\alpha$  (PGC-1) pour son expression (Mac Lean *et al.*, 2000).

Par ailleurs, l'IR et le DT2 sont associés à l'expression réduite du facteur nucléaire-1 respiratoire (NRF-1) dépendant des gènes codant de plusieurs enzymes du métabolisme oxydatif et de la fonction mitochondriale (Patti *et al.*, 2003; Mootha *et al.*, 2003). Ces modifications transcriptionnelles peuvent altérer le métabolisme du glucose et des acides gras et augmenter l'accumulation des lipides au niveau du muscle (Fig.13).



**Fig. 13.** Modifications physiologiques liées à l'inactivité physique, obésité, pré et diabète type2 (Patti *et al.*, 2003).

*PGC-1 $\alpha$*  : Protéine- $\gamma$  coactivateur 1 $\alpha$  ; *NRF* : Facteurs respiratoires nucléaires multiple-1 ; *PPAR* : Récepteur activés par prolifération de peroxisomes ; *IMTG* ; Triglycérides intracellulaire ; *DAG & Céramide* : Triglycérides & Céramide ; *LCACoA* : Acyl-Coenzymes A à longue chaîne

Le Collège Américain de Médecine du Sport (ACSM) considère que l'exercice est une méthode de traitement du DT2 et recommande une dépense énergétique totale minimum de 1000 Kcal/sem d'activité aérobie (Albright *et al.*, 2000). Cependant, l'ADA (2016) conseille



au moins 150 min/sem d'activité modérée à intense et/ou 90 min/sem d'exercice physique aérobique vigoureux.

L'augmentation de l'activité physique et la gestion diététique sont fondamentales dans le traitement initial du DT2 (**Cradock *et al.*, 2017**), ce qui permet de réduire le taux d'HbA1c de 0,6 à 0,8%, avec des exercices combinés (aérobique et de résistance) (**Jelleyman *et al.*, 2015**).

Par ailleurs, l'AP régulière permet de prévenir l'apparition du DT2 chez les sujets à risque, avec une diminution de moitié, en moyenne, de son incidence (**Nield *et al.*, 2008**), et peut diminuer le risque d'apparition du diabète (de l'ordre de 25 à 50%), ce qui permet d'alléger le traitement médicamenteux et de retarder les complications dégénératives lorsque le diabète est installé (**Hansen *et al.*, 2007**).

Une étude prospective a montré que la pratique régulière d'un exercice physique de niveau similaire à celui des recommandations (3 h/sem à intensité modérée, ou au moins 20 min, 3 fois/sem à intensité élevée), entraîne une réduction du risque de mortalité de l'ordre de 30%. (**Hansen *et al.*, 2007**).

De plus, l'exercice physique a des effets favorables sur le contrôle glycémique (hypo- et hyperglycémie), par l'amélioration de l'insulino-sensibilité, du transport et de l'utilisation du glucose musculaire, et par la diminution de la production hépatique de glucose. Par ailleurs, l'exercice a aussi des effets favorables sur le contrôle du poids, la diminution de l'adiposité abdominale et la préservation de la masse maigre lors de la perte de poids. Enfin, l'activité physique améliore le profil lipidique sérique (diminution de la teneur en TG et du C-LDL et augmentation du C-HDL) (**Balducci *et al.*, 2012**).

L'exercice est un moyen thérapeutique important dans le traitement du DT2, il renforce la défense antioxydante et réduit le stress oxydatif. Le yoga joue un rôle important dans la prévention du DT2. Son avantage majeur est d'induire un léger stress oxydatif qui stimule l'expression de certaines enzymes antioxydantes (**Powers *et al.*, 2016**). Alors que d'autres études montrent que 60 minutes d'exercice de résistance augmentent les marqueurs de la peroxydation lipidique, alors qu'une supplémentation en vitamine E antioxydante les réduit (**Powers *et al.*, 2011**). Diverses intensités et modes d'exercice (cyclisme, course et exercices de résistance) peuvent élever les marqueurs oxydatifs au niveau du sang et du muscle (**Powers & Jackson, 2008 ; Stanković & Radovanović, 2012**).

L'activité physique peut réduire le risque de maladies coronariennes, en atténuant l'inflammation (**Ford, 2002**). Les effets de l'exercice sur les différents niveaux de cytokines inflammatoires et adipokines sont contradictoires chez les patients atteints de DT2 (**Balducci *et al.*, 2010 ; Golbidi *et al.*, 2012**).



Un régime alimentaire approprié, la réduction du poids et l'activité physique sont nécessaires pour le traitement du DT2, mais s'avèrent insuffisants pour équilibrer la glycémie. L'instauration d'un traitement médicamenteux devient alors nécessaire. Si cela s'avère insuffisant, le recours à l'insuline est indispensable.

Rapport-Gratuit.com

# **Matériel et Méthodes**

## 1- Population étudiée

Quatre-vingt-cinq patients (sex ratio F/H, 45/40), âgés de  $50 \pm 8$  ans, présentant un diabète type 2 depuis  $9 \pm 3$  ans et traités initialement par des antidiabétiques oraux seuls (ADO : Monothérapie 45% (Biguanides ou Sulfamides) ; Bithérapie 55% (Biguanides et Glinides ou Sulfamides), depuis  $8 \pm 1$  ans, ont été recrutés de novembre 2009 à juin 2011, au niveau de plusieurs centres (Etablissement Hospitalo-Universitaire EHU d'Oran, Maison du Diabétique, Clinique de Diabétologie Laribère et Centre médico-social Jean Kraft). Le traitement thérapeutique des patients n'a pas changé tout le long du suivi des règles hygiéno-diététiques.

Les critères d'inclusion sont l'âge compris entre 30 et 65 ans, non fumeurs, l'indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 30, cholestérol total (CT)  $< 2,5\text{g/L}$ , triglycérides (TG)  $< 2\text{g/L}$  et C-LDL  $< 160\text{mg/dL}$ . Sont exclus de l'étude, les patients obèses (IMC  $> 30$ ), tabagiques, consommant des boissons alcoolisées, sous insuline, présentant un diabète compliqué (rétinopathie, néphropathie, neuropathie...), une hypertension artérielle (HTA), des pathologies susceptibles d'entraîner des modifications du métabolisme lipidique (lithiase biliaire...).

Tous les patients recrutés n'ont jamais suivi de régime diététique. Ils ont été informés de l'objectif de l'étude et leur consentement a été obtenu au préalable.

Pour chaque patient, la glycémie à jeun est mesurée sur une bandelette réactive (ACCU-CHECK active, Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne) et la lecture est faite à l'aide d'un glucomètre (Glucotrend-2, Roche diagnostic, Allemagne). Les traitements médicamenteux et les antécédents cardiaques ont été recueillis sur une fiche clinique (Annexe).

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau V.

## 2- Mesures anthropométriques

Le poids et la taille de chaque sujet ont été mesurés à l'aide d'un pèse-personne et d'une toise (Weighting Scale ZT 220, China). L'IMC a été calculé et exprimé en  $\text{kg/m}^2$ . Le tour de taille et le tour de hanche ont été également mesurés à l'aide d'un mètre ruban.

## 3- Evaluation du niveau socio-économique

Le questionnaire socio-économique renseigne sur le niveau d'instruction, l'activité professionnelle, le type de logement et la taille du ménage. Un score a été attribué à chaque paramètre afin de classer le niveau socio-économique bas, moyen et élevé.

**Tableau V. Caractéristiques des patients diabétiques type 2 sous ADO**

	Patients
<b>Sexe ratio (F/H)</b>	45/40
<b>Age (ans)</b>	50 ± 8
<b>Poids (kg)</b>	70 ± 3
<b>IMC (P/T<sup>2</sup>)</b>	26 ± 2
<b>Tour de taille (cm)</b>	89 ± 8
<b>Tour de hanche (cm)</b>	97 ± 7
<b>Durée du DT2</b>	9 ± 3
<b>Glycémie à jeun (g/L)</b>	1,68 ± 0,65
<b>HbA1c (%)</b>	9,8 ± 1,9
<b>Triglycérides (mmol/L)</b>	1,15 ± 0,57
<b>Cholestérol total (mmol/L)</b>	4,16 ± 0,70
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	1,20 ± 0,33

*Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients, P : poids, T : taille, C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de faible densité*

#### 4- Estimation de la dépense énergétique journalière

L'estimation de la dépense énergétique journalière (DEJ) est réalisée à l'aide d'un questionnaire portant sur les différentes tâches réalisées au cours de la journée au début de l'étude (J0), puis à 3 mois (J90) et 6 mois (J180) d'intervention nutritionnelle.

L'équation de BLACK (1997) permet de calculer la dépense énergétique au repos (DER : du métabolisme de base (MB)) dans le cadre d'une évaluation des besoins énergétiques. Le métabolisme de base correspond à la dépense d'énergie minimum permettant à l'organisme de survivre. Au repos, l'organisme consomme de l'énergie pour maintenir toutes les fonctions vitales. Il dépend de la taille (T), du poids (P), de l'âge (A) et du sexe.

$$\text{Femme : MB} = 0,963 \times P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13}$$

$$\text{Homme : MB} = 1,083 \times P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13}$$

A partir du métabolisme de base et du niveau d'activité physique (NAP) de la table du coût énergétique, la dépense énergétique journalière (DEJ) peut être calculée en MJ selon l'équation suivante :  $DEJ = (MB \times NAP \times \text{temps}) / 24h$ .

## 5- Enquête alimentaire

L'estimation de la consommation alimentaire est réalisée par la méthode du " rappel des 24 heures " et un enregistrement sur trois jours, incluant un week-end.

Cette méthode a plusieurs avantages, à savoir la simplicité, l'efficacité sur des échantillons importants et des carnets bien conçus pour faciliter le recueil des données et éviter les oublis. Les patients ont enregistré sur des carnets les quantités d'aliments consommés quotidiennement, repas par repas, sans oublier les collations.

Le guide de la taille des portions et les photos d'aliments couramment consommés ont été utilisés pendant l'entretien, afin d'aider les patients à mieux quantifier les portions consommées. Divers contenants et ustensiles culinaires (bol, cuillères, tasse, verre, assiette) ont aussi été utilisés. Ces apports sont, ensuite, convertis en énergie grâce à la table de composition des aliments (**Souci *et al.*, 2000**).

Cette enquête alimentaire a permis d'évaluer l'apport énergétique total (AET) quotidien et sa répartition au cours des repas de la journée, d'apprécier la composition quantitative et qualitative de l'alimentation (répartition glucido-lipido-protidique ; teneurs en protéines végétales et animales, en acides gras saturés (AGS), mono-insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI); en glucides simples et complexes, en fibres, en cholestérol, en vitamines et en sels minéraux).

## 6- Suivi des conseils nutritionnels

### 6-1- Education hygiéno-diététique

L'éducation hygiéno-diététique fait partie du traitement du diabète. Les patients ont été informés de l'importance d'une alimentation saine et équilibrée, associée à la pratique d'une activité physique régulière, dans la prévention des complications macro- et micro-vasculaires, notamment cardiovasculaires.

Deux fiches ont été distribuées aux patients, l'une sur les différents groupes d'aliments avec le code couleur (**CFES, 2000**) et les équivalences ont été détaillées ainsi que les apports en macronutriments, en vitamines, en oligoéléments et en fibres. Le bon choix des aliments et le mode de cuisson ont été les deux facteurs à prendre en considération, de même que la fréquence de consommation des aliments. Dans la seconde fiche, figure un tableau de la classification des fruits et des légumes, selon l'index glycémique (IG) et donc l'intérêt de consommer des fruits et légumes à IG bas.

Par ailleurs, une activité physique régulière de 30 minutes de marche par jour a été recommandée pour chaque patient.

## 6-2- Conseils nutritionnels

Les conseils nutritionnels ont pour but de couvrir les besoins nutritionnels et de préserver la qualité de vie des patients. L'apport énergétique conseillé est de 2000 Kcal avec 250 g de glucides répartis sur les différents repas de la journée : même apport de 70 g au petit déjeuner, Déjeuner et dîner, 15 g pour la collation et 25 g au goûter.

Les conseils donnés favorisent, en général, la consommation de fruits, de légumes et de poisson (régime FFV Fish, Fruits and Vegetables) (**Apfelbaum *et al.*, 1995**). La consommation d'un produit laitier partiellement écrémé à chacun des trois principaux repas, chaque jour, est recommandée ainsi que la consommation de légumes (2 fois/j), de fruits (2 à 3 fois/j), d'huile d'olive (2 cuillères à soupe/j), de pain complet (son, orge ou avoine), de poisson (2 à 3 fois/sem). La consommation des œufs est limitée (4 à 5 œufs/sem), ainsi que celle des viandes rouges ou blanches, sources de protéines animales, en quantités modérées, aux deux principaux repas de la journée (déjeuner et dîner).

## 6-3- Suivi des conseils nutritionnels

Afin de noter l'impact de l'éducation hygiéno-diététique et des conseils nutritionnels chez les patients, un suivi à 3 mois (J90) et 6 mois (J180) à partir du début de l'étude (J0) a été mené, en évaluant l'activité physique, la consommation alimentaire ainsi que les différents autres paramètres.

## 7- Prélèvement sanguin et préparation des érythrocytes

Les prélèvements sanguins sont effectués, après 12 heures de jeûne, au niveau de la veine du pli du coude, chez les patients recrutés, à J0, J90 et J180. Le sang est recueilli dans deux tubes, l'un sec et l'autre contenant un anticoagulant le citrate phosphate dextrose (CPD) et centrifugé à 1000 x g pendant 20 min à 5°C. Le sérum conservé avec de l'EDTA-Na<sub>2</sub> et le plasma sont congelés à -70°C jusqu'à leur utilisation.

Les hématies sont obtenues après deux lavages successifs du culot globulaire, avec du NaCl à 0,9% et deux centrifugations à 1000 x g, pendant 20 min, à 4°C. Un autre lavage est effectué avec 2 mL d'eau distillée glacée puis d'une centrifugation à 10000 x g, pendant 6 min, à 4°C. Sur le surnageant obtenu, est effectué un dosage de l'hémoglobine totale (Hb), par spectrophotométrie à 415 nm. Ensuite, un dernier lavage est réalisé avec 2mL d'eau distillée

glacée et une centrifugation 1000 x g pendant 20 min, à 4°C. Le culot final est dissous dans du SDS (0,5%).

## **8- Détermination de certains marqueurs du métabolisme du glucose**

### **8-1- Teneur sérique en glucose**

La concentration sérique en glucose est déterminée par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Spinreact, Espagne). La glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène formé ( $H_2O_2$ ) est détecté par un chromogène accepteur d'oxygène, le phénol, le 4-aminophénazone (4-AP), en présence de peroxydase (POD). L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde  $\lambda = 505$  nm.

### **8-2- Détermination du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)**

Ce dosage est réalisé par méthode chromatographique, utilisant des micro-colonnes échangeuses de cations (kit Biocon, Allemagne). Après préparation de l'hémolysat, la fraction labile est éliminée, alors que les hémoglobines sont retenues par une résine échangeuse de cations. L'HbA1c est spécifiquement éluée, par lavage de nouveau de la fraction d'hémoglobine HbA1a+b, et est quantifiée par spectrophotométrie à 415 nm. La proportion d'HbA1c est donnée en pourcentage de l'hémoglobine totale dans l'échantillon.

### **8-3- Détermination de l'insuline et de l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR)**

La détermination quantitative de la teneur en insuline dans le sérum est réalisée par méthode ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, Kit Abcam, Cambridge, USA). Ce dosage utilise un anticorps spécifique à l'insuline humaine. Le complexe se forme entre l'insuline contenue dans l'échantillon et l'anticorps immobilisé sur les sites spécifiques. La plaque est ensuite lavée avec le tampon de lavage. Le réactif Biotinylé (anticorps anti-Humain Insulin) est ajouté aux puits. L'HRP (Horse radish peroxidase)-streptavidin conjuguée est rajouté aux puits après un 2<sup>ème</sup> lavage. La solution TMB (Tetra-méthyl-benzidine- $H_2O_2$ ) est rajoutée aux puits après un 3<sup>ème</sup> rinçage. Une coloration bleue apparaît, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration d'insuline liée. La réaction est stoppée, après addition de la solution stop et la couleur bleue vire au jaune. La densité optique est mesurée à une longueur d'onde  $\lambda = 450$  nm.

L'indice d'insulino-résistance (Homeostasis Model Assessment-IR, HOMA-IR) est calculé pour mesurer la sensibilité à l'insuline, selon la formule:

Glycémie à jeun (mmol/l) x Insulinémie à jeun ( $\mu$ U/ml)/22,5.

## **9- Détermination des teneurs sériques en créatinine, en urée, en acide urique et en albumine**

### **9-1- Dosage de la créatinine**

La créatinine est déterminée par dosage cinétique sans déprotéinisation (Kit Biocon, Germany). Le composé formé par la créatinine et l'acide picrique, en milieu alcalin, est mesuré. L'absorbance de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon. La lecture se fait à 20 puis à 80 secondes, à une longueur d'onde  $\lambda=520$ .

### **9-2- Dosage de l'urée**

La détermination de l'urée sérique est effectuée par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit Biocon, Germany). L'urée est le produit final de la dégradation des protéines et des acides aminés. L'urée est hydrolysée, en présence d'eau et d'uréase, en ammoniac et dioxyde de carbone. Les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate et l'hypochloride pour donner une coloration verte. La lecture se fait à une longueur d'onde  $\lambda=580$  nm.

### **9-3- Dosage de l'acide urique**

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines. Il est déterminé par méthode colorimétrique enzymatique (Kit Biocon, Allemagne). L'acide urique est hydrolysé, en présence d'eau et d'uricase, en glyoxyldiuréide, dioxyde de carbone et en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de l'amino-4-antipyrine et du phénol, forme la quinonéimine, sous l'action catalytique de la peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée à  $\lambda=546$  nm.

### **9-4- Dosage de l'albumine**

L'albumine est déterminée par méthode colorimétrique (Kit Biosystems, Espagne). L'albumine, présente dans l'échantillon, réagit avec le vert de bromocrésol en milieu acide, en donnant lieu à un complexe coloré, quantifiable par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 630 nm.

## **10- Détermination des teneurs sériques en protéines totales et en lipides**

### **10-1- Dosage des protéines**

La concentration en protéines totales du sérum est déterminée par la méthode de **Lowry et al., (1951)**. La sérum albumine bovine est utilisée comme gamme étalon (Sigma Chemical Company, USA). En milieu alcalin, le complexe  $\text{Cu}^{2+}$ -protéine est réduit par le réactif de



Folin. Il se développe une coloration bleue, dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de protéines présentes dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde  $\lambda = 750 \text{ nm}$ .

## **10-2- Détermination des teneurs sériques des différents lipides**

### **10-2-1- Dosage des triglycérides**

Le dosage des TG sériques est un dosage enzymatique colorimétrique (Kit Biocon, Germany). Les TG sont hydrolysés par des lipases. Le complexe coloré, représenté par la quinonéimine, est formé à partir du peroxyde d'hydrogène, de l'amino-4-antipyrine et du parachlorophénol, sous l'action catalytique de la peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée à  $\lambda=500 \text{ nm}$ .

### **10-2-2-Dosage des phospholipides**

Les phospholipides (PL) sont déterminés par méthode colorimétrique enzymatique (Cypress Diagnostics, Belgique). Les PL (lécithine, lysolécithine et sphingomyéline) sont hydrolysés par la phospholipase D. La choline libérée est oxydée par la choline oxydase en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, sous l'action catalytique de la peroxydase, oxyde le 4-Aminophenazone et dichlorophenol, pour former la quinonéimine. La lecture de l'échantillon est réalisée à  $\lambda=505 \text{ nm}$ .

### **10-2-3- Dosage du cholestérol total, libre et esters de cholestérol**

Les concentrations sériques en cholestérol total (CT) (kit Biocon, Germany) et en cholestérol libre (CL) (kit Biolabo, France) sont déterminées par méthode colorimétrique enzymatiques. La lecture se fait à une longueur d'onde  $\lambda = 500 \text{ nm}$ . Les teneurs en cholestérol estérifié (CE) sont obtenues par différence entre les teneurs en CT et en CL. Le calcul des esters de cholestérol (EC) correspond au cholestérol estérifié multiplié par 1,67 (poids moléculaire moyen d'un acide gras).

## **11- Analyse des différentes fractions de lipoprotéines et de la lecithine : cholestérol acyltransférase (LCAT)**

### **11-1- Détermination des différentes fractions de lipoprotéines sériques**

#### **11-1-1- Séparation des lipoprotéines**

Les lipoprotéines sériques sont séparées par précipitation selon la technique de **Burstein *et al.*, (1970 ; 1989)**. Les lipoprotéines de faible densité VLDL ( $d < 1,006$ ) et LDL,  $1,006 < d < 1,075$ ) précipitent en présence de phosphotungstate (Prolabo, Paris, France) +  $\text{MgCl}_2$  (Merck, Germany), alors que les lipoprotéines de haute densité HDL<sub>2</sub> ( $1,085 < d < 1,121$ )

et HDL<sub>3</sub> (1,121<d<1,210) précipitent avec le sulfate de dextran 500000 (Sigma Chemical Company, St Louis, PO BOX 14508) et le MgCl<sub>2</sub>. Les différentes classes de lipoprotéines sont obtenues par centrifugations à 1000 x g pendant 30 min.

### 11-1-2- Purification des lipoprotéines

Pour minimiser la contamination par les protéines plasmatiques, les 4 précipités sont purifiés par lavages successifs. Les précipités contenant les VLDL et les LDL sont solubilisés dans 1 mL d'une solution contenant du citrate trisodique et du NaCl 0,01 M puis dans 1 mL de tampon Tris salin (NaCl 0,15M, Tris-HCl 0,05M, EDTA-Na<sub>2</sub> 0,1%, pH 7,6). Après précipitation avec du sulfate de dextran 0,05% et du MgCl<sub>2</sub> 0,05M, une centrifugation permet de séparer le culot du surnageant qui correspond aux fractions VLDL et LDL purifiées.

Le précipité, contenant les HDL<sub>2</sub>, est dissout dans la solution de solubilisation puis dans 700 µL de tampon Tris salin et reprécipité par addition de MgCl<sub>2</sub> 2M. Après centrifugation, le précipité est solubilisé dans de l'oxalate de potassium 0,5 M et le surnageant contenant les HDL<sub>2</sub> est obtenu par centrifugation.

Le précipité, correspondant aux HDL<sub>3</sub>, est solubilisé dans la solution de solubilisation puis dans l'oxalate de potassium 1M. Le pH est ajusté à 9,5 par du NaOH 1N. Le surnageant, obtenu après centrifugation, correspond à la fraction HDL<sub>3</sub>.

### 11-1-3- Détermination des teneurs et de la composition des lipoprotéines sériques

Les concentrations en protéines des différentes fractions de lipoprotéines (VLDL, LDL, HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>) sont déterminées par la méthode décrite précédemment (**Lowry *et al.*, 1951**). Les teneurs en lipides des différentes fractions de lipoprotéines (VLDL, LDL, HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>) sont déterminées par la méthode décrite précédemment par méthode colorimétrique enzymatique.

La masse de chaque fraction de lipoprotéine, exprimée en g.L<sup>-1</sup>, correspond à la somme de leurs contenus en apolipoprotéines (apo), CL, EC, TG et PL.

### 11-2- Détermination des teneurs sériques en apo A-I et en apo B

Les teneurs en apo A-I et en apo B sont mesurées dans le plasma par immunoturbidimétrie (Kit Orion Diagnostica, Finlande). La variation de turbidité, mesurée par spectrophotométrie à 340 nm, est proportionnelle à la quantité d'apo A-I ou d'apo B présente dans le sérum.

### 11-3- Mesure de l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT)

L'activité de la LCAT, enzyme impliquée dans l'estérification du cholestérol libre, est déterminée sur du sérum frais selon la méthode endogène de **Chen & Lacko, (1986)**. Cette technique est basée sur le transfert d'un acide gras de la position 2 de la lécithine sur le 3- $\beta$ -OH du cholestérol, entraînant la formation de cholestérol estérifié et de lysolécithine, après 4h d'incubation, à 37°C. Les concentrations en cholestérol libre sont déterminées avant (T0) et après 4h (T4) d'incubation, par méthode colorimétrique enzymatique (kit Biolabo, France). La lecture se fait à une longueur d'onde  $\lambda = 500$  nm. L'activité de la LCAT est exprimée en nmol de cholestérol estérifié/mL de plasma/h.

## 12- Evaluation du statut redox

### 12-1- Détermination des hydroperoxydes sériques

La 1<sup>ère</sup> étape de la peroxydation lipidique aboutit à la formation des hydroperoxydes. En milieu acide, les hydroperoxydes extraits de l'échantillon par le méthanol oxydent les ions ferreux en ions ferriques. Ces derniers forment un complexe coloré avec le xylénol orange (acide diacétique-o-crésolsulfonephtaléine-3,3'-bisméthylimino) (**Eymard & Genot, 2003**). Vingt cinq  $\mu$ l d'échantillon sont introduits dans des microtubes et complétés avec du méthanol (qsp 150 $\mu$ l). A cette solution, sont ajoutés 1350  $\mu$ l de réactif FOX2 (xylénol orange ferreux Oxydé) (100 $\mu$ M de xylénol orange dans du méthanol contenant 1/10e (v/v) d'une solution aqueuse d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et de sulfate de fer et d'ammonium à 2,5mM). L'incubation se fait à l'obscurité pendant 50 min. La densité optique est obtenue à une longueur d'onde  $\lambda=560$  nm. Les hydroperoxydes de cumène, dilués dans du méthanol, sont utilisés pour établir la gamme étalon. Les résultats sont exprimés en  $\mu$ moles Eq CuOOH/L de sérum.

### 12-2- Evaluation des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) du sérum, des érythrocytes et des lipoprotéines

Les teneurs en TBARS sont déterminées par la technique de **Quintanilha et al., (1982)**. Le dosage des TBARS sériques est réalisé sur 150  $\mu$ l de sérum dilués avec du sérum physiologique (NaCl, 0,9%) (qsp 1ml), 100  $\mu$ l de lipoprotéines et sur 100  $\mu$ l d'érythrocytes. A ce milieu, sont ajoutés 20  $\mu$ l de buthyl-hydroxy-toluène (BHT 2% dans de l'éthanol) et 1ml de mélange réactionnel contenant de l'acide thiobarbiturique (TBA 0,375%) dans du HCl 0,25 N en concentration finale d'acide trichloroacétique (TCA) à 15%. L'incubation dans des tubes à vis bouchés se fait à 85°C, pendant 30 min. Les tubes sont, ensuite, placés dans un bain glacé

pendant 5 à 10 min puis centrifugés à 1000 x g pendant 5 min. La densité optique du surnageant, de couleur rose, est mesurée à 535 nm.

Le malondialdéhyde (MDA), préparé par hydrolyse du tétra-hydroxy-propane, est utilisé pour établir une courbe standard. Les résultats sont exprimés en  $\mu$ moles de TBARS/L de sérum ou de fraction de lipoprotéines ou d'hématies.

### 12-3- Détermination des dérivés carbonylés sériques et érythrocytaires

La mesure de la peroxydation protéique est réalisée par le dosage des dérivés carbonylés, selon la méthode de **Levine *et al.***, (1990). 50  $\mu$ l d'échantillon (sérum ou hématies dilué dans 50  $\mu$ l de NaCl) sont déposés dans deux tubes, dont lesquels sont déposés 500  $\mu$ l de HCl 2,5M (blanc d'échantillon) et dans l'autre tube 500  $\mu$ l de dinitro-phényl-hydrasine (DNPH) 10 mM (échantillon à l'abri de la lumière). Les échantillons sont placés à l'obscurité, pendant 1 heure, à température ambiante. Une agitation est effectuée toutes les 10-15 min. Cinq cents  $\mu$ L TCA à 20% sont additionnés, le mélange est agité à l'aide d'un vortex puis centrifugé à 1000 x g, pendant 3 min, à 20°C. Le surnageant est éliminé. Le culot est lavé 3 fois avec 1ml d'un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle (1:1, v:v) et le surnageant est éliminé à chaque lavage. Les protéines précipitées sont redissoutes dans 0,6 ml de guanidine et la solution est incubée 15 min, à 37°C. Une centrifugation à 1000 x g durant 15min permet d'éliminer les débris insolubles. Un spectre d'absorption est réalisé entre 250 et 300 nm pour obtenir les dérivés aldéhydes et les cétones. La concentration de ces derniers est calculée par différence d'absorbance entre le blanc et l'échantillon selon la formule suivante :

$C = \text{absorbance} / \epsilon$  ( $\epsilon=22000/10^6$  nmol.ml<sup>-1</sup> pour 380nm). ( $\epsilon$  : coefficient d'extinction molaire spécifique à la longueur d'onde choisie).

Les résultats sont exprimés en nmol/g de protéines pour le sérum ou d'hémoglobine pour les érythrocytes.

### 12-4- Dosage du monoxyde d'azote sérique

Les teneurs en monoxyde d'azote (NO) sont estimées selon la méthode de **Cortas & Wakid (1990)**. Les échantillons sont déprotéinisés avec du sulfate de zinc à 30%. 10 à 50  $\mu$ l d'échantillon sont ajustés à 190  $\mu$ l avec du citrate ou de l'EDTA et 10  $\mu$ l de ZnSO<sub>4</sub> (volume total 200  $\mu$ l). Après 15 min d'incubation à température ambiante et centrifugation à 1000 x g/min, pendant 5 min, les surnageants sont récupérés et transférés dans des microtubes contenant des billes de Cadmium. Ces billes sont lavées préalablement, 2 fois avec du HCl à 0,1 M puis du NH<sub>4</sub>OH à 0,1 M (pH 9,6). Après une nuit d'incubation, une 2<sup>ème</sup> centrifugation

à 1000 x g, pendant 5 min est effectuée. Cent µl de chaque échantillon sont récupérés et déposés dans les puits de la microplaque, auxquels sont rajoutés 50 µl de réactif 1 (sulfanilamide 1g/100 ml d'HCl à 25%). Après agitation, 50 µl de réactif 2 (Naphtyléthylène diamine, 20 mg/100 ml H<sub>2</sub>O) sont rajoutés puis mélangés. La lecture de l'absorbance est réalisée à 540 nm. Les résultats sont exprimés en µmol/L de sérum.

### **13- Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires**

#### **13-1- Superoxyde dismutase**

L'activité de la superoxyde dismutase (SOD EC 1.15.1.1) est déterminée par kit (Fluka Analytical, Assay Kit-WST Suisse), au niveau érythrocytaire. Un sel de tétrazolium soluble dans l'eau (WST; water-soluble tetrazolium salt) est utilisé pour la détection des radicaux superoxydes (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) générés par la xanthine oxydase (XO) et la xanthine. La SOD catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et oxygène moléculaire. La lecture réalisée par spectrophotométrie se fait à une longueur d'onde  $\lambda = 450\text{nm}$ .

#### **13-2- Catalase**

L'activité de la catalase (CAT, EC 1.11.1.6) est analysée par la mesure du taux de décomposition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> selon la méthode d'**Aebi (1974)**. Le dosage s'effectue sur 200 µl d'érythrocytes. Deux cents µl d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 mM (dilué dans du tampon phosphate à 50 mM) et 200µl de tampon phosphate sont rajoutés. La solution est ensuite agitée et incubée pendant 5 min. La lecture réalisée par spectrophotométrie se fait à une longueur d'onde  $\lambda = 420\text{nm}$  rapidement après addition de 250µl de sulfate de titane (TiOSO<sub>4</sub>).

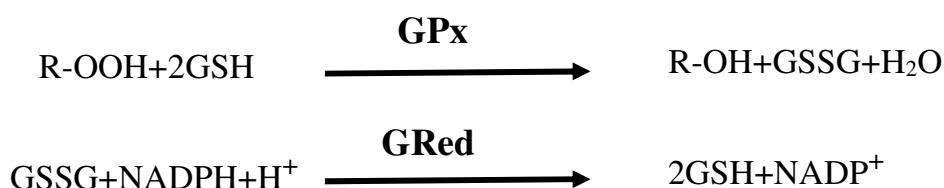
La détermination se fait par projection sur une courbe étalon à la suite de la réalisation de la droite de référence à partir d'une solution mère de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10 mM).

L'activité de l'enzyme est exprimée en nmol de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> consommé/g de protéines plasmatiques ou en nmol de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> consommé/mg Hb.

#### **13-3- Glutathion peroxydase**

L'activité de la glutathion peroxydase (GPx, EC 1.11.1.9) est déterminée par kit Sigma (USA). Cette réaction joue un rôle essentiel dans la protection des cellules contre les dommages causés par les radicaux libres, qui sont formés par la décomposition du peroxyde. Les composants lipidiques de la cellule sont particulièrement sensibles aux réactions avec les radicaux libres, résultant de la peroxydation lipidique. La GPx réduit les peroxydes d'alcools à l'aide du glutathion, empêchant ainsi la formation de radicaux libres.

La GPx catalyse la réduction du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et une grande variété de peroxyde organiques (R-OOH) en alcools stables (R-OH) et en eau à l'aide du glutathion cellulaire comme réactif réducteur. L'évaluation de la GPx au niveau érythrocytaire est une méthode de détermination indirecte. Elle est basée sur l'oxydation du glutathion (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) catalysée par la GPx, qui est ensuite couplée au recyclage du GSSG en GSH, utilisant la glutathion réductase GRed et le NADPH (β-nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) selon les réactions suivantes :



La diminution de l'absorbance du NADPH à 340 nm, mesurée au cours de l'oxydation du NADPH en NADP<sup>+</sup> est indicative de l'activité de la GSH-Px, puisque le facteur limitant de cette enzyme est la vitesse des réactions couplées.

#### 13-4- Glutathion réductase

L'activité de la glutathion réductase (GRed, EC 1.6.4.2) (kit Sigma, USA) catalyse la réduction du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH). Cette enzyme se trouve dans de nombreux tissus et permet à la cellule de maintenir des niveaux adéquats de GSH cellulaire. Le glutathion réduit est un substrat pour la GPx fournissant un mécanisme pour la détoxification des peroxydes, et les glutathion S-transférases qui sont impliquées dans la conjugaison et l'élimination des xénobiotiques de l'organisme.

L'activité peut être mesurée, soit par la diminution de l'absorbance due à l'oxydation du NADPH à 340 nm, soit par l'augmentation de l'absorbance due à la réduction du DTNB (5-5'-dithiobis (2- acide nitrobenzoïque), à une longueur d'onde de 412 nm.

### 14- Analyse des marqueurs de l'inflammation

#### 14-1- Dosage semi-quantitatif de la protéine C-réactive (CRP)

Les taux circulants en protéine C-réactive (CRP) sont analysés avec la méthode semi-quantitative par agglutination au latex (Chronolab, Spain).

Le dosage de CRP sériques est réalisé sur 50 µl de sérum après deux dilutions du sérum avec du sérum physiologique (NaCl, 9g/L).

## **14-2- Facteur- $\alpha$ de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ))**

La mesure quantitative du TNF- $\alpha$  au niveau sérique est réalisée selon une technique immuno-métrique EIA Kit (Cayman's, USA). Ce dosage est basé sur une technique à double anticorps "sandwich". Chaque puits de la plaque est revêtu d'un anticorps monoclonal spécifique pour le TNF- $\alpha$ . Cet anticorps se lie à tout TNF- $\alpha$  introduit dans le puits.

Une acétylcholinestérase-Fab' (AChE-Fab') conjuguée, se liant sélectivement à un épitope différent sur la molécule de TNF- $\alpha$ , est également ajouté au puits. Lorsque le TNF- $\alpha$  présent dans le sérum humain est rajouté, les deux anticorps forment un "sandwich" en se liant sur les côtés opposés de la molécule de TNF- $\alpha$ . Les "sandwichs" sont immobilisés sur la plaque de sorte que les réactifs en excès sont éliminés par lavage.

La concentration de l'analyse est déterminée par la mesure de l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase, par addition du réactif d'Ellman (qui contient le substrat de l'AChE). Le produit de la réaction, catalysée par l'AChE, a une couleur jaune caractéristique qui est absorbée fortement à 412 nm. L'intensité de cette couleur, déterminée par spectrophotométrie, est directement proportionnelle à la quantité de conjugué lié qui, à son tour, est proportionnelle à la concentration du TNF- $\alpha$ .

## **14-3- Résistine**

La détermination de la résistine s'effectue selon une technique immuno-enzymatique (EIA kit, Spi-Bio, Bertin group, France) au niveau sérique. Ce dosage est basé sur une technique à double anticorps "sandwich". Chaque puits de la plaque est revêtu d'un anticorps polyclonal spécifique à la résistine humaine. Cet anticorps se liera à toute la résistine, introduite dans les puits (échantillon ou standard).

Après 1 heure d'incubation et lavage intensif et afin d'éliminer les composés non liés, la résistine est reconnue par addition d'un anticorps polyclonal biotin-labelled (marqué à la biotine) spécifique (anticorps humain de détection). Ceci permet aux deux anticorps de former un "sandwich", en se liant sur les différentes parties de la molécule de résistine humaine. Les "sandwichs" sont immobilisés sur la plaque, de sorte que les réactifs en excès sont éliminés.

La concentration de la résistine, spécifique à l'humain, est déterminée par l'analyse de l'activité enzymatique de la streptavidine-horseradish peroxidase (HRP), par l'addition de la solution de peroxyde d'hydrogène/TMB. Le produit de la réaction, de couleur jaune caractéristique, est absorbé fortement à 450 nm. L'intensité de cette couleur, déterminée par spectrophotométrie, est directement proportionnelle à la concentration de la résistine dans les échantillons.

## 15- Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type (M $\pm$ ET). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes entre les différents groupes de patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils nutritionnels, est réalisée par le test 't' de Student chez les DT2 au cours du temps de façon non appariés à l'aide du logiciel STATISTICA (version 5.0). Les moyennes sont considérées comme significativement différentes à  $P < 0,05$ .  $P < 0,05$  \*J90 vs J0, § J180 vs J0 et # J180 vs J90. Enfin, des corrélations entre la consommation de certains groupes d'aliments, les fibres, l'HbA1c, l'HOMA-IR, la résistine, le TNF- $\alpha$  et les différents paramètres chez les patients DT2 sont déterminées par le coefficient de corrélation de Spearman.



# Résultats

## 1- Caractéristiques anthropométriques des patients DT2

Quatre vingt cinq patients diabétiques, sous ADO, ont suivi les conseils hygiéno-diététiques jusqu'à J90, et seuls 35 patients (41%) ont continué jusqu'à 6 mois (J180). Parmi les 50 patients DT2 qui n'ont pas suivi les conseils jusqu'à J180, 45% d'entre eux sont passés à l'insuline, 40% sont devenus hypertendus et 15% des patients ont changé de lieu de résidence.

L'analyse statistique n'a montré aucune différence significative des résultats obtenus chez les patients DT2 par rapport au sexe. Pour cette raison, les différents paramètres sont présentés chez la population, tout sexe confondu, et sont comparés à 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, par rapport au début de l'étude (J0).

Le **tableau VI** présente les caractéristiques anthropométriques de la population étudiée. Après 3 et 6 mois de suivi des conseils par les patients DT2, l'IMC a tendance à diminuer, mais de façon non significative et le tour de taille (TT) reste inchangé au cours de l'étude. En effet, le TT représente  $89 \pm 8$ ,  $86 \pm 7$  et  $88 \pm 5$  cm, à J0, J90 et J180, respectivement.

**Tableau VI. Caractéristiques anthropométriques des patients DT2**

	<b>J0</b> <b>n=85</b>	<b>J90</b> <b>n=85</b>	<b>J180</b> <b>n=35</b>
<b>Sex ratio (H/F)</b>	40/45	40/45	20/15
<b>Age (ans)</b>	$50 \pm 8$	$50 \pm 8$	$51 \pm 9$
<b>Poids (kg)</b>	$70 \pm 7$	$70 \pm 9$	$69 \pm 9$
<b>IMC</b>	$26 \pm 2$	$25 \pm 2$	$24 \pm 2$
<b>Tour de taille (TT) (cm)</b>	$89 \pm 8$	$86 \pm 7$	$88 \pm 5$
<b>Tour de hanche (TH) (cm)</b>	$97 \pm 7$	$95 \pm 7$	$95 \pm 4$
<b>TT/TH</b>	$0,92 \pm 0,1$	$0,90 \pm 0,1$	$0,93 \pm 0,05$

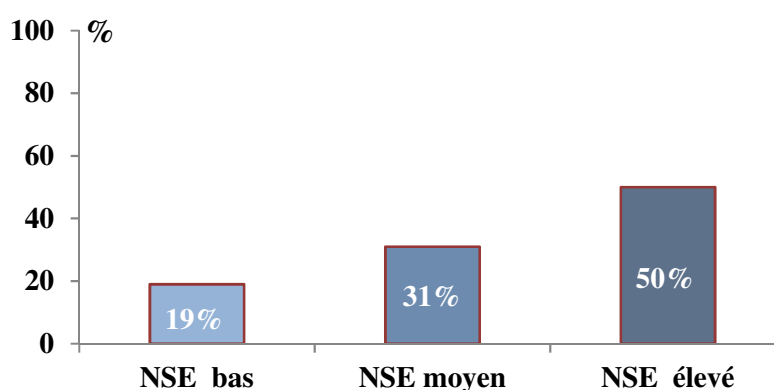
*P: Poids, T: Taille, IMC: Indice de Masse Corporelle =  $P/T^2$  (kg/m<sup>2</sup>). TT: Tour de taille, TH: Tour de hanche. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié.*

## 2- Evaluation du niveau socio-économique

L'enquête socio-économique, réalisée auprès des patients diabétiques type 2 sous ADO (**Tableau XX** en annexe), a permis de constater que plus de la moitié des patients (53%) ont une activité professionnelle. En effet, 14 patients sont des cadres. 15% sont des retraités et

32% n'exercent aucun métier. Pour ce qui est du niveau d'instruction, 11% des patients sont analphabètes, 21% ont un niveau primaire, 25% ont un niveau moyen et secondaire et seuls 18% des patients ont un niveau supérieur.

Les résultats révèlent également que la plupart des patients habitent dans des immeubles (44%) et des villas (41%) et la majorité des patients vivent dans des familles dont le nombre dépasse 4 personnes. Un niveau socio-économique (NSE) élevé caractérise 50% des patients DT2, un NSE moyen est observé chez 31%, alors que 19% des patients ont un NSE bas (**Fig. 14**).



**Fig. 14. Niveau socio-économique des patients DT2**

*NSE : niveau socio-économique. Les résultats sont exprimés en pourcentage (%) de la population globale.*

### 3- Dépense énergétique journalière et bilan d'énergie

Le questionnaire sur la dépense énergétique journalière (DEJ) a permis de montrer que l'activité physique (AP), chez les femmes, est caractérisée, essentiellement, par environ 2 heures/jour de tâches ménagères et 30 min/jour de marche. En ce qui concerne les hommes, leur AP est représentée par 1 heure de marche/jour et la majorité d'entre eux pratiquent du sport, tels que le footing et la musculation. En effet, chez les DT2 à J0, J90 et J180, la DEJ représente respectivement,  $8,41 \pm 3,59$ ,  $9,9 \pm 2,72$  et  $8,08 \pm 4,03$  MJ/j (**Tableau VII**).

Le bilan énergétique représente le taux d'énergie stocké calculé par la différence entre l'apport énergétique total (AET) et la DEJ. Les résultats montrent que ce bilan est négatif, avec un taux énergétique de  $-0,75$  MJ/j à J0 et  $-1,42$  MJ/j à J90. Après 6 mois de suivi, le bilan devient positif et représente  $+0,42$  MJ/j et est significativement augmenté à J180 vs J90 ( $P < 0,01$ ).

Tableau VII. Dépense énergétique journalière et bilan d'énergie

	J0	J90	J180
AET (MJ/j)	7,66 ± 1,81	8,48 ± 1,43*	8,50 ± 1,18§
DEJ (MJ/j)	8,41 ± 3,59	9,90 ± 2,72	8,08 ± 4,03
AET-DEJ (MJ/j)	-0,75	-1,42	+0,42##

AET : Apport énergétique total. DEJ : Dépense énergétique journalière. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0; §J180 vs J0,  $P < 0,05$ , ##J180 vs J90,  $P < 0,01$ .

#### 4- Consommation alimentaire

##### 4-1- Apport énergétique total (AET) et répartition quantitative et qualitative des macronutriments

Une augmentation significative de l'AET (exprimé en MJ/j) est notée chez les patients DT2, après 3 et 6 mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, par rapport à J0 ( $P < 0,05$ ) (Fig. 15), alors qu'une diminution est observée à J0, comparé aux apports recommandés (AR) chez le DT2 (8,40MJ/j) (Wolever *et al.*, 1999). En effet, les valeurs représentent  $7,66 \pm 1,09$ ,  $8,48 \pm 1,43$  et  $8,50 \pm 1,18$  MJ/24h, à J0, J90 et J180, respectivement.

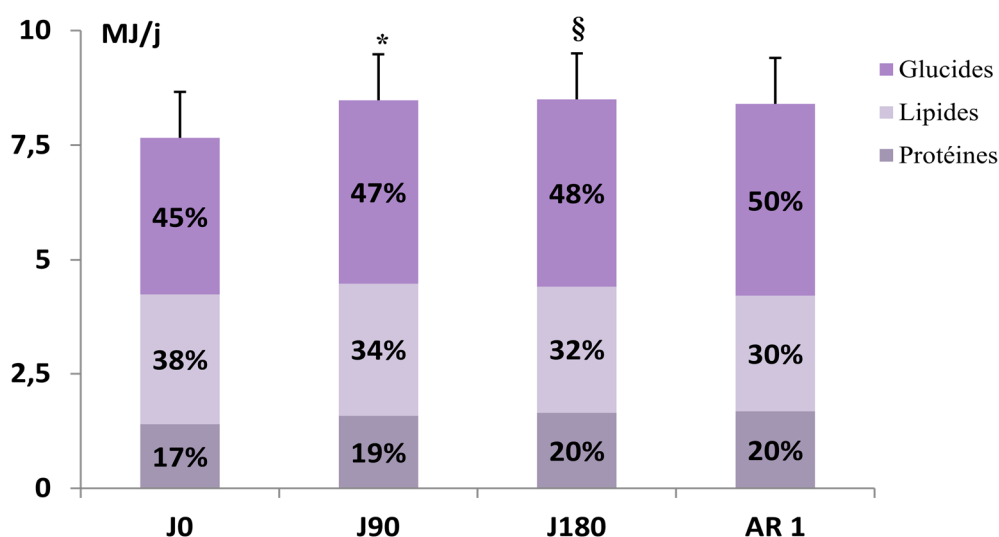


Fig. 15. Apport énergétique total et répartition des macronutriments

<sup>1</sup>Wolever *et al.*, (1999). AR : Apport recommandé. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0; §J180 vs J0,  $P < 0,05$ .

Chez la population étudiée, la répartition de la ration alimentaire en protéines, en lipides et en glucides montre que l'apport en glucides est inférieur aux apports recommandés (AR) à J0, alors qu'il se rapproche des AR à J90 et J180. En effet, il est de 45, 47 et 48%, respectivement à J0, J90 et J180 contre 50%. Une augmentation non significative de l'apport protéique est notée chez les patients, après 3 et 6 mois de suivi, comparé à J0 (19%, 20% vs 17%), alors que l'apport en lipides est sensiblement le même chez les patients DT2, après 3 (34%) et 6 mois (32%) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, comparé à J0 (38%), et il est supérieur à celui des apports recommandés (30%) (**Fig. 15**).

Le **tableau VIII** montre que l'apport qualitatif en protéines végétales (PV) tend à augmenter, mais de façon non significative, chez les patients DT2, après 6 mois de suivi des conseils, par rapport à J90 et au début de l'étude. En effet, les patients ont consommé 49g de PV à J180 contre 39 et 36g, respectivement à J90 et J0. Par ailleurs, un apport de 55 g de protéines animales (PA) est noté chez les DT2, après 3 mois de suivi des conseils, comparé à J0 (43g) et J180 (50g).

**Tableau VIII. Répartition qualitative des macronutriments**

	J0	J90	J180	AR
<b>Glucides</b>				
Complexes (% AET) g/j	(36) 163	(29) 148	(36) 183	40% <sup>1</sup>
Simplex (% AET) g/j	(9) 42	(18) 90	(12) 60	10% <sup>1</sup>
<b>Protéines</b>				
Végétales (% AET) g/j	(8) 36	(8) 39	(9) 49	12% <sup>1</sup>
Animales (% AET) g/j	(9) 43	(11) 55	(10) 50	8% <sup>1</sup>
<b>Lipides</b>				
AGS (% AET) g/j	(18) 37	(15) 33	(15) 35	≤7% <sup>2</sup>
AGMI (% AET) g/j	(13) 26	(12) 28	(12) 28	>20% <sup>2</sup>
AGPI (% AET) g/j	(7) 14	(7) 16	(6) 14	>10% <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wolever *et al.*, (1999), <sup>2</sup>Bantle *et al.*, (2008). AET : Apport énergétique total ; AGS : Acides gras saturés ; AGMI : Acides gras mono-insaturés ; AGPI : Acides gras polyinsaturés. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et après 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié.

Au début de l'étude et après six mois de suivi des conseils, les glucides complexes représentent 36% de l'AET contre 29% à J90. En effet, une consommation de 163g, 148g et 183g est notée, chez les patients à J0, J90 et J180, respectivement, alors que l'apport en glucides simples est de 9%, 18% et 12%, respectivement chez les DT2 à J0, J90 et J180.

L'apport en AGS est élevé chez les patients au début de l'étude, comparé à celui noté après suivi des conseils hygiéno-diététiques. En effet, il représente 18% de l'AET à J0 contre 15% à J90 et J180, mais il reste supérieur à celui des apports recommandés ( $\leq 7\%$ ) (**Bantle *et al.*, 2008**). Une consommation d'AGMI de 26g à J0 et de 28g à J90 et J180 est notée chez les patients. Cet apport représente 13% de l'AET au début de l'étude et 12%, après 3 et 6 mois de suivi des conseils et reste inférieur aux recommandations (20%). De même, l'apport en AGPI représente environ 7% de l'AET, à différents temps et reste inférieur aux AR (10%).

#### **4-2- Répartition de l'AET et des glucides alimentaires entre les différents repas de la journée**

Chez la population DT2, la répartition de l'AET (exprimée en %), entre les différents repas de la journée, montre qu'au début de l'étude, le petit déjeuner représente 17%, le déjeuner 33%, le goûter 12% et le dîner 33% (**Tableau IX**).

Cette répartition est considérée comme bonne selon **Trémolière *et al.*, (1984)**. Après trois mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, le petit déjeuner représente 18%, le goûter 13%, le déjeuner 31% et le dîner 27%, laissant suggérer que cette répartition est idéale selon **Trémolière *et al.*, (1984)**. Par ailleurs, la répartition, après six mois de suivi des conseils, est bonne. En effet, le petit déjeuner représente 15%, le déjeuner 38%, le goûter 14% et le dîner 28%.

La répartition de l'apport glucidique journalier, entre les différents repas de la journée, ne montre aucune différence significative au cours du temps. Cependant, comparé aux recommandations (**Monnier & Colette (2007) ; Schlienger (2016)**), l'apport glucidique est supérieur au petit déjeuner et au goûter, alors qu'il est inférieur au dîner (**Tableau IX**). En effet, chez les DT2 à J0, J90 et J180 respectivement, cet apport est d'environ 25% au petit déjeuner par rapport aux AR (20%), alors que le goûter représente 18, 14 et 17% contre 10% et le dîner 25 et 23% contre 40-45%. Par ailleurs, les patients DT2 prennent deux collations, la 1<sup>ère</sup> entre 10h30 et 11h00 et représente 1, 6 et 4% de l'apport glucidique journalier, à J0, J90 et J180, respectivement et la 2<sup>ème</sup> prise entre 18h30 et 19h00 de 1% et 2%, respectivement à J0 et J90.

**Tableau IX. Répartition de l'AET et des glucides alimentaires au cours des repas de la journée**

	J0	J90	J180	Idéale <sup>1</sup>	Bonne <sup>1</sup>	Critiquable <sup>1</sup>	AR <sup>2,3</sup>
<b>Petit déjeuner</b> 07h00-08h30							
% AET	17	18	15	20%	25%	10%	
Glucides (%) g/j	(26) 59	(25) 57	(25) 62				10-20%
<b>Collation</b> 10h30-11h00							
% AET	3	8	5				
Glucides (%) g/j	(1)5	(6) 10	(4) 16				
<b>Déjeuner</b> 12h00-14h00							
% AET	33	31	38	25%	30%	40-50%	
Glucides (%) g/j	(29) 63	(30) 62	(31) 80				40-45%
<b>Goûter</b> 16h30-17h00							
% AET	12	13	14	15%	15%		
Glucides (%) g/j	(18) 40	(14) 37	(17) 43				
<b>Collation</b> 18h30-19h00							
% AET	2	3	-				
Glucides (%) g/j	(1) 3	(2) 8					
<b>Dîner</b> 20h30-22h00							
% AET	33	27	28	25%	30%	40-50%	
Glucides (%) g/j	(25) 53	(23) 48	(23) 57				40-45%

<sup>1</sup>Tremolière *et al.*, (1984). <sup>2</sup>Monnier & Colette (2007). <sup>3</sup>Schlienger (2016). AET : Apport énergétique total Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié.

#### 4-3- Estimation de l'apport en cholestérol et en fibres

L'apport en cholestérol est similaire au cours du temps et ne dépasse pas la limite recommandée (<200mg) (ADA, 2008) (Tableau X). Après six mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, l'apport en fibres est 1,36- et 1,54-fois plus élevé respectivement, chez les patients, par rapport à J0 ( $P < 0,05$ ) et J90 ( $P < 0,01$ ). Par ailleurs, l'apport en fibres, au début de l'étude et après trois mois de suivi des conseils, est inférieur à celui recommandé par l'ADA (2008). En effet, il représente  $17 \pm 4$  et  $15 \pm 5$  g/j, respectivement chez les DT2 contre 20-30 g/j, alors qu'il atteint  $23 \pm 10$  g/j à J180.

**Tableau X. Apports journaliers en cholestérol et en fibres**

	J0	J90	J180	AR <sup>1</sup>
<b>Cholestérol (mg/j)</b>	172 ± 86	189 ± 75	172 ± 71	<200
<b>Fibres (g/j)</b>	17 ± 4	15 ± 5	23 ± 10 <sup>§##</sup>	20-30

<sup>1</sup>ADA, (2008). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. <sup>§</sup>J180 vs J0,  $P < 0,05$ . <sup>##</sup> J180 vs J90,  $P < 0,01$ .

#### 4-4- Estimation du rapport $\omega$ -6/ $\omega$ -3

Dans cette présente étude, l'apport en acides gras  $\omega$ -3 est 1,31-fois plus élevé chez les patients DT2, après 6 mois de suivi des conseils, comparé à celui noté au début de l'étude, alors que l'apport en acides gras  $\omega$ -6 est 1,38-fois plus faible chez les DT2, après 6 mois de suivi par rapport à J90 ( $P < 0,05$ ) (**Tableau XI**). Par conséquent, chez les patients, après six mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, une diminution significative du rapport  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de 43 et 41% respectivement, est notée, comparé au début de l'étude et après 3 mois de suivi des conseils. Ce rapport semble plus élevé chez les DT2 au cours du temps par rapport à celui recommandé par l'Agence Française de la Santé et Sécurité Alimentaire (AFSSA). Il représente  $12,76 \pm 4,27$ ,  $12,10 \pm 4,60$  et  $7,17 \pm 3,30$ , respectivement chez les DT2 à J0, J90 et J180 contre 5 (AFSSA, 2010).

**Tableau XI. Apports journaliers en  $\omega$ 3 et  $\omega$ 6 de la ration alimentaire**

	J0	J90	J180	AFSSA <sup>1</sup>
<b><math>\omega</math>3 (g/j)</b>	$0,80 \pm 0,20$	$0,86 \pm 0,14$	$1,05 \pm 0,30^{\S}$	-
<b><math>\omega</math>6 (g/j)</b>	$10,21 \pm 3,57$	$10,41 \pm 3,10$	$7,52 \pm 2,51^{\#}$	-
<b><math>\omega</math>6/<math>\omega</math>3</b>	$12,76 \pm 4,27$	$12,10 \pm 4,60$	$7,17 \pm 3,30^{\S\#}$	<b>5</b>

<sup>1</sup>AFSSA, (2010). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. <sup>§</sup>J180 vs J0 ; <sup>#</sup>J180 vs J90,  $P < 0,05$ .

#### 4-5- Apports en sels minéraux et en vitamines

Au début de l'étude, les patients DT2 présentent des apports inférieurs en zinc, en magnésium, en vitamines A (vit A), en vit. C et en vit. E, alors que l'apport en sélénium et en magnésium augmente au cours du temps et se rapproche de celui des AR et l'apport en fer, en



vit. C et en vit. E dépasse celui des AR après suivi des conseils (**Tableau XII**). Comparé à J0, la ration alimentaire des patients DT2, après 3 et 6 mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est caractérisée par une augmentation significative de l'apport en chrome (48% et 45%), en zinc (28% et 34%) et en vit. A (48%). Par ailleurs, l'apport en fer augmente de 41% chez les DT2 à J180 comparé à J90.

**Tableau XII. Apports journaliers en sels minéraux et en vitamines**

	J0	J90	J180	ANC <sup>1</sup>
<b>Sels minéraux</b>				
Se (µg/j)	50±27	62±42	61±52	60
Ca <sup>++</sup> (mg/j)	1078±492	993±420	1421±225	900
Fe <sup>++</sup> (mg/j)	12±7	10±4	17±9 <sup>##</sup>	9
Chrome (µg/j)	132±89	253±117*	241±158 <sup>§</sup>	70-125
Zn (mg/j)	5,87±2,40	8,12±2,33*	8,86±2,93 <sup>§§§</sup>	12
Mg (mg/j)	242±95	280±68	305±125	300
<b>Vitamines</b>				
Vit A (mg/j)	0,43±0,26	0,80±0,34*	0,83±0,70 <sup>§</sup>	0,80
Vit C (mg/j)	103±55	112±84	120±90	110
Vit E (mg/j)	13±4	23±15	17±12	12

<sup>1</sup>ANC (CNERNA-CNRS, 2001). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0 ; <sup>§</sup>J180 vs J90,  $P < 0,05$ . <sup>##</sup>J180 vs J90,  $P < 0,01$ . <sup>§§§</sup>J180 vs J0,  $P < 0,001$ .

#### 4-6- Consommation des différents groupes d'aliments

Les différents groupes d'aliments consommés par les patients DT2, ainsi que leurs apports journaliers (g/j) sont présentés dans le Tableau XIII. Un code couleur, selon la classification du Comité Français d'Education pour la Santé (CFES, 2000), a permis d'évaluer, sur la journée, la présence de chaque groupe d'aliments. Au début de l'étude, l'enquête alimentaire a révélé que les groupes d'aliments les plus consommés sont le pain et les féculents, les légumes, le lait et les produit laitiers, suivis des fruits, de la viande, des œufs, du poisson et enfin les produits sucrés, les matières grasses et les oléagineux.

Après suivi des mesures hygiéno-diététiques, une augmentation significative de la consommation des fruits de 48% et 59%, respectivement, est notée chez les DT2 à J90 et J180 par rapport à J0. De plus, une augmentation de 61% de la consommation de poisson est observée chez les patients après 6 mois de suivi, comparé à J0.

La consommation d'huile d'olive a tendance à augmenter, mais de façon non significative, après 3 et 6 mois de suivi des conseils. Par ailleurs, une diminution de l'apport en matières grasses, à J180 par rapport à J0 et J90 ( $P<0,05$ ) et une augmentation de la consommation des produits sucrés, à J180 par rapport à J0 ( $P<0,001$ ) et J90 ( $P<0,05$ ), sont observées chez les DT2.

**Tableau XIII. Consommation des différents groupes d'aliments (exprimée en g/jour)**

	J0	J90	J180
<b>Pain et féculents</b>	580±251	424±114	514±176
<b>Légumes</b>	243±115	180±77	254±152
<b>Fruits</b>	62±58	119±56*	150±41 <sup>\$\$\$</sup>
<b>Laits et produits laitiers</b>	226±158	222±124	205±114
<b>Viande, œufs et volaille</b>	97±60	50±42	97±60
<b>Poissons</b>	36±15	53±13	92±49 <sup>§</sup>
<b>Huile d'olive</b>	17±10	25±22	27±21
<b>Matières grasses</b>	32±14	30±13	19±10 <sup>#§</sup>
<b>Oléagineux</b>	20±9	24±13	19±14
<b>Produits sucrés</b>	51±38	44±23	77±46 <sup>###</sup>

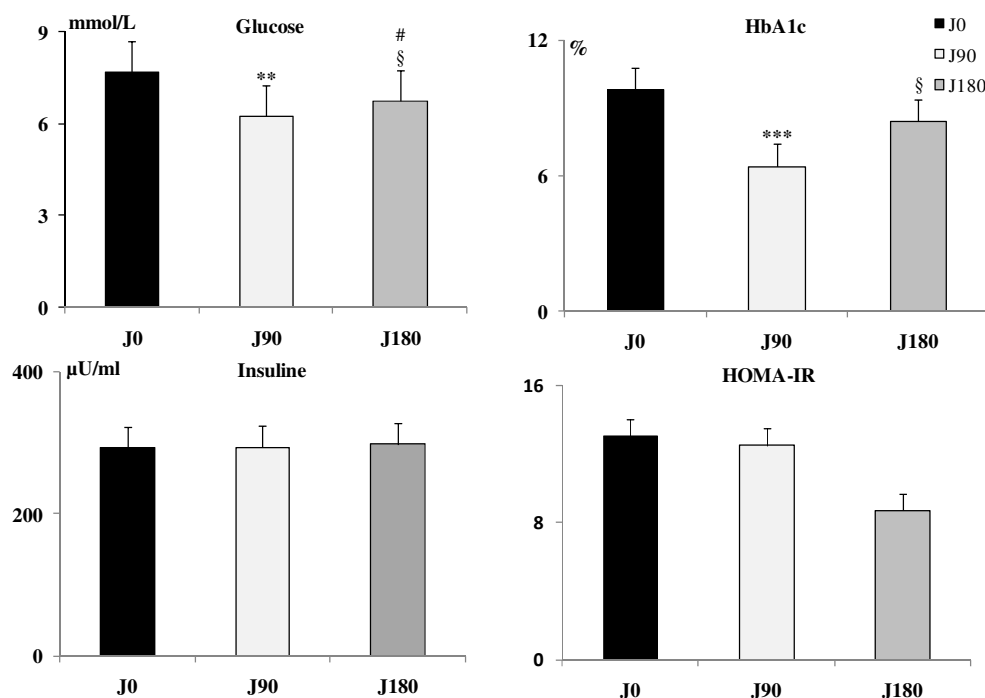
*Les différents groupes d'aliments consommés par les patients DT2, sont présentés selon le code couleur. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0 ; <sup>§</sup>J180 vs J0 ; <sup>#</sup>J180 vs J90,  $P<0,05$ . <sup>\$\$\$</sup>J180 vs J0,  $p<0,001$ .*

## 5- Teneurs sériques en glucose, en hémoglobine glycosylée (HbA1c), en insuline et indice HOMA-IR

Une diminution significative du glucose sérique est notée chez les patients DT2 après trois et six mois de suivi des conseils, comparé au début de l'étude, alors qu'une augmentation est observée, après six mois, par rapport à trois mois de suivi (**Fig. 16**). En effet, les valeurs sont diminuées de 19% et 12% à J90 et J180, respectivement, comparé à J0, alors qu'une augmentation de 7% est notée chez les DT2 à J180 vs J90.

L'HbA1c diminue significativement chez les DT2 à J90 (-35%) et J180 (-14%) vs J0.

Les concentrations en insuline sérique et l'indice HOMA-IR ne montrent aucune différence significative, après suivi des conseils comparé au début de l'étude.



**Fig. 16. Teneurs sériques en glucose, HbA1c, insuline et indice HOMA-IR**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' non apparié de Student. § J180 vs J0 ; # J180 vs J90,  $P < 0,05$ . \*\* J90 vs J0,  $P < 0,01$ . \*\*\* J90 vs J0,  $P < 0,001$ .

## 6- Concentrations sériques en albumine, créatinine, urée et acide urique

Aucune différence significative de la concentration en créatinine n'est notée au cours de l'étude (**Tableau XIV**). Par ailleurs, une augmentation de 28% de la concentration en albumine est notée après trois mois de suivi, comparé au début de l'étude ( $P < 0,001$ ).

Une diminution de 18% de la valeur de l'urée est observée chez les DT2,   J180 vs J90. Après six mois de suivi des conseils, une élévation de 25% de la teneur en acide urique est notée par rapport à J0.

**Tableaux XIV. Teneurs sériques en albumine, créatinine, urée et acide urique**

	J0	J90	J180
<b>Albumine (g/L)</b>	36,60 ±12,30	51,00±7,00***	46,35±5,43
<b>Créatinine (μmol/L)</b>	78,62±28,56	72,45±16,27	62,47±43,20
<b>Urée (mmol/ml)</b>	4,85±2,61	6,11±3,43	5,00±1,25##
<b>Acide urique (μmol/L)</b>	229,52 ± 67,08	238,00 ±77,12	308,33±118,53§

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*\*\*J90 vs J0,  $P < 0,001$ . §J180 vs J90,  $P < 0,05$ . ##J180 vs J90,  $P < 0,01$ .

## 7- Concentrations sériques en lipides et rapports d'athérogénicité

Après trois mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, une diminution des teneurs sériques en triglycérides (TG) (-36%) et en cholestérol total (CT) (-16%) est notée chez les DT2, comparé au début de l'étude. De plus, le CT est diminué de 26%, après six mois de suivi des conseils, comparé à J0. En revanche, les teneurs sériques en TG sont augmentées de 42% chez les patients DT2 à J180 vs J90.

A l'inverse, les concentrations sériques en phospholipides (PL) sont augmentées de 31 et 37%, respectivement, chez les DT2 à J90 et J180, par rapport au début de l'étude.

Aucune différence significative n'est notée dans les teneurs sériques en cholestérol libre (CL) et C-LDL au cours du temps, alors que la valeur C-VLDL est 1,6- et 2 fois plus élevée respectivement, à J180 vs J90 et J0. De plus, la valeur du C-HDL est 1,3- et 2-fois plus élevée respectivement, à J90 et J180 comparé à J0 et 1,3-fois plus élevée à J180 vs J90 (**Tableau XV**).

Après 3 et 6 mois de suivi des conseils, le rapport CL/PL est réduit de 42 et 50%, respectivement, comparé à J0. De plus, ce rapport diminue de 13% à J180 vs J90.

Le rapport C-LDL/C-HDL est 1,34- et 2-fois plus faible, respectivement après 3 et 6 mois de suivi des conseils, comparé à J0.

De plus, le rapport CT/C-HDL est 1,6- et 2,4-fois plus faible respectivement, après 3 et 6 mois de suivi des conseils, comparé à J0 et 1,5-fois plus faible à J180 vs J90, alors que le rapport Apo A-I/Apo B100 est 3- et 2-fois plus faible chez les DT2 à J180 vs J0 et J90, respectivement. Le rapport C-LDL/C-HDL ne montre aucune différence significative mais reste inférieur au risque athérogène.

Tableau XV. Teneurs sériques en lipides (mmol/L) et rapport d'athérogénicité

	J0	J90	J180	Risque athérogène
TG (mmol/L)	1,15 ± 0,57	0,73 ± 0,35**	1,26 ± 0,53##	
PL (mmol/L)	1,43 ± 0,46	2,08 ± 0,48***	2,26 ± 0,76\$\$\$	
CT (mmol/L)	4,16 ± 0,70	3,47 ± 1,10**	3,09 ± 1,30\$\$	
CL (mmol/L)	1,41 ± 0,46	1,18 ± 0,47	1,27 ± 0,48	
C-VLDL (mmol/L)	0,78 ± 0,20	0,56 ± 0,23	0,34 ± 0,24\$\$\$	
C-LDL (mmol/L)	1,53 ± 0,82	1,52 ± 0,80	1,40 ± 0,70	
C-HDL (mmol/L)	0,70 ± 0,32	0,90 ± 0,37*	1,21 ± 0,40\$\$\$\$#	
CL/PL	1,37 ± 0,22	0,80 ± 0,20**	0,70 ± 0,05\$\$\$#	
C-LDL/C-HDL	2,18 ± 1,43	1,63 ± 0,84**	1,16 ± 1,00\$\$\$	> 3,55
CT/C-HDL	6,00 ± 0,93	3,73 ± 0,80*	2,55 ± 0,90\$\$\$#	> 4,50
Apo A-I/Apo B100	4,94	3,14	1,6\$\$\$	1,5

TG: Triglycérides ; PL: Phospholipides ; CT: Cholestérol total ; CL: Cholestérol libre ; C-LDL : Cholestérol des LDL ; C-HDL: Cholestérol des HDL ; Apo : Apolipoprotéine. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0 ; #J180 vs J90,  $P < 0,05$ . \*\*J90 vs J0 ; ##J180 vs J90 ; \$\$J180 vs J0,  $P < 0,01$ . \*\*\*J90 vs J0 ; \$\$\$J180 vs J0 ; ###J180 vs J90,  $P < 0,001$ . \$\$\$\$J180 vs J0,  $P < 0,0001$ .

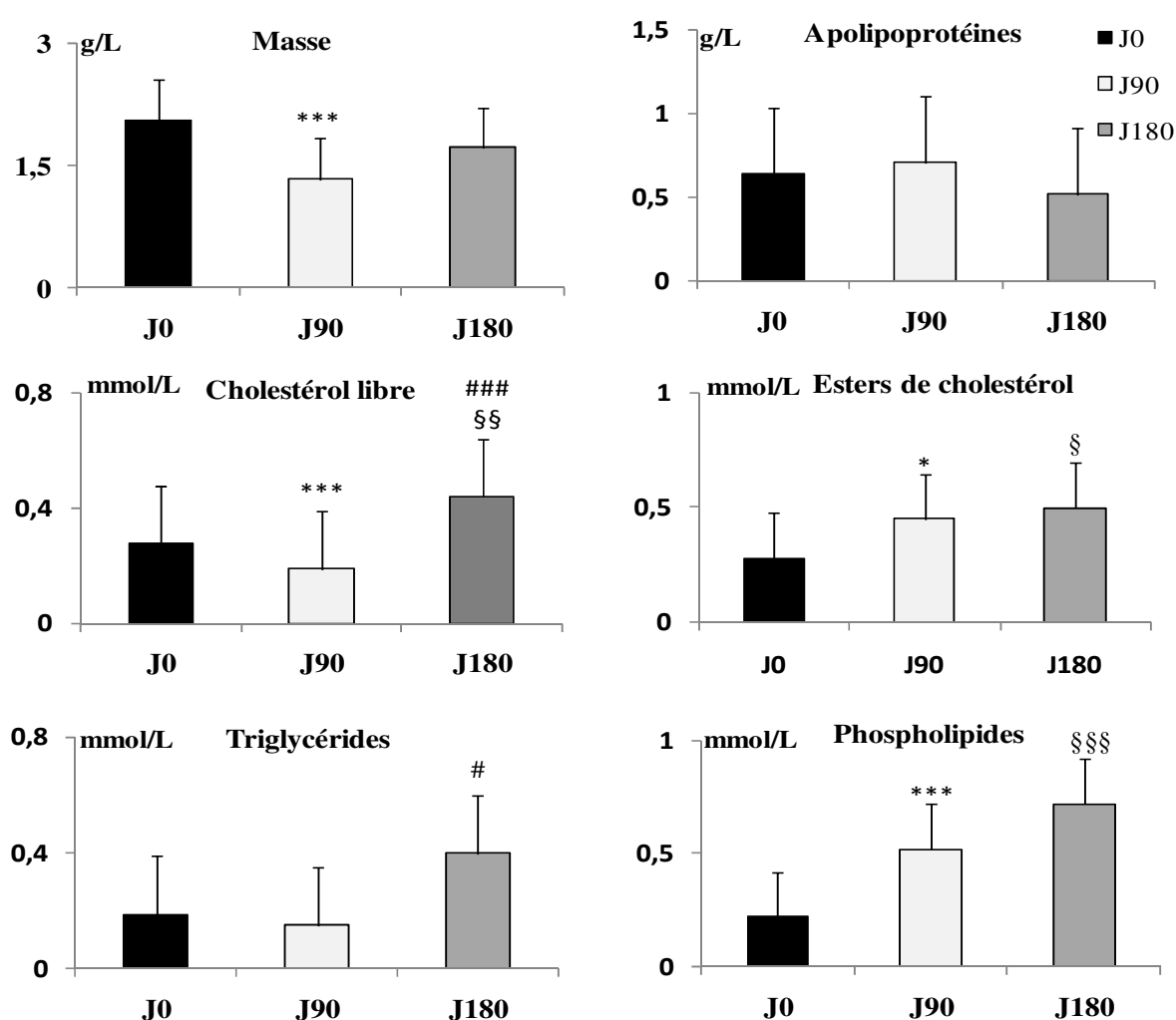
## 8- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des différentes lipoprotéines sériques et activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase

### 8-1- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des VLDL sériques

La masse des VLDL (exprimée en  $g.L^{-1}$ ) représente la somme du contenu en apolipoprotéines (apo), en cholestérol libre (CL), en esters de cholestérol (EC), en triglycérides (TG) et en phospholipides (PL) est 1,5- fois plus faible chez les DT2, après trois mois de suivi des conseils par rapport au début de l'étude. De plus, la teneur en CL est diminuée, à J90, alors que celui des EC et des PL est augmenté (**Fig. 17**). Après 6 mois de suivi des conseils, une augmentation significative des teneurs en lipides est notée. En effet, les contenus en CL, en EC et en PL sont respectivement 1,6-, 2- et 3-fois plus élevés à J180 vs J0. De plus, les valeurs en CL et en TG sont 2- et 3-fois plus élevées à J180 vs J90. Aucune différence significative des teneurs en apolipoprotéines n'est notée au cours du temps.

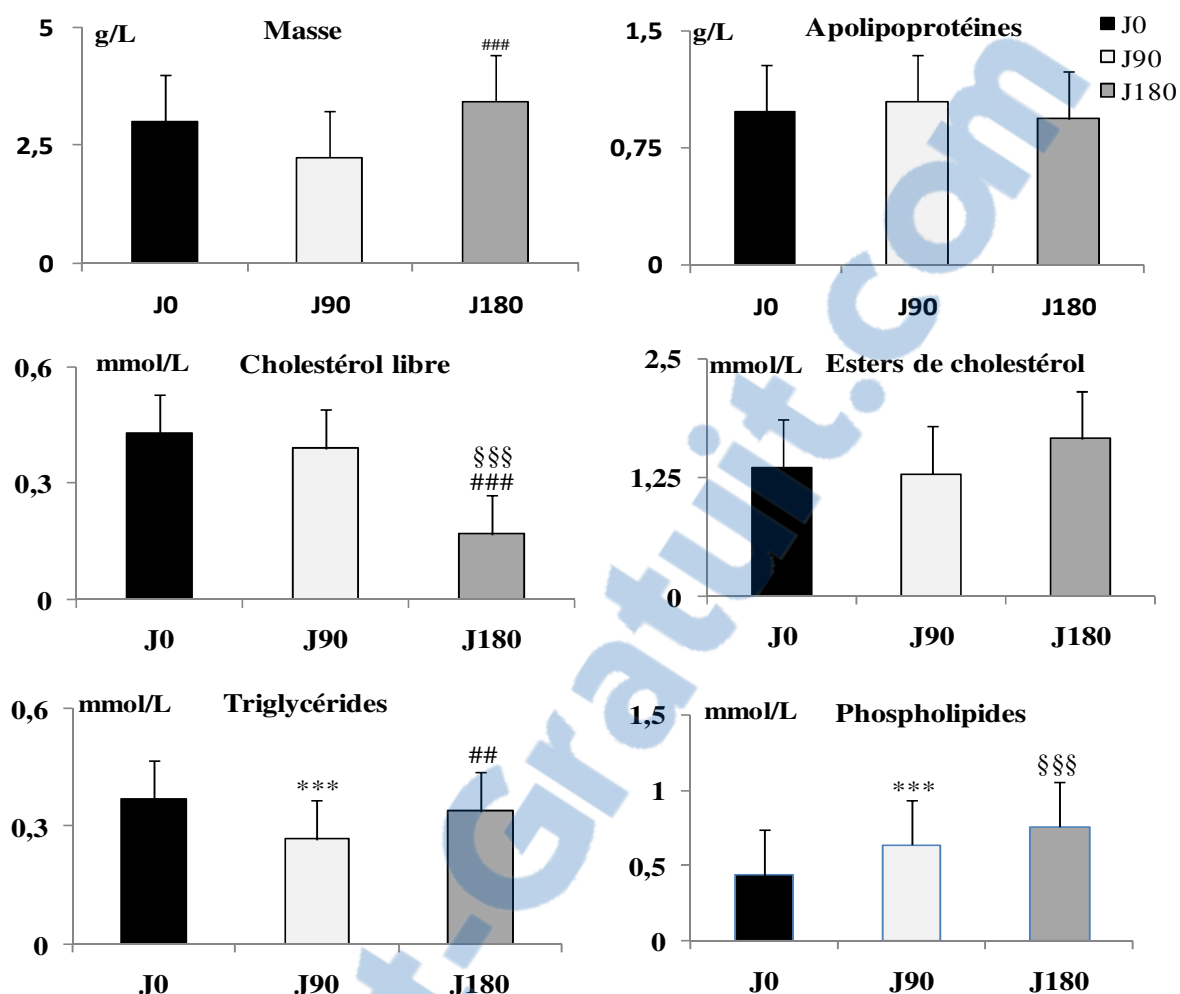
## 8-2- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des LDL sériques

Aucune différence significative de la masse des LDL n'est notée après trois mois de suivi des conseils, alors que les teneurs en TG sont diminuées de 27% et celles des PL sont augmentées de 31% chez les DT2, comparé à J0. A J180, la masse des LDL est 1,5-fois plus élevée, comparée à celle notée à J90 (**Fig. 18**). Cette augmentation est concomitante avec celle du contenu en TG (+20%), alors qu'une diminution du CL (-56%) est notée. Par ailleurs, les taux de PL sont augmentés de 42%, alors que le CL est diminué de 60%, chez les DT2 à J180 vs J0. Aucune différence significative n'est observée dans les teneurs en apos et en EC au cours du temps.



**Fig. 17. Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des VLDL**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié \*J90 vs J0 ; §J180 vs J0 ; #J180 vs J90,  $P < 0,05$ . §§ J180 vs J0,  $p < 0,01$ . \*\*\* J90 vs J0 ; §§§ J180 vs J0 ; ### J180 vs J90,  $P < 0,001$ .



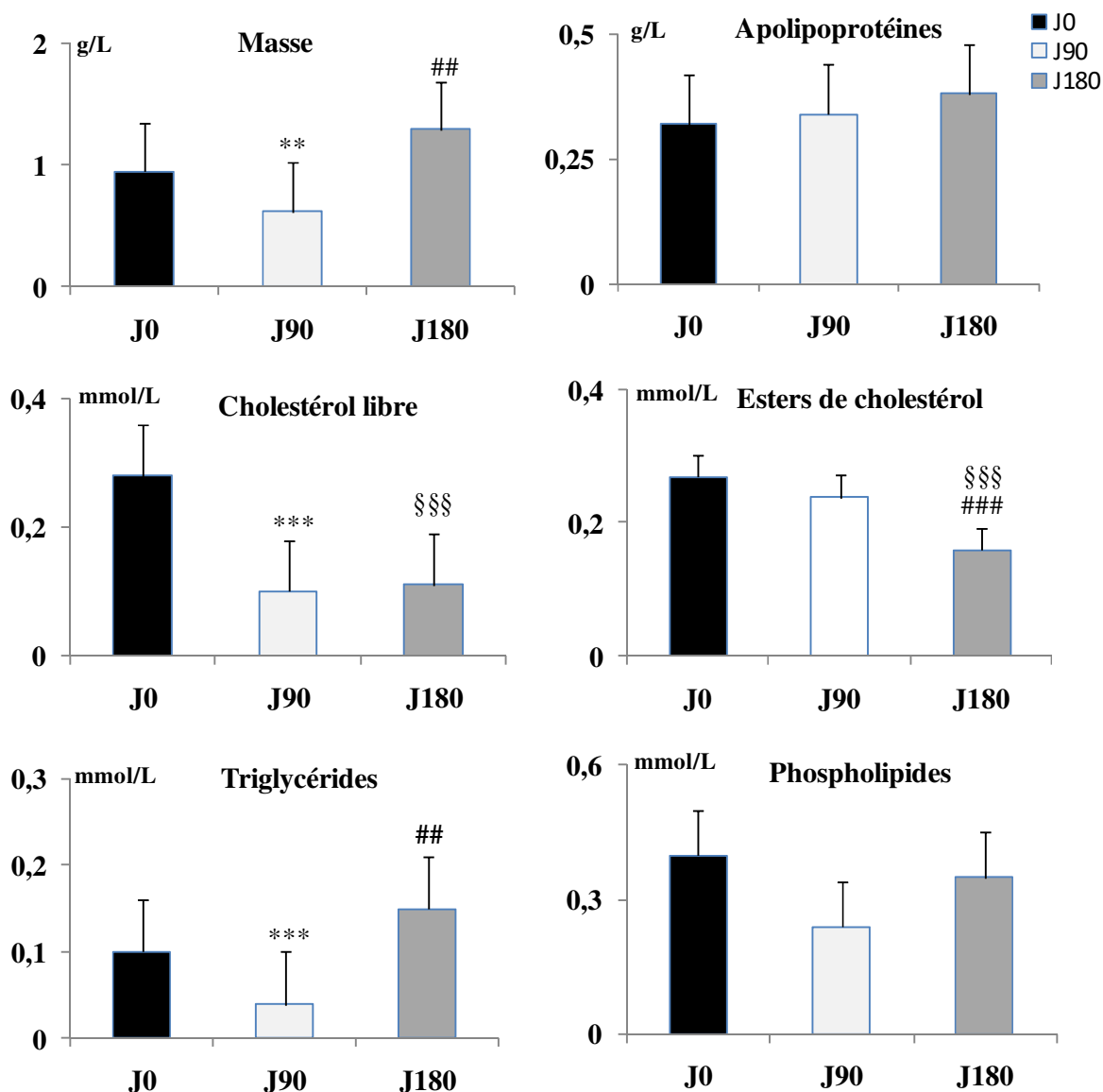
**Fig. 18. Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des LDL**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. <sup>##</sup>J180 vs J90,  $P < 0,01$ . <sup>\*\*\*</sup>J90 vs J0 ; <sup>§§§</sup>J180 vs J0 ; <sup>###</sup>J180 vs J0,  $P < 0,001$ . <sup>##</sup>J180 vs J90,  $P < 0,01$ .

### 8-3- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL<sub>2</sub> sériques

La masse des HDL<sub>2</sub> est réduite de -35% après 3 mois de suivi des conseils, avec une diminution significative des teneurs en CL (-64%) et en TG (-60%), par rapport à J0.

Les valeurs en apos, en EC et en PL ne présentent aucune différence significative (**Fig. 19**). A J180 vs J90, la masse des HDL<sub>2</sub> est 2-fois plus élevée, avec une augmentation des teneurs en TG (73%) et une diminution des EC (-33%). De plus, chez les DT2 après six mois de suivi des conseils, les contenus en CL et en EC des HDL<sub>2</sub> sont réduits de 61% et 40%, respectivement, par rapport au début de l'étude.



**Fig. 19. Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL<sub>2</sub>**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients DT2 au début de l'étude (J0) et après 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*\*J90 vs J0 ; ## J180 vs J90,  $P < 0,01$ . \*\*\*J90 vs J0 ; §§§J180 vs J0 ; ###J180 vs J90,  $P < 0,001$ .

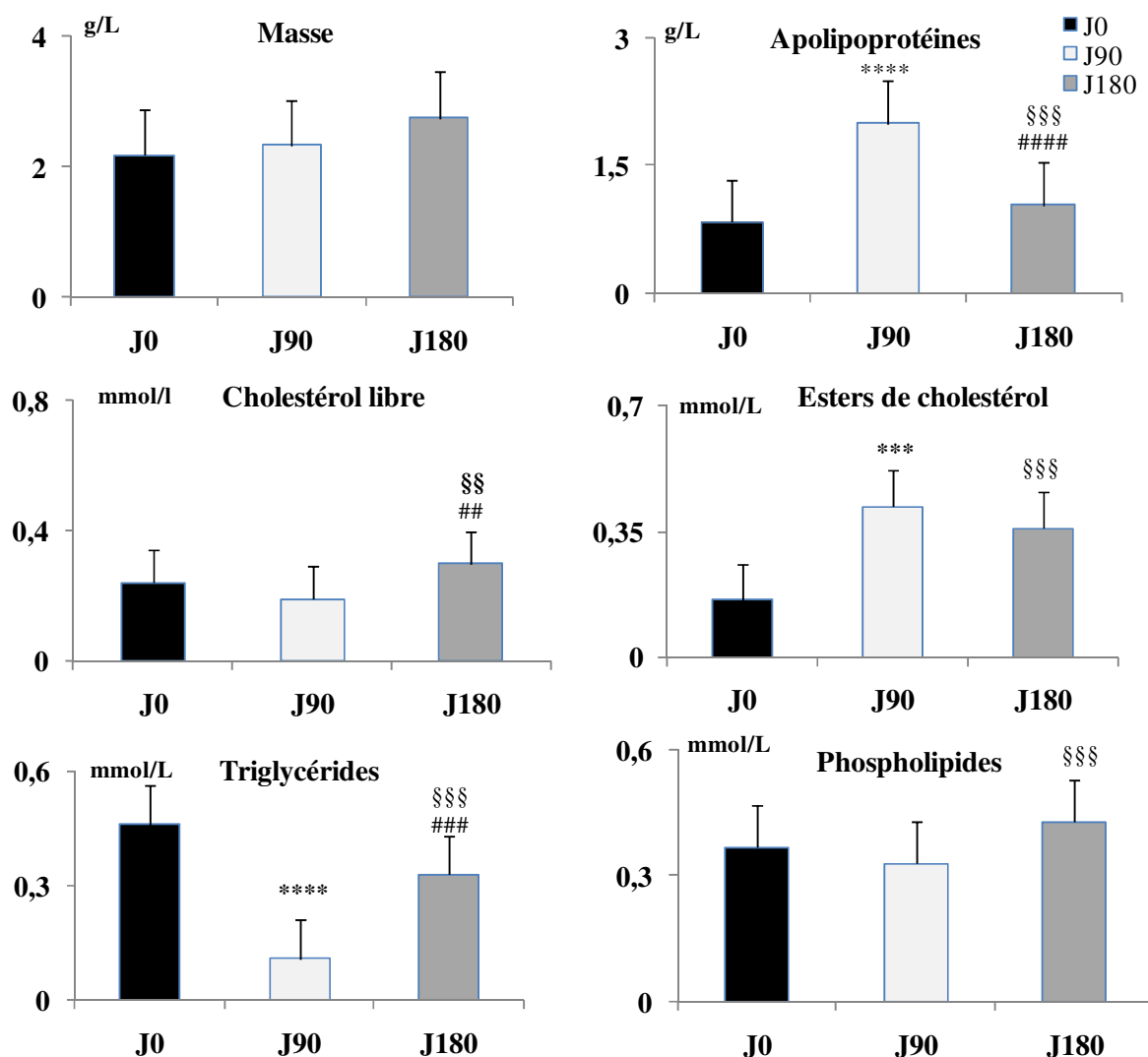
#### 8-4- Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL<sub>3</sub> sériques

Le suivi des règles hygiéno-diététiques par les patients DT2 ne montre aucune différence significative dans la masse des HDL<sub>3</sub> (Fig. 20).

Après trois mois de suivi des conseils, des teneurs élevées en apos (58%), en EC (62%) et des concentrations réduites en TG (-76%) sont notées par rapport à celles observées au début de l'étude.



Après six mois de suivi des conseils, une augmentation des contenus en apo (19%), en EC (55%) et en CL (20%) et une diminution en TG (-28%) sont observées chez les patients DT2, comparé à J0. Par ailleurs, une diminution en apolipoprotéines de 48% et une augmentation en CL de 36% et en TG de 66%, sont notées chez les DT2 à J180, comparé à J90.



**Fig. 20. Teneurs et composition en apolipoprotéines et en lipides des HDL<sub>3</sub>**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. §§J180 vs J0 ; ##J180 vs J90,  $P < 0,01$ . \*\*\*J90 vs J0 ; \$\$\$J180 vs J0 ; ###J180 vs J90,  $P < 0,001$ . \*\*\*\*J90 vs J0 ; ####J180 vs J90,  $P < 0,0001$ .

### 8-5- Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase

Après trois mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, L'activité de la LCAT tend à augmenter chez les DT2 par rapport au début de l'étude, alors quelle ne montre aucune

différence significative à J180 vs J0 et J90 (**Tableau XVI**). En effet, les valeurs représentent  $20 \pm 6$ ,  $21 \pm 4$  et  $18 \pm 3$  nmol/ml/h, chez les patients DT2 à J0, J90 et J180, respectivement.

Les concentrations en apo-HDL<sub>3</sub>, dont l'apo majeure est l'apo A-I, cofacteur activateur de la LCAT sont 2,3- et 1,2-fois plus élevées chez les DT2 à J90 et J180, respectivement, comparé à J0 et 2-fois plus faibles à J180 vs J90.

Le contenu en PL-HDL<sub>3</sub>, substrat de l'enzyme est 1,2-fois plus élevé après six mois de suivi des conseils, comparé à J0. La teneur en CL-HDL<sub>3</sub>, accepteur du groupement acyl de la lécithine est 1,2- et 1,6- fois plus élevée après six mois de suivi des conseils, comparé à J0 et J90, respectivement.

Les teneurs en EC-HDL<sub>2</sub>, qui sont le produit de la réaction enzymatique, sont de 2- et 1,5- fois plus faibles, chez patients DT2, après six mois de suivi par rapport au début de l'étude et après trois mois de suivi, respectivement.

**Tableau XVI. Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase et teneurs en apo-HDL<sub>3</sub>, PL-HDL<sub>3</sub>, CL-HDL<sub>3</sub> et EC-HDL<sub>2</sub>**

	J0	J90	J180
<b>LCAT (nmol/ml/h)</b>	20±6	21±4	18±3
<b>Apo- HDL<sub>3</sub> (g.L<sup>-1</sup>)</b>	0,84±0,18	2,00±0,60****	1,04±0,24§§§####
<b>PL-HDL<sub>3</sub> (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0,37±0,10	0,33±0,13	0,43±0,10§§§
<b>CL-HDL<sub>3</sub> (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0,24±0,06	0,19±0,04	0,30±0,11§§##
<b>EC-HDL<sub>2</sub> (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0,27±0,14	0,24±0,10	0,16±0,11§§§###

LCAT : Lécithine: cholestérol acyltransférase ; EC-HDL<sub>2</sub>: Esters de cholestérol- HDL<sub>2</sub>. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. §§ J180 vs J0 ; ## J180 vs J90,  $P < 0,01$ . §§§ J180 vs J0 ; ### J180 vs J90,  $P < 0,001$ . \*\*\*\* J90 vs J0 ; #### J180 vs J90,  $P < 0,0001$ .

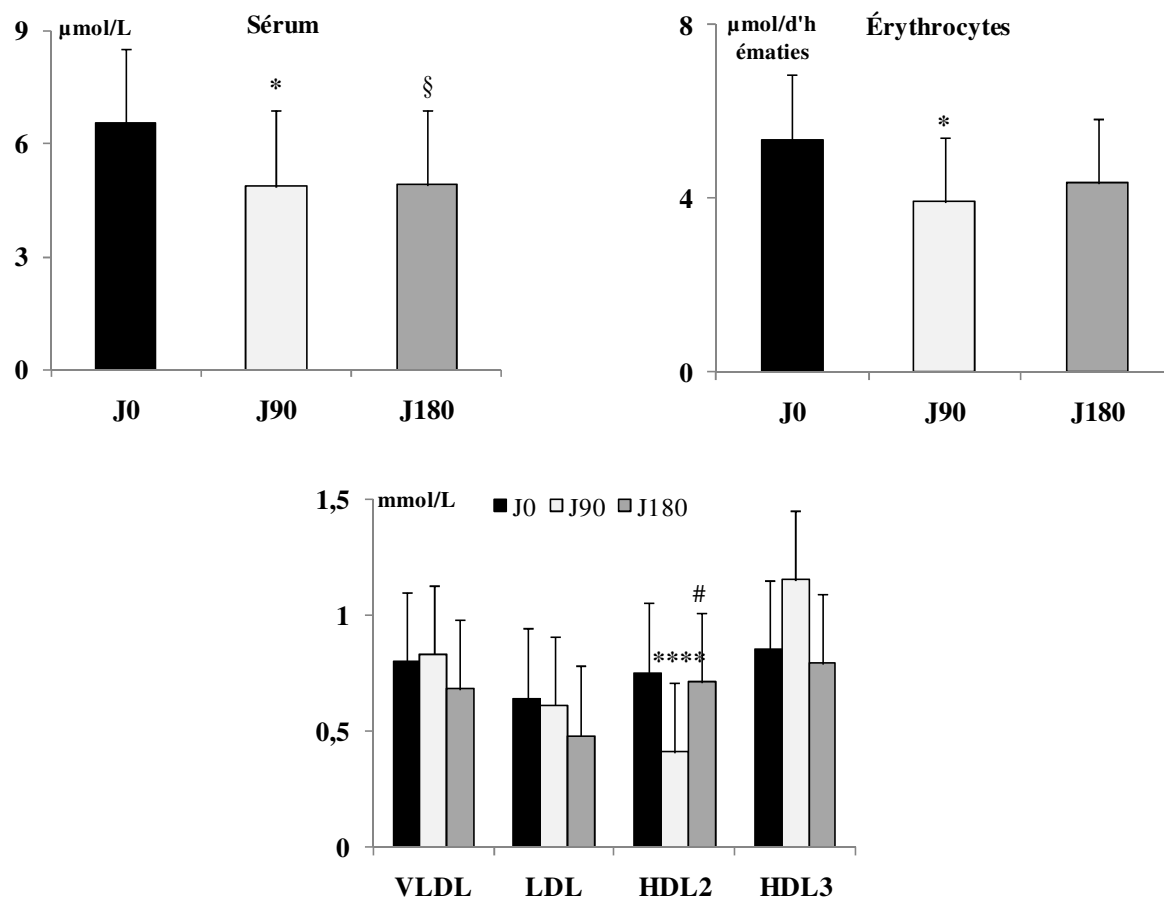
## 9- Statut redox

### 9-1- Teneurs en substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) du sérum, des érythrocytes et des différentes lipoprotéines

Le suivi des règles hygiéno-diététiques révèle une diminution des teneurs en TBARS sériques. En effet, les valeurs sont 1,3-fois plus faibles chez les DT2 à J90 et J180, comparé à J0. Les concentrations en TBARS sont diminuées 1,4-fois dans les érythrocytes et 1,8-fois

dans la fraction HDL<sub>2</sub>, chez les DT2 à J90 vs J0 (**Fig. 21**). En revanche, les teneurs en TBARS de la fraction HDL<sub>2</sub> sont 1,7-fois plus élevées à J180 vs J90.

Aucune différence significative n'est observée au niveau des VLDL et des LDL sériques.



**Fig. 21. Concentrations en TBARS du sérum, des érythrocytes et des lipoprotéines**

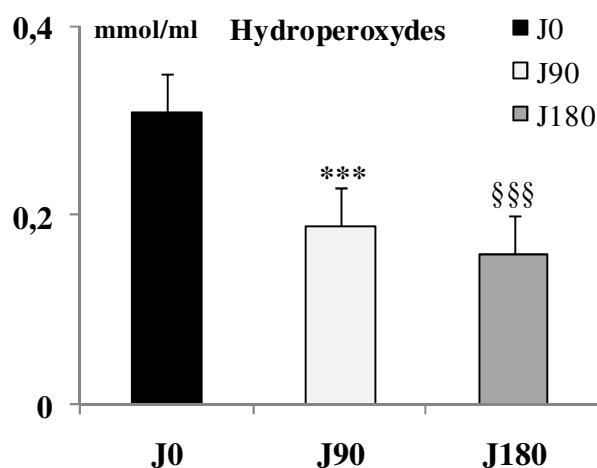
Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type (M  $\pm$  ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0; §J180 vs J0; #J180 vs J90,  $P < 0,05$ . \*\*\*\*J90 vs J0,  $P < 0,0001$ .

## 9-2- Teneurs sériques en hydroperoxydes

Chez les patients DT2, après trois et six de suivi des mesures hygiéno-diététiques, les contenus en hydroperoxydes sont réduits de 39 et 48%, respectivement, comparé au début de l'étude (**Fig. 22**).

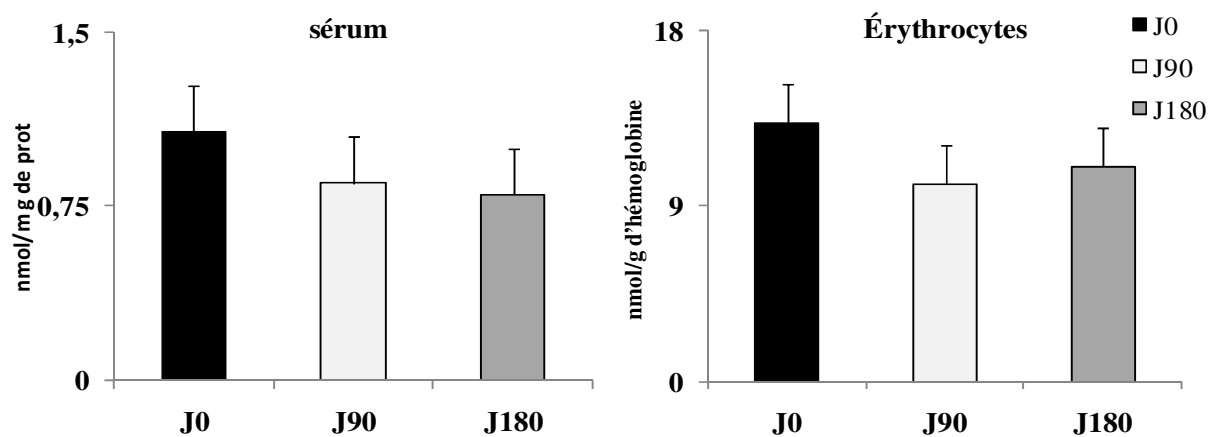
### 9-3- Teneurs en dérivés carbonylés sériques et érythrocytaires

Aucune différence significative n'est notée dans les teneurs en carbonyles sériques et érythrocytaires au début de l'étude et après suivi des règles hygiéno-diététiques (**Fig. 23**).



**Fig. 22. Teneurs sériques en hydroperoxydes**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*\*\*J90 vs J0 ; §§§J180 vs J0,  $P < 0,001$ .

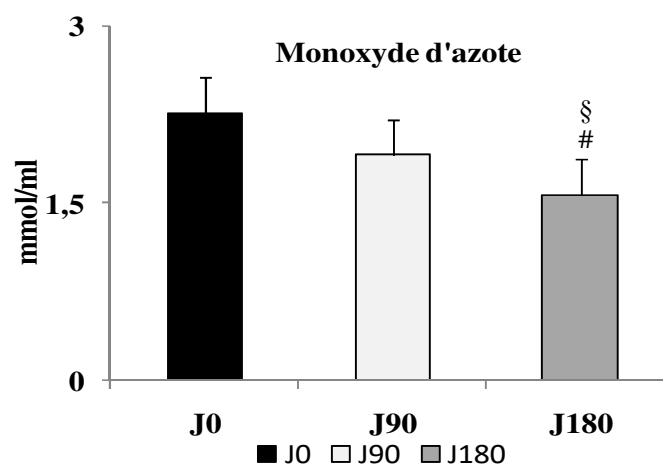


**Fig. 23. Concentrations en dérivés carbonylés**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié.

#### 9-4- Teneurs sériques en monoxyde d'azote

Les concentrations en monoxyde d'azote sont 1,4- et 1,2-fois plus faibles, chez les patients DT2, après six mois de suivi des conseils, par rapport au début de l'étude et après trois mois de suivi (**Fig. 24**).

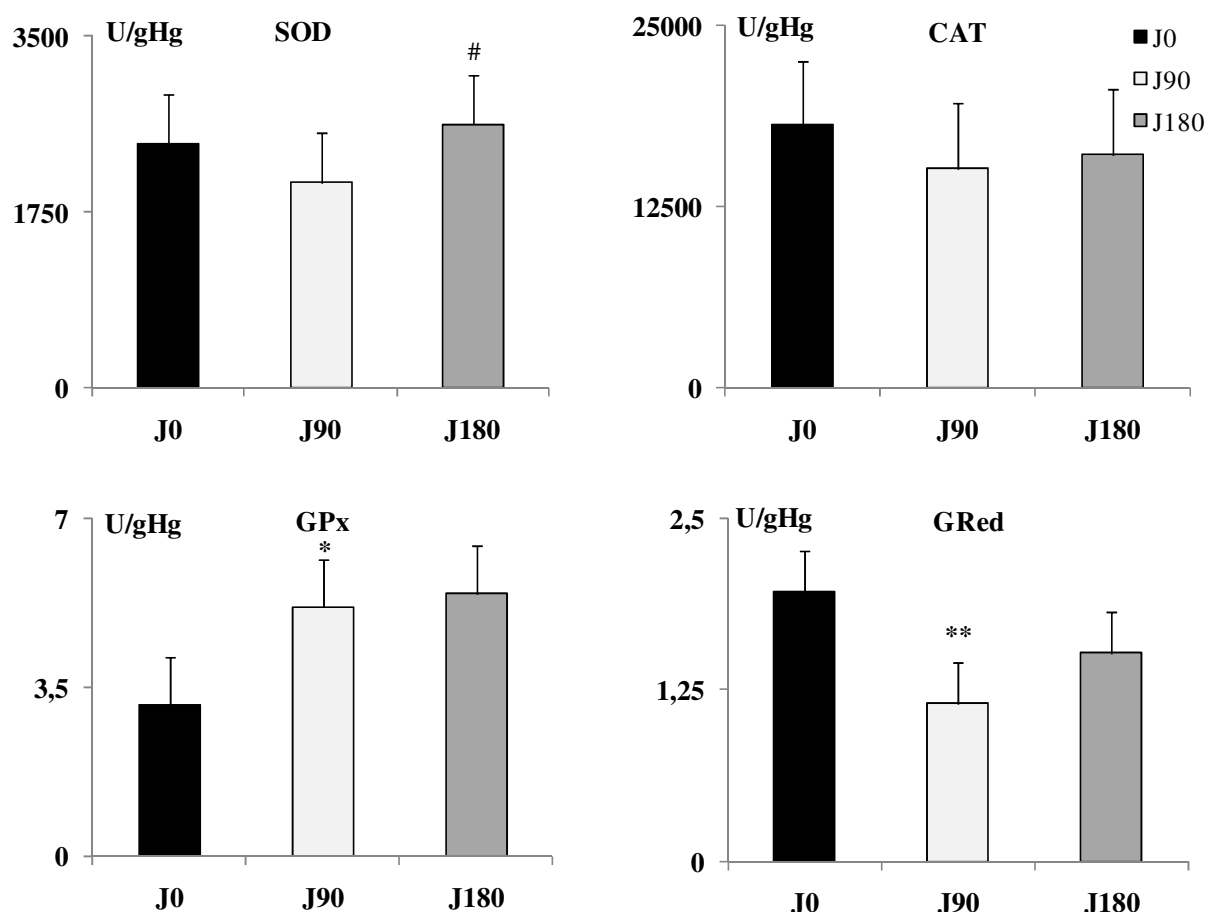


**Fig. 24. Teneurs sériques en monoxyde d'azote**

*Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. §J180 vs J0; #J180 vs J90,  $P < 0,05$ .*

#### 9-5- Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires

Chez les patients diabétiques de type 2 sous ADO, le suivi des conseils après six mois augmente l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) de 21%, comparé à trois mois de suivi, alors que l'activité de la catalase (CAT) ne montre aucune différence significative au début de l'étude et après suivi des conseils (**Fig. 25**). Par ailleurs, l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) est augmentée de 39% chez les DT2, après trois mois de suivi des conseils, par rapport au début de l'étude. En revanche, l'activité de la glutathion réductase (GRed) est diminuée de -42% chez les DT2 à J90, comparé à J0.



**Fig. 25. Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires**

*SOD: Superoxyde dismutase, GPx: Glutathion peroxydase, GRed: Glutathion réductase, CAT: Catalase. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0 ; #J180 vs J90,  $P < 0,05$ . \*\*J90 vs J0,  $P < 0,01$ .*

## 10- Marqueurs de l'inflammation

Le suivi des règles hygiéno-diététiques entraîne une diminution de la valeur de la résistine de -68% et -63% chez les DT2, après six mois par rapport à celle notée au début de l'étude et après trois mois de suivi des conseils (**Tableau XVII**).

Par ailleurs, les concentrations en TNF- $\alpha$  sont diminuées de 32% chez les DT2 à J90, comparé à J0. Parmi les 85 patients DT2 qui ont participé à l'étude, 71% présentent une CRP supérieure à 6mg/L, alors qu'après trois et six de suivi des conseils, 53% et 41% des patients ont une CRP élevée.

Tableau XVII. Marqueurs de l'inflammation

	J0	J90	J180
Résistine (ng/ml)	15,78±2,24	13,95±0,82	5,10±1,20 <sup>§##</sup>
TNF- $\alpha$ (pg/ml))	3,44±1,19	2,33±0,81 <sup>*</sup>	1,89±0,9 <sup>§</sup>
CRP > 6 mg/L (% de patients)	71%	53%	41%

TNF- $\alpha$  : Facteur- $\alpha$  de nécrose tumorale; CRP: Protéine C-réactive. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type ( $M \pm ET$ ) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. <sup>\*</sup>J90 vs J0 ; <sup>§</sup> J180 vs J0,  $P < 0,05$ . <sup>##</sup>J180 vs J90,  $P < 0,01$ .

## 11- Etude des corrélations entre des différentes variables chez les DT2 au cours du temps

### 11-1- Corrélations entre la consommation de certains groupes d'aliments et des fibres avec les différents paramètres

Les résultats des corrélations sont reportés sur le **tableau XVIII**.

Tableau XVIII. Corrélations entre la consommation de certains groupes d'aliments et des fibres avec les différents paramètres

	Fibres	Pain & Féculeux	Légumes	Fruits	Poissons
IMC	0,120	0,480 <sup>**</sup>	0,200	-0,011	-0,100
TT/TH	0,430 <sup>*</sup>	0,310	0,100	- 0,010	0,048
HbA1c	0,410 <sup>*</sup>	0,300	0,230	-0,350	-0,182
Glucose	0,540 <sup>***</sup>	0,340	0,290	0,300	-0,150
TG	-0,200	0,060	0,450 <sup>*</sup>	-0,100	-0,340
CT	-0,440 <sup>*</sup>	-0,300	-0,036	-0,400 <sup>**</sup>	-0,071
NO	-0,200	0,065	-0,062	-0,317	-0,420 <sup>*</sup>
GPx	-0,200	-0,168	-0,103	0,430 <sup>**</sup>	0,065
SOD	0,300	-0,300	0,223	0,170	-0,420 <sup>*</sup>

IMC : Indice de masse corporelle, TT/TH : rapport tour taille tour de hanche, HbA1c : Hémoglobine glycosylée, TG : Triglycérides, CT : Cholestérol total, NO : Monoxyde d'azote, SOD: Superoxyde dismutase, Des corrélations sont établies par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson.

<sup>\*</sup> $P < 0,05$  ; <sup>\*\*</sup> $P < 0,01$  ; <sup>\*\*\*</sup> $P < 0,001$ .

Au cours du temps, une corrélation positive entre l'IMC et la consommation de pain et de féculents ( $r=0,480$ ,  $P < 0,01$ ). De plus, l'apport en fibres est corrélé positivement avec l'HbA1c ( $r=0,410$ ,  $P < 0,05$ ) et le glucose ( $r=0,540$ ,  $P < 0,001$ ), alors qu'une corrélation négative est notée avec le taux de cholestérol ( $r=-0,440$ ,  $P < 0,05$ ). Par ailleurs, une relation positive est observée entre la consommation des légumes et les teneurs en TG. De même, une relation inverse est notée entre la consommation de fruits et les teneurs en CT ( $r=-0,400$ ,  $P < 0,01$ ) et entre la consommation de poisson et le monoxyde d'azote et la SOD ( $r=-0,420$ ,  $P < 0,05$ ). Une relation positive est observée entre la consommation des fruits et la GPx ( $r=0,430$ ,  $P < 0,01$ ).

**Tableau XIX. Corrélations entre l'HbA1c, l'HOMA-IR, la résistine et le TNF- $\alpha$  avec les différents paramètres étudiés chez les patients DT2**

	HbA1c	HOMA-IR	Résistine	TNF- $\alpha$
Durée du DT2	0,050	-0,130	-0,010	-0,168
IMC	0,410**	0,230	0,050	0,360**
TT	0,050	0,850	0,078	0,063
Glucose	0,420***	0,010	-0,100	0,183
TG	0,190	-0,180	-0,190	0,143
CT	0,100	0,130	0,410***	0,260*
TBARS	0,300*	-0,007	0,370	0,057
Hydroperoxydes	0,130	0,270*	0,004	0,077
NO	0,055	0,280*	0,400**	0,040
Carbonyles	0,130	-0,030	0,083	0,083
Acide urique	0,100	-0,290*	-0,250	-0,004
Albumine	-0,210	-0,051	-0,060	-0,117
SOD	0,085	-0,600	-0,320*	-0,113
Catalase	0,263*	0,070	0,017	-0,098
GPx	-0,160	-0,050	-0,010	-0,276*
Gred	0,330**	0,100	-0,040	0,300*
TNF- $\alpha$	0,180	0,012	0,400***	
Résistine	0,005	0,350**		0,370***

Des corrélations sont établies par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  et \*\*\* $P < 0,001$ .



## 11-2- Corrélations entre HbA1c, HOMA-IR, résistine et TNF- $\alpha$ avec les différents paramètres étudiés chez les patients DT2

Les résultats des corrélations au cours du temps, révèlent une relation entre l'HbA1c et l'IMC ( $r=0,410$ ,  $P<0,01$ ), le glucose ( $r=0,420$ ,  $P<0,001$ ), les concentrations en TBARS, la catalase ( $r=0,263$ ,  $P<0,05$ ) et la Gred ( $r=0,330$ ,  $P<0,01$ ) (**Tableau XIX**).

De plus, des corrélations positives sont observées entre l'HOMA-IR et les hydroperoxydes ( $r=0,270$ ,  $P<0,05$ ) et le NO ( $r=0,280$ ,  $P<0,01$ ) et la résistine ( $r=0,350$ ,  $P<0,01$ ), alors qu'une relation inverse est notée entre l'HOMA-IR et l'acide urique ( $r=-0,290$ ,  $P<0,05$ ).

Par ailleurs, des corrélations positives sont notées entre la résistine et le CT ( $r=0,410$ ,  $P<0,001$ ), le NO ( $r=0,400$ ,  $P<0,01$ ) et le TNF- $\alpha$  ( $r=0,400$ ,  $P<0,001$ ), et une relation inverse est trouvée entre la résistine et la SOD ( $r=-0,320$ ,  $P<0,05$ ).

Des corrélations positives sont notées entre le TNF- $\alpha$  et l'IMC ( $r=0,360$ ,  $P<0,01$ ), le CT ( $r=0,260$ ,  $P<0,05$ ) et la Gred ( $r=0,300$ ,  $P<0,05$ ), alors qu'une relation inverse est notée entre le TNF- $\alpha$  et la GPx ( $r=-0,276$ ,  $P<0,05$ ).

# Discussion

Ce présent travail a pour objectif d'étudier, si le suivi après trois et six mois des conseils nutritionnels basés sur le régime FFV (poisson, fruits et légumes) et la répartition de l'apport glucidique, associés à une activité physique régulière, peut améliorer le profil nutritionnel, le contrôle glycémique, le métabolisme des lipoprotéines, l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase, ainsi que les statuts redox et inflammatoire, chez des patients diabétiques type 2 sous ADO seuls. Dans cette étude, le régime à base de poisson, fruits et légumes (Fish, Fruits, and Vegetables) a été recommandé aux patients DT2, étant donné qu'il se rapproche du RM.

Les interventions nutritionnelles, basées sur les changements du style de vie visant à réduire la perte de poids, sont efficaces pour freiner la progression du DT2, chez les personnes à haut risque (**Knowler *et al.*, 2002 ; ADA, 2016**). Après le suivi des mesures hygiéno-diététiques par les patients DT2, le poids reste similaire au cours du temps. En effet, le DT2 est souvent associé à l'obésité ou au surpoids et une perte de 10% du poids corporel initial peut améliorer considérablement le contrôle glycémique et réduire d'autres facteurs de risque (**Anderson *et al.*, 2003**). De plus, une baisse modérée du poids d'environ 7%, sur une période de 6 mois, après une restriction calorique et une augmentation de l'activité physique, améliore la sensibilité à l'insuline, la fonction endothéliale et plusieurs marqueurs de l'inflammation et de la coagulation, chez les patients obèses avec ou sans diabète (**Hamdy *et al.*, 2003 ; Monzillo, *et al.*, 2003**). Des études, à court terme, ont montré qu'une perte de poids modérée (5% du poids corporel), chez les sujets atteints de diabète de type 2, est associée à une diminution de l'insulino-résistance (IR), à une amélioration de la glycémie et de la dyslipidémie et à la réduction de la pression artérielle (**Klein *et al.*, 2004**). Des études, à long terme (52 semaines), ont montré un effet mixte sur l'HbA1c, chez les adultes atteints de DT2 (**Norris *et al.*, 2004 ; Shai *et al.*, 2008**) et sur la perte de poids par traitement pharmacologique. D'autres études ont observé que la perte de poids modérée est obtenue, soit avec l'alimentation seule, soit avec l'alimentation combinée à l'exercice, et la répartition des repas avec au moins deux repas par jour, peuvent maintenir la perte de poids de 4,8 à 8%, pendant 12 mois (**Franz *et al.*, 2007**).

Le régime FFV, à base de poisson, de fruits et de légumes, recommandé à nos patients atteints de DT2, se rapproche du régime méditerranéen (RM) qui a été associé à une réduction du risque de maladie coronarienne et du diabète de type 2 (**Buckland *et al.*, 2009; Esposito *et al.*, 2010**). Il a été suggéré que le RM pouvait protéger contre ces pathologies, en contribuant au contrôle du poids (**Schroder, 2007**), ce qui est crucial étant donné que la graisse abdominale est un facteur de risque important du DT2 (**Hu *et al.*, 2011**).

Dans notre étude, le régime FFV, suivi par les patients, a le même effet que le RM sur le contrôle de la stabilité du poids, du tour de taille et du rapport TT/TH, bien que l'IMC a tendance à diminuer mais de façon non significative, après trois et six mois de suivi des règles hygiéno-diététiques. Il a été observé que le risque du diabète et de l'hypertension sont liés à la graisse intra-abdominale plutôt qu'à la graisse sous-cutanée (**Bray et al., 2008**). Des auteurs ont rapporté que le TT ou le TT/TH et le rapport tour de taille sur la taille (TT/T) sont de meilleurs marqueurs du risque cardiovasculaire, du DT2 ou de l'hypertension que l'IMC (**Vazquez et al., 2007; Cheng et al., 2010; Emdin et al., 2017; Shen et al., 2017**). En effet, la composition corporelle est plus importante que le poids, mais il n'existe pas de définition consensuelle de l'adiposité abdominale. La mesure du tour de taille est considérée comme une valeur de référence. L'évaluation de la répartition de la masse grasse peut également être déterminée par le rapport TT/TH. Les objectifs pondéraux doivent s'envisager sur la durée, avec une perte progressive de l'ordre de 1 à 2 kg par mois. Tous les patients ne répondent pas de la même façon à la perte de poids (génétique, traitements) (**Schlienger, 2011**), mais chez le sujet DT2 obèse, une perte de poids modérée (5 à 10 % du poids initial) peut avoir un effet bénéfique sur la glycémie et l'HbA1c.

Le style de vie, tels que l'activité physique, l'alimentation et le stress sont des facteurs importants qui influent sur le développement du DT2 (**Deshpande et al., 2008**). Les changements du régime alimentaire et l'augmentation de l'activité physique (marche, vélo) sont des éléments clés du contrôle et de la prévention du diabète de type 2 (**ADA, 2013**). En effet, **Huang et al., (2016)** ont montré que la perte de poids, estimée par la réduction de l'IMC, est similaire chez des patients DT2 ayant pratiqué une activité physique intense ou ayant suivi une alimentation appropriée ou ayant bénéficié d'un programme d'éducation, comparé à un groupe contrôle. Par ailleurs, **Norris et al., (2005)** et **Baker et al., (2011)** ont rapporté que les changements du comportement, tels que l'entraînement physique/l'activité physique et/ou l'intervention nutritionnelle diminuent l'incidence du DT2 et réduisent le poids et l'IMC. De plus, d'autres études ont noté que le style de vie, à multiples facettes, améliore plusieurs facteurs de risque, dont l'IMC et l'HbA1c, chez les patients atteints ou à risque de DT2 (**Norris et al., 2005; Angermayr et al., 2010; Baker et al., 2011; Schellenberg et al., 2013**).

L'impact du niveau-socioéconomique (NSE) sur la santé et la maladie a été également déterminé (**Calixto & Anaya, 2014**). En effet, le questionnaire sur le NSE renseigné par nos patients a permis de constater que 50% de la population est caractérisée par un NSE élevé. Les résultats révèlent également que la plupart des patients habitent dans des immeubles et

des villas et que la majorité vit dans des familles nombreuses (>4 personnes). **Calixto & Anaya, (2014)** ont montré que les facteurs les plus importants qui influent sur le NSE sont le revenu, le niveau scolaire, la catégorie professionnelle, la classe sociale et les antécédents familiaux. Ces facteurs sont étroitement liés entre eux et présentent certaines interactions dépendantes. Une étude réalisée dans l'ouest algérien, entre 2008 et 2009, chez des diabétiques de type 2, a montré que le faible niveau d'éducation et économique, le nombre élevé d'enfants et de personnes dans la maison, l'obésité, l'inactivité physique et la mauvaise alimentation, l'âge avancé et l'hypertension sont les facteurs de risque environnementaux les plus importants pour le DT2 en Algérie (**Belmokhtar et al., 2011**). De plus, des travaux ont montré que la prévalence et le risque d'avoir un diabète sont associés à un NSE bas (**Lysy et al., 2013**), alors que d'autres études ont noté des résultats non cohérents entre le NSE bas et le bilan clinique des patients atteints de DT2 (**O'Kane et al., 2010**). **Guariguata et al., (2014)** ont rapporté que plus de 80% d'adultes sont atteints de DT2 dans les pays à faible et moyen revenus. Cette augmentation dramatique est liée à des changements du mode de vie, associés à la mondialisation et à l'urbanisation (**Costanian et al., 2014**).

Aucune étude n'a évalué l'influence du niveau d'instruction qui est un marqueur fiable du NSE, sur le développement et la progression des complications vasculaires liés au diabète (**Sharma et al., 2015**). Le niveau d'instruction, associé à la pauvreté, accentue ce problème de santé (**Ricci-Cabello et al., 2010**). Toutefois, la capacité des diabétiques à suivre un traitement dépend de la proximité des services sanitaires, des ressources disponibles et de leurs revenus. Les patients DT2, avec un NSE bas et des ressources financières souvent limitées, n'ont pas la possibilité de choisir des aliments bénéfiques. En Inde, le diabète est répandu chez les sujets avec un NSE élevé et bas, en particulier chez les populations urbaines (**Gupta et al., 2010 ; Gupta et al., 2012**). Les populations à faible revenu ont tendance à choisir des aliments peu coûteux qui sont caloriques et souvent riches en graisses saturées et en hydrates de carbone (**Seligman et al., 2010**). En revanche, en Europe et en Amérique du Nord, une réduction des facteurs de risque cardiovasculaire, chez les sujets diabétiques, est notée chez les classes sociales supérieures, en raison d'une importante sensibilisation et de meilleurs traitements, alors qu'ils sont plus fréquents chez les patients à NSE bas (**Yusuf et al., 2001**). Les choix alimentaires vont au-delà de l'accessibilité : des variables, tels que le manque de connaissances sur les aliments bénéfiques pour la santé, l'accessibilité des aliments au niveau des supermarchés dans le quartier, les connaissances sur la valeur nutritionnelle et le temps de cuisson des aliments choisis, favorisent de meilleurs choix alimentaires, chez les personnes avec un NSE élevé (**Darmon & Drewnowski, 2008**).

**Psaltopoulou et al., (2017)** ont noté une relation significative entre le NSE, les MCV et l'alimentation. En effet, la qualité et la diversité alimentaires suivent le niveau socioéconomique. Ainsi, chez les personnes avec un niveau social favorable, un effet bénéfique sur le risque de MCV est noté. Une consommation de pain blanc, de pommes de terre et de pâtes ou de riz et de céréales raffinées est observée chez les personnes avec un NSE faible (**Galobardes et al., 2001; Larrieu et al., 2004**). Au contraire, les personnes avec un NSE élevé préfèrent le pain complet ou les produits à grains entiers avec un indice et une charge glycémiques plus faibles ainsi qu'une quantité importante de fibres. De plus, une consommation beaucoup plus importante de fruits et de légumes frais est notée chez les sujets avec un NSE élevé, comparés à ceux avec un NSE moyen et bas (**Lang et al. 2003**).

**Fisher et al., (2000)** ont rapporté que la structure et l'organisation de la famille peuvent influencer favorablement sur le style de vie des patients diabétiques. De plus, plusieurs facteurs, tels que le comportement du patient, le stress, le secteur sanitaire et l'environnement agissent sur le contrôle glycémique du DT2. De même, **Watanabe et al., (2010)** ont noté que la prise en charge de la pathologie doit être adaptée au soutien de la famille et de son alimentation. En effet, Il a été noté que le régime alimentaire du diabétique, avec des modifications dans les pratiques culinaires socialisées au sein de l'espace familial, peut entraîner des tensions entre les membres de la famille. Il semble ainsi difficile de concilier le régime individuel du patient avec un repas conçu pour toute la famille, surtout quand la personne concernée par le régime est une femme, socialement dominée (**Salemi & Mebtoul, 2016**). Par ailleurs, dans un contexte social où le nombre moyen de personnes vivant sous le même toit est de 9 à 10, avec des ressources financières souvent limitées, le respect d'un régime adéquat est très difficile (**Ndiaye, 2005**). Beaucoup de malades, ne pouvant se permettre de consommer seuls à table un régime adapté, sont obligés de prendre les repas avec le reste de la famille, en tentant de limiter plus ou moins les apports glucidiques.

La prise en charge du DT2 nécessite un effort considérable de la part du patient pour gérer la prise des médicaments, l'alimentation et l'activité physique (AP) (**Sreedevi et al., 2017**). L'augmentation de l'AP est une importante composante dans la prise en charge du diabète (**Garvey&Arathuzik, 2016**).

Le questionnaire sur la dépense énergétique journalière (DEJ), réalisé chez nos patients, ne montre aucune différence significative, après le suivi des conseils hygiéno-diététiques. L'exercice physique régulier, à long terme, peut améliorer le contrôle glycémique, la composition corporelle et la forme cardiovasculaire chez ces patients (**Najafipour et al., 2017**). Parmi les activités physiques, les exercices aérobie et de résistance sont les plus

avantageux (**Praet et al., 2008 ; Chen et al., 2010**). Ainsi, l'OMS et l'American College of Sports Medicine (ACSM) suggèrent que les patients DT2, dans le cadre de leur contrôle glycémique, devraient maintenir au moins 150 minutes d'exercice d'intensité modérée ou 90 min d'exercice d'intensité vigoureuse chaque semaine (**ACSM, 2014; World Health Organization, 2015**). Les types d'activité physique peuvent être classés en tâches domestiques, en activités physiques de loisir et en activités physiques au sein du travail (**Okada et al., 2000**). **Kaizu et al., (2014)** ont étudié l'effet des activités de loisir sur le contrôle glycémique et le risque cardiovasculaire, chez des patients atteints de DT2. L'étude a révélé que des activités physiques de loisir élevées sont corrélées à un bon contrôle du taux d'hémoglobine glyquée. Les types d'activité physique appropriés aux patients DT2 sont le jogging, la marche, le jardinage, le yoga, la natation, la danse et le vélo (**Ford & Herman, 1995**).

Par ailleurs, chez les sujets DT2, le type d'AP ne modifie pas l'IMC mais améliore le contrôle glycémique (**Boulé et al., 2001**) ainsi que la forme, la masse musculaire et la sensibilité à l'insuline, au cours du diabète (**Colberg, 2017**). De même, chez des patients DT2, des activités d'endurance, de trois séances hebdomadaires de 60 minutes d'intensité modérée (marche, vélo, natation), entre 8 semaines et 12 mois, améliorent significativement l'HbA1c, comparé aux sujets diabétiques non entraînés. Le poids des patients n'a pas changé, mettant en évidence le rôle propre et indépendant de l'activité physique (**Thomas et al., 2006**). Le taux d'HbA1c est important, quand on considère qu'une diminution de 1% est associée à une réduction des complications cardiovasculaires de 10% et du risque micro-angiopathique de 30% (**UKPDS, 1998**). Ainsi, l'AP implique la réduction de l'insulino-résistance, la diminution de la production hépatique de glucose et l'amélioration du transport et de l'utilisation musculaire du glucose. L'exercice musculaire entraîne une augmentation des besoins en énergie (sous forme d'adénosine triphosphate (ATP)) intracellulaire et active l'adénosine monophosphate (AMP) kinase. Cette enzyme permet une augmentation de la glycogénolyse intracellulaire puis une translocation des transporteurs du glucose (GLUT 4) à la membrane cellulaire, comme le ferait l'insuline, afin d'accroître les substrats énergétiques musculaires. Par ailleurs, les hormones de contre-régulation glycémique et la diminution de l'insulino-sécrétion due, notamment, à la réponse adrénérergique, entraînent une augmentation de la lipolyse qui fournit les acides gras libres nécessaires à la poursuite de l'effort (**Grimaldi & Hartemann-Heurtier, 2009**).

L'alimentation est l'un des principaux facteurs lié à plusieurs types de maladies, y compris le diabète. La quantité et le type de nourriture consommée est un déterminant

fondamental de santé publique (Asif, 2014). Ainsi, dans l'ensemble, les recommandations concernant l'apport alimentaire pour la prise en charge du diabète ne diffèrent pas des recommandations pour une alimentation saine, en général (Nöthlings *et al.*, 2011). L'apport calorique est la première notion, dans le cadre d'une prise en charge diététique. En effet, chez le patient DT2, l'objectif est de perdre du poids, d'améliorer la sensibilité à l'insuline pour épargner la fonction hépatique. Ainsi, l'apport calorique doit être diminué de 10 à 15% de façon progressive, en sachant que la plus grande efficacité consiste à limiter les aliments lipidiques (Gin, 2004). Au cours de notre étude, l'estimation de la consommation alimentaire, réalisée par la méthode du rappel des 24 heures, suivi de l'enregistrement sur trois jours incluant un week-end, a révélé une augmentation significative de l'AET, chez les patients DT2, après 3 et 6 mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques par rapport à J0 et aux apports recommandés (8,40MJ/j). Nos résultats concordent avec l'apport énergétique journalier habituellement recommandé pour le patient diabétique non-obèse qui se situe entre 6MJ/j et 10MJ/j, l'intervalle moyen étant de 8MJ/j. Les recommandations pour le patient diabétique en surpoids se situent entre 3MJ/j et 6MJ/j (Panagiotakos *et al.*, 2007a,b).

Un bilan énergétique négatif est noté, chez les patients DT2 à J0 et à J90, alors qu'il est positif après six mois de suivi et augmente significativement à J180 *vs* J90. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que J180 a coïncidé avec la période estivale avec de nombreux repas de fête. Pendant les vacances, les patients n'ont pas suivi les conseils nutritionnels et avaient tendance à diminuer leur activité physique. Malgré un bilan énergétique positif à J180 *vs* J90, le poids de nos patients est resté stable. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les patients ont suivi le régime FFV qui fournit un large éventail de nutriments et améliore le bilan énergétique qui stabilise le poids corporel.

Une alimentation caractérisée par un apport d'aliments riches en acide gras mono-insaturés (AGMI), une consommation quotidienne de fruits et de légumes, un faible apport en produits laitiers et de céréales complètes, une faible consommation de poisson, de volaille, de noix, de légumineuses et un très faible apport en viande rouge, est l'un des meilleurs régimes alimentaires reconnu pour ses effets bénéfiques sur la santé. Ce type d'alimentation est connu pour ses bienfaits sur la santé et contre le développement du DT2, y compris la réduction du stress oxydatif et de l'insulino-résistance (Asif *et al.*, 2014).

Dans notre étude, la répartition quantitative des trois nutriments (glucides, protéines, lipides) montre que l'apport en glucides, à J90 et J180, se rapproche des apports recommandés pour le DT2 (Wolever *et al.*, 1999), alors qu'il est similaire aux recommandations de l'ADA qui suggèrent un apport glucidique entre 45% et 65% de l'apport énergétique total (Bantle *et al.*,



2008). Cependant, un apport glucidique trop élevé peut être à l'origine de l'augmentation de la glycémie, de l'insulinémie et de la triglycéridémie, ce qui accélère l'apparition des MCV et d'autres complications macro- et micro-vasculaires du diabète (**Kopp, 2006**). De même, une alimentation pauvre en glucides aboutit à une augmentation de la part lipidique dans la ration, ce qui favorise l'apparition des complications cardiovasculaires chez le DT2 (**Ma et al., 2006**).

Il n'existe aucune preuve convaincante sur l'apport en glucides dans l'alimentation des personnes atteintes de diabète (**ADA, 2015**). Les objectifs de l'apport en glucides devraient être individualisés, en tenant compte des médicaments hypoglycémisants et de l'activité physique. La quantité et le type de glucides peuvent influencer la réponse glycémique avec des sucres simples et raffinés, produisant ainsi des pics de glucose plus élevés que les hydrates de carbone complexes. Cependant, la quantité globale de glucides consommés est l'indicateur principal de la réponse glycémique (**Franz et al., 2010**). En effet, la qualité des glucides ingérés peut être d'une extrême importance dans l'augmentation du taux de glucose, qui dépend, en grande partie, de son influence sur le transit gastro-intestinal et sur la vitesse d'absorption des nutriments et le risque de diabète, à long terme (**Buyken et al., 2010**). Le type de glucides, caractérisé par l'index glycémique (IG), représente une part importante dans la structure du repas du diabétique. L'utilisation de l'IG, comme base d'un régime alimentaire, est controversée. Cependant, la charge glycémique (CG), plutôt que l'IG est plus importante pour l'homéostasie du glucose après un repas (**Kirpitch & Maryniuk, 2011**).

L'index glycémique est une mesure relative de la réponse glycémique ou de l'insuline induite par l'apport en glucides. La charge glycémique utilise l'IG et la teneur en glucides d'un aliment pour estimer l'effet d'une portion spécifique d'aliments sur le taux de glycémie postprandiale. Une réponse insulinémique chronique élevée, liée à un régime avec une CG élevée, peut conduire à l'épuisement des cellules  $\beta$  pancréatiques, à l'IR, à l'intolérance au glucose et à l'augmentation postprandiale des acides gras libres (**Willett et al., 2002**).

Par ailleurs, le contenu en glucides alimentaires n'est pas impliqué, à lui seul, dans la réponse glycémique, car d'autres aspects de l'alimentation, comme la teneur en matières grasses et les méthodes de cuisson peuvent, également, influencer cette réponse (**Sluijs et al., 2012**).

Chez nos patients DT2, une diminution non significative de l'apport en glucides complexes est notée à J90 par rapport à J0 et aux AR, alors qu'il tend à augmenter à J180 et se rapproche des AR. Ces nutriments sont apportés par le pain et les féculents, les plus consommés par les patients au cours de notre étude. Il est à noter que le pain (blanc, son, avoine et seigle), le riz, le couscous, les lentilles, les pois chiches, les haricots secs,... caractérisent l'alimentation de

nos patients, au début et après trois mois de suivi des conseils nutritionnels. Cette période correspondait à l'automne et à l'hiver. Par ailleurs, après six mois de conseils nutritionnels, les patients consommaient plus de pain (son, avoine et seigle), de légumes et moins de féculents. De plus, une augmentation significative de l'apport en fibres est notée à J180 comparé à J0 et à J90 et cet apport est similaire aux AR. L'analyse de nos résultats révèle une corrélation positive entre les fibres et le rapport TT/TH ( $r = 0,430$ ,  $P < 0,05$ ), et entre le groupe pain et féculents et l'IMC ( $r = 0,480$ ,  $P < 0,01$ ), alors qu'aucune relation n'est observée entre l'apport en fibres et l'IMC. **Ben Slama *et al.*, (2011)** et d'autres auteurs ont observé que l'apport en fibres est associé négativement à l'IMC, chez les hommes et les femmes obèses (**Koh-Banerjee *et al.*, 2004 ; Al Hammadi, 2017**). La consommation de fibres est impliquée dans le contrôle du poids. En effet, les personnes diabétiques sont encouragées à consommer 25-30 g/j de fibres, en particulier les fibres solubles (7-13 g) pour atténuer les facteurs de risque de MCV (**Garvey & Arathuzik, 2016**). Ces fibres, qui se trouvent dans les fruits et les légumineuses, améliorent la satiété et augmentent le temps de digestion (**Liu *et al.*, 2002 ; Trumbo *et al.*, 2002**), en ralentissant l'absorption postprandiale du glucose, produisant ainsi une glycémie et une insulémie basses (**Slavin, 2008**).

Ainsi, les aliments riches en amylopectine (blé, maïs, riz) permettent aux enzymes digestives de libérer plus rapidement le glucose qu'ils renferment, et ont donc un indice glycémique plus élevé que les aliments riches en amylose. La pomme de terre est également composée d'amylopectine (80%). Les légumineuses, riches en amylose (30 à 66%), présentent des parois végétales épaisses et résistantes qui emprisonnent l'amidon et ont un indice glycémique bas (**Masseboeuf & Bertoglio, 2014**).

Au-delà de la teneur en amylopectine, l'autre facteur majeur qui détermine l'index glycémique d'un aliment riche en amidon est l'état gélatinisé de l'amidon. Dans le pain, l'amidon se trouve sous forme gélatinisée. En absence de fibres (pain blanc), il agit physiologiquement comme du glucose pur (**Masseboeuf & Bertoglio, 2014**), contrairement aux fibres (insolubles) des grains entiers qui retardent la vidange gastrique et entraînent, par conséquent, une libération plus lente de glucose dans la circulation (**Hallfrisch & Behall, 2000 ; Jenkins *et al.*, 2000**), et peuvent améliorer la sensibilité hépatique à l'insuline par la production d'acides gras à courte chaîne dans le côlon (**Schulze *et al.*, 2007**).

Un régime alimentaire, riche en fibres, peut améliorer la sensibilité à l'insuline et sa sécrétion. De plus, l'IG dépend des différents procédés industriels utilisés, c'est-à-dire que plus les traitements sont sévères, plus l'index glycémique est élevé (**Masseboeuf & Bertoglio, 2014**).

Nos résultats montrent que l'apport en glucides simples, à J90 et J180, est supérieur à celui des apports recommandés. Chez les patients DT2, les glucides simples sont apportés par les fruits et les produits sucrés (sodas, glaces, gâteaux traditionnels ....). En effet, une augmentation significative de la consommation de fruits est notée chez nos patients atteints de DT2, après trois et six mois de conseils nutritionnels, comparé à J0. Cependant, à J180 correspondant à la période estivale lors de notre étude, la prise des produits sucrés est plus élevée par rapport à J0 et J90 et peut être expliquée par les invitations aux cérémonies organisées pendant l'été.

Une alimentation riche en fruits et en légumes est associée à un risque réduit de maladie chronique (**Boeing et al., 2012**), ce qui est recommandé dans le cadre d'une alimentation saine (**WHO, 2003**). Les fruits et les légumes peuvent prévenir le DT2 par plusieurs mécanismes. Ils contiennent de grandes quantités d'eau et de fibres et, par conséquent, ont une faible densité énergétique, ce qui peut améliorer la satiété, réduire l'apport énergétique et donc le poids corporel (**Rolls, 2009 ; Salas-Salvadó et al., 2011**). De plus, les fruits et les légumes peuvent également avoir des effets directs sur le risque de DT2, indépendamment du poids corporel.

Une consommation de fruits, de légumes et de légumes à feuilles vertes, mais non l'association de fruits et de légumes, est liée à un risque plus faible de DT2 (**Li et al., 2014**). Celui-ci est réduit de 6% avec un apport de fruits et de 13% avec une consommation de légumes à feuilles vertes (**Li et al., 2014**). De plus, les fruits et les légumes sont une source importante de magnésium alimentaire, ce dernier étant inversement corrélé au risque de DT2 (**Chatterjee et al., 2012**). L'intérêt du Mg, chez les diabétiques, serait dû au maintien de l'homéostasie du glucose avec l'activation des facteurs impliqués dans la sensibilité des tissus à l'insuline, tels que les récepteurs qui sont phosphorylés uniquement en présence d'ATP-Mg<sup>2+</sup> (**Mayer-Davis et al., 2006**). Au cours de notre étude, chez les patients DT2, l'apport en vitamine C et en Mg s'élève mais de façon non significative, après trois et six mois de conseils nutritionnels, par rapport au début de l'étude.

Longtemps « interdits » chez la personne diabétique, le sucre et les produits sucrés peuvent être consommés à l'identique des apports conseillés pour la population générale (10% de l'AET) (**Masseboeuf & Bertoglio, 2014**). Pour une optimisation de la répartition glucidique, leur consommation doit être envisagée en équivalence, avec les autres aliments glucidiques. Certains produits et desserts sucrés contiennent des lipides dont il faut tenir compte (**Masseboeuf & Bertoglio, 2014**). Cependant, les boissons caloriques, tels que les boissons sucrées et les jus de fruits, sont associées à un risque élevé de DT2 (**Bazzano et al., 2008 ;**

**Malik et al., 2010**). Par conséquent, des boissons non caloriques, comme l'eau ordinaire, sont recommandées pour réduire le risque de DT2.

Des essais, à court terme, suggèrent que les régimes, riches en protéines et faibles en glucides, pourraient être plus favorables à la perte de poids que les régimes riches en glucides et pauvres en graisses. De plus, les protéines diminuent l'appétit (**Weigle et al., 2005**), augmentent la thermogénèse (**Halton & Hu, 2004**) et maintiennent la masse maigre pendant la perte de poids (**Piatti et al., 1994**). Les régimes riches en protéines peuvent également améliorer le contrôle de la glycémie et la sensibilité à l'insuline, chez les personnes DT2 (**Gannon et al., 2003; Miyashita et al., 2004**), sans modification du poids (**Gannon et al., 2003**) et pourraient même réduire le risque de développer un DT2 (**Brinkworth et al., 2004**). L'apport protéique de la population étudiée est similaire aux apports recommandés (**Wolever et al., 1999**) à J90 et J180, alors qu'à J0, il est diminué. Les recommandations pour l'apport en protéines varient de 10-15% et de 25-30% de l'apport énergétique total (AET). Il est recommandé au minimum un apport en protéines de 0,8 g/kg de poids corporel/j pour les adultes (**IOM, 2002 ; Wheeler et al., 2012**). Pour un AET de 8MJ/j, 10 à 15% de l'apport en protéines, pour une consommation de 50 à 75 g/j de protéines est proche de l'apport minimal préconisé. Un apport protéique de 25 à 30%, correspondant à une consommation de 125-150 g/j de protéines, dépasse l'apport minimal conseillé. Par conséquent, une prescription alimentaire intermédiaire de 20 à 25% de protéines est raisonnable chez la plupart des patients diabétiques (**IOM, 2002**).

Par ailleurs, une alimentation riche en protéines, en tant que stratégie pour baisser les taux d'HbA1c reste à discuter (**Gannon et al., 2003; Brinkworth et al., 2004**). Les protéines, en particulier certains acides aminés comme la leucine, l'arginine et la lysine, peuvent stimuler directement la sécrétion d'insuline, indépendamment du glucose.

Des études ont examiné l'effet d'une consommation accrue de protéines (28-40% de l'AET) par rapport à l'apport habituel (15-19% de l'AET) sur le diabète. Ainsi, il a été rapporté une diminution de l'HbA1c, une amélioration des teneurs en triglycérides sériques, en cholestérol total et/ou en C-LDL (**Parker et al., 2002; Gannon et al., 2003**), sans amélioration des facteurs de risque de MCV (**Brinkworth et al., 2004; Wycherley et al., 2010**). D'autres études n'ont montré aucun effet sur le contrôle glycémique (**Brinkworth et al., 2004; Wycherley et al., 2010**).

Chez nos patients, la répartition qualitative des protéines varie au cours du temps et diffère des apports recommandés. En effet, l'apport en protéines végétales tend à augmenter à J180 par rapport à J0 et J90, mais reste inférieur aux AR. De plus, après trois mois de suivi des

conseils nutritionnels, cet apport est diminué, comparé aux AR. Les protéines végétales sont apportées par le groupe pain, féculents et légumineuses qui ne montre aucune différence significative au cours du temps, alors qu'un changement et une amélioration du choix des aliments a été noté chez nos patients.

Les protéines animales sont apportées essentiellement par la consommation de lait et des produits laitiers, des viandes, des œufs et de la volaille, chez nos patients DT2. Cet apport tend à diminuer à J180 par rapport à J90 mais il augmente par rapport aux AR et dépasse l'apport en protéines végétales. Des apports élevés en protéines animales, mais non en protéines végétales, sont associés à un risque accru de diabète (**Sluijs et al., 2010**). En effet, la consommation de viande transformée (**Schulze et al., 2003; Pan et al., 2011**) et de viande rouge (**Fung et al., 2004; Aune et al., 2009**) augmente le risque de DT2, alors que la consommation de légumineuses est associée à une diminution de ce risque (**Villegas et al., 2008**). Des études ont constaté qu'une augmentation de 100g/j de l'apport en viande rouge pouvait augmenter le risque de DT2 de 19%. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cet effet (**Pan et al., 2011**). Premièrement, le fer dérivé des viandes rouges (**Jiang et al., 2004 ; Rajpathak et al., 2006**) est un puissant pro-oxydant qui catalyse plusieurs réactions cellulaires dans la production d'espèces réactives de l'oxygène et augmente le niveau de stress oxydatif (**Rajpathak et al., 2009**), pouvant endommager les tissus, en particulier les cellules- $\beta$  du pancréas. De même, il a été rapporté que des réserves élevées en fer dans le corps sont associées à un risque accru de DT2 (**Rajpathak et al., 2009**). Deuxièmement, bien que les viandes non transformées et transformées contiennent des quantités similaires d'acides gras saturés, d'autres constituants de la viande transformée, en particulier le sodium et les nitrites, peuvent expliquer, en partie, l'augmentation de ce risque (**Rajpathak et al., 2009**). Nos résultats montrent une augmentation significative de l'apport en fer chez nos patients, après six mois de suivi des conseils nutritionnels, comparé à J90. Ceci s'explique par la consommation élevée de viandes, d'œufs et de volaille à J180 qui a coïncidé avec les fêtes estivales. Deux études ont noté que la consommation de 7 œufs ou plus par semaine, augmente le risque de diabète de 58% chez les hommes et de 77% chez les femmes (**Djoussé et al., 2009**). Ainsi, des niveaux élevés de consommation quotidienne d'œufs peuvent être délétères pour le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques. Étant donné que les œufs sont des aliments riches en cholestérol, la consommation de grandes quantités peut augmenter les concentrations de cholestérol dans le sang et ainsi augmenter le risque de diabète, en altérant la fonction des îlots cellulaires (**Brunham et al., 2008**). Cependant, d'autres travaux n'ont montré aucun effet indésirable des œufs sur le risque de DT2. En effet, le jaune

d'œuf est riche en nutriments qui peuvent avoir un impact bénéfique sur la santé et sur le métabolisme du glucose. De plus, les œufs apportent des protéines de haute qualité, des acides gras polyinsaturés, des vitamines et des minéraux, ces nutriments comprennent plusieurs composés bioactifs, qui ont un effet anti-inflammatoire (**Virtanen et al., 2015**).

Les produits laitiers, qui sont de bonnes sources de calcium et de magnésium, protègent contre l'IR. En effet, des études ont révélé une diminution de 8% du risque de diabète avec une consommation élevée de lait (**Elwood et al., 2008**). De plus, une consommation de 80 à 125 g de yaourt par jour réduit le risque de DT2 de 14% (**Aune et al., 2013**).

Les sels minéraux, comme le chrome et le calcium, et la vitamine A (Vit A) sont présents dans le groupe des viande, œufs, volaille, le groupe lait et produits laitiers ainsi que dans le groupe fruits et légumes. Une augmentation significative de chrome et de Vit A est observée, chez nos patients DT2, après trois et six mois de conseils nutritionnels, comparés au début de l'étude. En présence de chrome, la sensibilité à l'insuline est améliorée et l'utilisation de glucose est régulée (**Cefalu & Hu, 2004**).

La répartition quantitative en lipides ne montre aucune différence significative au cours du temps, chez nos patients atteints de DT2. L'apport en lipides est sensiblement le même, après 3 et 6 mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, comparé à J0, et il est supérieur aux apports recommandés. L'étude de **Evert et al., (2013)** révèle qu'il n'y a pas de quantité spécifique d'apport en lipides recommandée pour les sujets atteints de diabète. Des apports en lipides totaux de 20-35% de l'apport énergétique total sont conseillés, en fonction du risque cardiovasculaire, dans la population générale (**IOM, 2002**). Bien que l'apport en lipides totaux contribue directement à l'IR et indirectement à la prise de poids, les résultats des études cliniques ne soutiennent pas que les régimes riches en lipides ont un effet néfaste sur la sensibilité à l'insuline (**Risérus et al., 2009**). D'autres études suggèrent qu'une alimentation faible en glucides et riche en protéines, avec un apport en lipides de 40% de l'AET, n'augmente pas le risque de diabète et peut même l'abaisser, lorsque les sources de lipides et de protéines sont d'origine végétale (**Halton et al., 2008**). La consommation des AGPI, en particulier, favorise la sécrétion d'insuline. En effet, une alimentation riche en graisses végétales, principalement les noix et l'huile d'olive, réduit le risque de DT2 et de ses complications (**Salas-Salvadó et al., 2014 ; Díaz-López et al., 2015**).

Le type de lipides consommés est plus important que l'apport total en lipides (**Estruch et al., 2013; Evert et al., 2014**). Une réduction de l'apport en AGS et en acides gras trans hydrogénés peut réduire le risque de MCV (**Evert et al., (2014)**). Ainsi, il est conseillé aux patients diabétiques un apport en AGS  $\leq 7$  (**ADA, 2013**). Chez nos patients, l'estimation



qualificative en lipides révèle un apport en AGS supérieur, au cours du temps et aux AR, alors que l'apport en AGMI et en AGPI est faible, tout au long de l'étude, par rapport aux recommandations.

La plupart des études ont montré qu'il existe une relation positive entre la consommation d'AGS et l'IR, chez les sujets obèses et/ou DT2 (Nield *et al.*, 2008 ; Van *et al.*, 2009). De plus, il a été rapporté que l'apport en AGS est plus élevé, chez les diabétiques récemment diagnostiqués que chez une population saine (Thanopoulou *et al.*, 2003; van de Laar *et al.*, 2004).

Parmi notre population diabétique étudiée, 50% ont un NSE élevé, ce qui leur permettait de consommer plus souvent le groupe des viandes, poissons et œufs et d'utiliser de la matière grasse pour la cuisson des repas. La matière grasse utilisée (huile de tournesol et margarine) est diminuée significativement à J180 par rapport à J0 et J90. Par ailleurs, une consommation importante, mais non significative, en produits laitiers est notée chez les patients DT2, au début de l'étude et après trois mois de conseils nutritionnels. Des travaux ont noté une relation inverse entre l'apport en produits laitiers et le DT2. Ceci peut s'expliquer par le fait que les produits laitiers entiers sont des sources importantes d'AGS et, dans certains cas, d'acides gras trans (Choi *et al.*, 2005 ; Liu *et al.*, 2006). En revanche, Gijsbers *et al.*, (2016) ne montrent aucune relation entre l'apport en lait et le risque de DT2, alors que l'association des produits laitiers faibles en matières grasses et le DT2 est controversée (Aune *et al.*, 2013 ; Chen *et al.*, 2014).

Imamura *et al.*, (2016) ont noté que la consommation de plus d'AGMI et d'AGPI, à la place des glucides et des AGS, peut améliorer l'HbA1c et l'HOMA-IR et les facteurs de risque cardiovasculaire (Resch, 2008; Brehm *et al.*, 2009). En effet, lorsque les AGMI sont substitués aux glucides ou aux graisses saturées chez les diabétiques, ceux qui consomment une plus grande quantité d'AGMI, dans le contexte d'un régime méditerranéen, ont un meilleur contrôle glycémique, après une intervention de deux ans, comparé au groupe témoin (Shai *et al.*, 2008).

Dans notre étude, l'apport en huile d'olive a tendance à augmenter mais de façon non significative à J90 et J180, chez les patients. Dans le régime méditerranéen, les AGMI dont l'acide oléique sont largement fournis par l'huile d'olive. Le remplacement des sources alimentaires d'AGS par l'huile d'olive est lié à une réduction de l'IR dans quelques études du sud de l'Espagne (Tierney & Roche, 2007; López-Miranda *et al.*, 2010). En outre, l'étude PREDIMED a montré que le régime méditerranéen, enrichi en huile d'olive ou en noix,

améliore la sensibilité à l'insuline (**Estruch et al., 2006**) et réduit l'incidence du diabète dans une population à haut risque (**Salas-Salvadó et al., 2010**).

Une augmentation significative de la consommation de poisson est notée chez nos patients, DT2 à J180 par rapport au début de l'étude, ce qui entraîne un apport en sélénium proche des AR. Le poisson est une source importante de vitamines B et d'oligo-éléments, comme le sélénium et l'iode. En effet, des preuves confirmées soutiennent une relation inverse entre la consommation de poisson et les MCV et la mortalité, mais les données chez les patients DT2 sont limitées (**Wallin et al., 2018**). De plus, après trois et six mois de conseils nutritionnels, un apport significativement élevé en zinc est observé, comparé à J0. Des études cliniques ont montré les effets bénéfiques de la supplémentation en zinc sur le diabète et sur le contrôle glycémique (**Jayawardena et al., 2012**). Par ailleurs, **Darani Zad et al., (2015)** ont observé une relation positive entre la glycémie et la consommation de poisson, alors que dans notre étude, aucune association n'a été retrouvée malgré une augmentation significative de la consommation de poisson, après six mois de suivi des conseils nutritionnels par rapport à J0.

L'avantage des AGPI est moins clair que celui des AGMI, y compris les AGPI dérivés des acides gras  $\omega$ -3, tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide  $\alpha$ -linolénique (ALA) (**Wheeler et al., 2012**). Les populations qui consomment beaucoup de poisson présentent un faible risque de diabète, en raison de l'effet des AGPI  $\omega$ -3 sur le contrôle et la prévention de cette pathologie (**De Caterina et al., 2007**). Les AGPI  $\omega$ -3 sont des composants importants des phospholipides dans la membrane cellulaire. Ils peuvent avoir des effets sur les signaux de transduction de l'insuline (**Oliver et al., 2010**). En outre, les AGPI  $\omega$ -3 peuvent contrôler l'expression de divers gènes impliqués dans le métabolisme du glucose (**Jump et al., 2008**). L'amélioration de l'absorption du glucose, après enrichissement membranaire avec les AGPI, est apparemment liée à une augmentation du temps de contact des GLUT4 dans la membrane plasmique, ce qui conduit au développement du pool intracellulaire de glucose-6-phosphate (**Evans et al., 2003**) et à l'augmentation de la synthèse du glycogène au niveau du muscle squelettique. Des études ont montré que les AGPI  $\omega$ -3 marins ont des effets bénéfiques sur la prévention du DT2, dans les populations asiatiques, mais non dans les populations occidentales (**Zheng et al., 2012**). Ceci est due à des différences dans le style de vie, les méthodes de cuisson du poisson (**Riséus et al., 2009; Salas-Salvado et al., 2011**) et le type de poissons. Le sélénium, le mercure et d'autres contaminants environnementaux sont des facteurs potentiels influençant l'effet bénéfique de ces AGPI  $\omega$ -3 (**Nanri et al., 2011**).



Une augmentation significative de l'apport en  $\omega$ -3 et une diminution de celui en  $\omega$ -6, avec une réduction du rapport  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 sont notées chez les patients diabétiques, après six mois de conseils nutritionnels, comparé à J0 et J90. Pour un apport énergétique de 2000 Kcal/j, le besoin physiologique minimal en  $\omega$ -3 est estimé à 0,8% de l'AET pour l'adulte, ce qui équivaut à 1,8g/j et à 2% en  $\omega$ -6 de l'AET, ce qui équivaut à 4,4 g/j. Il est nécessaire d'atteindre un total d'AGPI  $\omega$ -3+ $\omega$ -6 favorable à la prévention cardiovasculaire et de maintenir un rapport  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 strictement inférieur à 5 (AFSSA, 2010). De plus, chez des sujets âgés en bonne santé, aucune différence n'a été retrouvée entre la glycémie à jeun, l'insuline et l'indice HOMA-IR, avec un rapport  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 compris entre 2,4 et 11,4 (Griffin *et al.*, 2006).

La fréquence des repas est un aspect important de la nutrition, avec des effets significatifs sur la santé et la durée de vie du patient. Des études cliniques indiquent que manger plus de trois fois par jour peut avoir un effet sur le surpoids et l'obésité (Howarth *et al.*, 2007) et que manger fréquemment prédispose à un apport énergétique plus élevé, en augmentant les stimuli alimentaires et la difficulté à contrôler l'équilibre énergétique (Duval *et al.*, 2008). Chez les patients DT2, il a été montré qu'il serait plus bénéfique pour le contrôle glycémique de prendre un grand repas au lieu de deux petits, à condition que l'alimentation soit riche en fibres (Fernemark *et al.*, 2013). Cependant, Kahleova *et al.*, (2014) suggèrent pour les patients DT2, qu'une alimentation avec un petit-déjeuner et un dîner copieux est plus avantageuse que six petit repas par jour.

Chez la population DT2 étudiée, la répartition de l'AET (exprimée en %) entre les différents repas de la journée, est considérée comme bonne à J0 et J180 et comme idéale à J90, (Trémolière *et al.*, 1984). Asif (2014) rapporte que le petit-déjeuner doit contenir 1/3 de fruits, 1/3 de féculents (pain à divers grains et produits céréaliers) et 1/3 de protéines (noix, œufs, haricots, lentilles, produits laitiers faibles en matières grasses). Les assiettes pour le déjeuner et le dîner doivent contenir 1/2 légumes, 1/4 d'aliments riches en fibres et 1/4 de protéines. Les grains entiers, comme les pâtes de blé entier, le pain de blé entier et le riz brun sont à préconiser pour augmenter l'apport en fibres. De même, la consommation de viande maigre et de volaille est à recommander.

La répartition des glucides par rapport à l'apport glucidique journalier, au cours des différents repas de la journée, ne montre aucune différence significative au cours du temps. Par ailleurs, l'apport glucidique, au cours du petit-déjeuner est supérieur aux apports recommandés, alors que celui du dîner est inférieur aux AR (Monnier & Colette, 2007; Schlienger, 2016). Chez le diabétique de type 2, les trois repas principaux n'ont pas le même impact sur la glycémie

postprandiale ; le petit-déjeuner est plus hyperglycémiant que le dîner, alors que le déjeuner est le repas qui induit le plus faible pic d'hyperglycémie sur la journée (**Monnier & Colette, 2007**). Un petit déjeuner, comprenant 15% de glucides totaux, aurait un impact positif sur la glycémie, en diminuant le temps d'hyperglycémie dans la journée. Par ailleurs, le patient DT2 a tendance à considérer que la glycémie élevée, notée le matin à jeun, correspond directement à la quantité de glucides ingérés la veille au soir. Il est à noter que le glucose qui circule dans le sang le matin au réveil correspond à celui qui a été libéré par le foie, et non à celui qui a été consommé le soir ; la glycémie élevée du réveil est une illustration directe de la résistance à l'insuline du foie. Or, plus la ration de glucides est réduite, plus la résistance à l'insuline augmente et, en conséquence, plus le diabète est difficile à traiter (**Gin, 2004**). **Parkner et al., (2011)** ont révélé que les concentrations plasmatiques en glucose de la journée sont plus élevées au petit déjeuner et avant le déjeuner, sachant que les patients atteints de DT2, en particulier, présentent différents degrés de résistance à l'insuline le matin (**Monnier & Colette, 2007**). Cependant, **Jakubowicz et al., (2015)** constatent que le fait de sauter le petit-déjeuner augmente la glycémie postprandiale après le déjeuner et le dîner, d'où une diminution de la réponse à l'insuline. Le petit déjeuner influe sur la régulation du glucose qui persiste tout au long de la journée. De plus, il est important pour le patient DT2 de respecter au mieux un apport glucidique suffisant (**Gin, 2004**).

La prise de collation ne se rajoute pas aux repas mais elle est le résultat du fractionnement de ces derniers. En fonction des résultats glycémiques observés, leur contenu peut être adapté. Un apport peu énergétique correspond à une envie de grignotage sans action sur la glycémie. Un apport de glucides est intéressant, en cas d'activité physique et en prévention d'hypoglycémie (**Monnier & Colette, 2007**). Chez la moitié de nos patients DT2, des hypoglycémies ont été enregistrées à des heures différentes. Ainsi, deux collations sont rapportées. Au début de l'étude, la première est celle du matin après le petit-déjeuner, constituée d'une boisson chaude et de pain (complet, blanc) ou une viennoiserie, alors que la deuxième collation, avant le dîner est constituée de pain blanc ou complet et de fromage blanc. Après le suivi des conseils nutritionnels, il a été noté la consommation d'un produit laitier et un fruit lors de la collation du matin, alors que celle prise avant le dîner n'est constituée que de pain blanc ou complet et d'un fruit.

L'hyperglycémie est un facteur de risque majeur des complications micro- et macro-vasculaires chez les patients diabétiques (**Gomez-Perez et al., 2010**) et un bon contrôle glycémique réduit ces complications. C'est la principale raison pour laquelle les

recommandations actuelles suggèrent des objectifs glycémiques plus stricts (**McGill et al., 2017**).

Au début de cette étude, une hyperglycémie et une hyperinsulinémie à jeun caractérisent les patients atteints de DT2. Un déséquilibre du contrôle glycémique est noté, comme en témoigne le taux élevé d'HbA1c et l'IR par l'augmentation de l'indice HOMA-IR. En effet, au cours du DT2, trois anomalies métaboliques majeures génèrent l'hyperglycémie. La première est une altération de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  due, en grande partie, à un défaut fonctionnel dans le couplage de sécrétion glucose-insuline et, également, à une diminution modérée des cellules  $\beta$ . L'insulinémie à jeun est habituellement élevée, bien qu'elle ne soit pas proportionnelle à l'hyperglycémie (un état de déficience relative en insuline), et les réponses maximales de l'insuline au glucose ou aux repas sont diminuées en amplitude et sont retardées dans le temps (**Garvey & Arathuzik, 2016**). Deux voies sont impliquées dans les événements intracellulaires, suivant la fixation de l'insuline à son récepteur et l'activation de la fonction tyrosine kinase (**White, 2002**). Les protéines IRS (*insulin receptor substrate*), comme le récepteur à l'insuline, sont activées par phosphorylation de leur résidu tyrosine. A l'inverse, la phosphorylation des résidus sérine et thréonine les inactivent. La phosphorylation ou la déphosphorylation des IRS (et du domaine intracellulaire du récepteur à l'insuline) peuvent expliquer d'importantes modulations du signal insulinaire : des tyrosines phosphatases et des sérine-kinases, réduisent ainsi l'effet de l'insuline. D'autres protéines kinases auraient des effets délétères sur la pénétration intracellulaire du glucose, par la translocation membranaire des transporteurs GLUT4, la synthèse de glycogène et la lipogenèse. Ainsi, l'hyperglycémie empêche l'activation des protéines kinases, pouvant médier les effets « toxiques » du glucose sur la sensibilité à l'insuline (**Pirola et al., 2004**). Deuxièmement, les taux de production de glucose hépatique sont élevés, en raison de l'augmentation de la gluconéogenèse, due en partie à l'insulino-résistance hépatique, au flux accru de substrats métaboliques dans le foie et à des niveaux élevés d'hormones gluco-régulatrices, tel que le glucagon. Enfin, le muscle squelettique, qui joue le rôle principal dans l'absorption du glucose par l'insuline, est résistant à l'insuline, en raison des défauts intrinsèques de l'action de l'insuline (**Garvey & Arathuzik, 2016**).

Cette sécrétion pancréatique se trouve face à une entrave à l'action de l'insuline, la sédentarité, la surcharge pondérale, une alimentation trop riche en calories et en graisses saturées, ce qui augmente le nombre de diabétiques de type 2.

Nos patients DT2 prenaient des antidiabétiques oraux de la classe des biguanides (glucophage et metformine) et des sulfamides (diamicon, amarel et glimeperide) et présentaient des taux

d'HbA1c supérieurs à 8%, au début de l'étude. Ceci pouvait s'expliquer par le fait que ces patients étaient mal renseignés sur une alimentation appropriée et comment structurer les repas et limiter l'excès en sucre et en graisses animales. Les conseils hygiéno-diététiques, comme l'adoption du régime FFV qui se rapproche du RM, la répartition glucidique au cours des repas et la pratique d'une activité physique régulière, ont permis une réduction significative du glucose sérique et du taux d'HbA1c, après trois et six mois de suivi, par rapport aux valeurs notées au début de l'étude. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Pastors *et al.*, (2003a,b)** et de **Askari *et al.*, (2013)** qui ont montré que l'HbA1c diminue de 1-2% chez les DT2 grâce à une thérapie médicamenteuses et nutritionnelle adaptée. De plus, **Subramanian & Venkatesan (2012)** rapportent qu'une réduction de 0,55% du taux d'HbA1c permet de réduire les complications cardiovasculaires dues au diabète. Ainsi, le régime FFV semble améliorer, à la fois le contrôle glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaire, chez les personnes atteintes de DT2. De plus, nos résultats montrent une corrélation positive entre le taux d'HbA1c et l'IMC ( $r=0,410$ ,  $P=0,01$ ) sans perte de poids au cours du temps. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Attia *et al.*, (2017)** qui observent une corrélation positive entre l'IMC, le rapport TT/TH, la glycémie postprandiale et l'HbA1c. Par contre, les travaux de **Jensen *et al.*, (2014)** notent, chez les adultes obèses et en surpoids atteints de DT2, qu'une perte de poids de 2 à 5% entraîne une diminution de 0,2 à 0,3% de l'HbA1c et qu'une baisse de poids de 5 à 10% réduit l'HbA1c de 1%.

On peut souligner que dans la présente étude, le changement de l'homéostasie du glucose, observé après suivi des conseils hygiéno-diététiques, est attribuable à l'adhésion des patients au régime FFV, à la durée et au type d'activité physique. En effet, une intervention intensive sur le mode de vie (régime alimentaire et activité physique), sur une période de quatre ans, chez des patients obèses et en surpoids atteints de DT2, améliore le contrôle glycémique, la pression artérielle, le taux de C-HDL et de triglycérides, réduisant ainsi le risque cardiovasculaire (**Look & Wing, 2010**). Ainsi, une réduction de 1% de l'HbA1c sur 10 ans réduit le risque de décès lié au diabète de 21%, à l'infarctus du myocarde de 14% et aux complications micro-vasculaires de 37% (**Stratton *et al.*, 2000**).

Des corrélations positives sont notées entre l'apport en fibres et le glucose sérique et ( $r=0,540$ ,  $P<0,001$ ) et l'HbA1c ( $r=0,410$ ,  $P<0,05$ ). **Thomas & Elliott, (2009)** ont rapporté qu'une alimentation riche en fibres (à faible IG) est bénéfique pour le DT2 et peut entraîner une amélioration du contrôle glycémique avec une réduction de 0,5% de l'HbA1c. Dans notre étude, bien que l'alimentation des patients soit riches en fibres, l'apport en produits sucrés a entraîné une glycémie élevée à J180 vs J90.

Il est à noter aussi que la pratique régulière d'une activité physique joue un rôle dans l'amélioration du contrôle glycémique, chez nos patients au cours du temps. En effet, l'activité physique régulière réduit efficacement les concentrations en glucose sanguin, chez les personnes DT2, à court terme et abaisse le taux d'HbA1c, à long terme (**Praet et al., 2008; Chen et al., 2010**). De plus, **Andrews et al., (2011)** ont suggéré que l'intervention alimentaire, associée à l'activité physique, est plus efficace dans la réduction du taux d'HbA1c, de l'IR et de l'IMC que l'alimentation seule.

Dans notre étude, une augmentation du taux de glucose sérique est notée chez les patients, à J180 vs J90, sans modification des concentrations sériques d'insuline, alors que l'indice HOMA-IR a tendance à diminuer. L'explication, la plus plausible, est que J180 correspondait à la période estivale, avec de nombreux repas festifs et une dépense énergétique journalière diminuée mais de façon non significative, suggérant que nos patients avaient tendance à oublier les recommandations hygiéno-diététiques. Il a été observé que les variations de l'HbA1c sont associées aux changements saisonniers (**Gikas et al., 2009**) ainsi qu'à des facteurs environnementaux et à des événements sociaux (**Garde et al., 2000; Dasgupta et al., 2007**). Une étude a suggéré que le temps froid peut affecter le niveau d'HbA1c chez les patients diabétiques (**Tien et al., 2016**). **Ishii et al., (2001)** ont signalé, auparavant, une augmentation de l'apport alimentaire et une diminution de l'activité physique en plein air, lors de températures plus froides, ce qui est compréhensible, étant donné que l'AP augmente durant les mois les plus chauds (**Belanger et al., 2009**).

L'albumine est une protéine plasmatique multifonctionnelle. C'est l'une des molécules antioxydantes, la plus abondante du plasma, ce qui la rend sensible à de nombreuses modifications structurales, résultant de pathologies comme le diabète (**Bourdon et al., 1999 ; Rondeau & Bourdon, 2011**). En effet, une diminution des teneurs sériques en albumine est associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires et de mortalité, à court terme, chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu (**Plakht et al., 2016**). Au cours de notre étude, une augmentation significative de la concentration en albumine est notée chez les DT2, après trois mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, comparé au début de l'étude. La concentration d'albumine sérique est influencée par plusieurs facteurs, y compris sa vitesse de synthèse, son taux de catabolisme, sa distribution extravasculaire et sa perte exogène. De plus, l'état nutritionnel et inflammatoire systémique affectent sa synthèse (**Chien et al., 2017**).

L'urée, un déchet du métabolisme des protéines, s'accumule dans le plasma lorsque la fonction rénale est altérée comme cela est observé dans la néphropathie du diabétique. **Ugwuja et al., (2014)** ont rapporté une augmentation significative de l'urée plasmatique chez les patients

diabétiques, comparés aux patients non diabétiques, alors que nos résultats montrent une diminution significative de la concentration en urée, chez les patients DT2, à J180 vs J90. Au vu de ce résultat, il peut être suggéré le rôle bénéfique du régime FFV dans la prévention d'un dysfonctionnement rénal.

Chez les patients diabétiques, l'ampleur et la durée de la pathologie peuvent contribuer à la gravité des complications, comme l'hyper-uricémie, causée par un dysfonctionnement rénal et cardiovasculaire (**Bonakdaran et al., 2011**). Il a été suggéré une relation positive entre l'acide urique sérique et le DT2 (**Xu et al., 2016**). Après six mois de conseils nutritionnels, une élévation significative de la teneur sérique en acide urique est notée chez les DT2 par rapport à J0. L'hyper-uricémie induit un dysfonctionnement endothélial et réduit la production d'oxyde nitrique (**Johnson et al., 2003 ; Khosla et al., 2005**), ce qui pourrait réduire l'absorption de glucose, stimulée par l'insuline dans le muscle squelettique, ce qui contribue à l'insulino-résistance et donc au diabète. Des études ont observé des corrélations entre l'acide urique et l'indice HOMA-IR (**Tsouli et al., 2006**). Dans notre étude, une relation inverse est notée entre l'acide urique et l'HOMA-IR ( $r = -0,290$ ,  $P < 0,05$ ). Par ailleurs, des travaux ont indiqué que les concentrations sériques en acide urique et les micro-albuminuries sont nettement plus élevées chez les patients DT2, avec une alimentation mixte (viande, produits laitiers, huiles végétales raffinées, sucres, farines blanches, sucres raffinés, glucides complexes transformés et acides gras trans), comparée à une alimentation végétarienne, alors qu'aucune différence significative n'est notée chez les témoins (**Suryawanshi et al., 2015**).

Le diabète de type 2 est une cause secondaire commune de dyslipidémie, en particulier si le contrôle glycémique est faible, ce qui représente un facteur de risque important d'athérosclérose et de maladie coronarienne (**Dayaa et al., 2017**). Les dyslipidémies résultent d'un dérèglement métabolique, essentiellement dû à l'IR et à un défaut de transport des lipides, chez les patients DT2 (**Jisieike-Onuigbo et al., 2011**). Elles se caractérisent par une augmentation des teneurs en triglycérides (TG) et en cholestérol-LDL (C-LDL) et une diminution du cholestérol-HDL (C-HDL) (**Darani Zad et al., 2015**).

Nos résultats montrent que le suivi des conseils nutritionnels améliore le profil lipidique, chez les patients atteints de DT2. En effet, une réduction des teneurs sériques en triglycérides à J90 vs J0 est notée. Des résultats similaires ont été rapportés par **Askari et al., (2013)**, après deux mois de suivi des recommandations nutritionnelles. Par ailleurs, plusieurs études ont confirmé que la pratique d'une activité physique diminue les teneurs sériques en TG, en CT, en C-LDL, en Apo B et augmente le C-HDL (**Ferrer-García et al., 2011 ; Jorge et al., 2011 ; Song et al., 2012**). Une consommation accrue de céréales, de fruits et de légumes seuls



(régime végétarien), associée à un exercice aérobic est corrélée à une diminution des TG, du CT et du C-LDL, mais non du C-HDL (**Kahleova et al., 2011**). De plus, **Kevin et al., (2017)** ont rapporté que l'association entre l'alimentation et l'activité physique est plus avantageuse que les conseils nutritionnels seuls.

La réduction de la triglycéridémie notée est concomitante à la baisse des TG au niveau des LDL, des HDL<sub>2</sub> et des HDL<sub>3</sub>. Cette diminution des TG est probablement le résultat d'une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase ou de la diminution du temps de résidence des LDL ou de la diminution du transfert des TG vers les HDL par la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). De plus, un bon contrôle glycémique est en faveur d'une baisse des TG (**Schwartz, 2006**). Cet effet hypotriglycéridémiant, à J90 vs J0, peut être expliqué par la qualité différente de pain consommé (pain de son, d'avoine, de seigle). Il a été rapporté que les fibres solubles réduisent les TG, chez des sujets avec un risque de MCV (**Solà et al., 2007**). Au cours de notre étude, une corrélation positive est notée entre l'apport en légumes et la teneur sérique en TG ( $r=0,450$ ,  $P<0,05$ ), alors que **Ben Slama et al., (2011)** et d'autres auteurs (**Byrd-Williams et al., 2009 ; Olson et al., 1997**) ont trouvé des relations inverses hautement significatives entre l'apport en fibres alimentaires et les TG plasmatiques.

Cependant, chez les patients DT2, après six mois de suivi des conseils nutritionnels, comparés à trois mois, une augmentation significative des teneurs en TG est observée. Cette augmentation est concomitante à l'élévation des TG au niveau des VLDL, des LDL, des HDL<sub>2</sub> et des HDL<sub>3</sub>. Ceci est expliqué par le non-respect du suivi des conseils, étant donné la forte consommation enregistrée de produits sucrés (sodas, jus, glaces et gâteaux traditionnels). Une étude asiatique sur le syndrome métabolique a montré qu'une alimentation riche en sucres et en grains raffinés augmente le risque d'avoir un faible taux de C-HDL et/ou un taux élevé de triglycérides (**Haghighatdoost et al., 2012 ; Song et al., 2012**). En effet, **Abbate & Brunzell, (1990)** ont rapporté que l'augmentation des triglycérides, chez des patients mal contrôlés, est liée à la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux et musculaire. L'hypertriglycéridémie, observée chez nos patients DT2 à J180, peut être due à l'augmentation des acides gras libres dans le foie, en présence de réserves adéquates de glycogène, ce qui favorise la production de triglycérides et stimule la sécrétion de l'apolipoprotéine B (**Firdous & Khan, 2007 ; Mooradian, 2009**). De plus, la diminution de la captation des VLDL par le foie, contribuant à une diminution de leur clairance, et l'augmentation des chylomicrons riches en TG à l'état postprandial sont notées. Un autre inhibiteur connu de la LPL est l'Apo CIII qui empêche la captation hépatique des lipoprotéines riches en TG, en interférant avec la liaison des lipoprotéines à Apo B à leurs

récepteurs hépatiques (**Kawakami & Yoshida, 2009**). L'expression de l'Apo CIII est induite par le glucose et inhibée par l'insuline (**Caron *et al.*, 2011**).

Le suivi des règles hygiéno-diététiques, par nos patients DT2, induit une diminution du cholestérol total sérique, ce qui peut être expliqué par la consommation élevée en fibres, essentiellement apportées par les fruits. En effet, une corrélation négative est notée entre les teneurs sériques en CT et l'apport en fibres alimentaires ( $r=-0,440$ ,  $P<0,05$ ) et en fruits ( $r=-0,400$ ,  $P<0,01$ ). Ces résultats sont en accord avec d'autres travaux qui ont trouvé des corrélations négatives entre l'apport en fibres alimentaires et le CT et la glycémie (**Byrd-Williams *et al.*, 2009**; **Ben Slama *et al.*, 2011**).

Cette diminution du CT est due à celle du C-VLDL à J180 vs J0 et J90 et de l'amélioration du contrôle glycémique, chez nos patients DT2. En effet, un bon contrôle glycémique peut entraîner une diminution de 10 à 15% des teneurs en C-LDL et une modification de la composition des particules LDL (**Schwartz, 2006**). Il est clairement rapporté que l'apport en chrome et en zinc diminuent la teneur en CT, en C-VLDL, en C-LDL, en TG et augmentent le C-HDL (**Sharma *et al.*, 2011** ; **Jayawardena *et al.*, 2012**). En effet, un apport élevé en chrome a été noté chez nos patients, au cours du temps.

Dans notre étude, la consommation de pain de son, d'avoine et de seigle est notée. **Leinonen *et al.*, (1999)** ont révélé qu'une consommation moyenne de 219 g de pain de seigle diminue les teneurs en CT sérique et en C-LDL. Par ailleurs, **Khogare, (2012)** a montré que l'avoine contient des acides phénoliques qui diminuent la teneur du cholestérol plasmatique. Cet effet est expliqué, premièrement, par le fait que les fibres solubles se lient aux acides biliaires dans la lumière intestinale, ce qui entraîne une réduction de leur pool dans le foie. Cette liaison stimule la production d'un plus grand nombre d'acides biliaires dérivés, soit du cholestérol endogène, soit capturés dans la circulation. Deuxièmement, les fibres solubles sont fermentées dans le côlon en acides gras à chaînes courtes, comme l'acétate, le propionate, le butyrate. Ces derniers sont absorbés par la veine porte, inhibant la synthèse du cholestérol hépatique, en limitant l'activité de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme nécessaire à la biosynthèse du cholestérol ou en augmentant le catabolisme du C-LDL. Troisièmement, les fibres solubles peuvent retarder la vidange gastrique, réduisant ainsi les concentrations sériques de l'insuline post-prandiale. Cette action diminue la production de cholestérol hépatique *via* la HMG-CoA réductase. Quatrièmement, les fibres végétales solubles peuvent interférer avec l'absorption des graisses alimentaires, y compris le cholestérol et en augmentant la viscosité intestinale (**Glore *et al.*, 1994**; **Cummings & Macfarlane, 1997**; **Bell *et al.*, 1999**). De plus, des études suggèrent qu'une alimentation, riche



en légumes, en fruits, en poissons, en haricots et en olives, diminue les valeurs de C-LDL et réduit la chance d'avoir des taux de C-HDL faibles, chez les patients diabétiques (**Noorshahi et al., 2016**). Cet effet hypocholestérolémiant est lié aussi à l'apport élevé en  $\omega$ -3 issus du poisson, chez nos patients, à J180 vs J0. De plus, la composition des protéines de poisson en acides aminés, comme la taurine, l'arginine et la glutamine, peuvent modifier le risque de MCV (**He, 2009**). En effet, **Benaicheta et al., (2016)** ont montré que les protéines de poissons permettent d'améliorer les concentrations plasmatiques du cholestérol total, chez les rats présentant un DT2. L'apport en  $\omega$ -9 (huile d'olive) tend à augmenter, après le suivi des règles hygiéno-diététiques. Différentes études soutiennent les effets bénéfiques des AGMI sur le profil lipidique, principalement, la diminution du C-LDL (**Cernea et al., 2002**).

Nos résultats indiquent que l'augmentation des teneurs en phospholipides (PL) sériques est concomitante à leur élévation au niveau des VLDL et des LDL, à J90 et J180 vs J0. Cette augmentation serait justifiée par l'activité de la PLTP (Protéine de transfert des phospholipides).

De nombreuses études ont montré que le C-HDL est fortement et inversement associé aux événements cardiovasculaires (**Hwang et al., 2015**) étant donné qu'il participe au transport du cholestérol des cellules périphériques vers le foie (**Farbstein & Levy, 2012**). L'altération de la fonction des HDL est une conséquence du déficit de l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT), enzyme intervenant dans le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (**Scanu & Edelstein, 2008**). Plusieurs études ont rapporté que l'activité de la LCAT est diminuées chez les diabétiques avec un bon ou un mauvais contrôle glycémique (**Nakhjavani et al., 2008, 2011 ; Tahmeen et al., 2017**). Après trois mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, l'activité de la LCAT tend à augmenter chez les DT2, par rapport au début de l'étude. L'élévation du cofacteur activateur de la LCAT, dont l'apo majeure est l'apo A-I des HDL<sub>3</sub>, est notée. En outre, les PL-HDL<sub>3</sub> (substrat de l'enzyme) et les concentrations du CL-HDL<sub>3</sub> (accepteur du groupement acyl) diminuent, mais de façon non significative, alors que les teneurs en EC-HDL<sub>2</sub>, produit de la réaction enzymatique de la LCAT, tendent à augmenter. Il peut être suggéré que les règles hygiéno-diététiques agissent sur la LCAT et la conversion des HDL<sub>3</sub> en HDL<sub>2</sub>, en vue de leur captation par le foie. **Dory et al., (1983)** ont observé que l'activité de la LCAT est diminuée avec une alimentation riche en graisses et augmentée avec l'activité physique (**Williams et al., 1990**).

Après six mois de suivi des conseils nutritionnels, comparé à J90 et J0, l'activité de la LCAT ne montre aucune différence significative. Une diminution de l'apo A-I et une augmentation

du CL-HDL<sub>3</sub> sont notées. De plus, les teneurs en PL-HDL<sub>3</sub> sont élevées à J180 vs J0, alors que celles des EC-HDL<sub>2</sub> sont réduites à J180 vs J90 et J0.

Les teneurs élevées en TG, dans l'IR et le DT2, augmentent le processus de transfert des esters de cholestérol des HDL, conduisant à leur déplétion en cholestérol, à leur enrichissement en TG et à leur catabolisme accru (**Lamarche et al., 1999**). Par ailleurs, **Goldberg (2001)** a rapporté que l'hyperglycémie augmente le transfert des EC des HDL aux VLDL et aux LDL par la CETP et diminue la teneur du C-HDL (**Borggreve et al., 2003**).

Le risque de MCV est deux à quatre fois plus élevé chez les adultes atteints de diabète que chez les personnes non diabétiques (**Roglic et al., 2005**). Plusieurs études ont montré que les rapports d'athérogénicité (CT/C-HDL, TG/C-HDL, C-LDL/C-HDL et ApoA1/Apo B100) sont plus associés aux MCV qu'aux valeurs lipidiques des individus (**Ingelsson et al., 2007 ; Zhao et al., 2014**). Dans notre étude, l'augmentation du C-HDL et la diminution du rapport CL/PL et des indices d'athérogénicité sont notés chez les patients DT2, au cours du temps. Ces résultats concordent avec ceux de **Erem et al., (2008)** qui ont noté un rapport CT/C-HDL inférieur à 4,5, contrairement à d'autres auteurs qui observent des rapports CT/C-HDL égal à 4 et CLDL/C-HDL égal à 2,5 (**Leiter et al., 2006; Pereira, 2012 ; Diaf et al., 2015**). Il peut être souligné que le régime FFV et la pratique régulière de l'activité physique est en faveur de l'apparition d'un profil lipidique anti-athérogène.

Le stress oxydant, défini comme un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène et la dégradation des antioxydants endogènes, est étroitement associé au DT2 (**Aouacheri et al., 2015**), et joue un rôle essentiel dans les lésions cellulaires dues à l'hyperglycémie. Un niveau élevé de glucose peut stimuler et accélérer la production des radicaux libres et des ERO (**Kshitz et al., 2015**). Ces RL modifient les composants chimiques des cellules, tels que les protéines, les lipides et les hydrates de carbone. Ainsi, les systèmes de défense antioxydante cellulaires piègent ces RL et suppriment la peroxydation lipidique (**Uikey et al., 2003**). L'augmentation des peroxydes lipidiques peut être due à l'augmentation de la glycation des protéines dans le diabète, ces dernières pourraient agir comme une source de RL. L'association entre les peroxydes lipidiques et la concentration de glucose peut jouer un rôle dans l'augmentation de la peroxydation lipidique dans cette pathologie (**Kumawat et al., 2012**).

Au niveau sérique, les hydroperoxydes, produit initial de la réaction de la peroxydation lipidique, sont diminués chez nos patients, après trois et six mois de suivi des règles hygiéno-diététiques par rapport à J0. **Nourooz-Zadeh et al., (1995)** ont rapporté que des teneurs élevées en hydroperoxydes plasmatique, chez les patients DT2, ne sont pas influencées par les

complications du diabète. Dans notre étude, une corrélation positive est notée entre l'HOMA-IR et les teneurs en hydroperoxydes ( $r=0,270$ ,  $P<0,05$ ). De même, **Song *et al.*, (2007)** ont montré une relation positive entre le stress oxydant et l'IR.

Plusieurs études ont révélé une augmentation des teneurs en TBARS, chez les patients DT2, par rapport aux sujets non diabétiques (**Moussa, 2008 ; Kumawat *et al.*, 2012 ; Aouacheri *et al.*, 2015**). De plus, **Ikekpeazu *et al.*, (2011)** ont observé que les DT2, avec un bon contrôle glycémique et une glycémie à jeun dans les limites normales, ont des concentrations en TBARS réduites, comparées aux diabétiques avec un mauvais contrôle glycémique, mais les valeurs restent augmentées par rapport aux non diabétiques. Ceci laisse suggérer que le stress oxydatif, mesuré par les concentrations en TBARS, est influencé par le contrôle glycémique chez le DT2.

Dans notre étude, le suivi des règles hygiéno-diététiques, après trois et six mois de suivi des conseils par rapport au début de l'étude, entraîne une diminution de la concentration sérique en TBARS. De même, les concentrations en TBARS sont réduites au niveau des érythrocytes à J90 *vs* J0. Cette diminution est due à celle du glucose, de l'HbA1c et de l'inhibition de l'auto-oxydation du glucose, ce qui empêche la génération de RL (**Pan *et al.*, 2010**). Par ailleurs, **Sharma *et al.*, (2017)** ont noté, chez les patients diabétiques, une corrélation positive entre l'hémoglobine glyquée et le stress oxydatif, l'HbA1c et la fragilité des érythrocytes et entre le stress oxydatif et la fragilité des érythrocytes. De nombreux travaux ont observé que les TBARS sont positivement corrélés à l'HbA1c, chez les patients diabétiques (**Ikekpeazu *et al.*, 2011; Arora *et al.*, 2016**). Ces données concordent avec nos résultats qui montrent une corrélation positive entre les TBARS et l'HbA1c ( $r=0,300$ ,  $P<0,05$ ).

Dans notre étude, les concentrations en TBARS de la fraction HDL<sub>2</sub> diminuent à J90 *vs* J0. En revanche, l'élévation de ces teneurs est notée à J180 *vs* J90. De plus, les concentrations augmentées en TG au niveau du sérum, des VLDL, des LDL et des HDL seraient responsables de l'augmentation de la production des TBARS. L'hyperglycémie associée à l'hyperlipidémie pourrait être le facteur causal de la production accrue de RL et de peroxydes lipidiques.

La consommation du régime FFV et la pratique de l'activité physique diminuent la peroxydation lipidique, chez nos patients DT2. Il est bien connu que les antioxydants sont abondants dans les légumes, les fruits, les céréales, les légumineuses, les noix et autres produits alimentaires. Une étude a identifié plus de 3100 antioxydants dans les aliments, les épices, les herbes et les suppléments (**Matsuzawa & Ichijo, 2008**). Ainsi, la diminution de la consommation d'aliments, riches en nutriments et en antioxydants, peut augmenter le risque

de stress oxydatif, entraînant ainsi des dommages cellulaires (**Matsuzawa & Ichijo, 2008**). De même, **Leeuwenburgh & Heinecke, (2001)** ont rapporté que l'exercice physique aide à améliorer les systèmes enzymatiques antioxydants, chez les diabétiques, en réduisant le stress oxydatif.

L'oxyde nitrique (NO) sérique est un signal fondamental, associé à la dysfonction endothéliale, dans le diabète de type 2 (**Ghosh *et al.*, 2011**). Des études suggèrent que l'hyperglycémie, dans le DT2, peut entraîner des changements majeurs dans la production de NO ainsi que dans son action. Au cours de notre étude, une diminution des valeurs sériques du NO est notée, après six mois de suivi des conseils nutritionnels, par rapport à J0 et J90. Des travaux ont montré une association entre les lipides et la valeur du NO. En effet, il a été noté que la dyslipidémie et l'oxydation des lipides peuvent conduire à une diminution de la synthèse de NO et donc aux complications vasculaires au cours du diabète (**Mishra & Mishra, 2017**). L'hypertriglycémie, notée à J180 vs J90, est en accord avec les résultats de cette étude. De plus, à J180 vs J0, la diminution du NO pourrait être attribuée à l'hyperuricémie observée, tel que cela a été rapporté par **Kumar *et al.*, (2016)**. L'altération de l'activité de la NO synthase (NOS) et donc la réduction de la génération de NO, serait aussi due à l'IR (**Muniyappa & Quon, 2007**). Nos résultats ne sont pas concordants puisqu'une corrélation positive est retrouvée entre la valeur du NO et l'HOMA-IR ( $r=0,280$ ;  $P<0,01$ ). De plus, une corrélation négative entre la teneur en NO et la consommation de poisson ( $r=-0,420$  ;  $P<0,05$ ) est observée, chez nos patients.

Les antioxydants réparent les dommages causés par les radicaux libres et par l'oxydation (**Krishnamurthy & Wadhwani, 2012**). La superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT) sont les principales enzymes antioxydantes qui régulent l'activité des RL et ont une défense mutuelle contre les ERO. La SOD, représentant la première ligne de défense contre le stress oxydant, est retrouvée dans presque toutes les cellules. Elle convertit l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) qui peut réagir avec d'autres ERO. La GPx élimine le  $H_2O_2$  en couplant sa réduction avec l'oxydation du glutathion (GSH). La CAT qui est localisée principalement dans les peroxysomes, détoxifie également le  $H_2O_2$  et le décompose en eau et en oxygène moléculaire (**Krishnamurthy & Wadhwani, 2012**).

Des activités réduites de la SOD et de la CAT, au niveau des érythrocytes, sont notées au cours du diabète, ce qui entraîne des effets délétères, en raison de l'accumulation de radicaux superoxydes et de peroxydes d'hydrogène (**Sozmen *et al.*, 2001**). Dans les érythrocytes de patients diabétiques, environ 50% de la SOD est glyquée, ce qui réduit son activité (**Arai *et***

*al.*, 1987). Les résultats de l'activité de la SOD, au cours du diabète, sont controversés (Soliman, 2008 ; Kumawat *et al.*, 2012).

Au cours de notre étude, une augmentation de l'activité de la SOD des érythrocytes est observée chez les patients DT2, à J180 vs J90, alors que l'activité de la CAT est similaire au cours du temps. Cette activité élevée peut s'expliquer par la consommation de fruits et en zinc, par nos patients. De plus, le zinc est une partie structurelle des principales enzymes antioxydantes, comme la SOD, et la déficience en zinc entrave leur synthèse, ce qui entraîne une augmentation du stress oxydatif (Jayawardena *et al.*, 2012). De plus, les fruits et les légumes sont une source de micronutriments et les légumes à feuilles vertes sont riches en composés phytochimiques bioactifs (vitamine C et caroténoïdes), connus pour leurs propriétés antioxydantes (Tarwadi & Agte, 2003 ; Harding *et al.*, 2008). Ainsi, les antioxydants des fruits, des légumes et des céréales améliorent la sensibilité à l'insuline et protègent contre le diabète (Ceriello & Motz, 2004 ; Rahimi-Madiseh *et al.*, 2016).

Il a été rapporté que la diminution de l'activité de la SOD peut augmenter le niveau de radicaux superoxydes, ce qui entraîne l'inactivation de la GPx (Blum & Fridovich, 1985). Briggs *et al.*, (2016) soutiennent les travaux de Djordjevi *et al.*, (2011), dans lesquels une diminution des activités de la SOD et de la GPx est associée à la durée et la progression du diabète. En effet, au cours de l'hyperglycémie, le glucose est préférentiellement utilisé dans la voie des polyols qui consomme le NADPH nécessaire à la régénération du GSH par l'enzyme glutathion réductase (GRed). L'hyperglycémie est donc indirectement la cause de la déplétion du GSH. Ainsi, l'augmentation du flux, à travers la voie des polyols, peut épuiser le NADPH, car la première étape, dans la voie des polyols, est la réduction du glucose en sorbitol par le NADPH dont la déplétion maintient le niveau de GSH à l'état réduit (Ola *et al.*, 2006). En effet, le NADPH est le principal réducteur intracellulaire et sa production dépend principalement de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH).

Dans notre étude, après trois mois de suivi des règles hygiéno-diététiques par les patients DT2, par rapport au début de l'étude, l'augmentation de la GPx serait due à son substrat élevé, le GSH et à la diminution de la peroxydation lipidique (Hisalkar *et al.*, 2012). Par ailleurs, au cours de notre étude, la pratique de l'activité physique et la consommation élevée de fruits sont en faveur d'une augmentation de l'activité de la GPx. En effet, une corrélation positive entre l'activité de la GPx et l'apport en fruits ( $r=0,430$ ;  $P<0,01$ ) est observée. De plus, Brinkmann *et al.*, (2012) ont noté qu'une activité physique de 12 semaines, non seulement, réduit le stress oxydatif, mais augmente également de manière significative les protéines antioxydantes cytosoliques et mitochondriales (SOD, GPx) au cours du DT2.

**Abd El-Aal et al., (2017)** rapportent une diminution de l'activité de la GPx et une augmentation de celle de la GRed, chez les patients DT2, par rapport à la population saine. Au cours de notre étude, l'activité de la GRed diminue à J90 vs J0, pouvant s'expliquer par la production lente de NADPH. Ce dernier est généré par la voie du pentose phosphate stimulée par l'insuline, entraînant probablement une réduction du recyclage du GSH (**Kumawat et al., 2012**).

L'analyse des corrélations sur l'influence du degré de contrôle glycémique sur les enzymes antioxydants est controversée (**Vessby et al., 2002 ; Goodarzi et al., 2008 ; Kassim, 2011**). Nos résultats ont montré des corrélations positives entre l'HbA1c et l'activité de la CAT ( $r=0,263$ ;  $P<0,05$ ) et de la GRed ( $r=0,330$ ;  $P<0,01$ ), ce qui semble être une adaptation à la défense antioxydante contre la production accrue de RL.

L'inflammation joue un rôle important dans le diabète et les maladies cardiovasculaires (**Thompson et al., 2014**). En effet, les cytokines inflammatoires, sécrétées par le tissu adipeux, sont impliquées dans la régulation du métabolisme du glucose et de l'IR, ainsi que dans d'autres processus inflammatoires, liés à un risque accru de MCV (**Lontchi-Yimagou et al., 2013**).

Des données ont rapporté que la résistine est liée à l'IR et au développement de maladies inflammatoires, comme le DT2 (**Al-Suhaimi & Shehzad, 2013**) et que sa valeur augmente avec la durée de la pathologie. Au cours de notre étude, une diminution de la valeur de la résistine est notée, après six mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, comparé à J90 et à J0. De plus, une corrélation positive est trouvée entre la teneur en résistine et l'HOMA-IR ( $r=0,350$ ;  $P<0,01$ ). Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux de **Vozarova De Courten (2004)** qui n'observe aucune corrélation entre la résistine, l'insuline et l'HOMA-IR. De plus, une corrélation positive est notée entre la valeur de la résistine et le NO ( $r=0,400$ ;  $P<0,01$ ), chez nos patients. **Ritchie et al., (2004)** notent que le dysfonctionnement endothélial, caractérisé par une diminution de la biodisponibilité en NO, constitue une anomalie initiale déterminante dans le développement de l'athérosclérose, et est également associée à l'obésité, à la résistance à l'insuline et au DT2.

Plusieurs travaux indiquent, de plus, que les adipocytokines ont des effets directs sur l'endothélium vasculaire (**Ritchie et al., (2004)**). Les cytokines pro-inflammatoires, tels que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , régulent la libération de la CRP du foie, augmentant ainsi sa teneur plasmatique (**Calabro et al., 2005**). La CRP est également produite dans le tissu adipeux et participe à l'activation des macrophages pour la genèse des cellules spumeuses, au cours de l'athérosclérose (**Yasojima et al., 2001**). De même, le TNF- $\alpha$  est principalement sécrété par



les macrophages et les adipocytes. Il inhibe la transduction de l'insuline et a un effet sur le métabolisme du glucose. Des perturbations du métabolisme du TNF- $\alpha$  entraînent des troubles, tels que l'obésité, l'IR et le DT2 (**Akash et al., 2018**).

Des concentrations de CRP supérieures à 3 mg/L révèlent un risque élevé de MCV (**Pearson et al., 2003**). Chez les DT2, les concentrations circulantes de CRP augmentent avec les concentrations de glucose à jeun (**Aronson et al., 2004**). Dans notre étude, une diminution du taux de CRP est observée chez les patients DT2 au cours du temps. Ceci s'explique par les concentrations diminuées en TNF- $\alpha$ , après trois et six mois de suivi des conseils nutritionnels par rapport à J0.

Plusieurs travaux ont montré que les niveaux d'activité physique sont inversement corrélés à la CRP (**Aronson et al., 2004**) et qu'un exercice régulier réduit significativement les taux circulants de CRP et d'autres médiateurs inflammatoires (**Goldhammer et al. 2005**). En fait, les biomarqueurs inflammatoires circulants proviennent de sources multiples, en particulier le tissu adipeux, le muscle et le foie. **Balducci et al., (2010)** supposent que, bien que les adipokines ne soient pas affectées uniquement par la perte de poids, un entraînement intensif, de longue durée, peut influencer significativement leur production, mettant ainsi en évidence l'effet anti-inflammatoire de l'exercice. De plus, l'alimentation et l'activité physique génèrent des changements bénéfiques de divers marqueurs de l'inflammation, chez les patients atteints de DT2 nouvellement diagnostiqués (**Thompson et al., 2014**).

Les bienfaits du régime FFV sont considérés comme anti-inflammatoires et antioxydants, en raison de l'apport accru de nutriments (fibres, vitamines, minéraux, antioxydants et polyphénols) (**Calder et al., 2011**). Dans notre étude, les effets antioxydants et anti-inflammatoires du régime FFV, dans son ensemble, la pratique d'une activité physique et le bon contrôle glycémique peuvent expliquer la diminution de la valeur de la résistine et du TNF- $\alpha$ , au cours du temps.

De plus, une corrélation positive est notée entre le TNF- $\alpha$  et l'IMC ( $r=0,360$ ;  $P<0,01$ ). Nos résultats sont similaires à ceux de **Swaroop et al., (2012)**. Par ailleurs, une corrélation positive est notée entre la valeur du TNF- $\alpha$  et le CT ( $r=0,260$ ;  $P<0,05$ ). Ces résultats concordent avec ceux de **Chen et al., (2009)**, qui ont montré, chez des patients hyperlipidémiques, une corrélation positive entre le TNF- $\alpha$  et le CT, les TG et les VLDL. Le TNF- $\alpha$  induit la formation d'ERO impliquant, essentiellement, l'action du GSH (**Chen et al., 2008**). Dans notre étude, une relation inverse est observée entre le TNF- $\alpha$  et la GPx ( $r=-0,276$ ;  $P<0,05$ ) d'une part, et des corrélations positives entre le TNF- $\alpha$  et la Gred ( $r=0,300$ ;  $P<0,05$ ) et la résistine ( $r=0,400$ ;  $P<0,001$ ) d'autre part.

# **Conclusion et Perspectives**



Ce travail a pour objectif de mettre en évidence l'impact du suivi, après trois et six mois, de conseils nutritionnels basés sur le régime FFV (*Fish, Fruits and Vegetables*, Poisson, fruits et légumes) et la répartition de l'apport glucidique au niveau des repas, associés à la pratique d'une activité physique régulière, sur le profil nutritionnel, le contrôle glycémique, le métabolisme des lipoprotéines et l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase d'une part, et sur le statut redox et inflammatoire d'autre part, chez des patients diabétiques type 2, traités par des antidiabétiques oraux (ADO) seuls. Le régime FFV est recommandé aux patients étant donné qu'il se rapproche du Régime Méditerranéen (RM).

Les résultats concernant les caractéristiques anthropométriques de la population étudiée montrent que le poids, le tour de taille et le rapport TT/TH sont similaires au cours du temps.

Le questionnaire sur le niveau socio-économique (NSE), réalisé auprès de nos patients DT2, a permis de constater que la moitié de la population est caractérisée par un NSE élevé. En effet, plus de la moitié des patients ont une activité professionnelle, 18% ont un niveau supérieur et habitent dans des immeubles et des villas et la majorité des patients vivent dans des familles nombreuses.

***Ainsi, il apparaît que le suivi des règles hygiéno-diététiques a un effet sur la stabilité du poids et du tour de taille des patients. De plus, le niveau d'instruction, l'activité professionnelle et la classe sociale ont un impact sur le NSE du patient et sa pathologie.***

Chez les patients DT2, la dépense énergétique journalière (DEJ) ne montre aucune différence significative au cours du temps, alors que l'enquête alimentaire révèle une augmentation significative de l'apport énergétique total, après 3 et 6 mois de suivi des conseils nutritionnels, comparé au début de l'étude. De plus, cet AET se rapproche des apports recommandés. Par ailleurs, un bilan négatif est noté à J0 et J90, alors qu'il devient positif à J180.

***Chez les patients DT2, la pratique régulière d'une activité physique, après trois mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, et un apport énergétique total se rapprochant des apports recommandés, sont à l'origine d'un bilan négatif, alors qu'après six mois, le bilan est positif.***

L'analyse quantitative de la ration alimentaire montre que l'apport en glucides, après suivi des conseils hygiéno-diététiques, se rapproche des apports recommandés (AR) pour le DT2. A J90 et J180, l'apport en protéines est similaire aux AR, alors que celui des lipides est supérieur.

La répartition qualitative de la ration alimentaire révèle que l'apport en glucides complexes (GC), après six mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, se rapproche des AR, alors que l'apport en glucides simples est supérieur à J90 et J180, comparé aux AR. En effet, chez les patients DT2, une consommation élevée de fruits à J90 et J180, comparé à J0 et de produits sucrés à J180 par rapport à J0 et J90, est notée. Bien que l'apport en pain soit similaire, au cours du temps, sa qualité devient meilleure (pain de seigle, de son et d'avoine). De plus, une augmentation significative de l'apport en fibres est notée à J180 comparé à J0 et J90.

Après le suivi des conseils nutritionnels, l'apport en protéines végétales reste inférieur aux apports recommandés, alors que celui des protéines animales est supérieur aux AR. De plus, la consommation de viande, d'œuf, de volaille, de lait et de produits laitiers, de fruits et de légumes est en faveur d'un apport élevé en micronutriments, tels que le chrome, le zinc, le fer et la vitamine A.

Chez nos patients DT2, l'apport en huile d'olive a tendance à augmenter mais de façon non significative. Après six mois de suivi des conseils nutritionnels, la consommation de poisson est augmentée, comparé à J0. De plus, une diminution significative du rapport  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 est notée à J180 comparé à J0 et J90.

La répartition de l'AET entre les différents repas de la journée est considérée comme bonne au début de l'étude et après six mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, et elle est idéale après trois mois de suivi.

La répartition des glucides au cours des différents repas de la journée ne montre aucune différence significative au cours du temps. L'apport en glucides, au cours du petit-déjeuner, est supérieur aux apports recommandés, alors qu'il est réduit au cours du dîner. Par ailleurs, les deux collations, en matinée et avant le dîner, apportent entre 2 à 6% de glucides.

***L'apport en glucides, après suivi des conseils hygiéno-diététiques, se rapproche des apports recommandés et celui des protéines est similaire. L'augmentation de l'apport en fibres, en zinc et en poisson caractérise la consommation des patients DT2, après six mois de conseils nutritionnels. Au cours du temps, une consommation élevée en fruits et un apport élevé en chrome et en Vit A sont retrouvés chez les patients DT2. La répartition de l'AET, entre les différents repas de la journée, est idéale après trois mois et bonne après six mois de suivi des conseils nutritionnels. Comparé aux apports recommandés, la part des glucides est supérieure au cours du petit déjeuner, alors qu'elle est inférieure au dîner.***

L'impact des règles hygiéno-diététiques sur les marqueurs du diabète montrent une diminution significative des valeurs du glucose sérique et de l'HbA1c, alors que l'insulinémie

reste similaire chez les patients DT2, au cours du temps. De plus, les concentrations sériques en albumine sont augmentées, comparé au début de l'étude. Chez les DT2, une diminution des teneurs sériques en urée à J180 vs J90 et une augmentation de celles de l'acide urique à J180 vs J0 sont notées.

***Ainsi, il apparaît que le suivi du régime FFV et une répartition glucidique, associé à la pratique d'une activité physique, peut corriger l'hyperglycémie et réduire le taux d'HbA1c, indiquant un bon contrôle glycémique d'une part, et l'amélioration de la fonction rénale d'autre part.***

Chez les patients DT2, à J90 vs J0, la diminution des teneurs sériques en triglycérides, est concomitante avec celle des TG-LDL, des TG-HDL<sub>2</sub> et des TG-HDL<sub>3</sub>. De même, la baisse de la cholestérolémie est due au contenu réduit du C-VLDL, à J180 vs J0 et J90. L'augmentation du C-HDL et la diminution du rapport CL/PL et des indices d'athérogénicité sont notées, au cours du temps. L'activité de la LCAT tend à augmenter, chez les patients DT2, à J90 vs J0, alors qu'elle ne montre aucune différence significative, après six mois de suivi des conseils nutritionnels, comparé à J0 et à J90.

***Le régime FFV associé à l'activité physique prévient les altérations métaboliques induites par le DT2, tels que l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie et protège contre les complications cardiovasculaires.***

Le suivi des règles hygiéno-diététiques révèle une diminution des teneurs en hydroperoxydes et en TBARS sériques comparés à J0. De plus, chez les DT2, une diminution de la concentration en TBARS, au niveau des érythrocytes et de la fraction HDL<sub>2</sub>, est notée à J90 vs J0. Par ailleurs, la valeur sérique de l'oxyde nitrique diminue chez les DT2, après six mois de suivi des conseils nutritionnels, comparé aux valeurs initiales et après trois mois de suivi.

Chez les patients, l'activité de la SOD érythrocytaire est augmentée, après six de mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, comparé à trois mois. De plus, l'activité de la GPx érythrocytaire est augmentée, après trois mois de suivi par rapport au début de l'étude, alors que celle de la GRed est diminuée.

***Le régime FFV, associé à la pratique régulière de l'activité physique, atténue le stress oxydatif, en réduisant la peroxydation lipidique et en stimulant l'activité des enzymes antioxydantes, protégeant ainsi les érythrocytes contre les dommages induits par les radicaux libres lors du DT2.***

Au début de l'étude, les teneurs sériques en CRP sont élevées, alors qu'elles diminuent après trois et six mois de suivi des conseils nutritionnels. Chez les patients DT2, à J180 de suivi des règles hygiéno-diététiques, une diminution des valeurs de la résistine est notée par rapport à J0 et à J90. Par ailleurs, les concentrations en TNF- $\alpha$  sont diminuées, chez les DT2, à J90 et J180, comparé à J0.

***Le suivi des conseils nutritionnels, basés sur le régime FFV (poisson, fruits et légumes) et la répartition de l'apport glucidique au cours des repas, ainsi que la pratique régulière de l'activité physique, améliorent le contrôle glycémique. De plus, les règles hygiéno-diététiques semblent avoir un effet anti-inflammatoire. Donc, l'éducation nutritionnelle et la promotion de l'activité physique doivent être la première prise en charge pour le traitement du diabète***

En perspectives, il serait intéressant de poursuivre cette étude, en augmentant le nombre de patients et en prolongeant la durée de l'étude.

Il faut assurer, en première ligne, un travail d'équipe pluridisciplinaire (médecin, diététicienne, psychologue, coach sportif) afin d'aider les patients à gérer au mieux leur pathologie, tout en leur apportant le soutien d'adaptation, permettant de renforcer leur autonomie. Un accompagnement à distance, permettra au patient DT2 de mieux connaître sa maladie et d'améliorer sa qualité de vie et de prévenir ou réduire le risque de complications. Des programmes d'éducation nutritionnelle seraient à envisager pour les patients DT2, en groupe, animé par un professionnel de santé, ce qui leur permettra de se rencontrer, d'échanger et de se soutenir mutuellement.

Il serait également intéressant de voir l'effet du petit déjeuner ainsi que le fractionnement du dîner sur les fluctuations de la glycémie au cours de la journée.

Pour conclure, nous pouvons dire que l'épidémie du DT2 est en hausse en Algérie et qu'il faut agir sur tous les fronts, notamment celui de la thérapie nutritionnelle et la pratique d'une activité physique régulière, pour faire face à sa propagation. Nous espérons avoir contribué, non seulement, à une meilleure connaissance des apports alimentaires et nutritionnels des personnes souffrant de DT2 dans la ville d'Oran, mais également à l'éducation nutritionnelle qui pourra contribuer à la prise en charge du DT2.

# **Références Bibliographiques**

- Abbate SL, Brunzell JD. (1990). Pathophysiology of hyperlipidemia in diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*; 16 (9):1-7.
- Abd El-Aal A, Sirdah M, Abd El-Ghffar EA, Abughali AS. (2017). Evaluation of lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in type 2 diabetic palestinian patients from the Gaza Strip. *Int J Adv Res*; 5(2): 87-93.
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. (2008). Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 28(7):1225-1236.
- Aebi H. (1979). Catalase, in methods of enzymatic analysis. 2nd ed. Edited by HU Bergmeyer. *Verlag Chemie GmbH, Weinheim*; 2:673-684.
- AFSSAPS-HAS. (2007). Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse, Recommandation et Argumentaire). *Diab Metab*; 33(1-2):1-105.
- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). (2010). l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Maisons-Alfort; N°2006-SA-0359: 1-10. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359.pdf>.
- Agrawal S, Ebrahim S. (2013). Association between legume intake and self-reported diabetes among adult men and women in India. *BMC Public Health*; 13:706.
- Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. (2018). Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*; 119(1):105-110.
- Alanazi SA. (2016). A meta-analysis of chromium picolinate supplementation and efficacy in type II diabetes. *EJPMR*; 3(5):113-116.
- Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS. (2000). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes, *Med Sci Sports Exerc*; 32(7):1345-1360.
- Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E. (2015). Natural history of  $\beta$ -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*; 42:19-41.
- Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. (2006). Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann NY Acad Sci*; 1084:89-117.
- Al Ghouleh Al, Khoo NK, Knaus UG, Griendling KK, Touyz RM, Thannickal VJ, Barchowsky A, Nauseef WM, Kelley EE, Bauer PM, Darley-Usmar V, Shiva S, Cifuentes-Pagano E, Freeman BA, Gladwin MT, Pagano PJ. (2011). Oxidases and peroxidases in cardiovascular and lung disease: new concepts in reactive oxygen species signaling. *Free Radic Biol Med*; 51(7):1271-1288.
- Al Hammadi E. (2016). Effects of Dietary Fiber Intake on Body Weight and Waist Circumference. *AJNE*; 1(2):77-84.
- Al-Rawi NH. (2011). Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diab Vasc Dis Res*; 8(1):22-28.
- Al-Suhaimi EA, Shehzad A. (2013). Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res*; 18:12.

- American College of Sports Medicine. (2014). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins. *J Can Chiropr Assoc*; 58(3): 328.
- American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. (2008). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*; 31(1):61-78.
- American Diabetes Association: (2012). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*; 35(1):11–63.
- American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care*; 36 (1): 11–66.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes. mellitus. *Diabetes Care*; 37(1): 81-90.
- American Diabetes Association. (2015). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*; 38(1):20–30.
- American Diabetes Association. (2016). Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 39(1): 36- 38.
- American Diabetes Association (ADA). (2016). Standards of medical care in diabetes - 2016. *DiabetesCare*; 39 (1):1-112.
- American Diabetes Association (ADA). (2017). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 40 (1): 11-24.
- American Diabetes Association. (2018). Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*; 41 (1): 38-50.
- Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. (2003). Importance of weight management in Type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr*. 22(5): 331-339.
- Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. (2004). Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr*; 23(1):5-17.
- Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, Norcross AJ, Peters TJ, Sharp DJ, Jackson N, Fitzsimons K, Bright J, Coulman K, England CY, Gorton J, McLenaghan A, Paxton E, Polet A, Thompson C, Dayan CM. (2011). Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *Lancet*; 378(9786): 129-139.
- Angermayr L, Melchart D, Linde K. (2010). Multifactorial lifestyle interventions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus-a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Behav Med*; 40(1):49–64.
- Annema W, von Eckardstein A. (2013). High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. *Circ J*; 77(10):2432-2448.
- Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maïdi I. (2015). The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*; 39(1):44-49.



- Apfelbaum M, Forrat C, Nillus P. (1995). Diététique comme traitement d'appoint. Abrégé de diététique et de nutrition. Ed. Masson. p240.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*; 336(16): 1117-1124.
- Arai K, Lizuka S, Tada Y, Oikawa K, Taniguelui N. (1987). Increase in the glycosylated form of erythrocyte Cu Zn SOD in diabetes and association of non-enzymatic glycosylation with enzyme activity. *Biochim Biophys Acta*; 924:292-296.
- Arca M, Pigna G, Favoccia C. (2012). Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis. *Curr Vasc Pharmacol*; 10(6):684- 686.
- Aronson D, Sheikh-Ahmad M, Avizohar O, Kerner A, Sella R, Bartha P, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ. (2004). C-reactive protein is inversely related to physical fitness in middle-aged subjects. *Atherosclerosis*; 176(1):173-179.
- Arora M, Mahat RK, Kumar S, Tyagi S, Batra J. (2016). Oxidative stress and its relation to glycemic control in patients of type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci Public Health*; 5(6):1173-1177.
- Asgard R, Rytter E, Basu S, Abramsson-Zetterberg L, Moller L, Vessby B. (2007). High intake of fruit and vegetables is related to low oxidative stress and inflammation in a group of patients with type2 diabetes. *Scand J Food Nutr*. 51(4):149-158.
- Asif. (2014).Type-2 diabetesThe prevention and control the type-2 diabetes by changing lifestyle and dietary pattern. *J Educ Health Promot*; 3:1-8.
- Askari F, Rabiei S, Rastmanesh R. (2013). The Effects of Nutrition Education and Diet Therapy on Glycemic and Lipidemic Control in Iranian Patients with Type 2 Diabetes. *Obes Weight Loss Ther*; 3(5):1-6.
- Atayoğlu AT, Soylu M, Silici S, İnanç N. (2016). Glycemic index values of monofloral Turkish honeys and the effect of their consumption on glucose metabolism. *Turk J Med Sci*; 46(2):483-488.
- Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. (2008). International tables of glycemic index and glycemic load values. *Diabetes Care*; 31(12):2281-2283.
- Attia HRM, Kamel SA, Ibrahim MH, Farouk HA, Rahman AHA, Sayed GH, Musa NI. (2017). Open-array analysis of genetic variants in Egyptian patients with type 2 diabetes and obesity. *EJMH*; 18(4): 341-348.
- Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. (2013). Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*; 98(4):1066–1083.
- Aune D, Ursin G, Veierod MB. (2009). Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*; 52(11): 2277–2287.
- Austin MA, Edwards KL. (1996). Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol*; 7(3):167-171.
- Avignon A, Hokayem M, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: (2012). Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition*; 28(7-8):715-721.



- Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. (2006). Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta*; 368(1–2):1–19.
- Azab N, Abdel-Aziz T, Ahmed A, El-deen IM. (2016). Correlation of serum resistin level with insulinresistance and severity of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Saudi Chem Soc*; 20 (3):272–277.
- Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, Esmailzadeh A, Willett WC. (2011a). Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*; 34(1):55-57.
- Azadbakht L, Rouhani MH, Surkan PJ. (2011b). Omega-3 fatty acids, insulin resistance and type 2 diabetes. *J Res Med Sci*; 16(10):1259-1260.
- Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, Willett WC. (2011). The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr*; 141(6):1083-1088.
- Bach-Faig A, Berry E.M, Lairon, D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino, M, Belahsen, R, Miranda G, Serra-Majem L. (2011). Mediterranean diet foundation expert group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*; 14(12A): 2274-2784.
- Baker MK, Simpson K, Lloyd B, Bauman AE, Singh MA. (2011). Behavioral strategies in diabetes prevention programs: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*; 91(1):1-12.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. (2010). Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med*; 170(20):1794–1803.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Letizia C, Jimenez A, Fallucca F et Pugliese G. (2010). Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 20(8):608-617.
- Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Bazuro A, Pugliese L, Maccora C, Iacobini C, Conti FG, Nicolucci A, Pugliese G; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. (2012). Effect of high- versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PLoS One*; 7(11):e49297.
- Ballinger SW. (2005). Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*; 38(10):1278-1295.
- Bandeira SM, Guedes GS, Fonseca LJS, Pires AS, Gelain DP, Moreira JC, Rabelo LA, Vasconcelos SM, Goulart MO. (2012). Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: Increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxid Med Cell Longev*; 1-13.
- Bansal S, Chawla D, Siddarth M, Banerjee BD, Madhu SV, Tripathi AK. (2013). A study on serum advanced glycation end products and its association with oxidative stress and paraoxonase activity in type 2 diabetic patients with vascular complications. *Clin Biochemistry*; 46(1-2):109-114.

- Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. (2008). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*; 31(1):61-78.
- Baraka-Vidot J, Guerin-Dubourg A, Dubois F, Payet B, Bourdon E, Rondeau P. (2013). New insights into deleterious impacts of *in vivo* glycation on albumin antioxidant activities. *Biochim Biophys Acta*; 1830(6):3532-3541.
- Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. (2008). Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risks: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*; 87(3):627-637.
- Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, Seidl K, Green AA, Talpers S. (2006). A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 29(8): 1777-1783.
- Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA, Turner-McGrievy G, Gloede L, Green A, Ferdowsian H. (2009). A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr*; 89(5):1588-1596.
- Barreira E, Novo A, Vaz JA, Pereira AMG. (2017). Dietary program and physical activity impact on biochemical markers in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Aten Primaria*; S0212-6567(17)30152-X.
- Bassuk SS, Manson JE. (2005). Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*; 99(3): 1193-1204.
- Basu A, Devaraj S, Jialal I. (2006). Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 26(5):995-1001.
- Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ, Hu FB. (2008). Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care*; 31(7):1311-1317.
- Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. (2011) Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 21(2):94-103.
- Beauvieux MC, Gin H, Peuchant E. (2003). Le stress oxydant et les marqueurs biologiques. *Cah Nutr Diet*; 37(1):45-51.
- Belanger M, Gray-Donald K, O'Loughlin J, Paradis G, Hanley J. (2009). Influence of weather conditions and season on physical activity in adolescents. *Ann Epidemiol*; 19 (3):180-186.
- Bell S, Goldman VM, Bistrian BR, Arnold AH, Ostroff G, Forse RA. (1999). Effect of  $\beta$ -glucan from oats and yeast on serum lipids. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 39(2):189-202.
- Belmokhtar F, Belmokhtar R, Dali-Sahi M, Charef M. (2011). Risk factors associated with type 2 diabetes mellitus in west region of Algeria, Maghnia. *J Diabetes Metab*; 2(7):1-6.
- Ben Slama F, Jebali N, Chemli R, Ben Rayana C, Achour A, Najjar MF, Achour N, Belhadj O. (2011). Dietary fiber in the diets of urban Tunisian women: Association of fiber intake with BMI, waist circumference and blood chemistry: Preliminary study. *Clin Res Hepato Gastroenterol*; 35(11):750-754.

- Benaicheta N, Labbaci FL, Bouchenak M, Boukortt FO. (2016). Effect of sardine proteins on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and lecithin: cholesterol acyltransferase activity, in high-fat diet-induced type 2 diabetic rats. *Br J Nutr*; 115(1):6-13.
- Berneis KK, Krauss RM. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*; 43(9):1363–1679.
- Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, Pan A, Hruby A, Manson JE, Willett WC, Hu FB. (2014). Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*; 100(1):218-232.
- Bhutia Y, Ghosh A, Sherpa ML, Pal R, Mohanta PK. (2011). Serum malondialdehyde level: Surrogate stress marker in the Sikkimese diabetics. *J Nat Sci Biol Med*; 2 (1):107-112.
- Bisbal C, Lambert K, Avignon A. (2010). Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 13(4): 439-446.
- Blum J, Fridovich I. (1985). Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. *Arch Biochem Biophys*; 240(2):500-508.
- Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Müller MJ, Oberritter H, Schulze M, Stehle P, Watzl B. (2012). Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr*; 51(6):637–663.
- Bonakdaran S, Hami M, Shakeri MT. (2011). Hyperuricemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Iran J Kidney Dis*; 5(1): 21-24
- Borggreve SE, de Vries R, Dullaart RP. (2003). Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest*; 33(12):1051–1069.
- Bouguerra R, Alberti H, Salem LB, Rayana CB, Atti JE, Gaigi S, Slama CB, Zouari B, Alberti K. (2007). The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur J Clin Nutr*; 61(2):160- 165.
- Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*; 286(10):1218-1227.
- Bourdon E, Loreau N, Blache D. (1999). Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *Faseb J*; 13(2):233-244.
- Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson RL, Hill JO, Hubbard V, Kriska A, Stamm E, Pi-Sunyer FX; Diabetes Prevention Program Research Group. (2008). Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr*; 87(5):1212-1218.
- Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, D'Alessio DA. (2009). One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 32(2):215–220.
- Briggs ON, Brown H, Elechi-amadi K, Ezeiruaku F, Nduka N, (2016). Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Levels in Patients with Long Standing Type2 Diabetes in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *IJSR*; 5(3): 1282-1288.
- Brinkmann C, Chung N, Schmidt U, Kreutz T, Lenzen E, Schiffer T, Geisler S, Graf C, Montiel-Garcia G, Renner R, Bloch W, Brixius K. (2012). Training alters the skeletal muscle

antioxidative capacity in non-insulin-dependent type 2 diabetic men. *Scand J Med Sci Sports*; 22(4):462–470.

Brinkworth GD, Noakes M, Keogh JB, Luscombe ND, Wittert GA, Clifton PM. (2004). Long-term effects of a high-protein, low carbohydrate diet on weight control and cardiovascular risk markers in obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 28(5):661-670.

Brinkworth GD, Noakes M, Parker B, Foster P, Clifton PM. (2004). Long term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomized trial. *Diabetologia*; 47(10):1677-1686.

Broadhurst CL, Domenico P. (2006). Clinical studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus - a review. *Diabetes Technol Ther*; 8(6):677-687.

Brownlee M. (2005). Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*; 54 (6):1615-1625.

Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, Hayden MR. (2008). Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest*; 118(2):403-408.

Buckland G, Gonzalez CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, Basterretxea M, Chirlaque MD, Cirera L, Dorronsoro M, Egües N, Huerta JM, Larrañaga N, Marin P, Martínez C, Molina E, Navarro C, Quirós JR, Rodriguez L, Sanchez MJ, Tormo MJ, Moreno-Iribas C. (2009). Adherence to the Mediterranean diet risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Am J Epidemiol*; 170(12):1518-1529.

Burstein M, Fine A, Atgere V, Wirbel E, Girard-Globa A. (1989). Rapid method of the isolation of two purified subfraction of high density lipoproteins by differential dextran sulphate and magnesium chloride precipitation. *Biochem*; 71(6):741-746.

Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. (1970). Rapid method for isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanion. *J Lipid Res*; 11(6):583-595.

Buyken AE, Mitchell P, Ceriello A, Brand-Miller J. (2010). Optimal dietary approaches for prevention of type 2 diabetes: a life course perspective. *Diabetologia*; 53(3):406-418.

Byrd-Williams CE, Strother ML, Kelly LA, Huang TTK. (2009). Dietary fiber and associations with adiposity and fasting insulin among college students with plausible dietary reports. *Nutrition*; 25(9): 896-904.

Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. (2005). Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*; 46(6):1112-1113.

Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, Esposito K, Jönsson LS, Kolb H, Lansink M, Marcos A, Margioris A, Matusheski N, Nordmann H, O'Brien J, Pugliese G, Rizkalla S, Schalkwijk C, Tuomilehto J, Wärnberg J, Watzl B, Winklhofer-Roob BM. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*; 106(3):1-78.

Calixto OJ, Anaya JM. (2014). Socioeconomic status. The relationship with health and autoimmune diseases. *Autoimmunity Rev*; 13: 641-654.

Calle MC, Fernandez.ML. (2012). Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 38(3): 183-191.



- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association. (2003). Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*; 27(2):1-149.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association. (2008). Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*; 32(1):1-201.
- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. (2004) Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*; 109(23-1): 2-7.
- Caron S, Verrijken A, Mertens I, Samanez CH, Mautino G, Haas JT, Duran-Sandoval D, Prawitt J, Francque S, Vallez E, Muhr-Tailleux A, Berard I, Kuipers F, Kuivenhoven JA, Biddinger SB, Taskinen MR, Van Gaal L, Staels B. (2011). Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 31(3):513-519.
- Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. (2010). Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 341:c 4229.
- Casas R, Urpi-Sardà M, Sacanella E, Arranz S, Corella D, Castañer O, Lamuela-Raventós RM, Salas-Salvadó J, Lapetra J, Portillo M P, Estruch R. (2017). Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. *Mediators of Inflammation*; 1:1-12.
- Casas-Agustench P, Bulló M, Salas-Salvadó J. (2010). Nuts, inflammation and insulin resistance. *Asia Pac J Clin Nutr*; 19 (1):124-130.
- Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. (2014). The Mediterranean Diet and Nutritional Adequacy: *Nutrients*; 6(1):231-248.
- Cefalu WT, Hu FB. (2004). Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care*; 27(11):2741-2751.
- Ceriello A, Motz E. (2004). Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 24(5):816-823.
- Ceriello A, Testa R. (2009). Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 32(2):232-236.
- Cernea S, Hâncu N, Raz I. (2003). Diet and coronary heart disease in diabetes. *Acta Diabetol*; 40(1):389-400.
- Comité Française d'Education pour la santé (CFES). (2000). Aliments, alimentation et santé. Questions/Réponses. 2ème édition *Tec & Doc*; 7-8.
- Chan DC, Hoang A, Barrett PH, Wong AT, Nestel PJ, Sviridov D, Gerald F. Watts GF. (2012). Apolipoprotein B-100 and apoA-II kinetics as determinants of cellular cholesterol efflux. *J Clin Endocrinol Metab*; 97(9):1658-1666.
- Chatterjee R, Colangelo LA, Yeh HC, Anderson CA, Daviglius ML, Liu K, Brancati FL. (2012). Potassium intake and risk of incident type 2 diabetes mellitus: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetologia*; 55(5):1295-1303.
- Chen C, Lacko AG. (1986). Determination of endogenous cholesterol esterification by LCAT in plasma. *Method Enzymol*; 129:781-782.

- Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza, JA, Cannon RO, Wang Y, Katz A, Levine M, Quon MJ. (2006). High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 290:137-145.
- Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. (2014). Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med*; 12:215.
- Chen SC, Ueng KC, Lee SH, Sun KT, Lee MC. (2010). Effect of t'ai chi exercise on biochemical profiles and oxidative stress indicators in obese patients with type 2 diabetes. *J Altern Complement Med*; 16(11):1153-1159.
- Chen X, Andresen B T, Hill M, Zhang J, Booth F, Zhang Cui. (2008). Role of Reactive Oxygen Species in Tumor Necrosis Factor-alpha Induced Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev*; 4(4): 245-255.
- Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y. (2009). TNF- $\alpha$ , a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem Funct*; 27 (7): 407–416.
- Cheng CH, Ho CC, Yang CF, Huang YC, Lai CH, Liaw YP. (2010). Waist-to-hip ratio is a better anthropometric index than body mass index for predicting the risk of type 2 diabetes in Taiwanese population. *Nutr Res*; 30(9):585-593.
- Chentli F, Azzou S, Meskine D, El Gradechi AL. (2014). Gender discrimination for women with diabetes mellitus in Algeria. *Indian J Endocrinol Metab*; 18(6): 804-810.
- Chertow B. (2004). Advances in diabetes for the millennium: Vitamins and oxidant stress in diabetes and its complications. *Med Gen Med*; 6(3): 4.
- Chien SC, Chen CY, Lin CF, Yeh HI. (2017). Critical appraisal of the role of serum albumin in cardiovascular disease. *Biomarker Res*; 5:31.
- Chiu THT, Pan WH, Lin MN, Lin CL. (2018). Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study. *Nutr Diabetes*; 8(1):12.
- Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. (2005). Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med*; 165 (9):997-1003.
- Chu A, Foster M, Samman S. (2016). Zinc Status and Risk of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus - A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*; 8(11):1-19.
- Clifton PM, Condo D, Keogh JB. (2014). Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets -- a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 24(3):224-235.
- CNERNA-CNRS. (2001). Les apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris: **Tec et Doc Lavoisier**; 168-170.
- Cohen AE, Johnston CS. (2011). Almond ingestion at meal time reduces postprandial glycemia and chronic ingestion reduces hemoglobin A1C in individuals with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*; 60(9):1312-1317.
- Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; The DETECT-2 Collaboration Writing Group. (2011). Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy. *Diabetes Care*; 34 (1):145-150.

- Colas R. (2010). Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines. N° 2010-ISAL-0118.p32.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*; 33(12): 2692-2696.
- Colberg SR. (2017). Key Points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. (Lausanne). *Front Endocrinol*; 8(33):1-7.
- Comerford KB, Pasin G. (2016). Emerging Evidence for the Importance of Dietary Protein Source on Glucoregulatory Markers and Type 2 Diabetes: Different Effects of Dairy, Meat, Fish, Egg, and Plant Protein Foods. *Nutrients*; 8(8):1-18.
- Cortas N, Wakid N. (1990). Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*; 36(8-1):1440-1443.
- Costacou T, Ma B, King IB, Mayer-Davis EJ. (2008). Plasma and dietary vitamin E in relation to insulin secretion and sensitivity. *Diabetes Obes Metab*; 10(3):223-228.
- Costanian C, Bennett K, Hwalla N, Assaad S, Sibai AM. (2014). Prevalence, correlates and management of type 2 diabetes mellitus in Lebanon: findings from a national population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*; 105(3):408-415.
- Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Wang DD, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. (2012). Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care*; 35(7):1611-1620.
- Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. (2017). Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*; 14(1):1-17.
- Cummings JH, Macfarlane GT. (1997). Colonic microflora: nutrition and health. *Nutrition*; 13(5):476-478.
- Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fitó M, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Basora J, Basterra-Gortari FJ, Zanon-Moreno V, Muñoz MÁ, Salas-Salvadó J; PREDIMED Study Investigators. (2015). Mediterranean diet, retinopathy, nephropathy, and microvascular diabetes complications: a post hoc analysis of a randomized trial. *Diabetes Care*; 38(11):2134-141.
- Dalle-Donne I, Rosse I, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress, *Clin Chim Acta*; 329 (1-2): 23-38.
- Darani Zad N, Mohd Yusof R, Esmaili H, Jamaluddin R, Mohseni F. (2015) Association of dietary pattern with biochemical blood profiles and bodyweight among adults with Type 2 diabetes mellitus in Tehran. *J Diabetes Metabo Disord*; 14(1): 1-7.
- Darmon N, Drewnowski A. (2008). Does social class predict diet inequality? *Clin Nutr*; 87(5):1107-1117.
- Dasgupta K, Chan C, Da Costa D, Pilote L, De Civita M, Ross N, Strachan I, Sigal R, Joseph L. (2007). Walking behaviour and glycemic control in type 2 diabetes: seasonal and gender differences study design and methods. *Cardiovasc Diabetol*; 6:1-11.

- Dayaa R, Bayat Z, Raalc FJ. (2017). Prevalence and pattern of dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus patients at a tertiary care hospital. *JEMDSA*; 22(3):31-35.
- De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*; 95(1):1-46
- De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt E. (2007). n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients. *Diabetes Care*; 30(4):1012-1026.
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. (2003). Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 88(11):5452-5455.
- Delarue J, Guriec N. (2011). Acides gras, insulino-résistance, syndrome métabolique et diabète de type 2. *Med Maladies Metabol*; 5(3) : 253-256.
- Dembinska-Kiec A, Mykkänen O, Kiec-Wilk B, Mykkänen H. (2008). Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br J Nutr*; 99(1):109-117.
- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*; 88(11):1254-1264.
- Diaf M, Khaled BM, Sellam F. (2015). Impact of corpulence parameters and haemoglobin A1c on metabolic control in type 2 diabetic patients: comparison of apolipoprotein B/A-I ratio with fasting and postprandial conventional lipid ratios. *Libyan J Med*; 10:1-10.
- Djordjević GM, Djurić SS, Djordjević VB, Apostolski S, Živković M. (2011). The role of oxidative stress in pathogenesis of diabetic neuropathy: erythrocyte superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase level in relation to peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy patients. *InTech*; 8:153-172.
- Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM. (2009). Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*; 32(2):295-300.
- Dory L, Sloop CH, Boquet LM, Hamilton RL, Roheim PS. (1983). Lecithin: cholesterol acyltransferase-mediated modification of discoidal peripheral lymph high density lipoproteins: possible mechanism of formation of cholesterol-induced high density lipoproteins (HDLc) in cholesterol-fed dogs. *Proc Natl Acad Sci USA*; 80(11): 3489-3493.
- Dos Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. (2008). Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol*; 90(4):276-283.
- Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, Barter P, Kingwell BA. (2012). The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol*; 8(4): 237–245.
- Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. (2006). Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 26(6):1357-1363.
- Duval K, Strychar I, Cyr M-J, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Doucet E. (2008). Physical activity is a confounding factor of the relation between eating frequency and body composition. *Am J Clin Nutr*; 88(5):1200-1205.
- Ekmekci H, Ekmekci OB. (2006). The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*; 12(2):163-168.
- Al Hammadi E. (2017). Effects of Dietary Fiber Intake on Body Weight and Waist Circumference. *AJNE*; 1(2): 77-84.



- Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. (2010). A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab*; 12(3):204-209.
- Elinasri HA, Ahmed AM. (2008). Patterns of lipid changes among type 2 diabetes patients in Sudan. *Eastern Mediter Health J*; 14(2): 314-324.
- El-Kabbani O, Ruiz F, Darmanin C, Chung RP. (2004). Aldose reductase structures: implications for mechanism and inhibition. *Cell Mol Life Sci*; 61(7-8):750-762.
- Elwood PC, Givens DI, Beswick AD, Fehily AM, Pickering JE, Gallacher J. (2008). The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. *J Am Coll Nutr*; 27(6):723-734.
- Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Zekavat SM, Hsiao J, Kathiresan S. (2017). Genetic Association of Waist-to-Hip Ratio With Cardiometabolic Traits, Type 2 Diabetes, and Coronary Heart Disease. *JAMA*; 317(6):626-634.
- Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Kocak M, Topbas M. (2008). Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. *Endocrine*; 34(1-3):36-51.
- Esfahani A, Wong JM, Mirrahimi A, Villa CR, Kendall CW. (2011). The application of the glycemic index and glycemic load in weight loss: A review of the clinical evidence. *IUBMB Life*; 63(1):7-13.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. (2004). Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*; 292(12):1440-1446.
- Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, Giugliano D. (2009). Effects of a Mediterranean-style diet on the need for, antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 151(5):306-314.
- Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. (2010). Prevention of type 2 diabetes by dietary patterns: a systematic review of prospective studies and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*; 8(6):471-476.
- Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. (2010). Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*; 89(2):97-102.
- Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. (2014). The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*; 37(7):1824-1830.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. (2006). Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 145(1):1-11.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study

- Investigators. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*; 368(14):1279-1290.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*; 52(1):1-8.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr; American Diabetes Association.(2013). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*; 36(11):3821-3842.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. (2014). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*; 37(1): 120-143.
- Eymand S, Genot C. (2003). A modified xylenol orange method to evaluate formation of lipid hydroperoxydes during storage and processing of small pelagic fish. *Eur J Lipid Sci Technol*; 105(9): 497-501.
- Song F, JIA W, Yao Y, Y Hu Y, Lei L, Lin J, Sun X, Liu L. (2007). Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Sci* ; 112(12):599-606.
- Song S, Lee J, Paik H, Park M, Song Y. (2012). Dietary patterns based on carbohydrate nutrition are associated with the risk for diabetes and dyslipidemia. *Nutr Res Pract*; 6(4): 349-356.
- Farbstein D, Levy AP. (2012). HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; 10(3):353-361.
- Favari E, Chroni A, Tietge UJ, Zanutti I, Escolà-Gil JC, Bernini F. (2015). Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Handb Exp Pharmacol*; 224:181-206.
- Favier A. (2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*; 5: 108-115.
- Fernemark H, Jaredsson C, Bunjaku B, Rosenqvist U, Nystrom FH, Guldbrand H. (2013). A randomized cross-over trial of the postprandial effects of three different diets in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*; 8(11):e79324.
- Ferrer-García JC, Sánchez López P, Pablos-Abella C, AlbalatGalera R, ElviraMacagno L, Sánchez-Juan C, Pablos-Monzó A. (2011). Benefits of a home-based physical exercise program in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*; 58(8):387-394.
- Firdous S, Khan MZ. (2007). Comparison of patterns of lipid profile in type-2 diabetics and non-diabetics. *Ann King Edward Med Coll Mar*; 1(3):84-87.
- Fisher L, Chesla CA, Skaff MM Gilliss C, Mullan JT, Bartz RJ, Kanter RA, Lutz CP. (2000). The family and disease management in Hispanic and European-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 23(3): 267-272.
- Ford ES, Herman WH. (1995). Leisure time physical activity patterns in the US diabetic population: findings from the 1990 national health interview survey—health promotion and disease prevention supplement. *Diabetes Care*; 18(1):27-33.
- Ford ES. (2002). Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*; 13(5):561–568.

- Foster M, Samman S. (2010). Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*; 13(10):1549-1573.
- Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP. (2007). Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*; 107(10):1755-1767.
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, Wedel N, Gradwell E. (2010). The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*; 110(12):1852-1889.
- Franz MJ. (2012). Nutrition therapy for diabetes: effectiveness, carbohydrates and alcohol. *Expert Rev Endocrinol Metab*; 7(6):1-11.
- Fruchart J-C, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. (2008). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Diab Vasc Dis Res*; 5(4):319-335.
- Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB. (2004). Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med*; 164(20):2235-2240.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 348(5): 383-393.
- Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Diaz EO. (2008). Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr*; 100(3):471-479.
- Galobardes B, Morabia A, Bernstein MS. (2001). Diet and socioeconomic position: Does the use of different indicators matter? *Int J Epidemiol*; 30(2):334-340.
- Gannon M, Nuttall F, Saeed A, Jordan K, Hoover H. (2003). An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*; 78(4):734-741.
- Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT, Christensen JM. (2000). Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin A(1c), IgA, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin Chem*; 46(4):551-559.
- Garvey WT, Arathuzik G. (2016). Lifestyle Therapy for Diabetes Mellitus. *Lifestyle Medicine*; 22: 221-243.
- Gharibeha MY, Al Tawallbeha GM, Abboudb MM, Radaidehc A, Alhaderd AA, Khabour OF. (2010). Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*; 36(6-1):443-449.
- Ghosh A, Sherpa ML, Bhutia Y, Pal R, Dahal S. (2011). Serum nitric oxide status in patients with type 2 diabetes mellitus in Sikkim. *Int J Appl Basic Med Res*; 1(1): 31-35.
- Giacco F, Brownlee M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications, *Circ Res*; 107(9): 1058-1070.
- Gijssbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. (2016). Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*; 103(4):1111-1124.

- Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, Papazafiropoulou A, Apostolou O, Pappas S. (2009). Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*; 3(2):111-114.
- Gillery P. (2006). Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Ann Biol Clin*; 64 (4):309-314.
- Gin H. (2004). Nutrition et diabète: diététique pratique. *Encycl Pratique Méd*; 1-3.
- Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW, Guild M. (1994). Soluble fiber and serum lipids. A literature review. *J Am Diet Assoc*; 94(4):425-436.
- Golbidi S, Badran M, Laher I. (2012). Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. *Exp Diabetes Res*; 941868.
- Golozar A, Khalili D, Etemadi A, Poustchi H, Fazeltabar A, Hosseini F, Kamangar F, Khoshnia M, Islami F, Hadaegh F, Brennan P, Boffetta P, Abnet CC, Dawsey SM, Azizi F, Malekzadeh R, Danaei G. (2017). White rice intake and incidence of type-2 diabetes: analysis of two prospective cohort studies from Iran. *BMC Public Health*; 17(1):133.
- Goldberg IJ. (2001). Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endo Metab*; 8(3):965-971.
- Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. (2005). Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol*; 100(1):93-99.
- Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. (2010). HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. *Arch Med Res*; 41(4):302-308.
- Gonzalez-Munoz E, Lopez-Iglesias C, Calvo M, Palacin M, Zorzano A, Camps M. (2009). Caveolin-1 loss of function accelerates glucose transporter 4 and insulin receptor degradation in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*; 15(8):3493-3502.
- Goodarzi MT, Varmaziar L, Navidi AA, Parivar K. (2008). Study of oxidative stress in type 2 diabetes patients and its relationship with glycated hemoglobin. *Saudi Med J*; 29(4):503-506.
- Green A, Basile R, Rumberger JM. (2006). Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes, *Metabolism*; 55(8):1042-1045.
- Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, Slaughter S, Cooper JA, Miller GJ, Griffin BA. (2006). Effects of altering the ratio of dietary n26 to n23 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr*; 84(6):1290-1298.
- Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A. (2009). Exercice physique et diabète non insulino-dépendant. Guide pratique du diabète. Paris: *Masson*; 4th edition : 312p.
- Gropper SS, Smith JL. (2013). Advanced Nutrition and Human Metabolism, 6<sup>th</sup> ed; Wadsworth: Belmont, CA, USA: 481.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. (2014). Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Pract*; 103(2):137-149.

Guerin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ. (2001). Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 21(2): 282-288.

Guide alimentaire canadien. Publication H39e166/1990E. (2007). Ottawa, ON: Direction générale des produits de santé et des aliments, Bureau de la politique et de la promotion de la nutrition. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments.htm>

Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Int*; 24 (11):730–737.

Gunton JE, Cheung NW, Hitchman R, Hams G, O’Sullivan C, Foster Powell K, McElduff A. (2005). Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity or lipid profile: a randomized, placebo controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*; 28(3):712-713.

Gupta R, Kaul V, Agrawal A, Guptha S, Gupta VP. (2010). Cardiovascular risk according to educational status in India. *Prev Med*; 51(5):408-411.

Gupta R, Deedwania PC, Sharma K, Gupta A, Guptha S, Achari V, Asirvatham AJ, Bhansali A, Gupta B, Gupta S, Jali MV, Mahanta TG, Maheshwari A, Saboo B, Singh J, Gupta R. (2012). Association of educational, occupational and socioeconomic status with cardiovascular risk factors in Asian Indians: A cross-sectional study. *PLoS One*; 7(8): e44098.

Haghighatdoost F, Zaribaf F, Azadbakht L, Esmailzadeh A. (2012). Association between major dietary patterns and risk factors for cardiovascular disease among women. *Iranian J Nutr Sci Food Tech*; 7(3):19-30.

Hallfrisch J, Behall KM. (2000). Mechanism of the effects of grains on insulin and glucose responses. *J Am Coll Nutr*; 19(3):320-325.

Halter JB, Musi N, McFarland Horne F, Crandall JP, Goldberg A, Harkless L, Hazzard WR, Huang ES, Kirkman MS, Plutzky J, Schumaker KE, Ziemann S, High KP. (2014). Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes*; 63 (8):2578-2589.

Halton TL, Hu FB. (2004). The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr*; 23(5):373-385.

Halton TL, Liu S, Manson JE, Hu FB. (2008). Low-carbohydrate diet score and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*; 87(2):339-346.

Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Caselli A, Caballero AE, Economides PA, Veves A, Horton ES. (2003). Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*; 26(7):2119-2125.

Hamer M, Chida Y. (2007). Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*; 25(12):2361-2369.

Hansen D, Dendale P, Berger J, van Loon LJC, Meeusen R. (2007). The effects of exercise training on fat-mass loss in obese patients during energy intake restriction. *Sports Med*; 37(1):31-46.



- Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, Forouhi NG. (2008). Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer – Norfolk prospective study. *Arch Intern Med*; 168(14):1493–1499.
- Hasegawa G, Ohta M, Ichida Y, Obayashi H, Shigeta M, Yamasaki M, Fukui M, Yoshikawa T, Nakamura N. (2005). Increased serum resistin levels in patients with type 2 diabetes are not linked with markers of insulin resistance and adiposity. *Acta Diabetol*; 42(2):104-109.
- He K. (2009). Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular diseaseeat fish or take fish oil supplement? *Prog Cardiovasc Dis*; 52 (2):95-114.
- Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. (2004). Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in non obese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(4):1844-1848.
- Helmer C, Bricout H, Gin H, Barberger-Gateau P. (2008). Macronutrient intake and discrepancy with nutritional recommendations in a group of elderly diabetic subjects. *Br J Nutr*; 99(3):632-638.
- Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*; 51(5): 993-999
- Hisalkar PJ, Patne AB, Fawade MM, et Karnik AC. (2012). Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetes patients. *Biol Med*; 4(2):65-72.
- Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné C, Couture P. (2007). Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res*; 48(6):1336-1342.
- Hokayem M, Bisbal C, Lambert K, Avignon A. (2012). Quelle place pour les antioxydants dans la prévention du diabète de type 2 ? *Médecine Maladies Métaboliques*; 6(4):1-5.
- Hotamisligil GS. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*; 444(7121): 860-867.
- Howarth NC, Huang TT, Roberts SB Lin BH, McCrory MA. (2007). Eating patterns and dietary composition in relation to BMI in younger and older adults. *Int J Obes*; 31(4):675-684.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*; 345(11):790-797.
- Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. (2004). Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*; 53(3):693-700.
- Hu FB. (2011). Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*; 34(6): 1249–1257.
- Huang MC, Hsu CC, Wang HS, Shin SJ. (2010). Prospective randomized controlled trial to evaluate effectiveness of registered dietitian-led diabetes management on glycemic and diet control in a primary care setting in Taiwan. *Diabetes Care*; 33(2):233-239.
- Huang XL, Pan JH, Chen D, Chen J, Chen F, Hu TT. (2016). Efficacy of lifestyle interventions in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*; 27:37-47.
- Hughes S, Samman S. (2006). The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *J Am Coll Nutr*; 25(4):285-291.

- Hwang I, Lee J, Huh JY, Park J, Lee HB, Ho YS, Ha H. (2012). Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction. *Diabetes*; 61(3):728-738.
- Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Boyko EJ. (2015). Differential association between HDL subclasses and the development of type 2 diabetes in a prospective study of Japanese Americans. *Diabetes Care*; 38(11):2100-2105.
- Ikekpeazu EJ, Neboh EE, Ejezie FE, Ibegbu MD, Ike I. (2011). Oxidative Stress and Glycaemic Control in Type 2 Diabetic Patients in Enugu, South-East Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*; 1(1):123-124.
- Imam MU, Zhang S, Ma J, Wang H, Wang F. (2017). Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients*; 9(7):pii671.
- Imamura F, Micha R, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, Mozaffarian D. (2016). Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *PLoS Med*; 13(7):e1002087.
- Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. (2007). Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*; 298(7):776-785.
- Institut National de Santé Publique 2009. (2012). Enquête diabète. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, Alger. Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest. *Lebanese Sci J*; 13(2):17-26.
- Institute of Medicine editor (IOM). (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: *National Academies Press*. [www.nap.edu](http://www.nap.edu).
- International Diabetes Federation. (2014). Global guideline for type 2 diabetes. *Diabe Res Clin Prac*; 104(1):1-52.
- International Diabetes Federation. (2015). IDF Diabetes atlas. 7th ed. Brussels (Belgium). <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
- International Expert Committee. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*; 32(7):1327-1334.
- Iqbal S, Naseem I. (2014). Role of Vitamin A in Type 2 Diabetes Mellitus Biology: Effect of Intervention Therapy in a Deficient State. *Nutrition*; 31(7-8):901-907.
- Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. (2001). Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*; 24 (8):1496-1509.
- Jain SK, Palmer M. (1997). The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med*; 22 (4):593-596.
- Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Landau Z, Bar-Dayana Y, Froy O. (2015). Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 38(10):1820-1826.
- Jang Y, Lee JH, Kim OY, Park HY, Lee SY. (2001). Consumption of whole grain and legume powder reduces insulin demand, lipid peroxidation, and plasma homocysteine concentrations in patients with Coronary artery disease: randomized controlled clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 12(12):2065-2071.



- Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappaththy P, Malkanthi RLDK, GR Constantineand GR, Katulanda P. (2012). Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*; 4(1): 1-12.
- Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, Davies MJ. (2015).The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*; 16(11):942-961.
- Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Augustin LSA,Vuksan V, Smith U. (2000). Dietary fibre, lente carbohydrates and the insulin-resistant diseases. *Br J Nutr*; 83(1):157-163.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS, Srichaikul K, Vidgen E, Mitchell S, Parker T, Nishi S, Bashyam B, de Souza R, Ireland C, Josse RG. (2011). Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care*; 34(8):1706 -1711.
- Jenkins DJ, Srichaikul K, Kendall CW, Sievenpiper JL, Abdulnour S, Mirrahimi A, Meneses C, Nishi S, He X, Lee S, So YT, Esfahani A, Mitchell S, Parker TL, Vidgen E, Josse RG, Leiter LA. (2011). The relation of low glycaemic index fruit consumption to glycaemic control and risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. *Diabetologia*; 54(2):271-279.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ, Jordan HS, Kendall KA, Lux LJ, Mentor-Marcel R, Morgan LC, Trisolini MG, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*; 129(25Sup2):102-138.
- Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. (2002). Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy. *Free Radic Res*; 36(12):1331-1336.
- Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. (2004). Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*; 79(1):70-75.
- Jisieike-Onuigbo NN, Unuigbe EI, Oguejiofor CO. (2011). Dyslipidemias in type 2 diabetes mellitus patients in Nnewi South-East Nigeria. *Ann Afri Med*; 10(4):285-289.
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J,Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. (2003). Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*; 41(6):1183-1190.
- Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, Resende ES, Ropelle ER, Carnevalheira JB, Espindola FS, Jorge PT, Geloneze B. (2011). The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*; 60(9):1244-1252.
- Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Demeure O, Christian B. (2008). Docosahexaenoic acid (DHA) and hepatic gene transcription. *Chem Phys Lipids*; 153(1):3-13.
- Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, Oliyarnik O, Kazdova L, Neskudla T, Skoch A, Hajek M, Hill M, Kahle M, Pelikanova T. (2011). Vegetarian diet improves insulin

resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*; 28(5):549-559.

Kahleova, H, Mari, A, Nofrate, V, Matoulek, M, Kazdova, L, Hill, M, Pelikanova T. (2012). Improvement in  $\beta$ -cell function after diet-induced weight loss is associated with decrease in pancreatic polypeptide in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*; 26(5):442-449.

Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliarynyk O, Trnovska J, Skop V, Kazdova L, Dezortova M, Hajek M, Tura A, Hill M, Pelikanova T. (2014). Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*; 57(8):1552-1560.

Kaizu S, Kishimoto H, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai T, Kikuchi Y, Idewaki Y, Hirakawa Y, Nakamura U, Kitazono T. (2014). Impact of leisure-time physical activity on glycemic control and cardiovascular risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka diabetes registry. *PLoS ONE*; 9(6):e98768.

Kang, JH. (2003). Modification and inactivation of human Cu. Zn-superoxide dismutase by methylglyoxal. *Mol Cells*; 15(2):194-199.

Karl JP, Saltzman E. (2012). The role of whole grains in body weight regulation. *Adv Nutr*; 3(5):697-707.

Kassim MN. (2011). Oxidative stress and metabolic control in type 2 diabetes patients. *Iraqi Acad Sci J*; 24:70-78.

Kaulmann A, Bohn T. (2014). Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr Res*; 34(11):907-929.

Kawakami A, Yoshida M. (2009). Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*; 16(1):6-11.

Kesavulu M. Giri M, Kameswara R, Rao B, Apparao C. (2000). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab*; 26(5):387-392.

Kevin A. Craddock, Gearóid ÓLaighin, Francis M. Finucane, Heather L. Gainforth, Leo R. Quinlan, Kathleen A, Martin Ginis. (2017). Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr and Phys Act*; 14(1):1-17.

Khan SR, Ayub N, Nawab S, Shamsi TS. (2008). Triglyceride profile in dyslipidaemia of type 2 diabetes mellitus. *J Coll Phys Surg Pak*; 18(5):270-273.

Khanna D, McMahon M, Furst DE. (2004). Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum*; 50(4):1040-1050.

Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Lm S, Jacobs DRJ, Spiegelman D, Willett W, Rimm E.(2004). Changes in whole grain, bran and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(5):1237-1245.

Khogare DT. (2012). Effect of dietary fiber on blood lipid profile of selected respondent. *Int Food Res J*. 19(1):297-302.

- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. (2005). Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*; 67(5):1739-1742.
- Kinsell LW, Walker G, Michaels GD, Olson FE. (1959). Dietary fats and the diabetic patient. *New Engl J Med*; 261:431-434.
- Kirk JK, Graves DE, Carven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. (2008). Restricted carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Am Diet Assoc*; 108(1):91-100.
- Kirpitch A, Maryniuk M. (2011). The 3 R's of glycemic index: recommendations, research, and the real world. *Clin Diabetes*; 29(4):155-159.
- Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG. (2004). Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*; 27(8): 2067-2073.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med*; 346 (6):393-403.
- Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Lm S, Jacobs DRJ, Spiegelman D, Willett W, Rimm E. (2004). Changes in whole grain, bran and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr*; 80(5):1237-1245.
- Kohen R, Nyska A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*; 30(6):620-650
- Kopp W. (2006). The atherogenic potential of dietary carbohydrate. *Prev Med*; 42(5):336-342.
- Kosola J, Vaara JP, Ahotupa M, Kyrolainen H, Santtila M, Oksala N, Atalay M, Vasankari T: (2013). Elevated concentration of oxidized LDL together with poor cardiorespiratory and abdominal muscle fitness predicts metabolic syndrome in young men. *Metabolism*; 62:992-999.
- Kratzer A, Giral H, Landmesser U. (2014). High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Res*; 103(3):350-361.
- Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. (2000). AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement of healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*; 102(18):2284-2299.
- Krishnamurthy P, Wadhwani A. (2012). Antioxidant enzymes and human health. Antioxidant enzyme In; M.A. El-Missiry (Ed.), World's largest Science, Technology & Medicine. *In Tech*; 3-18.
- Kshitiz KK, Varun SK, Ranjan A, Kesari JR. (2015). Study of serum malondialdehyde and vitamin C status in type 2 diabetes mellitus. *Int J Curr Res Acad Rev*; 3:20-25.

- Kumar S, Trivedi A, Verma N, Panwar A, Kumar P. (2016). Evaluation of the Serum Levels of Nitric Oxide among Diabetic Patients and its Correlation with Lipid Profile as well as Oxidative Stress in North Indian Setting. *J Clin Diagn Res*; 10(5): 44-47.
- Kumawat M, Singh I, Singh N, Singh V, Kharb S. (2012). Lipid peroxidation and lipid profile in type 2 diabetes mellitus. *Webmed Central Biochem*; 3(3):1-9.
- Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, Cohn JS, Steiner G, Barrett PH, Lewis GF. (1999). Triglyceride enrichment of HDL enhances *in vivo* metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest*; 103(8): 1191-1199.
- Lang R, Thane CW, Bolton-Smith C, Jebb SA. (2003). Consumption of whole-grain foods by british adults: Findings from further analysis of two national dietary surveys. *Public health Nutr*; 6(5):479-484.
- Lantz P, House J, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. (1998). Socioeconomic factors, health behaviours, and mortality results from a nationally representative prospective study of US adults. *JAMA*; 279(21):1703-1708.
- Larrieu S, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, Alperovitch A, Tavernier B, Barberger-Gateau P. (2004). Sociodemographic differences in dietary habits in a population-based sample of elderly subjects: The 3c study. *J Nutr Health Aging*; 8(6):497-502.
- Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, Freude S, Bilkovski R, Mauer J, Rappl G, Abken H, Hahn M, Schulz O, Krone W. (2010). Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. *Horm Metab Res*; 42(4):268-273.
- Leeuwenburgh C, Heinecke JW. (2001). Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*; 8(7): 829-838.
- Leinonen K, Liukkonen K, Poutanen K, Uusitupa M, Mykkanen H (1999). Rye bread decreases postprandial insulin response but does not alter glucose response in healthy finnish subjects. *Eur J Clin Nutr*; 53(4): 262-267.
- Leiter LA, Genest J, Harris SB, Lewis G, McPherson R, Steiner G. (2006). Dyslipidemia in adults with diabetes. *Can J Diabetes*; 30(3): 230-240.
- Lepretti M, Martucciello S, Burgos Aceves MA, Putti R, Lionetti L. (2018). Omega-3 Fatty Acids and Insulin Resistance: Focus on the Regulation of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress. *Nutrients*; 10(3):1-20
- Leverve X. (2006). Stress oxydant et régulation de la glycémie : implications pour le syndrome métabolique. *Obésité*; 1(1):11-15.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*; 186:464-478.
- Levy Y, Zaltsberg H, Ben-Amotz A, Kanter Y, Aviram M. (2000). Dietary supplementation of a natural isomer Mixture of beta-carotene inhibits oxidation of LDL derived from patients with diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab*; 44(2):54-60.
- Li M, Fan Y, Zhang X, Hou W, Tang Z. (2014). Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*; 4(11):1-9.
- Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, Tuomilehto J. (2006). High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*; 49(5):912-920.

- Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. (2000). A prospective study of whole-grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *Am J Public Health*; 90 (9):1409–1415.
- Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, Manson JE. (2006). A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*; 29(7):1579-1584.
- Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. (2000). A prospective study of whole-grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *Am J Public Health*; 90 (9):1409–1415.
- Lodovicia M, Giovannellia L, Pitozzia V, Bigaglia E, Bardinib G, Rotellab CM. (2008). Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Mutat Res*; 638(1-2):98-102.
- Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Groop L, Martinell M, Tuomi T, Wolk A, Carlsson S. (2016). Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*; 175(6):605-614.
- Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. (2013). Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*; 13(3): 435-444.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR. (2010). Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*; 170(17): 1566-1575.
- Look ARG, Wing RR. (2010). Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*; 170(17):1566-1575.
- López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, Escrich E, Ordovás JM, Soriguer F, Abiá R, de la Lastra CA, Battino M, Corella D, Chamorro-Quirós J, Delgado-Lista J, Giugliano D, Esposito K, Estruch R, Fernandez-Real JM, Gaforio JJ, La Vecchia C, Lairon D, López-Segura F, Mata P, Menéndez JA, Muriana FJ, Osada J, Panagiotakos DB, Paniagua JA, Pérez-Martínez P, Perona J, Peinado MA, Pineda-Priego M, Poulsen HE, Quiles JL, Ramírez-Tortosa MC, Ruano J, Serra-Majem L, Solá R, Solanas M, Solfrizzi V, de la Torre-Fornell R, Trichopoulou A, Uceda M, Villalba-Montoro JM, Villar-Ortiz JR, Visioli F, Yiannakouris N. (2010). Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 20(4):284-294.
- Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, Rewers MJ, Wagenknecht LE, Karter AJ, Haffner SM. (2013). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. *J Clin Endocrinol Metab*; 98(4):1622-1630.
- Lowry OH, Rosebrough NA, Farr AL, Rendall RJ. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*; 193(1): 256-275.
- Lu M, Gursky O. (2013). Aggregation and fusion of low-density lipoproteins *in vivo* and *in vitro*. *Biomol Concepts*; 4(5):501-518.
- Luscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. (2014). High density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res*; 114(1):171-182.



- Lysy Z, Booth GL, Shah BR, Austin PC, Luo J, Lipscombe LL. (2013). The impact of income on the incidence of diabetes: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*; 99(3):372–379.
- Calle MC, Fernandez ML. (2012). Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*; 38(3):183-191.
- Ma Y, Olendzki BC, Hafner AR, Chiriboga DE, Culver AL, Andersen VA, Merriam PA, Pagoto SL. (2006). Low-carbohydrate and high-fat intake among adult patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Nutrition*; 22(11-12): 1129-1136.
- Ma ZA. (2012). The role of peroxidation of mitochondrial membrane phospholipids in pancreatic  $\beta$ -cell failure. *Curr Diabetes Rev*; 8(1):69-75.
- Mac Lean PS, Zheng D, Dohm GL. (2000). Muscle glucose transporter (GLUT4) gene expression during exercise. *Exerc Sport Sci Rev*; 28:148-152.
- Madero M, Arriaga JC, Jalal D, Rivard C, McFann K, Pérez-Méndez O, Vázquez A, Ruiz A, Lanaspá MA, Jimenez CR, Johnson RJ, Lozada LG. (2011). The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet *versus* a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: A randomized controlled trial. *Metabolism*; 60:1551-1559.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC, Hu FB. (2010). Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*; 33(11):2477-2483.
- Mann JJ, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. (2004). Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association.. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 14(6):373-394.
- Marcy TR, Britton ML, Harrison D. (2011). Identification of barriers to appropriate dietary behavior in low-income patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*; 2(1):9-19.
- Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. (2008). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*; 336(7656):1348-1351.
- Masseboeuf N, Bertoglio J. (2014). Diabète de type 2 de l'adulte Nutrition - Alimentation - Comportement alimentaire - Éducation thérapeutique - Évaluation des pratiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*; 8(1Sup2): 1-75.
- Matsuzawa A, Ichijo H. (2008). Redox control of cell fate byMAP kinase: physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*; 1780(11):1325-1336.
- Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, Pihoker C, Rodriguez BL, Thomas J, Williams D; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. (2006). Dietary intake among youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Am Diet Assoc*; 106(5):689-697.
- Mazaherioun M, Djalali M, Koohdani F, Javanbakht MH, Zarei M, Beigy M, Ansari S, Rezvan N, Saedisomeolia A. (2016). Beneficial Effects of n-3 Fatty Acids on Cardiometabolic and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Trial. *Med Princ Pract*; 26(6):535-541.

- McEwan B, Morel-Kopp M-C, Tofler G, Ward C. (2010). Effect of omega-3 fish oil on cardiovascular risk in diabetes. *Diabetes Educ*; 36(4):565-584.
- McGill M, Blonde L, Chan JCN, Khunti K, Lavalley FJ, Bailey CJ. (2017). On behalf of The Global Partnership for Effective Diabetes Management The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: Challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Trans Endocrinol*; 7:21-27.
- Mehta JL, Rasouli N, Sinha AK, Molavi B. (2006). Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol*; 38(5-6):794-803.
- Meltzer M, Leiter LA, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, Yale JF, Zinman B, Lillie D. (1998). Steering, and Expert Committees. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ*; 159 (8):1-29.
- Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fito M, Escoda R, Serrano-Martínez M, Salas-Salvadó J, Benages N, Casas R, Lamuela-Raventós RM, Masanes F, Ros E, Estruch R. (2009). Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular anti inflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr*; 89(1):248-256.
- Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. (2017). Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*; 131:124-131.
- Mishra S, Mishra BB. (2017). Study of Lipid Peroxidation, Nitric Oxide End Product, and Trace Element Status in Type 2 Diabetes Mellitus with and without Complications. *Int J Appl Basic Med Res*; 7(2):88-93.
- Miyashita Y, Koide N, Ohtsuka M, Ozaki H, Itoh Y, Oyama T, Uetake T, Ariga K, Shirai K. (2004). Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin Pract*; 65(3): 235-241.
- Mohan V, Radhika G, Sathya RM, Tamil SR, Ganesan A, Sudha V. (2009). Dietary carbohydrates, glycaemic load, food groups and newly detected type 2 diabetes among urban Asian Indian population in Chennai, India (Chennai Urban Rural Epidemiology Study 59). *Br J Nutr*; 102(10):1498-1506.
- Monnier L, Colette C. (2005). Thérapeutique nutritionnelle du diabète de type 2 : de la théorie à la pratique. In: Traité de Diabétologie. A. Grimaldi, éditeur. Paris: *Flammarion Médecine Sciences*: 332-347.
- Monnier L, Colette C. (2007). Les fondamentaux de l'alimentation dans le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*; 1(3):16-20.
- Monnier L, Colette C, Owens DR. (2008). Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important ? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*; 2(6): 1094-1100.
- Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. (2007). The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*; 30(2): 263-269.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. (2003). Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care*; 26(3):881-885.



- Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. (2003). Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*; 11(9):1048-1054.
- Mooradian AD. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrin Metab*; 5(3):150-159.
- Moosheer SM, Waldschütz W, Itariu BK, Brath H, Stulnig TM. (2014). A protein-enriched low glycemic index diet with omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation exerts beneficial effects on metabolic control in type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*; 8(4):308-314.
- Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, Puigserver P, Carlsson E, Ridderstråle M, Laurila E, Houstis N, Daly MJ, Patterson N, Mesirov JP, Golub TR, Tamayo P, Spiegelman B, Lander ES, Hirschhorn JN, Altshuler D et Groop LC. (2003). PGC-1alpha responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately down regulated in human diabetes. *Nat Genet*; 34(3):267-273.
- Morris D, Khurasany M, Nguyen T, Kim J, Guilford F, Mehta R, Gray D, Saviola B, Venketaraman V. (2013). Glutathione and infection, *Biochim Biophys Acta*; 1830 (5): 3329-3349.
- Moussa SA. (2008). Oxidative stress in diabetes mellitus. *Rom J Biophys*; 18(3): 225- 236.
- Nair A, Nair BJ. (2017). Comparative analysis of the oxidative stress and antioxidant status in type II diabetics and non diabetics: A biochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol*; 21(3):394-401.
- Muniyappa R, Quon MJ. (2007). Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 10(4):523-30.
- Najafipour F, Mobasser M, Yavari A, Nadrian H, Aliasgarzadeh A, Mashinchi Abbasi N, Niafar M, Houshyar Gharamaleki J, Sadra V. (2017). Effect of regular exercise training on changes in HbA1c, BMI and VO<sub>2</sub>max among patients with type 2 diabetes mellitus: an 8-year trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*; 5(1):1-7.
- Nakhjavani M, Asgharani F, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Ghaneei A, Morteza A, et Anvari M. (2011). Oxidized low-density lipoprotein is negatively correlated with lecithin-cholesterolacyltransferase activity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci*; 341(2):92-95.
- Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahanian F, Ghanei A, Rashidi A, Hashemi S. (2008). HbA1c negatively correlates with LCAT activity in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 81(1):38-41.
- Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Kato M, Oba S, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2011). Fish intake and type 2 diabetes in Japanese men and women. *Am J Clin Nutr*; 94 (3): 884-891.
- Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2010). Magnesium intake and type II diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*; 64(10):1244-1247.
- Nathan DN, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. (2006). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*; 29(8):1963-1972.

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. (2009). Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*; 52(1):17-30.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. (2008). Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update); Royal College of Physicians: London, UK. NICE Clinical Guidelines, No. 66. ISBN-13: 978-1-86016-333-3
- Naziroglu M, Butterworth P. (2005). Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Can J Appl Physiol*; 30(2):172–85.
- Ndiaye FK. (2005). Le diabète de type 2 à la Clinique Marie-Louise Brevié de l'Hôpital Principal de Dakar (étude descriptive à propos de 111 cas). UCAD. Thèse Med; n°5.
- Nedic O, Rattan SIS, Grune T, Trougakos IP. (2013). Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Rad Res*; 47 (1): 28-38.
- Nettleton JA, Katz R. (2005). n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*; 105(3):428-440.
- Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, Rebelato EL, Procopio J, Morgan D, Oliveira-Emilio HC, Carpinelli AR, Curi R. (2007). Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity, *J Physiol*; 583 (Pt1):9-24.
- Nicholson AS, Sklar M, Barnard ND, Gore S, Sullivan R, Browning S. (1999). Toward improved management of NIDDM: a randomized, controlled, pilot intervention using a low-fat, vegetarian diet. *Prev Med* ; 29(2):87-91.
- Niedowicz DM, Daleke DL. (2005). The role of oxidative stress in diabetes complications. *Cell Biochem Biophys*; 43(2):289-330.
- Nield L, Moore HJ, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V, Kopelman P. (2004). Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*; (3): CD004097.
- Nield L, Summerbell CD, Hooper L, Whittaker V, Moore H. (2008). Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*; 16(3):1-46.
- Nöthlings U, Boeing H, Maskarinec G, Sluik D, Teucher B, Kaaks R, Tjønneland A, Halkjaer J, Dethlefsen C, Overvad K, Amiano P, Toledo E, Bendinelli B, Grioni S, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Beulens JW, Iestra JA, Spijkerman AM, van der A DL, Nilsson P, Sonestedt E, Rolandsson O, Franks PW, Vergnaud AC, Romaguera D, Norat T, Kolonel LN. (2011). Food intake of individuals with and without diabetes across different countries and ethnic groups. *Eur J Clin Nutr*; 65(5):635–641.
- Noorshahi N, Sotoudeh G, Djalali M, Eshraghian MR, Karimi Z, Mirzaei K, Javadi F, Basiri MG, Nikbazm R, Rafiee M, Koohdani F. (2016). Healthy and Unhealthy Dietary Patterns are related to Lipid Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr Health Sci*; 3(1):1-9.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. (2005). Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev*; 18(2): CD005270.

- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J. (2004). Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*; 164(16): 1395-1404.
- Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmandi J, McCarthy S, Betteridge J, Wolff SP. (1995). Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*; 44(9):1054-1058.
- O’Kane MJ, McMenamin M, Bunting BP, Moored A, Coates VE. (2010). The relationship between socioeconomic deprivation and metabolic/cardiovascular risk factors in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*; 4(4): 241-249.
- Ojo O, Ojo OO, Adebawale F, Wang XH. (2018). The Effect of Dietary Glycaemic Index on Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*; 10(3):373.
- Okada K1, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S. (2000). Leisure-time physical activity at weekends and the risk of Type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med*; 17(1):53-58.
- Ola MS, Berkich DA, Xu Y, King MT, Gardner TW, Simpson I, LaNoue KF. (2006). Analysis of glucose metabolism in diabetes rat retinas. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 290(6): 1057-1067.
- Oliver E, McGillicuddy F, Phillips C, Toomey S, Roche HM. (2010). The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of the obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. *Proc Nutr Soc*; 69(2):232–243.
- Olson BH, Anderson SM, Becker MP, Anderson JW, Hunninghake DB, Jenkins DJ, LaRosa JC, Rippe JM, Roberts DC, Stoy DB, Summerbell CD, Truswell AS, Wolever TM, Morris DH, Fulgoni VL 3rd. (1997). Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemia adults: results of a meta-analysis. *J Nutr*; 127(10):1973-1980.
- Padalkar RK, Shinde AV, Patil SM. (2012). Lipid profile, serum malondialdehyde, superoxide dismutase in chronic kidney diseases and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res*; 23 (2):207-210.
- Pan A, Hu FB. (2014). Can eating red meat increase the risk of developing Type 2 diabetes. *Diabetes Manage*; 4(1):1-4.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. (2011). Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*; 94(4):1088-1096.
- Pan HZ, Zhang H, Chang D, Li H, Sui H. (2008). The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*; 92 4):548–551.
- Pan HZ, Zhang L, Guo MY, Sui H, Li H, Wu WH, Qu NQ, Liang MH, Chang D. (2010). The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetes nephropathy. *Acta Diabetol*; 47(1):71-76.
- Panagiotakos DB, Polystipioti A, Papairakleous N, Polychronopoulos E. (2007a). Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus. *Asia Pac J Clin Nutr*; 16(2):331-337.

- Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohooou C, Zampelas A, Toussoulis D, Stefanadis C. (2007b). The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homoeostasis: The Attica Study. *J Am Coll Nutr*; 26(1):32-38.
- Park HK, Ahima RS (2013). Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J*; 37(6):404-414.
- Park SH, Lee KS, Park HY. (2010). Dietary carbohydrate intake is associated with cardiovascular disease risk in Korean: analysis of the third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III). *Int J Cardiol*; 139(3):234-244.
- Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. (2002). Effect of a high-protein, high monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 25(3):425-430.
- Parkner T, Nielsen JK, Sandahl TD, Bibby BM, Jensenand BS, Christiansen JS. (2011). Do all patients with type 2 diabetes need breakfast? *Eur J Clin Nutr*; 65 (6):761-763.
- Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. (2003a). The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*; 25(3): 608-613.
- Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS. (2003b). How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? *J Am Diet Assoc*; 103(7): 827-831.
- Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, Miyazaki Y, Kohane I, Costello M, Saccone R, Landaker EJ, Goldfine AB, Mun E, DeFronzo R, Finlayson J, Kahn CR, Mandarino LJ. (2003). Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100(14):8466-8471.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice—a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107(3):499-511.
- Pelin M, Sert H. (2017). Mediterranean Diet in Prevention of Chronic Diseases. *Int J Med Res Health*; 6(7):36-39.
- Penckofer S, Schwartz D, Florczak K. (2002). Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and prooxidants. *J Cardiovasc Nurs*; 16(2):68–85.
- Pereira T. (2012). Dyslipidemia and cardiovascular risk: lipid ratios as risk factors for cardiovascular disease. In: Kelishadi R (Ed.), editor. Dyslipidemia - from prevention to treatment. Rijeka: *InTech*; 279-302.
- Piatti P, Monti L, Fermo I, Baruffaldi L, Nasser R, Santambrogio G, Librenti MC, Galli-Kienle M, Pontiroli AE, Pozza G. (1994). Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism*; 43(12):1481-1487.
- Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. (2004). Modulation of insulin action. *Diabetologia*; 47(2):170-184.
- Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. (2009). Markers of oxidative protein damage in plasma and urine of type 2 diabetic patients. *Br J Biomed Sci*; 66 (4):194-199.

- Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. (2016). Decreased admission serum albumin level is an independent predictor of long-term mortality in hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project. *Int J Cardio*; 15: 219:20-24.
- Poitout V, Robertson RP. (2002). Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinol*; 143: 339-343.
- Powers SK, Jackson MJ. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*; 88(4):1243-1276.
- Powers SK, Radak Z, Ji LL. (2016). Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol*; 594(18):5081-5092.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*; 286 (3):327-334.
- Praet SF, van Rooij ES, Wijtvlit A, Boonman-de Winter LJ, Enneking T, Kuipers H, Stehouwer CDA, van Loon LJC. (2008). Brisk walking compared with an individual medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*; 51(5):736-746.
- Pratico D. (2005). Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis*; 181(2):215-224.
- Psaltopoulou T, Hatzis G, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Tousoulis D. (2017). Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: impact of dietary mediator. *Hellenic J Cardiology*; 58(1):32-42.
- Qin B, Anderson RA, Adeli K. (2008). Tumor necrosis factor- $\alpha$  directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL *via* impairment of hepatic insulin signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 294(5):1120-1129.
- Quintanilha AT, Packer L, Szyszio DJM, Racanelly TL, Davies KJA. (1982). Membrane effects of vitamin E deficiency bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria. *Ann NY Acad Sci*; 393:32-47.
- Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, Rafieian-Kopae M. (2016). The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *Asian Pac J Trop Med*; 9(9):825-831.
- Rajeev P, Gurumurthy. (2018). Resistin, Is There any Role in the Mediation of Obesity, Insulin Resistance and Type-II Diabetes Mellitus. *JOJ Case Stud*; 6(3):1-4.
- Rajkovic N, Zamaklar M, Lalic K, Lalic NM, Popovic L, Draskovic-Radojkovic D, Singh S, Stosic L, Jotic A, Lukic L, Milicic T. (2012). OP3: Oxidized LDL as residual lipid risk marker in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*; 38(5):98-99.
- Rajpathak S, Ma J, Manson J, Willett WC, Hu FB. (2006). Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study. *Diabetes Care*; 29(6):1370-1376.
- Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. (2009). The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta*; 1790(7):671-681.
- Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, Mullen M, Cheadle A, Goldberg HI. (2009). Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Care*; 32(2):234- 239.
- Reddy MB, Clark L. (2004). Iron, oxidative stress, and disease risk, *Nutr Rev*; 62(3):120-124.
- Resch K. (2008). Dietary intervention randomized controlled trial (DIRECT) group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*; 15(6):351-352.



- Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, Aromaa A. (1998). Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*; 52(2):89-93.
- Ricci-Cabello I, Ruiz-Perez I, Olry de Labry-Lima A, Marquez-Calderon S. (2010). Do social inequalities exist in terms of the prevention, diagnosis, treatment, control and monitoring of diabetes? A systematic review. *Health Soc Care Community*; 18(6):572-587.
- Risérus U, Willett WC, Hu FB. (2009). Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res*; 48(1):44-51.
- Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG Connell JM, Salt IP. (2004). The role of insulin and the adipocytokines in regulation Of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)*; 107(6):519-532.
- Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, Valdmanis VG. (2008). Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. *Diabetes Care*; 31(4):655-660.
- Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*; 3(1):1-58.
- Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. (2014). Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta*; 1840: 2709-2729.
- Rodríguez-Rejón AI, Castro-Quezada I, Ruano-Rodríguez C, Ruiz-López MD, Sánchez-Villegas A, Toledo E, Artacho R, Estruch R, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Gómez-Gracia E, Lapetra J, Pintó X, Arós F, Fiol M, Lamuela-Raventós RM, Ruiz-Gutierrez V, Schröder H, Ros E, Martínez-González MÁ, Serra-Majem L. (2014). Effect of a Mediterranean diet intervention on dietary glycemic index and dietary glycemic load: The PREDIMED study. *J Nutr Metab*. 985373.
- Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*; 28(9): 2130-2135.
- Rolls BJ. (2009). The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiol Behav*; 97:609-615.
- Rondeau P, Bourdon E. (2011). The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*; 93(4):645-658.
- Roohk HV, Zaidi AR. (2008). A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol*; 2(6):1114-1121.
- Roussel AM, Hininger-Favie I. (2009). Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. *EMC*; 10:1-26.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*; 344(1): 3-10.
- Salas-Salvadó J, Farrés X, Luque X, Narejos S, Borrell M, Basora J, Anguera A, Torres F, Bulló M, Balanza R. (2008). Fiber in Obesity-Study Group. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomized trial. *Br J Nutr*; 99(6):1380-1387.

- Salas-Salvadó J, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; For the PREDIMED Study investigators. (2010). Reduction in the incidence of type 2-diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*; 34(1):14-19.
- Salas-Salvadó J, Martinez-González MA, Bulló M, Ros E. (2011). The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 21(2): 32-48.
- Salas-Salvadó J, Martinez-González MA, Bulló M, Ros E. (2012). The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 21(2):32-48.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez-González MA. (2014). Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*; 160(1):1-10.
- Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. (2016). Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 146(4): 920-927
- Salemi O, Mebtoul M. (2016). Diet and chronic disease: the case of diabetic patients in Oran. *Nutr Santé*, 5(2):81-88.
- Samantaray R, Kumar Bal A, Das D. (2017). Pattern of Dyslipidemia in Type 2 Diabetic Patients in Southern Odisha. *Sch J App Med Sci*; 5(11B):4397-4401.
- Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SR, Forouhi NG, Sigurdsson G, Danesh J, Gudnason V. (2010). Markers of dysglycaemia and risk of heart disease in people without diabetes: Reykjavik Prospective Study and systematic review. *PLoS Med*; 7(5): 1-27.
- Scanu AM, Edelstein C. (2008). HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEBJ*; 22(12):4044-4054.
- Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korowny KC. (2013). Lifestyle interventions for patients with and at risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*; 159(8): 543-551.
- Schlienger JL, Luca F. (2007). Micronutrition et diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*; 1(3):33-36.
- Schlienger JL. (2016). Diabète. In JF Bickel. Diabète, in Nutrition Clinique pratique. Issy-les Moulineaux. Elsevier Masson; 46(2):183-200.
- Schröder H. (2007). Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem*; 18(3):149-160.
- Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. (2003). Processed meat intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Diabetologia*; 46(11):1465-1473.
- Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. (2007). Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta analysis. *Arch Intern Med*; 167: 956-965.
- Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorssoni T, Riserus U, Uusitupa M, Becker WL. (2014). Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of



developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food Nutr Res*; 58:1-26.

Schwartz SL. (2006). Diabetes and dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*; 8(4):355-364.

Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. (2017). Impact of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and prehypertensive patients: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*; 7(4):2-6.

Sears B, Perry M. (2015). The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*; 14(121): 2-9.

Seligman HK, Laraia BA, Kushel MB. (2010). Food insecurity is associated with chronic disease among low income NHANES participants. *J Nutr*; 140(2):304-310.

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non diabetic adults. *N Engl J Med*; 362(9):800-811.

Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. (2008). Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*; 359(3):229-241.

Sharma M, Nazareth I, Petersen I. (2016). Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open*; 13(6):1-22.

Sharma M, Arora M, Mustafa I, Kumar S, Mittal A, Soam SS, Shukla C. (2017). Correlation of Glycated Hemoglobin with Oxidative Stress and Erythrocyte Fragility in Type-2 Diabetes Mellitus. *Intern J Contemporary Med Res*; 4(9): 1909-1911.

Sharma N, Sharma SK, Maheshwari VD, Sharma KK, Gupta R. (2015). Association of low educational status with microvascular complications in type 2 diabetes: Jaipur diabetes registry. *Indian J Endocrinol Metab*;19(6):775-780.

Sharma S, Agrawal RP, Choudhary M, Jain S, Goyal S, Agarwal V. (2011). Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol*; 25(3):149-153.

Sharman MJ, Volek JS. (2004). Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci*; 107(4): 365-369.

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diab Res Clin Pract*; 87(1):4-14.

Shen S, Lu Y, Qi H, Li F, Shen Z, Wu L, Yang Ch, Wang L, Shui K, Yao W, Qiang D, Jingting Yun, Zhou L. (2017). Waist-to-height ratio is an effective indicator for comprehensive cardiovascular health. *Sci Rep*; 7:43046.

Shenk S, Saberi M, Olefsky JM. (2008). Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*; 118(9):2992-3002.

Sievenpiper JL, Dworatzek PD. (2013). Food and Dietary Pattern-Based Recommendations; An Emerging Approach to Clinical Practice Guidelines for Nutrition Therapy in Diabetes. *Can J Diabetes*; 37(1):51-57.

- Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S, Jiang HY, de Souza RJ, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. (2009a). Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care*; 32(10):1930-1937.
- Sievenpiper JL, Kendall CWC, Esfahani A, Wong JM, Carleton AJ, Jiang HY, Bazinet RP, Vidgen E, Jenkins DJ. (2009b). Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled experimental trials in people with and without diabetes. *Diabetologia*; 52(8):1479-1495.
- Sievenpiper JL, Chiavaroli L, de Souza RJ, Mirrahimi A, Cozma AI, Ha V, Wang DD, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Kendall CW, Jenkins DJ. (2012). Catalytic doses of fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomized controlled feeding trials. *Br J Nutr*; 108(3):418-423.
- Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J, Chiavaroli L, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Kendall CW, Jenkins DJ. (2012). Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*; 156(4):291-304.
- Silva FM, Kramer CK, de Almeida JC, Steemburgo T, Gross JL, Azevedo MJ. (2013). Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*; 71(12):790-801.
- Simone M, Moosheera, Wolfgang Waldschütz, Bianca K. Itariua, Helmut Brathb, Thomas M. Stulnig. (2014). A protein-enriched low glycemic index diet with omega-3 polyunsaturated fatty acid ssSupplementation exerts beneficial effects on metabolic control in type 2 diabetes. *Prim care diabetes*; 8(4):308-314.
- Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, Karason K, Lönroth H, Näslund I, Sjöström E, Taube M, Wedel H, Svensson PA, Sjöholm K, Carlsson LM. (2014). Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*; 311: 2297–2304.
- Slavin JL. (2008). Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*; 108(10):1716-1731.
- Sluijs I, Beulens JW, van der AD, Spijkerman AM, Grobbee DE, van der Schouw YT.(2010). Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care*; 33(1):43-48.
- Sluijs I, vander Schouw YT, vander ADL, Spijkerman AM, Hu FB, Grobbee DE, Beulens JW. (2010). Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *Am J Clin Nutr*; 92(4):905-911.
- Sluijs I, Beulens JWJ, van der Schouw YT, van der ADL, Buckland G, Kuijsten A, Schulze MB, Amiano P, Ardanaz E, Balkau B, Boeing H, Gavrila D, Grote VA, Key TJ, Li K, Nilsson P, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Roswall N, Sacerdote C, Sánchez MJ, Sieri S, Slimani N, Spijkerman AM, Tjønneland A, Tumino R, Sharp SJ, Langenberg C, Edith JM, Feskens EJ, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ. (2012). On behalf of the InterAct consortium Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Digestible Carbohydrate Intake Are

- Not Associated with Risk of Type 2 Diabetes in Eight European Countries. *J Nutr*; 143(1):93-99.
- Solà R, Godàs G, Ribalta J, Vallvé JC, Girona J, Anguera A, Ostos M, Recalde D, Salazar J, Caslake M, Martín-Luján F, Salas-Salvadó J et Masana L. (2007). Effects of soluble fiber (*Plantago ovata* husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*; 85 (4):1157-1163.
- Soliman GZA. (2008). Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetes patients. *Singapore Med J*; 49(2):129-136.
- Song S, Lee J, Paik H, Park M, Song Y. (2012). Dietary patterns based on carbohydrate nutrition are associated with the risk for diabetes and dyslipidemia. *Nutr Res Pract*; 6(4): 349-356.
- Souci SW, Fachmann W, Kraut H. (2000). La comparaison des aliments. Tableaux des valeurs nutritives. 6<sup>ème</sup> édition CRC Press. *Medpharm Scientific Publishers*; 1-1182.
- Sozmen EY, Sozmen B, Delen Y, Onat T. (2001). Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. *Arch Med Res*; 32(4):283-287.
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffman K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation; Into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*; 52(3):812-817.
- Sreedevi A, Gopalakrishnan UA, Karimassery Ramaiyer S, Kamalamma L. (2017). A Randomized controlled trial of the effect of yoga and peer support on glycaemic outcomes in women with type 2 diabetes mellitus: a feasibility study. *BMC Complementary Altern Med*; 17(1):1-8.
- Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. (2005). Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocr Rev*; 26(3): 380-392.
- Standards of Medical Care in Diabetes. (2018). Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. *Clin Diabetes*; 36(1):14-37.
- Stanković M, Radovanović D. (2012). Oxidative stress and physical activity. *Sport Logia*; 8(1):1-11.
- Stranges S, Marshall JR, Trevisan M, Natarajan R, Donahue RP, Combs GF, Farinaro E, Clark LC, Reid ME. (2006). Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol*; 163(8):694-699.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258): 405-412.
- Styskal J, Van Remmen H, Richardson A, Salmon AB. (2012). Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology Medicine*; 52: 46-58.
- Subramanian SS, Venkatesan P. (2012). Stability Ball on Glycaemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Applied Chemistry*; 1(3):10-13.

Summer SS, Brehm, BJ, Benoit SC, D'Alessio DA. (2011). Adiponectin changes in relation to the macronutrient composition of a weight-loss diet. *Obes Silver Spring*; 19 (11):2198-2204.

Suryawanshi KS, Jagtap PE, Belwalkar GJ, Dhonde SP, Nagane NS, Joshi VS. (2015). To study serum uric acid and urine microalbumin in type-2 diabetes mellitus. *SSRG-IJMS Int J Med Sci*; 2(3): 24-29.

Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. (2012). Association of TNF- $\alpha$  with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* ; 135:127-130.

Szymonik-Lesiuk S, Czechowska G, Stryjecka-Zimmer M, Slomka M, Madro A, Celinski K, Wielosz M.(2003). Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activities in various rat tissues after carbon tetrachloride intoxication. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*; 10(4):309-315.

Tahmeen J, Faheem R, Mahmood A, Afrooz AA. (2017). Altered activity of lecithin cholesterol ACYL transferase enzyme and high density lipoprotein in type 2 diabetes mellitus. *Med Pulse Int J Biochem*; 4 (2): 29-31.

Tangvarasittichai S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*; 6(3):456-480.

Tarwadi K, Agte V. (2003). Potential of commonly consumed green leafy vegetables for their antioxidant capacity and its linkage with the micronutrient profile. *Int J Food Sci Nutr*; 54(6):417-425.

Tazi MA, Abir-Khalil S, Chaouki N, Cherqaoui S, Lahmouz F, Srairi JE, Mahjour J. (2003). Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a National Survey, 2000. *J Hypertens*; 21(5):897-903.

Telai A, Cakateri U, Kayali R, Erdogan C, Orhan Y, Sivas A, Akçay T. (2000). Oxidative protein damage in plasma of type 2 diabetic patients, *Horm Metab Res*; 32 (1): 40-43.

Thakur P, Kumar A, Kumar A. (2017). Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus. *J Drug Target*; 1-11.

Thanopoulou AC, Karamanos BG, Angelico FV, Assaad- Khalil SH, Barbato AF, del Ben MP, Djordjevic PB, Dimitrijevic-Sreckovic VS, Gallotti CA, Katsilambros NL, Migdalis IN, Mrabet MM, Petkova MK, Roussi DP, Tenconi MT. (2003). Dietary fat intake as risk factor for the development of diabetes: multinational, multicenter study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *Diabetes Care*; 26(2):302-307.

Thapa SD, Shiva Raj KC, Gautam S, Gyawali D. (2017). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *J Pathol Nepal*; ISSN 2091-6797.

The Diabetes Prevention Program Research Group. (2012). The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care*; 35(4):723-730.

Thethi KT, Bajwa MA, Ghanim H, Jo C, Weir M, Goldfine AB, Umierrez G, Desouza C, Dandona P, Fang-Hollingsworth Y, Raghavan V, Fonseca VA. (2015). Effect of paricalcitol on endothelial function and inflammation in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Complications*; 29(3):433-437.

Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. (2006). Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*; 19(3):CD002968.



- Thomas D, Elliott EJ. (2009). Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*; 21(1):CD006296.
- Thompson D, Walhin JP, Batterham AM, Stokes KA, Cooper AR, Andrews RC. (2014). Effect of Diet or Diet Plus Physical Activity Versus Usual Care on Inflammatory Markers in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Early ACTivity In Diabetes (ACTID) Randomized, Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*; 3(3): e000828.
- Threapleton DE, Greenwood DC, Evans C, Cleghorn CL. (2013). Dietary fibre intake and diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*; 72(OCE4): E253.
- Tien KJ, Yang CY, Weng SF, Liu SY, Hsieh MC, Chou CW. (2016). The impact of ambient temperature on HbA1c in Taiwanese type 2 diabetic patients: The most vulnerable subgroup. *J Formos Med Assoc*; 115(5):343-349.
- Tierney AC, Roche HM. (2007). The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res*; 51(10):1235-1248.
- Tinahones FJ, Murri-Pierri M, Garrido-Sanchez L, Garcia-Almeida JM, Garcia-Serrano S, García-Arnés J, García-Fuentes E. (2008). Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance. *Obesity*; 17(2): 240-246.
- Togo P, Osler M, Sorensen TI, Heitmann BL. (2001). Food intake patterns and body mass index in observational studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 25(12):1741-1751.
- Tol A, Baghbanian A, Sharifirad G, Shojaeizadeh D, Eslami A, Alhani F, Mohajeri TM. (2012). Assessment of diabetic distress and disease related factors in patients with type 2 diabetes in Isfahan: A way to tailor an effective intervention planning in Isfahan-Iran. *J Diabetes Metab Disord*; 11:20.
- Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. (2009). Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 32(5):791-796.
- Trémolières J, Serville Y, Jacquot R, Dupin H. (1984). Manuel d'alimentation humaine: Les bases de l'alimentation. Les Aliments. Ed ESF; 10<sup>ème</sup> édition.
- Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*; 102(11):1621-1630.
- Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. (2006). Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*; 55(10):1293-1301.
- Ugwuja EI, Nwibo AN, Ezenkwa US, Oshim AN, Nnabu RC, Ogiji ED, Ogbanshi M. (2014). Effects of diabetes complications and glycaemic control on some mineral elements in Nigerians patients with diabetes. *J Diabetology*; 5(1):1-8.
- Uikey AK, Hazarey VK, Vaidhya SM. (2003). Estimation of serum antioxidant enzymes superoxide dismutase and glutathione peroxidase in oral submucous fibrosis: A biochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol*; 7(2):44-45.
- UK Prospective Diabetes Study 7. (1990). Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism*; 39(9): 905-912.

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). 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*; 352(9131):837-853.
- Vaarala, O, Yki-Jarvinen H. (2012). Diabetes: should we treat infection or inflammation to prevent T2DM? Nature Reviews. *Endocrinology*; 8(6): 323-325.
- van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. (2002). Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med*; 136(3):201-209.
- van de Laar F, van de Lisdonk E, Lucassen P, Tigchelaar J, Meyboom S, Mulder J, van den Hoogen HJ, Rutten GE, van Weel C. (2004). Fat intake in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: a 4-year follow-up study in general practice. *Br J Gen Pract*; 54(500):177-182.
- Van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, Hoelen DW, Heijligenberg R, Bromhaar MG, de Groot LC, de Vries JH, Müller M, Afman LA. (2009). A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*; 90(6):1656-1664.
- Vande Laar FA, Akkermans RP, Van Binsbergen JJ. (2007). Limited evidence for effects of diet for type 2 diabetes from systematic reviews. *Eur J Clin Nutr*; 61(8):929-937.
- Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. (2007). Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*; 29: 115-128.
- Vessby J, Basu S, Mohsen R, Berne C, Vessby B. (2002). Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *J Intern Med*; 25 (1):69-76.
- Via M. (2012). The Malnutrition of Obesity: Micronutrient Deficiencies That Promote Diabete. *ISRN Endocrinology*; 103472: 1-8.
- Villegas R, Gao YT, Yang G, et al. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(1):162–167.
- Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen T-P, Virtanen HEK, Sari Voutilainen S. (2015). Egg consumption and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*; 101(5):1088-1096.
- Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L, Raynor H, Miller GD, Mobley C, Reeves R, Yamamoto M, Champagne C, Wing RR, Mayer-Davis E. (2009) Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial: baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. *J Am Diet Assoc*; 109(8):1367-1375.
- Vozarova De Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni A. (2004). High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not worsening of insulin resistance in Pima Indian. *Diabetes*; 53(5): 1279-1284.
- Willett W, Manson J, Liu S. (2002). Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*; 76(1): 274-280.
- Wallin A, Orsini N, Forouhi NG, Wolk A. (2018). Fish consumption in relation to myocardial infarction, stroke and mortality among women and men with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *ClinNutr*; 37(2): 590-596.
- Wang B, Trayhurn P. (2006). Acute and prolonged effects of TNF- $\alpha$  on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflugers Arch*; 452 (4): 418-427.

- Wang C, Guan Y, Yang J. (2010). Cytokines in the Progression of Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Int J Endocrinol*; 515136.
- Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Cozma AI, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. (2012). Effect of fructose on uric acid: a meta-analysis of controlled feeding *Trials. J Nutr*; 142(5): 916-923.
- Wang X, Tao L, Hai CX, (2012). Redox-regulating role of insulin: the essence of insulin effect. *Mol Cell Endocrinol*; 349 (2):111-127.
- Watanabe K, Kurose T, Kitatani N, Yabe D, Hishizawa M, T HyoT et Seino Y. (2010). The Role of Family Nutritional Support in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med* 49(11): 983-989.
- Weigle D, Breen P, Matthys C, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, Purnell JQ. (2005). A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr*; 82(1):41-48.
- Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. (2012). Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes. A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*; 35(2):434-445.
- White MF. (2002). IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 283(3):413-422.
- Willett W, Manson J, Liu S. (2002). Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*; 76(1):274-280.
- Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. (1998). The effect of short Periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 21(1): 2-8.
- Williams PT, Albers JJ, Krauss RM, Wood PD. (1990). Associations of lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) mass concentrations with exercise, weight loss, and plasma lipoprotein subfraction concentrations in men. *Atherosclerosis*; 82(1-2):53-58.
- Wolever T, Barbeau M-C, Charron S, Harrigan K, Leung S, Mad Rick B. (1999). Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus in the new millennium. *Can J Diabetes Care*; 23; 56-59.
- World Health Organisation (WHO). (2003). [http://www.who.int/diet\\_physical\\_activity/publications/f&v\\_promotion\\_initiative\\_report.pdf](http://www.who.int/diet_physical_activity/publications/f&v_promotion_initiative_report.pdf) (accessed November 2012).
- World Health Organization. (2015). National diabetes fact sheet 2015. World Health Organization. 2015, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
- Wu L, Parhofer KG. (2014). Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*; 63(12):1469-1479.
- Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. (2010). A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in over weight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 33(5):969-997.
- Xiao C, Lewis GF. (2012). Regulation of chylomicron production in humans. *Biochim Biophys Acta*; 1821(5):736-746.



- Xu YL, Xu KF, Bai JL, Liu Y, Yu RB, Liu CL, Shen C, Wu XH. (2016). Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Chronic Dis Transl Med*; 2(2):81-91.
- Yamagishi S, Maeda S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S. (2012). Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes, *Biochim Biophys Acta*; 1820(5):663-671.
- Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. (2014). Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*; 29(2):79-88.
- Yao S, Tian H, Zhao L, Li J, Yang L, Yue F, Li Y, Jiao P, Yang N, Wang Y, Zhang X, Qin S. (2017). Oxidized high density lipoprotein induces macrophage apoptosis via toll-like receptor 4-dependent CHOP pathway. *J Lipid Res*; 58(1):164-177.
- Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. (2001). Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*; 158(3):1039-1051.
- Yokoyama Y, Barnard ND, Levin SM, Watanabe M. (2014). Vegetarian diets and glycemic control in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*; 4(5):373-382.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. (2001). Global burden of cardiovascular diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*; 104(22):2746-2753.
- Zaoui S, Biemont C, Meguenni K. (2007) Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen (Western Algeria). *Sante*; 17(1):15-21.
- Zhao W, Gong W, Wu N, Li Y, Ye K, Lu B, Zhang Z, Qu S, Li Y, Yang Y, Hu R. (2014). Association of lipid profiles and the ratios with arterial stiffness in middle-aged and elderly Chinese. *Lipids Health Dis*; 13(37): 2-6.
- Zheng JS, Huang T, Yang J, Fu YQ, Li D. (2012). Marine n-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with risk of type 2 diabetes in Asians: a systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*; 7(9):e44525.

# **Annexes**

**Tableau XX. Niveau socioéconomique des patients DT2**

		<b>DT2</b>
<b>Activité professionnelle</b>	Avec	<b>53%</b>
	Sans	<b>32%</b>
	Retraité	<b>15%</b>
<b>Niveau scolaire</b>	Analphabète	<b>11%</b>
	Primaire	<b>21%</b>
	Moyen	<b>25%</b>
	Secondaire	<b>25%</b>
	Supérieur	<b>18%</b>
<b>Habitation</b>	Immeubles	<b>44%</b>
	Semi-collective	<b>13%</b>
	Villa	<b>41%</b>
	Baraque	<b>2%</b>
<b>Taille de ménage</b>	<4 Personnes	<b>22%</b>
	≥ 4 Personnes	<b>78%</b>
<b>Activité physique</b>	Faible	<b>52%</b>
	Moyenne	<b>37%</b>
	Intense	<b>11%</b>

*Les résultats sont exprimés en pourcentage (%).*

**Tableau XXI. Valeurs du glucose, de l'insulinémie, de l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR) et de l'hémoglobine glycosylée**

	<b>J0</b>	<b>J90</b>	<b>J180</b>
<b>Glucose (mmol/L)</b>	7,71 ± 1,50	6,25 ± 1,56**	6,76 ± 0,77 <sup>§</sup>
<b>Insuline (µU/ml)</b>	293,33 ± 81,50	294,45 ± 76,66	299,00 ± 91,49
<b>HbA1c (%)</b>	9,8 ± 1,9	6,4 ± 1,7***	8,4 ± 1,0 <sup>§</sup>
<b>HOMA-IR</b>	13,10 ± 4,32	12,53 ± 4,26	8,75 ± 1,20

*Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié <sup>§</sup>J180 vs J0; # J180 vs J90, P<0,05. \*\*J90 vs J0, \*\*P<0,01, \*\*\*J90 vs J0, P<0,001.*

**Tableau XXII. Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des VLDL chez les DT2 au cours du temps**

	<b>J0</b>	<b>J90</b>	<b>J180</b>
<b>Masse (g.L<sup>-1</sup>)</b>	2,06 ± 0,85	1,34 ± 0,72***	1,72 ± 0,72
<b>Apolipoprotéines (g.L<sup>-1</sup>)</b>	0,64 ± 0,40	0,71 ± 0,30	0,52 ± 0,43
<b>Cholestérol libre (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0,28 ± 0,10	0,19 ± 0,03***	0,44 ± 0,17 <sup>###§§</sup>
<b>Esters de cholestérol (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0,28 ± 0,13	0,45 ± 0,20*	0,50 ± 0,28 <sup>§</sup>
<b>Triglycérides (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0,19 ± 0,08	0,15 ± 0,09	0,40 ± 0,23 <sup>#</sup>
<b>Phospholipides (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0,22 ± 0,10	0,52 ± 0,14***	0,72 ± 0,10 <sup>§§§</sup>

*Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0; <sup>§</sup>J180 vs J0; <sup>#</sup>J180 vs J90, P<0,05. <sup>§§</sup>J180 vs J0, P<0,01, \*\*\*J90 vs J0; <sup>§§§</sup>J180 vs J0; <sup>###</sup>J180 vs J90, P<0,001.*

**Tableau XXIII. Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des LDL chez les DT2 au cours du temps**

	J0	J90	J180
Masse (g.L <sup>-1</sup> )	3,00 ± 1,05	2,25 ± 0,83	3,34 ± 0,82 <sup>###</sup>
Apolipoprotéines (g.L <sup>-1</sup> )	0,98 ± 0,61	1,05 ± 0,36	0,94 ± 0,33
Cholestérol libre (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,43 ± 0,13	0,39 ± 0,08	0,17 ± 0,04 <sup>\$\$\$###</sup>
Esters de cholestérol (mmol.L <sup>-1</sup> )	1,36 ± 0,67	1,29 ± 0,60	1,66 ± 0,48
Triglycérides (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,37 ± 0,16	0,27 ± 0,10 <sup>***</sup>	0,34 ± 0,13 <sup>##</sup>
Phospholipides (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,44 ± 0,10	0,64 ± 0,22 <sup>***</sup>	0,76 ± 0,15 <sup>\$\$\$</sup>

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. <sup>##</sup>J180 vs J90, P<0,01. <sup>\*\*\*</sup>J90 vs J0; <sup>\$\$\$</sup>J180 vs J0; <sup>###</sup>J180 vs J90, P<0,001.

**Tableau XXIV. Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des HDL<sub>2</sub> chez les DT2 au cours du temps**

	J0	J90	J180
Masse (g.L <sup>-1</sup> )	0,95 ± 0,50	0,62 ± 0,13 <sup>**</sup>	1,29 ± 0,88 <sup>##</sup>
Apolipoprotéines (g.L <sup>-1</sup> )	0,32 ± 0,17	0,34 ± 0,13	0,38 ± 0,25
Cholestérol libre (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,28 ± 0,10	0,10 ± 0,01 <sup>***</sup>	0,11 ± 0,04 <sup>\$\$\$</sup>
Esters de cholestérol (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,27 ± 0,14	0,24 ± 0,10	0,16 ± 0,11 <sup>\$\$\$###</sup>
Triglycérides (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,10 ± 0,02	0,04 ± 0,006 <sup>***</sup>	0,15 ± 0,07 <sup>##</sup>
Phospholipides (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,40 ± 0,11	0,24 ± 0,11	0,35 ± 0,15

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. <sup>\*\*</sup>J90 vs J0; <sup>##</sup>J180 vs J90, P<0,01. <sup>\*\*\*</sup>J90 vs J0; <sup>\$\$\$</sup>J180 vs J0; <sup>###</sup>J180 vs J90, P<0,001.

**Tableau XXV. Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des HDL<sub>3</sub> chez les DT2 au cours du temps**

	J0	J90	J180
Masse (g.L <sup>-1</sup> )	2,18 ± 0,73	2,34 ± 0,86	2,76 ± 0,31
Apolipoprotéines (g.L <sup>-1</sup> )	0,84 ± 0,18	2,00 ± 0,60 <sup>****</sup>	1,04 ± 0,24 <sup>\$\$\$###</sup>
Cholestérol libre (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,24 ± 0,06	0,19 ± 0,04	0,30 ± 0,11 <sup>\$\$\$</sup>
Esters de cholestérol (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,16 ± 0,04	0,42 ± 0,30 <sup>***</sup>	0,36 ± 0,16 <sup>\$\$\$</sup>
Triglycérides (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,46 ± 0,13	0,11 ± 0,04 <sup>****</sup>	0,33 ± 0,11 <sup>\$\$\$###</sup>
Phospholipides (mmol.L <sup>-1</sup> )	0,37 ± 0,10	0,33 ± 0,13	0,43 ± 0,10 <sup>\$\$\$</sup>

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. <sup>\$\$\$</sup>J180 vs J0; <sup>##</sup>J180 vs J90, P<0,01. <sup>\*\*\*</sup>J90 vs J0; <sup>\$\$\$</sup>J180 vs J0; <sup>###</sup>J180 vs J90, P<0,001. <sup>\*\*\*\*</sup>J90 vs J0; <sup>###</sup>J180 vs J90, P<0,0001.

**Tableau XXVI. Teneurs en substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) au niveau du sérum, des érythrocytes, des VLDL, LDL, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> et hydroperoxydes sérique**

	J0	J90	J180
Sériques			
Hydroperoxydes (mmol/ml)	0,31 ± 0,06	0,19 ± 0,06***	0,16 ± 0,06§§§
TBARS (µmol/L)	6,53 ± 1,90	4,87 ± 1,31*	4,90 ± 1,77§
Erythrocytes			
TBARS (µmol/Ld'hématies)	5,36 ± 2,70	3,91 ± 2,30*	4,35 ± 1,29
Fractions			
VLDL (mmol/L)	0,80 ± 0,40	0,83 ± 0,45	0,68 ± 0,40
LDL (mmol/L)	0,64 ± 0,42	0,61 ± 0,34	0,48 ± 0,22
HDL <sub>2</sub> (mmol/L)	0,75 ± 0,39	0,41 ± 0,28****	0,71 ± 0,33 <sup>#</sup>
HDL <sub>3</sub> (mmol/L)	0,85 ± 0,50	1,15 ± 0,35	0,79 ± 0,34

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0; §J180 vs J0; #J180 vs J90, P<0,05. \*\*\*J90 vs J0; §§§J180 vs J0; P<0,001. \*\*\*\*J90 vs J0; P<0,0001.

**Tableau XXVII. Concentrations en dérivés carbonylés (sériques et érythrocytaires) et monoxyde d'azote au niveau sérique**

	J0	J90	J180
Sériques			
Carbonyles (nmol/mg prot)	1,07 ± 0,73	0,85 ± 0,41	0,80 ± 0,35
NO (mmol/ml)	2,26 ± 0,41	1,91 ± 0,36	1,57 ± 0,14 <sup>§#</sup>
Erythrocytaires			
Carbonyles (nmol/g d'hémoglobine)	13,29 ± 5,07	10,15 ± 4,83	11,05 ± 5,30

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. §J180 vs J0; #J180 vs J90, P<0,05,

**Tableau XXVIII. Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires**

	J0	J90	J180
SOD (U/gHb)	2430,11 ± 824,38	2045,37 ± 710,10	2622,00 ± 541,14 <sup>#</sup>
GPx (U/gHb)	3,14 ± 1,98	5,17 ± 2,63*	5,45 ± 3,08
GRed (U/gHb)	1,97 ± 0,61	1,15 ± 0,45**	1,52 ± 0,60
CAT (U/g Hb)	18124,00 ± 5549,01	15128,00 ± 5067,32	16099,52 ± 5354,30

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± Ecart type (M ± ET) de 85 patients à J0 et J90 et 35 patients à J180. La comparaison des moyennes des patients atteints de DT2 au début de l'étude (J0) et au bout de 3 (J90) et 6 mois (J180) de suivi des conseils hygiéno-diététiques, est réalisée par le test 't' de Student non apparié. \*J90 vs J0; #J180 vs J90, P<0,05. \*\*J90 vs J0; P<0,01.



RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Lifestyle advice follow-up improve glycemic control, redox and inflammatory status in patients with type 2 diabetes

Nadia Mahdad<sup>1</sup>, Farida Ouda Boukourt<sup>1</sup>, Zakaria Benzian<sup>2</sup> and Malika Bouchenak<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** The dietary composition associated to physical activity could play a significant role in improving insulin sensitivity and reducing risk of diabetes and its complications. This study was designed to investigate whether glycemic control, redox and inflammatory status impairments in patients with type 2 diabetes (T2D), were improved after 90 (d90) and 180 (d180) days follow-up of nutritional advices.

**Methods:** Patients with T2D (n = 85) aged of  $50 \pm 8$  years (Female/Male, 45/40), treated with oral antidiabetics (OAD) alone, with a body mass index (BMI) of  $26 \pm 2$ , were recruited. At the beginning of the study (d0), patients were instructed to follow-up nutritional advices adapted to T2D, and 30 to 45 min of walking per day. Assays were realized at d90 and d180 of follow-up. Data were compared by student 't' test and Pearson's correlation coefficients were determined between biochemical parameters and nutritional advices follow-up.

**Results:** Reduced glycated haemoglobin (HbA1c), glucose and total cholesterol (TC) were noted in patients with T2D, at d90 and d180 compared to d0. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and hydroperoxyde levels were lower at d90 and d180 than d0. Serum nitric oxide (NO) was decreased at d180 compared to d0 and d90. In erythrocytes, superoxide dismutase (SOD) activity increased by 7% at d180 vs d0. Moreover, activity of glutathione peroxidase (GPx) enhanced ( $P < 0.05$ ), whereas that of glutathione reductase (GRed) decreased ( $P < 0.001$ ) at d90 vs d0. Resistin values were lower at d180 than d0 and d90 ( $P < 0.001$ ). A progressive decrease in tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) was observed at d90 and d180 vs d0.

**Conclusion:** Nutritional advices associated to physical activity improve glycemic control, serum TC, redox and inflammatory status in T2D, in particular after 3 months of counseling. However, these results need to be supported with a longer dietary treatment and more rigorous control during the follow-up.

**Keywords:** Type 2 diabetes, HbA1c, Redox status, Resistin, TNF- $\alpha$

## Background

Dietary and lifestyle approaches have a high potential for the primary prevention of type 2 diabetes (T2D) [1]. This disease is a multistage process that begins as insulin resistance (IR), characterized by body inability to use properly its own insulin, and ends with exhaustion of the insulin-producing pancreatic  $\beta$ -cells, thereby leading to hyperglycaemia [2]. Several factors are implicated in T2D development, including obesity, family history,

physical inactivity and inherited factors [2]. Moreover, dietary composition could play a significant role in improving insulin sensitivity and reducing risk of diabetes and its complications [3]. Indeed, cardiovascular diseases (CVD) are the major cause of morbidity and mortality in T2D [4], knowing that cardiovascular risk is threefold higher in T2D than in general population [5]. In Algeria, the prevalence of T2D was about 10% in 2010 [6].

In T2D, the oxidative stress (OS) acts as a mediator of IR, and its progression to glucose intolerance and installation of the pathology, possibly contributes to the rise of several micro- and macro-vascular complications associated with diabetes [7]. In conditions of severe OS,

\* Correspondence: bouchenak.malika@incm-univoran.com

<sup>1</sup>Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'Oran, BP 1524 El M'Naouer, 31 000 Oran, Algeria

Full list of author information is available at the end of the article



cell damage occurs with decreased pancreatic  $\beta$ -cell function, which is due to low expression of antioxidant enzymes [8].

However, clinical studies have also shown that specific antioxidant concentrations in plasma and erythrocytes of diabetes patients are reduced [9]. Indeed, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT) activities scavenging reactive oxygen species (ROS), were decreased in patients with T2D. Thus, the improvement in oxidative stress status can contribute to diabetes management [10].

Inflammation is considered to be a key regulator of T2D pathogenesis, but the mechanism, by which it acts, is still unknown. Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) is an inflammatory cytokine implicated in metabolic disorders, including obesity and IR. Several studies have shown high levels of interleukin-6 (IL-6) and TNF- $\alpha$  among individuals with clinically diagnosed diabetes [11]. Moreover, authors reported increased resistin levels in association with obesity and IR in T2D [12], whereas other study observed no change in resistin levels under such conditions [13]. Data have shown that circulating resistin levels were involved in promoting adiposity, but had no effect on IR degree. These observations suggested that the role of resistin in the pathogenesis of diabetes remained controversial [14].

The purpose of the present study was to investigate whether T2D impaired glycemic control, redox and inflammatory status, and their improvement after 3 and 6 months follow-up of nutritional advices.

## Methods

This study was conducted from November 2009 to June 2011 in the Hospital University Establishment (HUE) (Internal Medicine) and polyclinics of Oran (west Algeria). Patients with T2D since  $9 \pm 3$  years ( $n = 85$ ) (sex ratio F/M, 45/40), with a mean age of  $50 \pm 8$  years treated during  $8 \pm 1$  years with oral antidiabetics (OAD as biguanides and/or sulfamides) only, with a body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) of  $26 \pm 2$ , fasting glycemia  $\geq 7$  mmol/L, triglyceridemia  $< 2$  mmol/L, cholesterolemia  $< 5$  mmol/L and low-density lipoproteins-cholesterol (LDL-C)  $< 3.5$  mmol/L.

Patients with other diabetes forms or T2D complicated or treated with insulin, obesity, renal failure, hepatic and thyroid diseases, smoking, consuming of alcohols were excluded. The clinical characteristics of patients are presented in Table 1.

This study was approved by the Institutional Ethic Committee for Research on Human Subjects of the University of Oran. The protocol and the aim of the study were explained to the patients and the investigation was conducted with their written informed consent.

Nutritional counseling was designed to cover the nutritional needs and maintain life quality of patients. The

**Table 1 Characteristics of patients with type 2 diabetes**

	T2D
Sex ratio (F/M)	45/40
Age (year)	$50 \pm 8$
Weight (kg)	$70 \pm 9$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26 \pm 2$
Waist circumference (cm)	$89 \pm 8$
Diabetes duration (year)	$9 \pm 3$
Glycemia (g/L)	$1.68 \pm 0.65$
HbA1c (%)	$9.8 \pm 1.9$
Total cholesterol (mmol/L)	$4.16 \pm 0.70$
Triglycerides (mmol/L)	$1.15 \pm 0.57$
LDL-C (mmol/L)	$1.20 \pm 0.33$

Data are mean  $\pm$  SD of 85 patients. BMI: body mass index (weight (kg)/height ( $\text{m}^2$ )). HbA1c: glycated haemoglobin. LDL-C: low-density lipoproteins-cholesterol.

recommended daily energy intake was 2000 Kilocalories (Kcal) with 250 g of carbohydrates distributed over different meals in the day i.e. breakfast, morning snack, lunch, afternoon snack and dinner. The advice given promoted the consumption of fish meal, fruits and vegetables (FFV). Consumption of a dairy product at all the three main meals daily, vegetables (2 times/d), fruits (2–3 times/d), olive oil (2 table spoons/d), whole bread daily at each meal, fish (2–3 times/week), with limited eggs consumption (4–5 eggs/week) and moderate amounts of red or white meats, sources of animal proteins, at lunch and dinner were recommended. Moreover, patients were instructed for 30 to 45 min of walking per day. The follow-up was performed at d90 and d180.

Height and weight were performed using stadiometer and balance (Weighting Scale ZT 220, China). Waist circumference (WC) was measured mid-way between the lateral lower rib margin and the iliac crest (ombilicus).

Blood was drawn after a 12-hour overnight fasting by antecubital venipuncture, at d0, d90 and d180, after life-style advices. Serum and erythrocytes were collected by low-speed centrifugation at 1000 g for 15 min. Serum was preserved with 0.1% ethylene-diamine-tetraacetic acid-disodium ( $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ ). Erythrocytes were washed two times with 0.9% sodium chloride (NaCl) solution, and four times with cold water. Erythrocytes lysates were preserved with 0.5% sodium dodecylsulfate (SDS, Sigma, USA). Serum and erythrocytes lysates were stored at  $-70^\circ\text{C}$  until assays.

Serum glucose was measured by enzymatic colorimetric test (kit Biocon, Germany). Serum insulin was determined by an *in vitro* enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (kit Abcam, Cambridge, USA) for the quantitative measurement of human serum insulin and proinsulin. HbA1c was estimated by chromatographic spectrophotometric test (kit Biocon, Germany). Homeostatic model



assessment insulin resistance (HOMA-IR) index (IR = fasting serum insulin ( $\mu\text{U/mL}$ )  $\times$  fasting plasma glucose ( $\text{mmol/L}$ )/22.5) was determined [15].

Serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and uric acid (UA) levels were measured by enzymatic colorimetric tests (kits Biocon, Germany). Albumin was determined by colorimetric method (Kit Biolabo, France).

Serum and erythrocytes lipid peroxidation was estimated by measuring thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) [16]. The colored complex formed between malondialdehyde (MDA) and thiobarbituric acid (TBA) had maximum absorbance at 532 nm. The serum hydroperoxyde concentrations were determined by measuring cumyl hydroperoxide (EqCuOOH) by comparison of the straight line [17]. The absorbance was measured at 560 nm. Oxidized proteins were estimated by measuring carbonyl concentrations, using the 2,4-dinitrophenylhydrazine [18]. The absorbance was measured at 270 nm. Nitric oxide (NO) determination was performed using Griess reagent (sulfamide and *n*-naphthyl-ethylene diamine) [19]. Serum was clarified by zinc sulfate solution and nitrate ( $\text{NO}_3$ ) was then reduced to nitrite ( $\text{NO}_2$ ) by cadmium, overnight, at  $20^\circ\text{C}$ , under shaking. Serum was added to the Griess reagent and incubated for 20 min at  $24^\circ\text{C}$ . The absorbance was measured at 540 nm.

SOD, GPx (EC 1.11.1.9) and GRed (EC 1.6.4.2) activities in erythrocytes were determined by kits (Sigma, USA). SOD activity was assessed at 450 nm by measuring the dismutation of superoxide radicals generated by xanthine oxidase and hypoxanthine. The oxidation of glutathione (GSH) to oxidized glutathione (GSSG) was catalysed by GPx, which was then coupled to recycling of GSSG back to GSH utilizing GRed and NADPH (reduced  $\beta$ -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) (Sigma, USA). The activity was measured by the decrease in absorbance caused by the oxidation of NADPH at 340 nm using an extinction coefficient ( $\epsilon^{\text{mM}}$ ) of 6.22 for NADPH. Catalase (CAT) (EC. 1.11.1.6) catalyses the decomposition of hydrogen peroxide to water and oxygen at 240 nm [20].

TNF- $\alpha$  was assayed by enzyme immunometric assay (EIA) kit (Cayman Chemical's ACE™ EIA kit, USA) permitting TNF- $\alpha$  measurements within the range of 0–250 pg/ml. The lower limit of detection was 3.9 pg/mL for TNF- $\alpha$ . The human resistin was determined by EIA (SPI Bio – Bertin Pharma Branch kit, France). The normal range was established for  $8.1 \pm 4.1$  ng/ml.

### Statistical analysis

The non-parametric student 't' test (STATISTICA 5.0.) was used to compare mean differences between d0, d90 and d180. Relationships between all the biochemical parameters and the nutritional advices follow-up were

determined by the Pearson's correlation coefficient. *P* values <0.05 were considered significant.

### Results

Among 85 patients with T2D, at d0 and after 3 months of nutritional advices (d90), only 35 patients completed this study at d180. The remaining patients became hypertensive and/or were treated by insulin. There was no significant difference in studied parameters when related to a gender.

There was no significant difference in body weight, BMI and WC of T2D patients at d90 and d180 vs d0 (Table 2). HbA1c value decreased by 40% at d90 and by 20% at d180 compared to d0. A significant reduction in glucose concentration at d90 vs d0 (19%) and d180 vs d0 (12%) was noted, whereas this value increased by 7% at d180 vs d90. There was no significant difference in insulinemia and HOMA-IR, after lifestyle advices (Table 2).

Compared to d0, serum TC concentrations were lowered by 17% and 26% at d90 and d180, respectively. Moreover, TG concentrations in patients with T2D were reduced by 36% at d90 compared to d0, whereas, these values increased by 42% at d180 compared to d90 (Table 2).

In serum, TBARS values were 1.34-fold lower at d90 and d180 than d0. Moreover, compared to d0, hydroperoxyde concentrations were 1.6- and 2-fold lower at d90 and d180, respectively. There was no significant difference in carbonyl values after initiating lifestyle advices. Serum NO was 1.4- and 1.2-fold lower at d180 than d0 and d90, respectively. UA values were 1.34-fold higher at d180 than d0 (Table 3). Albumin concentration was significantly enhanced at d90 vs d0 ( $P < 0.001$ ).

In erythrocytes, SOD activity increased by 7% in T2D at d180 vs d0. There was no significant change in CAT activity of T2D patients during the follow-up, whereas,

**Table 2 Clinical and biochemical parameters in T2D patients after nutritional advices**

	d0 n = 85	d90 n = 85	d180 n = 35
Weight (kg)	70 $\pm$ 7	70 $\pm$ 9	69 $\pm$ 9
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	26 $\pm$ 2	25 $\pm$ 2	24 $\pm$ 2
Waist circumference (cm)	89 $\pm$ 8	86 $\pm$ 7	88 $\pm$ 5
Hb1Ac (%)	9.8 $\pm$ 1.9	6.4 $\pm$ 1.7***	8.4 $\pm$ 1.0 <sup>§</sup>
Glucose (mmol/L)	7.71 $\pm$ 1.50	6.27 $\pm$ 1.56**	6.76 $\pm$ 0.77* <sup>§</sup>
HOMA-IR	13.10 $\pm$ 4.32	12.53 $\pm$ 4.26	8.75 $\pm$ 1.20
Total cholesterol (mmol/L)	4.16 $\pm$ 0.70	3.47 $\pm$ 1.10**	3.09 $\pm$ 1.30 <sup>§</sup>
Triglycerides (mmol/L)	1.15 $\pm$ 0.57	0.73 $\pm$ 0.35**	1.26 $\pm$ 0.53**

Values are means  $\pm$  SD. d0, beginning of study; d90: 90 days and d180: 180 days after initiating lifestyle advices. Data were analyzed using 't' test. \*\*\* $P < 0.001$ , \*\* $P < 0.01$  d90 vs d0; <sup>§</sup> $P < 0.01$ , <sup>§</sup> $P < 0.05$  d180 vs d0; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  d180 vs d90.

**Table 3 Redox status and inflammation markers in T2D patients after lifestyle advices**

	d0 n = 85	d90 n = 85	d180 n = 35
<b>Serum</b>			
TBARS (μmol/ml)	6.53 ± 1.90	4.87 ± 1.31*	4.90 ± 1.77 <sup>§</sup>
Hydroperoxydes (mmol/ml)	0.31 ± 0.06	0.19 ± 0.06***	0.16 ± 0.06 <sup>§§§</sup>
Carbonyls (nmol/mg prot)	1.07 ± 0.73	0.85 ± 0.41	0.80 ± 0.35
NO (mmol/ml)	2.26 ± 0.41	1.91 ± 0.36	1.57 ± 0.14 <sup>§†</sup>
Uric acid (μmol/L)	229.52 ± 67.10	238.10 ± 77.12	308.33 ± 118.52 <sup>§</sup>
Albumin (g/L)	36.60 ± 12.50	51.00 ± 7.00***	46.35 ± 5.43
<b>Erythrocytes</b>			
SOD (U/gHb)	2430.11 ± 824.38	2045.37 ± 710.10	2622.00 ± 541.14 <sup>‡</sup>
GPx (U/gHb)	3.14 ± 1.98	5.17 ± 2.63*	5.45 ± 3.08
GRed (U/gHb)	1.97 ± 0.61	1.15 ± 0.45**	1.52 ± 0.60
CAT (U/g Hb)	18124.00 ± 5549.01	15128.00 ± 5067.32	16099.52 ± 5354.30
Resistin (ng/ml)	15.78 ± 2.24	13.95 ± 0.82	5.10 ± 1.20 <sup>§††</sup>
TNF-α (pg/ml)	3.44 ± 1.19	2.33 ± 0.81*	1.89 ± 0.9 <sup>§</sup>

Values are means ± SD. d0, beginning of study; d90 and d180, 90 and 180 days after initiating lifestyle advices. SOD, superoxide dismutase; GPx, glutathione peroxidase; GRed, glutathione reductase; CAT, catalase. TNF-α, tumor necrosis factor α. Data were analyzed using 't' test. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ : d90 vs d0. <sup>§§§</sup> $P < 0.001$ , <sup>§</sup> $P < 0.05$  d180 vs d0. <sup>†</sup> $P < 0.05$ , <sup>††</sup> $P < 0.01$ : d180 vs d90.

increased GPx activity by 39% was observed at d90 compared with d0. However, GRed activity was reduced by 42% at d90 vs d0.

Resistin values were 3- and 2.7-fold lower, in T2D at d180 than d0 and d90 respectively. Moreover, TNF-α concentrations were 1.5- and 1.8-fold decreased at d90 and d180, after nutritional advices than d0.

Relationships were found between HbA1c values and BMI, TBARS, CAT and GRed. HOMA-IR was correlated negatively with UA and positively with NO and resistin. However, inverse relationships were noted between resistin and UA and SOD, and positive correlations were observed with TG, NO and TNF-α (Table 4).

## Discussion

The aim of the present study was to determine if the nutritional advices improved glycemic control, redox and inflammatory status in T2D patients treated with OAD only.

After nutritional advices based on eating FFV and carbohydrates distribution at each meal, T2D patients showed no significant difference in BMI and WC, whereas, large studies showed that excessive abdominal fat deposition is an important risk factor for T2D [21] and that high WC is a better predictor than BMI [22].

Lowering HbA1c in T2D decreased the CVD risk and all mortality causes [23]. After d90 and d180 of nutritional advices, HbA1c and glucose values lowered significantly in T2D, showing relationships between glycemic control and BMI. This improvement was probably due to the

**Table 4 Correlation studies between HbA1c, HOMA-IR and resistin and various parameters in T2D patients**

	HbA1c	HOMA-IR	Resistin
T2D duration	0.050	-0.130	-0.010
IMC	0.410**	0.230	0.050
WC	0.050	0.850	0.078
Glucose	0.420***	0.010	-0.100
TG	0.190	-0.180	-0.190
TC	0.100	0.130	0.410***
TBARS	0.300*	-0.007	0.370
Hydroperoxydes	0.130	0.270*	0.004
NO	0.055	0.270*	0.400**
carbonyls	0.130	-0.030	0.083
Uric acid	0.100	-0.290*	-0.250*
Albumin	-0.210	-0.051	-0.060
SOD	0.085	-0.600	-0.320*
CAT	0.263*	0.070	0.017
GPx	-0.160	-0.050	-0.010
GRed	0.330**	0.100	-0.040
TNF-α	0.180	0.012	0.400***
Resistin	0.005	0.350**	

The values expressed as Pearson's correlation coefficients.

\*Correlation is significant at  $P < 0.05$ . \*\*Correlation is significant at  $P < 0.01$ .

\*\*\*Correlation is significant at  $P < 0.001$ .

recommended FFV consumption associated with physical activity practice. Indeed, a moderate effect of regular physical exercise with a mean HbA1c decrease, without significant weight loss, was observed despite favorable changes in body weight composition [24]. Similar results showed, that three months consumption of fruits, reduced blood glucose and HbA1c levels, whereas, no significant changes were noted in BMI and WC [25]. At d180 vs d90, increased serum glucose level was noted, without change in serum insulin concentrations, whereas HOMA-IR had a tendency to decrease but not significantly. The most plausible explanation, for this phenomenon, was that d180 corresponded to summer period with many festive meals, and during holidays, people were customarily physically inactive and were prone to forget diet recommendations. Indeed, it has been shown that seasons can influence fasting glucose and HbA1c in T2D patients [26]. Our T2D patients were instructed to consume 2 table spoons of olive oil daily and fish intake 2-times weekly. Indeed, data have shown that n-3 poly-unsaturated fatty acids (PUFAs) from fish may decrease IR through several mechanisms, such as a decrease in plasma TG, and perhaps small dense lipoproteins [27], and the consumption of mono-unsaturated FA (MUFA)-rich diet improve IR in T2D [28].

A high intake of dry or fresh vegetables and fruits was associated with a better control regulation of lipid profile [29]. In the present study, nutritional advices reduced serum TC and TG at d90 vs d0. Indeed, dietary MUFA (oleic acid) decreased LDL-C and TG concentrations, without lowering high-density lipoproteins-cholesterol (HDL-C) [30]. Moreover, the improved lipid profile was probably due to the daily regular 30 to 45 min walking by our patients. Indeed, physical activity decreased TG and LDL particles and enhanced HDL-C [31].

T2D is associated with increased oxidative stress, contributing to this pathogenesis [32], by increasing serum TBARS [33] and hydroperoxides [34]. At d180 and d90 compared to d0, TBARS and hydroperoxides concentrations were significantly reduced in our T2D patients. Furthermore, the lowered lipid peroxidation could be due to the improved glycemic control, and therefore to a lesser oxidative stress, showing relationships between TBARS and HbA1c. Likewise, consumption of fruits and vegetables, rich in antioxidants, could play an important role in protecting our patients from oxidative stress generated by T2D.

A high level of plasma protein carbonyls has been reported in T2D patients [35], and can also originate from a loss of albumin antioxidant capacity, knowing that plasma albumin, *via* its thiol groups, is the main extracellular antioxidant molecule [36]. In our study, serum carbonyl values had a tendency to decrease, whereas serum albumin value was enhanced, after lifestyle advices, suggesting that improved glycemic control can

reduce oxidative stress, and therefore carbonyl amounts, without altering albumin properties.

Some controversies about the NO role are noted in the IR pathogenesis [37]. Moreover, NO, a metabolite of L-arginine to L-citrulline conversion by endothelial NO synthase, has a favorable effect on inflammation [38], and oxidative stress [39]. A decrease in NO values at d180 vs d0 and d90 was noted and was positively correlated with IR and serum resistin.

Hyperuricaemia is associated with IR [40], which is mediated partly by inflammation and oxidative stress [41]. However, our results showed, at d180 vs d0, that high UA level was inversely related to HOMA-IR and resistin. Indeed, this result suggested that uric acid value was efficient to reduce IR and inflammation in T2D.

Besides the important lipid peroxidation in T2D patients, an increase in SOD activity was observed in such individuals [42]. In our T2D patients, erythrocytes SOD activity increased at d180 vs d0 ( $P < 0.05$ ), suggesting a possible adaptative response, probably due to a high production of superoxide anion ( $O_2^-$ ), which would lead to an increased hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) production [42]. This latter has been reported to inactivate SOD, and superoxide anion radical inactivates CAT [43], and GPx [44]. However, there was no significant difference in the both enzyme activities at d180 vs d0. In our T2D patients, GRed activity was lower, while GPx was higher, at d90 vs d0. In contrast, diabetic complications involved lowered GPx activity, which could also be due to decreased glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, in erythrocytes [45], leading to reduced NADPH production, required for recycling processes of GSSG to GSH, which was the GPx substrate [45].

There is a genetic evidence to support relationships between human inflammation, in particular resistin and obesity or IR [46]. In the present study, lowered serum resistin values, at d180 vs d90 and d0, were observed, and were positively correlated with IR. Moreover, TNF- $\alpha$  was reduced significantly in T2D, after nutritional advices, compared to the beginning of the study. High levels of inflammatory cytokines appear in early stage of T2D, and predict the development of this disease, through lowering insulin sensitivity [47]. Indeed, a highly significant relationship between resistin and TNF- $\alpha$ , and a negative correlation between resistin and SOD were observed. Moreover, observational studies have shown an inverse association between dietary total antioxidant capacity and inflammation markers [48], whereas, n-3 PUFA supplementation may potentially affect these markers, in patients with T2D [49]. In our study, recommended FFV could contribute probably to decreased serum resistin and TNF- $\alpha$ , and thus protecting the organism from proinflammatory cytokines deleterious effects.

## Conclusion

The nutritional advices follow-up i.e. FFV consumption, and carbohydrates distribution at each meal, associated to a regular physical activity practice, improve glycemic control and serum total cholesterol in T2D. Moreover, a low lipid peroxidation and a high antioxidant defense are noted, involving a less oxidative stress induced by T2D, on the one hand, and reduced serum resistin and TNF- $\alpha$  are in favor of a low progression to complications, on the other hand. However, these results need to be supported with a regular dietary treatment and more rigorous control during the follow-up.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

NM performed the acquisition of data, their analysis and interpretation and wrote the manuscript; FOB designed the study and wrote the manuscript; ZB performed the recruitment of patients with type 2 diabetes and provided the samples collection; MB designed the study and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

This study was funded by the National Agency of Health Research (Agence Nationale de Recherche en Santé) of the Ministry of Higher Education and Scientific Research (National Research Program N° 02/15/02/04/186). The authors acknowledged Dr A. Bekkara, president of "La maison du diabétique" of Oran, for his helpful in T2D patient recruitment.

## Author details

<sup>1</sup>Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'Oran, BP 1524 El M'Naouer, 31 000 Oran, Algeria. <sup>2</sup>Clinique Laribère, Centre Hospitalo-Universitaire CHU, 31 000 Oran, Algeria.

Received: 18 March 2014 Accepted: 9 December 2014

Published: 17 December 2014

## References

- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K: Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007, **334**:1-9.
- American Diabetes Association: **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2008, **31**(1):S5-S60.
- Mann JI: **Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review.** *Nutr Rev* 2006, **64**:422-427.
- Zander E, Kerner W: **Cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetes: common conventional and diabetes-related risk variables?** In *Vascular Involvement in Diabetes: Clinical, Experimental and Beyond*. Edited by Cheta D. Basel: Karger; 2005, **1**: 264-271.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: **Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus.** *Ann Intern Med* 2004, **141**:421-431.
- Institut National de Santé Publique 2009: **Enquête diabète. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, Alger. Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest.** *Leban Sci J* 2012, **13**(2):17-26.
- Negre-Salvayre A, Salvayre R, Augé N, Pamplona R, Portero-Otin M: **Hyperglycemia and glycation in diabetic complications.** *Antioxid Redox Signal* 2009, **11**(12):3071-3109.
- Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J: **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.** *Int J Biochem Cell Biol* 2007, **39**(1):44-84.
- Sekeroglu MR, Sahin H, Dulger H, Algun E: **The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Clin Biochem* 2000, **33**:669-674.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB: **Diabetes, oxidative stress and antioxidants. A review.** *J Biochem Mol Toxicol* 2003, **17**:24-38.
- Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M: **Evaluation of TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre and post-insulin effects.** *North Am J Med Sci* 2012, **4**(4):180-184.
- Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ: **Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance.** *Eur J Endocrinol* 2003, **149**:331-335.
- Hasegawa G, Ohta M, Ichida Y, Obayashi H, Shigeta M, Yamasaki M, Fukui M, Yoshikawa T, Nakamura N: **Increased serum resistin levels in patients with type 2 diabetes are not linked with markers of insulin resistance and adiposity.** *Acta Diabetol* 2005, **42**:104-109.
- Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, Freude S, Bilkovski R, Mauer J, Rapp G, Abken H, Hahn M, Schulz O, Krone W: **Visfatin/PBEF/Namptand resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans.** *Horm Metab Res* 2010, **42**:268-273.
- Abdin AA, Baalash AA, Hamooda HE: **Effects of rosiglitazone and aspirin on experimental model of induced type 2 diabetes in rats: focus on insulin resistance and inflammatory markers.** *J Diabetes Complicat* 2010, **24**:168-178.
- Quintanilha AT, Packer L, Szyszlo JM, Racanelly TL, Davies KJ: **Membrane effects of vitamin E deficiency bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria.** *Ann NY Acad Sci* 1982, **393**:32-47.
- Eymard S, Genot C: **A modified xylenol orange method to evaluate formation of lipid hydroperoxides during storage and processing of small pelagic fish.** *Eur J Lipid Sci Technol* 2003, **105**:497-501.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER: **Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins.** *Methods Enzymol* 1990, **186**:464-478.
- Cortas N, Wakid N: **Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method.** *Clin Chem* 1990, **36**:1440-1443.
- Aebi H: **Catalase.** In *Methods of enzymatic analysis*. 2nd edition. Edited by Berg Meyer H. Weinheim: Verlag Chemie; 1974:673-684.
- Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB: **Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men.** *Am J Epidemiol* 2004, **159**(12):1150-1159.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB: **Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men.** *Am J Clin Nutr* 2005, **81**(3):555-563.
- Brinke RT, Dekker N, de Groot M, Ikkersheim D: **Lowering HbA1c in type 2 diabetics results in reduced risk of coronary heart disease and all-cause mortality.** *Prim Care Diabetes* 2008, **2**:45-49.
- Duclos M, Gautier JF: **Physical activity and type 2 diabetes mellitus.** *Méd Mal Métaboliques* 2009, **3**(1):31-38.
- Hegde SV, Adhikari PMN, D'Souza V: **Effect of daily supplementation of fruits on oxidative stress indices and glycaemic status in type 2 diabetes mellitus.** *Complement Ther Clin Pract* 2013, **19**:97-100.
- Chen HS, Jap TS, Chen RL, Lin HD: **A prospective study of glycemic control during holiday time in type 2 diabetic patients.** *Diabetes Care* 2004, **27**(2):326-330.
- Richard D, Bausero P, Schneider C, Visioli F: **Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease.** *Cell Mol Life Sci* 2009, **66**(20):3277-3288.
- Risérus U, Willett WC, Hu FB: **Dietary fats and prevention of type 2 diabetes.** *Prog Lipid Res* 2009, **48**(1):44-51.
- Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A: **Mediterranean adequacy index correlation with 25-years mortality from coronary heart disease in the seven countries study.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004, **14**:254-258.
- Sacks FM: **Dietary fat, the Mediterranean diet, and health: reports from scientific exchanges, 1998 and 2000. Introduction.** *Am J Med* 2002, **113**(9B):1-4.
- Tall AR: **Exercise to reduce cardiovascular risk. How much is enough?** *N Engl J Med* 2002, **347**(19):1522-1524.
- Mehrotra S, Ling KL, Bekele Y, Gerbino E, Earle KA: **Lipid hydroperoxide and markers of renal disease susceptibility in African-Caribbean and Caucasian patients with Type 2 diabetes mellitus.** *Diabet Med* 2001, **18**:109-115.
- Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacoea R, Stoian I: **Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of**



- oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012, **40**(2):709–716.
34. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmandi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP: **Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM.** *Diabetes* 1995, **44**(9):1054–1058.
  35. Telai A, Cakateri U, Kayali R, Erdogan C, Orhan Y, Sivas A, Akçay T: **Oxidative protein damage in plasma of type 2 diabetic patients.** *Horm Metab Res* 2000, **32**:40–43.
  36. Faure P, Troncy L, Lecomte M, Wiernsperger N, Lagarde M, Ruggiero D, Halimi S: **Albumin antioxidant capacity is modified by methylglyoxal.** *Diabetes Mediab* 2005, **31**:169–177.
  37. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, Fermo I, Rabbotti G, Gatti R, Piatti P: **Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, **291**:E906–E912.
  38. Clapp BR, Hingorani AD, Kharbanda RK, Mohamed-Ali V, Stephens JW, Vallance P, MacAllister RJ: **Inflammation induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress.** *Cardiovasc Res* 2004, **64**:172–178.
  39. Monastyrskaya E, Folarin N, Malyshev I, Green C, Andreeva L: **Application of the nitric oxide donor SNAP to cardiomyocytes in culture provides protection against oxidative stress.** *Nitric Oxide* 2002, **7**:127–131.
  40. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ: **Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress.** *Am J Physiol Cell Physiol* 2007, **293**:C584–C589.
  41. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I: **Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.** *J Clin Invest* 2004, **114**:1752–1761.
  42. Bandeira SM, Guedes S, da Fonseca LJ, Pires AS, Gelain DP, Moreira JC, Rabelo LA, Vasconcelos SM, Goulart MO: **Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity.** *Oxid Med Cell Longev* 2012, **819310**:1–13.
  43. Kono Y, Fridovich I: **Superoxide radical inhibits catalase.** *J Biol Chem* 1982, **257**(10):5751–5754.
  44. Blum J, Fridovich I: **Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide dismutase radical.** *Arch Biochem Biophys* 1985, **240**:500–508.
  45. Jain SK, Robert M: **Effect of glycemic control, race (White vs Black), and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocyte of diabetes patients.** *Metabolism* 1994, **43**(3):306–309.
  46. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G: **A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance.** *Diabetes* 2003, **52**(7):1611–1618.
  47. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: **Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study.** *Diabetes* 2002, **51**(4):1131–1137.
  48. Brighenti F, Valtuena S, Pellegrini N, Ardigò D, Del Rio D, Salvatore S, Piatti P, Serafini M, Zavaroni I: **Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects.** *Br J Nutr* 2005, **93**(5):619–625.
  49. Oliver E, Mc Gillcuddy F, Phillips C, Toomey S, Roche HM: **Postgraduate Symposium. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA.** *Proc Nutr Soc* 2010, **69**(2):232–243.

doi:10.1186/s40200-014-0122-1

**Cite this article as:** Mahdad et al.: Lifestyle advice follow-up improve glycemic control, redox and inflammatory status in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014 **13**:122.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit

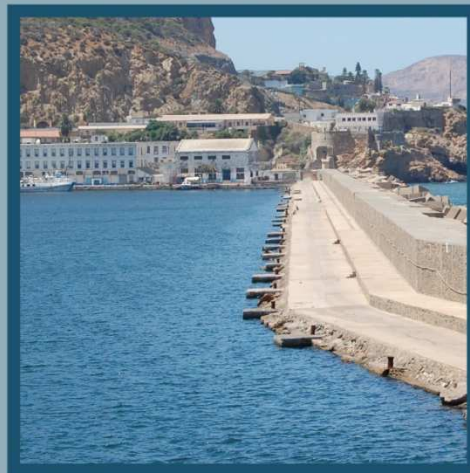




# Congrès International de Nutrition

## CIN2011

### Recueil des Publications



### Nutrition et Risque Cardiométabolique

Mai 2013



IMPACT DES CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES SUR LE PROFIL DES  
LIPIDES, CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2

MAHDAD N.<sup>1</sup>, BOUKORTT F.<sup>1</sup>, BEKKARA A.<sup>2</sup>, BELHADJ M.<sup>3</sup>, BOUCHENAK  
M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique. Faculté des Sciences.  
Université d'Oran, BP 1524 El M'Naouer 31000 Oran. <sup>2</sup>La Maison du  
Diabétique. Oran. <sup>3</sup>Service de Médecine Interne. EHU-Oran.

RESUME : Le but de cette étude est de voir si le suivi des conseils  
hygiéno-diététiques peut améliorer la glycémie et le profil lipidique, chez  
des patients diabétiques de type 2 (DT2), traités par des antidiabétiques  
oraux seuls. Quarante-six patients DT2 (H/F=19/27), âgés de 50±9ans  
avec un IMC de 27±2, sont recrutés (J0). A J0, J30 et J90, après des  
conseils hygiéno-diététiques (consommation d'un régime à base de  
poisson, fruits et légumes, répartition des glucides entre les 3 repas  
principaux et 30-45 min de marche/jour), une enquête alimentaire par le  
'rappel des 24h' et l'enregistrement sur 3 jours', et un questionnaire sur  
la dépense énergétique journalière (DEJ) sont réalisés. A J0 et J90,  
l'apport énergétique total (AET) se rapproche des apports recommandés  
(AR), alors qu'à J30 vs J0, l'AET est réduit. Comparés aux apports  
recommandés (AR), les apports en protéines animales, en acides gras  
(AG) polyinsaturés et en AG saturés augmentent, alors que les protéines  
végétales et les AG monoinsaturés diminuent. L'apport en glucides est  
réduit au dîner à J90, comparé aux AR. Le bilan énergétique (AET/DEJ)  
est réduit de 13% à J90 vs J0. A J30 vs J0, le cholestérol total (CT) diminue  
de 29%. A J90 vs J0, la glycémie, l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>),  
l'albumine et l'urée sont réduits, respectivement de 21%, 30%, 20% et  
28%. A J30 vs J0, les teneurs en cholestérol, en triglycérides et en  
phospholipides des HDL<sub>3</sub> sont diminuées de moitié. Le rapport CT/C-LDL  
est 1,7-fois plus faible à J90 vs J0. En conclusion, après un mois de suivi  
des conseils nutritionnels associés à la pratique régulière d'une activité  
physique, une amélioration du profil lipidique est notée chez les DT2. A  
J90, la glycémie et l'HbA<sub>1c</sub> sont réduites. Un meilleur suivi des conseils  
hygiéno-diététiques peut contribuer à diminuer le risque  
cardiovasculaire chez ces patients.

Mots clés: Patients – DT2 – Apport énergétique total – Activité  
physique – Glycémie – HbA<sub>1c</sub> – Profil lipidique

Correspondance E-mail : n.mahdad0973@yahoo.fr (MAHDAD N.)

ABSTRACT: The aim of this study was to evaluate if monitoring of  
lifestyle advices could improve blood glucose and lipids profile in type 2  
diabetic patients (T2D) treated with oral antidiabetics alone. Fourty six  
patients (M/W=19/27), aged 50±9 years and body mass index (BMI) of



26±2, were recruited (d0). At d0, d30 and d90, after nutritional advices (consumption of a diet based on fish, fruits and vegetables (FFV), distribution of carbohydrate in 3 main meals, and 30 to 45 min walking/d), a dietary survey by '24h recall' followed by '3 days record' and daily energy expenditure (DEE) questionnaire were realized. At d0 and d90, total energy intake (TEI) was similar to recommended intakes (RI), whereas at d30 vs d0, TEI was reduced by 20%. Animal proteins, polyunsaturated fatty acids (FA) and saturated FA intakes increased, while vegetable proteins and monounsaturated FA lowered compared to RI. Carbohydrates intake in dinner was decreased at d90 vs RI. Energy balance (TEI/DEE) was reduced by 13% at d90 vs d0. At d30 vs d0, cholesterolemia decreased by 29%. At d90 vs d0, blood glucose, glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), albumin and urea values were reduced by 21%, 30%, 20% and 28%, respectively. In serum HDL<sub>3</sub>, TG, CT and PL amounts were 0.5-lower at d30 than d0. TC/C-LDL was 1.7 fold lower at d90 vs d0. In conclusion, in T2D, after one month of monitoring lifestyle advices, improved lipid profile is observed. At d90, blood glucose and HbA<sub>1c</sub> decrease. A better monitoring of lifestyle advices in patient with type 2 diabetes can help in reducing cardiovascular risk.

Keys words: Patients – T2D - Energy intake – Physical activity – Glycemia – HbA<sub>1c</sub> – Lipid profile

## INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la cause principale de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques [1]. Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue des diabètes (90% des cas) [2]. Sa prévalence est comprise entre 1 et 14% de l'ensemble de la population selon les pays, après 50 ans, entre 5 et 15% de l'ensemble de la population des pays riches et des pays en voie de développement sont concernés [2]. La prévalence du DT2 est de 4% en Tunisie [3], et de 7% en Algérie [4].

Le diabète type 2 est une maladie liée à une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques [5]. Son installation est progressive et silencieuse. Il apparait avec prédilection chez l'adulte mûr, sédentaire et en surpoids [6]. Au même titre que le traitement médicamenteux, la diététique a une place essentielle dans le traitement du DT2. Elle doit assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté à chaque patient. Elle doit réduire les fluctuations glycémiques et permettre de retarder l'apparition de complications vasculaires [7]. De plus, l'activité physique est la pierre angulaire du traitement du sujet DT2. Elle fait partie du traitement non médicamenteux de cette pathologie, et elle doit s'associer aux règles diététiques [8]. Des études récentes ont montré que l'association d'une alimentation à base de glucides complexes (faible indice glycémique), de légumes, de fibres, de

lait écrémé, de viande et de poisson, ainsi que des huiles végétales, et d'une activité physique modérée et régulière, entraîne une perte de poids corporel de 5% et réduit l'incidence de diabète de type 2 [9]. De plus, d'autres travaux ont montré l'effet protecteur de l'huile d'olive contre l'insulinorésistance et le développement du DT2. En effet, la consommation d'huile d'olive, riche en acide gras monoinsaturés (AGMI) améliore la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique des diabétiques [10]. L'hyperglycémie joue un rôle direct, en modifiant le métabolisme lipidique au niveau hépatique. Le patient diabétique est, ainsi, confronté à une triade athérogène, représentée par une augmentation des triglycérides (TG), une diminution du cholestérol (C)-HDL (lipoprotéine de haute densité) et une élévation des LDL (lipoprotéine de faible densité) petites et denses [11].

Le but de cette étude est de voir si des conseils hygiéno-diététiques, avec une alimentation à base de poisson, fruits et légumes (fish, fruits and vegetables FFV diet), associée à une activité physique, peuvent améliorer la glycémie et le profil lipidique, chez des patients diabétiques de type 2, traités par des antidiabétiques oraux (ADO) seuls.

## SUJETS ET METHODES

### 1. Population étudiée

Quarante-six patients (H/F, 19/27) DT2, traités par des ADO seuls (J0) et âgés de  $50 \pm 9$  ans, sont recrutés durant la période d'avril 2006 à février 2009, au niveau de la Maison du Diabétique, du Service de Médecine Interne de l'EHUO et du Centre Médico-Social Jean Kraft d'Oran. Les critères d'inclusion sont : l'âge compris entre 30 et 65 ans, non fumeurs, IMC entre 25 et 30,  $CT < 2,5g/L$ ,  $TG < 2g/L$  et  $C-LDL < 160mg/dl$ . Les patients DT2, présentant une obésité, une insuffisance rénale chronique, une coronaropathie ou une lithiase biliaire, sont exclus de l'étude (Tableau 1).

Le suivi des patients est réalisé après un mois (J30) et trois mois (J90) de conseils hygiéno-diététiques (consommation d'un régime à base de poisson, de fruits et de légumes 'Fish, fruits and vegetables (FFV)', et au moins 30 min de marche par jour. Cette étude a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'EHU d'Oran, et le consentement préalable des patients a été obtenu.

### 2. Enquête alimentaire

L'estimation de la ration alimentaire est réalisée par la méthode de l'enregistrement sur 3 jours' précédé par le 'rappel des 24 h' à J0, J30 et J90. Le 'rappel des 24h' est une méthode rapide et rétrospective qui se fait durant l'entretien avec le patient. Il est demandé au patient de se remémorer tous les aliments et boissons consommés pendant les 24h précédentes. La méthode de l'enregistrement sur 3 jours' permet de

noter sur un carnet tous les aliments et boissons consommés sur une période donnée [12]. Ces deux méthodes sont facilement utilisables par les patients, simples et rapides pour quantifier la prise alimentaire. L'estimation des apports quantitatifs des différents aliments se fait à partir d'instruments culinaires (cuillère, tasse, bol, assiette). Ces apports sont ensuite convertis en énergie grâce à la table de composition des aliments [13]. Pour chaque sujet, la consommation correspond à la moyenne des consommations des 4 jours. L'apport énergétique total, les apports en protéines, lipides et glucides sont estimés. Les résultats sont comparés aux apports du régime méditerranéen (RM) [14] et aux apports recommandés (AR) [15].

### 3. Dépense énergétique

Une activité physique régulière est recommandée aux patients (au moins 30 minutes de marche par jour). L'évaluation de la dépense énergétique journalière (DEJ) est réalisée à J0, J30 et J90 à l'aide d'un questionnaire qui permet de préciser les exercices ménagers et les activités physiques accomplis pendant la journée, par chaque patient. A partir du métabolisme de base et le niveau d'activité physique (NAP) de la table du coût énergétique, la dépense énergétique fractionnaire (DEF) est calculée en MJ selon l'équation suivante :  $DEF = (MB \times NAP \times Temps) / 24h$ .

### 4. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins sont réalisés, après 12heures de jeûne, par la veine du pli du coude, chez les patients DT2 à J0, J30 et J90 au niveau des différents centres médicaux. Le sang est recueilli sur tubes secs puis centrifugés à 3500 tr/min pendant 15 min, à 5°C. Le sérum est conservé à -70°C avec de l'EDTA-Na<sub>2</sub> à 0,1% (P:V) à raison de 10 µl/ml.

### 5. Analyses biochimiques

#### 5.1. Détermination de la glycémie

Le dosage de la glycémie est réalisé sur le sang total à l'aide d'un glucomètre (Accucheck Active (Roche Diagnostics GmbH, Germany)).

#### 5.2. Détermination des paramètres sériques

Les concentrations en glucose, en créatinine, en urée, en albumine, en cholestérol total (CT) et en triglycérides (TG) sont déterminées par méthode enzymatique (kits Biocon, Germany). Les teneurs en phospholipides sont mesurées par méthode enzymatique (kit Cypress Diagnostics, Belgique). L'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) est déterminée par chromatographie échangeuse de cations sur micro-colonnes (kit Biocon, Germany).



### 5.3. Analyse des différentes fractions de lipoprotéines

Les différentes fractions de lipoprotéines (VLDL, LDL, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub>) sont obtenues par précipitation avec l'acide phosphotungstique et le sulfate de dextran [16, 17]. Le dosage des différents lipides est réalisé par les méthodes décrites précédemment.

### 6. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type (M $\pm$ ET). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes est réalisée par le test 't' de Student. Les moyennes sont considérées significatives à  $p < 0,05$ . <sup>£</sup> J30 vs J0, <sup>#</sup> J90 vs J30, <sup>\*</sup> J90 vs J0

## RESULTATS

### Caractéristiques de la population étudiée

Les résultats montrent que 30% des patients diabétiques, ayant suivi pendant 30 jours les mesures hygiéno-diététiques, présentent une diminution du poids corporel de 5% par rapport à J0 (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

	H/F	Age (ans)	Poids (kg)	IMC <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	TT/TH <sup>2</sup>	Glycémie (g/L)	HbA <sub>1c</sub> %
J0 (n=46)	19/27	59 $\pm$ 9	70 $\pm$ 9	26 $\pm$ 2	0,92 $\pm$ 0,1	1,65 $\pm$ 0,64	10%
J30 (n=14)	4/10	49 $\pm$ 8	67 $\pm$ 10 <sup>£</sup>	25 $\pm$ 3	0,92 $\pm$ 0,1	1,32 $\pm$ 0,44	ND
J90 (n=27)	9/18	51 $\pm$ 10	66 $\pm$ 9	23 $\pm$ 5	0,93 $\pm$ 0,1	1,29 $\pm$ 0,13 <sup>*</sup>	7%**

<sup>1</sup>IMC: Indice de Masse Corporelle=poids/taillé. <sup>2</sup>TT/TH: tour de taille/tour de hanches, ND = non déterminé. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ET. <sup>£</sup> J30 vs J0, <sup>\*</sup> J90 vs J0,  $P < 0,05$ . <sup>\*\*</sup> J90 vs J0,  $P < 0,01$ .

Une diminution de la glycémie de 21% ( $P < 0,05$ ) et de l'HbA<sub>1c</sub> de 30% ( $P < 0,01$ ) est notée à J90, comparé à J0.

### Apport énergétique total et dépense énergétique journalière

L'apport énergétique total (AET) est similaire entre J90 et J0 et se rapproche de celui du régime méditerranéen (RM) (8 MJ/j), alors qu'il est diminué par rapport aux apports recommandés (AR) (8,40MJ/j) (Fig. 1). Une diminution de l'AET de 30% est notée à J30 vs J0. L'apport quantitatif en glucides, lipides et protéines, exprimé en pourcentage de l'AET, ne montre aucune différence significative à J90 par rapport à J0. Par contre, une augmentation de l'apport en glucides et une diminution de l'apport en lipides sont notées à J30 vs J0, J90 et par rapport aux AR et au RM. L'enquête réalisée auprès des patients a permis de constater

que l'activité physique est caractérisée essentiellement par la marche et les tâches ménagères, avec une dépense énergétique journalière de 8,11MJ/j à J0, 6,59MJ/j à J30 et 9,11MJ/j à J90. De plus, le bilan énergétique (AET/DEJ) est négatif à J90 (Fig. 2).

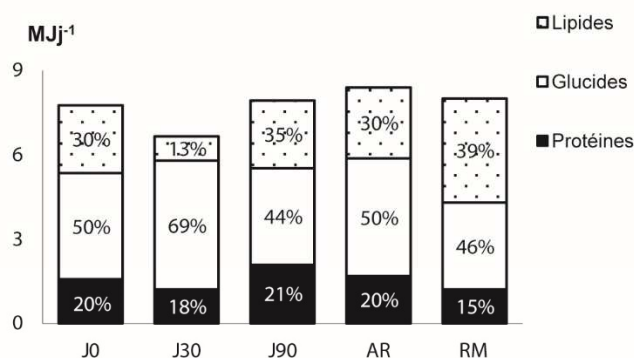


Fig. 1. Apport énergétique total

Les résultats sont exprimés sous forme de Moyenne  $\pm$  Ecart type (M  $\pm$  ET). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes est réalisée par le test 't' de Student. RM [14], AR [15].

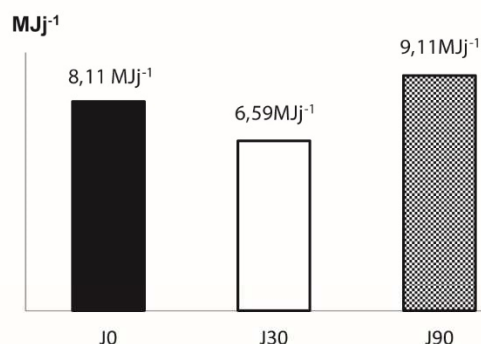


Fig. 2. Dépense énergétique

#### Répartition qualitative des différents nutriments

La répartition qualitative des protéines et des glucides montre que l'apport en protéines animales et végétales, et en glucides simples et complexes est identique tout au long de l'étude. La répartition qualitative en lipides montre un apport élevé en acides gras saturés (AGS) (37% et 38% vs 29% et 33%) et un faible apport en AGMI (30% et 37% vs 41% et 44%) à J90 et J0 vs J30 et AR, respectivement. L'apport en

acides gras polyinsaturés (AGPI) est augmenté à J30 et J90 (30% et 32%) vs AR (23%) (Fig. 3).

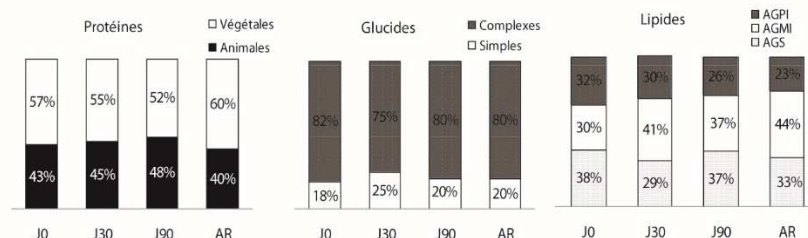


Fig. 3. Répartition qualitative des protéines, glucides et lipides

Les résultats sont exprimés sous forme de Moyenne  $\pm$  Ecart type (M  $\pm$  ET). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes est réalisée par le test 't' de Student. AR[15].

L'apport en fibres et en cholestérol est similaire chez les patients diabétiques type 2, après un mois et trois mois de suivi des conseils par rapport aux recommandations de l'Association Américaine sur le Diabète (ADA) [18] (Tableau 2).

Tableau 2. Apport en fibres et en cholestérol

	Fibres (g/j)	Cholestérol (mg/j)
J0	24	147
J30	21	190
J90	20	174
ADA	20-30	<200

Les résultats sont exprimés sous forme de Moyenne  $\pm$  Ecart type (M  $\pm$  ET). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes est réalisée par le test 't' de Student. ADA[18].

#### Répartition des glucides au cours des différents repas de la journée

La répartition des glucides par rapport à l'apport glucidique journalier, au cours des différents repas, indique que l'apport glucidique au cours du petit déjeuner est augmenté à J30 vs J0 et J90, et diminué au cours du dîner. Comparé aux recommandations de Perlemuter et al., (2006) [19], une diminution de l'apport glucidique au cours du petit déjeuner et une augmentation au cours du déjeuner sont notées, chez les patients DT2 à J0 et J90 (Tableau 3).

#### Teneurs sériques en CT, TG, urée, créatinine, albumine

Les teneurs sériques en TG et en créatinine ne montrent aucune différence significative au cours du temps (Fig. 4). Par contre, les valeurs en CT sont diminuées de 29% à J30 vs J0. De même, une diminution des

teneurs en urée et en albumine de 28% et 20%, respectivement, sont notées à J90 vs J0.

Tableau 3. Répartition glucidique (%) au cours des différents repas de la journée

	J0	J30	J90	R <sup>1</sup>
Petit déjeuner	15	23	17	20
Déjeuner	32	23	34	30
Goûter	17	17	15	10
Dîner	36	23	28	30
Collation	-	13	6	

Les valeurs sont exprimées en pourcentage par rapport à l'apport glucidique journalier. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test 't' de Student.<sup>1</sup>R (Perlemuter et al., 2006) [19].

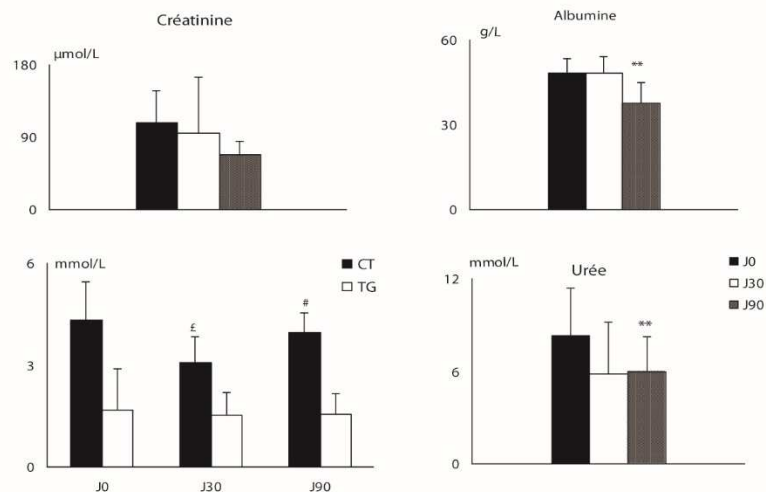


Fig. 4 Concentrations sériques en CT, TG, urée, créatinine et albumine  
Les résultats sont exprimés sous forme de Moyenne  $\pm$  Ecart type (M  $\pm$  ET). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes est réalisée par le test 't' de Student. <sup>ε</sup> J30 vs J0, <sup>#</sup> J90 vs J30 (P<0,05), <sup>\*\*</sup> J90 vs J0 (P<0,01).

Teneurs en cholestérol total et en triglycérides des HDL<sub>2</sub> et des HDL<sub>3</sub>  
Après un mois de suivi des mesures hygiéno-diététiques, les valeurs des TG et du CT de la fraction HDL<sub>3</sub> sont 2-fois plus faibles par rapport à J0, alors qu'elles sont 3- et 2-fois plus élevées à J90 vs J30. Par ailleurs, au niveau de la fraction HDL<sub>2</sub>, une augmentation de 30% des TG est notée à J30 vs J0 (Fig. 5).



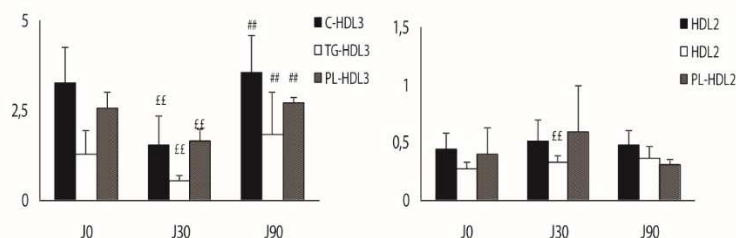


Fig. 5. Teneurs en cholestérol total (CT), triglycérides (TG) et phospholipides (PL) des HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>. Les résultats sont exprimés sous forme de Moyenne  $\pm$  Ecart type (M  $\pm$  ET). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes est réalisée par le test 't' de Student. <sup>##</sup>J30 vs J0, <sup>##</sup>J90 vs J30 (P<0,01).

#### Rapports d'athérogénicité

L'évaluation des rapports d'athérogénicité CT/C-HDL, CT/C-LDL et C-LDL/C-HDL, montre une diminution du CT/C-HDL, donc du risque athérogène, chez les DT2 à J90 vs J0 (Tableau 4).

Tableau 4. Rapports d'athérogénicité

	CT/C-HDL	CT /C-LDL	C-LDL/CHDL
J0	2,04	5,87	0,39
J30	1,77	5,62	0,31
J90	1,13	3,50***	0,13
Risque athérogène	>4,50	>1,4***	>3,55

La comparaison des moyennes est effectuée par le test 't' de Student.

\*\*\*J90 vs J0, P<0,001.

#### DISCUSSION

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact des mesures hygiéno-diététiques sur la glycémie, l'HbA<sub>1c</sub>, le profil lipidique du sérum et des lipoprotéines, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) traités par des antidiabétiques oraux seuls.

La majorité de la population étudiée présente un surpoids. Après un mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, une diminution significative du poids corporel est notée. En effet, la perte de poids associée à une alimentation équilibrée et à une activité physique améliore la glycémie des patients. Cependant, la relation entre le poids corporel et le contrôle glycémique, chez les DT2 reste encore à démontrer [20]. A J90, une diminution de la glycémie et de l'HbA<sub>1c</sub> est notée chez les DT2. Plusieurs études confirment le rôle majeur de l'activité physique et de l'alimentation saine, dans la prévention du

diabète, dans les populations à risque. Ainsi, un effet propre et modéré de l'activité physique régulière réduit le taux d'HbA<sub>1c</sub> de l'ordre de 0,6%, mais ne s'accompagne pas d'une perte de poids significative, malgré des effets favorables sur la composition corporelle [21]. De plus, pour chaque niveau d'IMC, une activité physique plus élevée est associée à un moindre risque de développer un DT2 [22]. L'estimation de la consommation alimentaire révèle que le suivi des conseils nutritionnels, pendant 3 mois (J90), est meilleur qu'à un mois (J30). En effet, l'AET des patients à J90 est similaire à celui du RM et se rapproche des AR. L'apport énergétique lipidique est faible, à J30 par rapport au RM et aux AR, alors que l'apport glucidique est supérieur à celui du RM et aux AR. La répartition qualitative des protéines et des glucides est similaire à J30 et J90. La répartition en AGS, AGMI et AGPI est différente. Cependant, une augmentation de la consommation des AGS et une diminution de celle des AGMI est notée à J90 et J0 vs J30 et AR. Un apport élevé en AGPI est noté chez les DT2 à J30, comparé aux AR, ce qui est en faveur d'une prévention de certaines complications du diabète, chez cette population. En effet, la nature des acides gras dans l'alimentation est susceptible de moduler le risque de survenue d'une insulino-résistance seule, d'un syndrome métabolique ou d'un DT2. Ainsi, l'excès d'apport d'AGS favorise la survenue d'une insulino-résistance. En revanche, un apport en AGPI à longue chaîne de la série n-3 a un effet préventif contre le DT2 [23]. Comparé aux AR, l'apport en glucides simples et complexes est similaire au cours du temps. Les aliments tels que le pain, les pâtes, le riz et les féculents, apportant les glucides complexes, consommés par les patients, sont riches en fibres. Ces glucides complexes sont lentement digestibles dans le temps, ce qui permet d'avoir une absorption mieux répartie, évitant ainsi les pics glycémiques, permettant, ainsi, une meilleure régulation de la glycémie dans le temps [24]. La consommation d'aliments riches en fibres, tels les légumes, les fruits, les céréales complètes et les légumineuses, est conseillée pour les diabétiques [18]. En effet, un apport en fibres, se rapprochant des AR, a été observé chez les DT2 à J0, J30 et J90. La répartition des glucides, par rapport à l'apport glucidique journalier, au cours des différents repas, montre une diminution significative de l'apport glucidique au dîner à J30 et J90 vs J0. Par ailleurs, l'apport glucidique, au cours du petit déjeuner et du goûter, est supérieur aux AR à J30, alors que celui noté au cours du petit-déjeuner et du dîner, chez les DT2 à J90, se rapproche des AR [19]. L'apport glucidique doit être fractionné sur l'ensemble du nyctémère. Ce fractionnement se fait habituellement au cours des trois principaux repas. Parfois, une ou deux collations à 10h et à 16h sont conseillées, afin d'éviter les fringales et le grignotage [25]. Ces résultats montrent que le profil nutritionnel des patients diabétiques, ayant suivi durant un mois et 3 mois les conseils nutritionnels, se caractérise par un apport

énergétique total à J90 similaire au RM. La répartition qualitative en protéines et glucides est similaire à celle des AR à J30 et J90. Chez les patients diabétiques type 2 à J90, un faible apport en AGMI et une élévation de l'apport en AGS sont notés. Une augmentation de l'apport en AGPI est notée chez les DT2 à J30.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques est reconnu comme un marqueur de l'équilibre glycémique au long cours, et la Haute Autorité de Santé Française recommande de pratiquer ce dosage tous les 3-4 mois chez les DT2 [26]. Dans notre étude, une diminution significative de l'HbA<sub>1c</sub> est observée à J90 vs J0. Aucune différence significative dans les teneurs sériques en triglycérides et en créatinine n'est notée au cours du temps, alors qu'une diminution significative des concentrations sériques en albumine et en urée est observée chez les DT2, à J90 vs J0. Chez les DT2, les teneurs sériques en cholestérol total sont réduites à J30 vs J0, alors qu'elles sont élevées à J90 vs J0. Les anomalies lipidiques et lipoprotéiques, observées chez les DT2, sont responsables de l'augmentation du risque cardiovasculaire [27]. Une triglycéridémie élevée et une diminution du C-HDL, chez les diabétiques sont des risques supplémentaires, pour la maladie ischémique cardiovasculaire [27]. A J30 vs J0, les valeurs en CT et en TG de la fraction HDL<sub>3</sub> sont significativement réduites. En effet, un apport élevé en glucides augmente le risque cardiovasculaire, chez les DT2, avec une augmentation des teneurs sériques en TG et une diminution du C-HDL, comparé à une alimentation riche en AGMI [28]. Une consommation élevée en AGS et un faible apport en AGMI, chez les DT2 à J90, peut expliquer les concentrations élevées des TG et du C-HDL<sub>3</sub>. L'évaluation des rapports d'athérogénicité montre une diminution significative du rapport CT/C-LDL, chez les DT2 à J90 vs J0.

## CONCLUSION

Après un mois et trois mois de suivi des conseils nutritionnels et du régime FFV, associé à la pratique d'une activité physique régulière, les patients DT2 sous ADO ont un AET réduit, avec un apport similaire en protéines et en glucides, et un apport élevé en AGMI. Une diminution du poids et l'amélioration du profil lipidique sont notées chez les DT2 à J30. Malgré une diminution de la glycémie et de l'HbA<sub>1c</sub>, une dyslipidémie modérée persiste chez les patients DT2 à J90. Il s'avère nécessaire d'insister sur l'éducation nutritionnelle et la pratique régulière de l'activité physique auprès des patients diabétiques, et de proposer des stratégies de prévention efficace.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.



## REMERCIEMENTS

Ce travail rentre dans le cadre d'un projet national de recherche (PNR) financé par l'Agence Nationale de la Recherche en Santé (ANDRS) (Code N°02/15/02/04/186).

## RÉFÉRENCES

- [1] Vergès B. Cardiac risk assessment and physical activity prescription in patients with type 2 diabetes. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010;4(2):131-7.
- [2] Halimi S. Diabète type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). *Corpus médical* 2005;4:1-12
- [3] Eschwège PL. Epidémiologie du diabète non insulino-dépendant. In : Tchobroutsky G, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Pradel; 1990; xvi: 329-34.
- [4] Organisation Mondiale de la Santé. Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEPwise de l'OMS. OMS. Alger, 2005.
- [5] Frère M. Diabète, physiopathologie et conséquences. *Kinésithérapie* 2011;118:24-8.
- [6] Fagot-Campagne A, Romon I, Fosse S Roudier C. Prévalence et incidence du diabète et mortalité liée au diabète en France. *Synthèse épidémiologique*. Institut de veille sanitaire 2010;p12.
- [7] Monnier L, Colette C. Les fondamentaux de l'alimentation dans le diabète de type 2. *Médecine Maladies Métaboliques* 2007;1(3):16-20.
- [8] Gonzalez B, Brunetti N, Lanfranchi G, LorissonE, Verny C. Activité physique et diabète chez les sujets âgés. *Cah Gérontol Springer* 2010;2:36-44.
- [9] Riccardi G. Régime méditerranéen. *Diabetes Voice* 2005;50(3):18-20.
- [10] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Guigliano F, Guigliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA* 2004;292:1440-6.
- [10] Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:1-11.
- [11] Vergès B. Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 Diabetes mellitus. *Nutr Clin Métabol* 2007;21:9-16.
- [12] Morin MC. Méthodes d'évaluation de la prise alimentaire. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2007;39: 541-53.
- [13] Souci SW, Fachmann W, Kraut H. La comparaison des aliments. *Tableaux des valeurs nutritives*. 6<sup>ème</sup> édition CRC Press. Medpharm Scientific Publishers Germany 2000;5-1182.

- [14] Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflexion. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1321S-3S.
- [15] Wolever T, Barbeau MC, Charron S, Harrigan K, Leung S, Mad Rick B. Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus in the new millennium. *Canadian J Diabetes Care* 1999;23:56-9.
- [16] Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 1970;11:583-95.
- [17] Burstein M, Fine A, Atger V, Xirbel E, Girard-Globa A. Rapid method for isolation of two purified subfraction of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium choride precipitation. *Biochem* 1989; 71:741-6.
- [18] American Diabetes Association. Type 1 and Type 2 diabetes evidence-based nutrition practice guidelines for adults. 2008;31:61-78
- [19] Perlemeter L, Sélam JL, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Paris: Masson 2006;145-270.
- [20] Aucott L, Poobalan A, Smith W.C, Avenell A, Jung R, Broom J, et al., Weight loss in obese diabetic and non-diabetic individuals and long-term diabetes outcomes - a systematic review. *Diab Obes Metab* 2004;6: 85-94.
- [21] Duclos M, Gautier JF. Physical activity and type 2 diabetes mellitus. *Médecine Maladies Métaboliques* 2009;3(1):31-8.
- [22] Duclos M, Oppert JM, Vergès B, Coliche V, Gautier JF, Guezennec CY. Physical activity and type 2 diabetes mellitus. *Médecine Maladies Métaboliques* 2012;6 (1):1-17.
- [23] Delarue J, Guriec N. Fatty acids, insulinresistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diab Metab* 2011;5(3):253-6.
- [24] Slama G. Conseil diététique aux diabétiques. *Cah Nutr Diét* 2008; 43:152-6.
- [25] Foussard F, Salle A. Nutrition et diabète. *Nutr Clin Métabol* 2004;92-102.
- [26] Mario N, Lasnier E. Les difficultés d'interprétation du dosage de l'hémoglobine A1c. *Rev Française Laboratoire* 2006;382:39-43.
- [27] Boz M, Ergüney M, Muderrisoglu C, Gurbuz OZ, Ulgen E. Les risques cardiovasculaires chez les patients diabétiques et hypercholestérolémiques. *Diab Metabol* 2008;34(3):p H72.
- [28] Garg A. High monounsaturated fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(1):577S-82S.

## Abstract

The aim of this study was to investigate the impact, after 3 (d90) and 6 (d180) months of nutritional advices follow-up, based on the FFV (*Fish, Fruits, Vegetables*) diet, and the carbohydrates intake distribution, associated to regular physical activity (PA) practice on nutritional profile, glycemic control, lipids transport, and lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity as well as on the redox and inflammatory status, in patients with type 2 diabetes (T2D), treated with oral antidiabetics (OAD) alone. This FFV diet was recommended to patients because it comes closer to the Mediterranean diet (MD).

Eighty five patients (sex ratio M/F, 45/40), aged  $50 \pm 8$  years, with T2D since  $9 \pm 3$  years and initially treated with oral antidiabetic alone, during  $8 \pm 1$  years, were recruited from november 2009 to june 2011 in some polyclinics of Oran (west Algeria), and in Hospital University Establishment (Internal Medicine). The recommended daily energy intake was 2000 Kcal, with 250 g of carbohydrates distributed over daily different meals. The advices given promoted the consumption of fish, fruits and vegetables diet, associated with 30 to 45 min of walking per day.

In the studied population, the body mass index (BMI) tended to decrease, but not significantly, at d90 and d180 of nutritional advices follow-up, whereas weight, waist circumference, and waist-to-hip ratio (WHR) were similar over the time. The socio-economic survey, realized in T2D patients, showed that 50% of this population was characterized by a high socio-economic level. Most of patients were living in buildings and houses, and had a large family. In T2D, the daily energy expenditure (DEE) showed no significant difference over the time. The food survey, realized by 24 hour recall method, followed by 3 days record, revealed a significant increase of total energy intake (TEI) (MJ/24h), at d90 and d180, compared to the beginning of the study (d0), and get closer to the recommended intakes (RI) (8.40MJ/d). Moreover, a negative balance was noted, at the beginning and after three months of nutritional advices follow-up, whereas, it was positive at d180. The quantitative distribution of the three nutriment showed that carbohydrates intake, at d90 and d180, got close to the recommended intake, while protein intake was similar, after nutritional advices follow-up. On the other hand, lipids intake was the same, after 3 and 6 months of nutritional advices follow-up, compared to d0, but it was higher than RI (30%). The increase in fiber and fish intake, in T2D after 6 months of monitoring nutritional advices, was noted. In addition, high fruit consumption, and increased intake of chromium, zinc and Vit A were observed, in T2D at d90 and d180 vs d0. The distribution of TEI between the daily different meals was considered as ideal, after three months of nutritional advices follow-up, and good after six months. Compared to RI, carbohydrate intake was increased during breakfast, and lowered during dinner. In T2D, a significant reduction in serum glucose concentration, and HbA1c rate was noted, whereas, insulinemia remained similar over the time. Otherwise, albumin concentration was significantly increased at d90 vs d0. A low serum urea, at d180 vs d90, and an increased uric acid, at d180 vs d0, were noted. In addition, a reduction in serum triacylglycerols (TG) values, at d90 vs d0, was concomitant with their reduction in LDL, HDL<sub>2</sub> and HDL<sub>3</sub>. Similarly, a decrease in total cholesterol (TC), resulted from low C-VLDL, at d180 vs d0 and d90. An increase of C-HDL and a decrease of UC/PL, and atherogenicity ratios were noted, over the time. LCAT activity tended to increase in T2D, at d90 vs d0, whereas no significant difference was noted, after six months of nutritional advices, compared to d0 and d90. The nutritional advices follow-up, at d90 and d180, showed a decrease in serum hydroperoxydes and TBARS, compared to d0. Moreover, lowered TBARS of erythrocytes and HDL<sub>2</sub>, at d90 vs d0, were observed. Otherwise, serum oxid nitric value decreased, at d180 vs d0 and d90. In T2D patients, in erythrocytes, increased SOD activity, at d180 vs d90, and glutathione peroxidase activity (GPx), at d90 vs d0, were noted, while that of GRed was reduced at the same time. The C-reactive protein (CRP) was reduced, after three and six months of nutritional advices. In DT2, at d180 vs d0 and d90, a decrease in resistin value was noted, and at d90 and d180 compared to d0, TNF- $\alpha$  concentrations were decreased.

***In conclusion, the follow-up of FFV diet and the distribution of carbohydrates intake, associated to a regular physical activity practice, have a beneficial effect on weight stability, and glycemic control. Otherwise, hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic effects, as well as, oxidative stress attenuated by decreasing lipid peroxidation and increasing antioxidant enzyme activities, were noted. Moreover, the nutritional advices follow-up seems to have an anti-inflammatory effect. So, the nutritional advices, combined to a regular physical activity should be the first management for type 2 diabetes.***

**Key words:** Type 2 diabetes, FFV diet, Physical activity, Human, Glycemia, Total cholesterol, Triacylglycerols, TBARS, Hydroperxydes, Antioxydant enzymes, TNF- $\alpha$ , resistin, CRP



## Résumé

Le but de ce travail est de mettre en évidence l'impact, après trois (J90) et six (J180) mois de suivi des conseils nutritionnels, basés sur le régime FFV (*Fish, Fruits, Vegetables*) et la répartition de l'apport glucidique associés à la pratique d'une activité physique régulière sur le profil nutritionnel, le contrôle glycémique, le transport des lipides et l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT) ainsi que sur le statut redox et inflammatoire, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2), traités par des antidiabétiques oraux (ADO) seuls. Ce régime FFV est recommandé aux patients étant donné qu'il se rapproche du régime méditerranéen (RM).

Quatre-vingt-cinq patients (sex ratio F/H, 45/40), âgés de  $50 \pm 8$  ans, présentant un DT2 depuis  $9 \pm 3$  ans et traités initialement par des antidiabétiques oraux seuls depuis  $8 \pm 1$  ans, ont été recrutés de novembre 2009 à juin 2011 au niveau de plusieurs polycliniques d'Oran (ouest d'Algérie) et de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran (EHUO). La ration énergétique conseillée est de 2000 Kcal, avec 250 g de glucides répartis sur les différents repas de la journée. Les conseils apportés favorisent, en général, la consommation de fruits, de légumes et de poisson (régime FFV) et 30 à 45 min de marche.

Chez la population étudiée, l'indice de masse corporelle (IMC) a tendance à diminuer mais de façon non significative, à J90 et J180 de suivi des règles hygiéno-diététiques, alors que le poids, le tour de taille (TT) et le rapport TT/tour de hanche (TH) sont similaires au cours du temps. L'enquête socio-économique (NSE) réalisée auprès des patients DT2 a permis de constater que 50% de la population est caractérisée par un NSE élevé. La plupart des patients habitent dans des appartements et des villas et la majorité vit dans des familles nombreuses. Chez les DT2, le questionnaire sur la dépense énergétique journalière (DEJ) ne montre aucune différence significative au cours du temps. L'enquête alimentaire, réalisée par la méthode du rappel des 24 heures et l'enregistrement sur 3 jours, révèle une augmentation significative de l'apport énergétique total (AET) (MJ/24h), à J90 et J180, comparé au début de l'étude (J0) et se rapproche des apports recommandés (AR) (8,40MJ/24h). Par ailleurs, un bilan négatif est noté au début de l'étude et après trois mois de suivi des conseils nutritionnels, alors qu'il est positif à J180. La répartition quantitative des trois nutriments montre que l'apport en glucides à J90 et J180 se rapproche des AR, alors que l'apport protéique reste similaire après le suivi des conseils nutritionnels. En revanche, l'apport en lipides est sensiblement le même chez les patients DT2 après 3 et 6 mois de suivi des conseils hygiéno-diététiques, comparé à J0, et il est supérieur à celui des AR (30%). Une augmentation de l'apport en fibres et en poisson caractérise la consommation des DT2, après 6 mois de suivi des conseils nutritionnels. De plus, une consommation élevée en fruits et un apport élevé en chrome, en zinc et en Vit A sont retrouvés, chez les DT2 à J90 et J180 vs J0. La répartition de l'AET entre les différents repas de la journée est considérée, comme idéale après trois mois de suivi des conseils nutritionnels, et bonne après six mois. Comparé aux AR, l'apport glucidique est supérieur au cours du petit-déjeuner et inférieur au cours du dîner. Chez les DT2, une diminution significative des valeurs du glucose sérique et du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est notée, alors que l'insulinémie reste similaire, au cours du temps. Par ailleurs, les concentrations sériques en albumine sont augmentées à J90, comparé à J0. Une diminution du contenu sérique en urée à J180 vs J90 et une augmentation de l'acide urique à J180 vs J0 sont notées. De plus, la réduction des teneurs sériques en triglycérides (TG) à J90 vs J0 est concomitante à leur réduction au niveau des LDL, des HDL<sub>2</sub> et des HDL<sub>3</sub>. De même, la diminution du cholestérol total (CT) sérique est due à la baisse du C-VLDL à J180 vs J0 et J90. Une augmentation du C-HDL et une diminution du rapport CL/PL et des indices d'athérogénicité sont notées, au cours du temps. L'activité de la LCAT a tendance à augmenter chez les DT2, à J90 vs J0, alors qu'elle ne montre aucune différence significative, après six mois de suivi des conseils nutritionnels, comparé à J0 et J90. Le suivi des règles hygiéno-diététiques, à J90 et J180, révèle une diminution des teneurs sériques en hydroperoxydes et en TBARS, comparé à J0. De plus, une diminution de la concentration en TBARS des érythrocytes et de la fraction HDL<sub>2</sub>, à J90 vs J0, est observée. Par ailleurs, la valeur sérique en oxyde nitrique (NO) diminue, à J180 vs J0 et J90. Chez les DT2, au niveau des érythrocytes, une activité élevée est notée pour la superoxyde dismutase (SOD), à J180 vs J90, et pour la glutathion peroxydase (GPx), après trois mois de suivi des conseils nutritionnels par rapport au début de l'étude, alors qu'elle est diminuée pour la glutathion réductase (GRed). La protéine C-réactive (CRP) est réduite, après trois et six mois de suivi des conseils nutritionnels. Chez les patients DT2, à J180 vs J0 et J90, une diminution de la valeur de la résistine est notée. Par ailleurs, les concentrations en TNF- $\alpha$  sont diminuées chez les DT2, à J90 et J180, comparé à J0.

***En conclusion, le suivi du régime FFV et la répartition glucidique associé à la pratique d'une activité physique régulière, est bénéfique sur la stabilité du poids et le contrôle glycémique. De plus, un effet hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant ainsi qu'une atténuation du stress oxydant, par réduction de la peroxydation lipidique et stimulation de l'activité des enzymes antioxydantes, sont notés. Par ailleurs, le suivi des règles hygiéno-diététiques semble avoir un effet anti-inflammatoire. Ainsi, l'éducation nutritionnelle associée à une activité physique régulière doivent être la première prise en charge pour le traitement du diabète de type 2.***

**Mots clés :** Diabète de type 2, Régime FFV, Activité physique, Patients, Glycémie, Cholestérol total, Triglycérides, TBARS, Hydroperoxydes, Enzymes antioxydantes, TNF- $\alpha$ , Résistine, CRP



RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Lifestyle advice follow-up improve glycemic control, redox and inflammatory status in patients with type 2 diabetes

Nadia Mahdad<sup>1</sup>, Farida Ouda Boukourt<sup>1</sup>, Zakaria Benzian<sup>2</sup> and Malika Bouchenak<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** The dietary composition associated to physical activity could play a significant role in improving insulin sensitivity and reducing risk of diabetes and its complications. This study was designed to investigate whether glycemic control, redox and inflammatory status impairments in patients with type 2 diabetes (T2D), were improved after 90 (d90) and 180 (d180) days follow-up of nutritional advices.

**Methods:** Patients with T2D (n = 85) aged of  $50 \pm 8$  years (Female/Male, 45/40), treated with oral antidiabetics (OAD) alone, with a body mass index (BMI) of  $26 \pm 2$ , were recruited. At the beginning of the study (d0), patients were instructed to follow-up nutritional advices adapted to T2D, and 30 to 45 min of walking per day. Assays were realized at d90 and d180 of follow-up. Data were compared by student 't' test and Pearson's correlation coefficients were determined between biochemical parameters and nutritional advices follow-up.

**Results:** Reduced glycated haemoglobin (HbA1c), glucose and total cholesterol (TC) were noted in patients with T2D, at d90 and d180 compared to d0. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and hydroperoxyde levels were lower at d90 and d180 than d0. Serum nitric oxide (NO) was decreased at d180 compared to d0 and d90. In erythrocytes, superoxide dismutase (SOD) activity increased by 7% at d180 vs d0. Moreover, activity of glutathione peroxidase (GPx) enhanced ( $P < 0.05$ ), whereas that of glutathione reductase (GRed) decreased ( $P < 0.001$ ) at d90 vs d0. Resistin values were lower at d180 than d0 and d90 ( $P < 0.001$ ). A progressive decrease in tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) was observed at d90 and d180 vs d0.

**Conclusion:** Nutritional advices associated to physical activity improve glycemic control, serum TC, redox and inflammatory status in T2D, in particular after 3 months of counseling. However, these results need to be supported with a longer dietary treatment and more rigorous control during the follow-up.

**Keywords:** Type 2 diabetes, HbA1c, Redox status, Resistin, TNF- $\alpha$

## Background

Dietary and lifestyle approaches have a high potential for the primary prevention of type 2 diabetes (T2D) [1]. This disease is a multistage process that begins as insulin resistance (IR), characterized by body inability to use properly its own insulin, and ends with exhaustion of the insulin-producing pancreatic  $\beta$ -cells, thereby leading to hyperglycaemia [2]. Several factors are implicated in T2D development, including obesity, family history,

physical inactivity and inherited factors [2]. Moreover, dietary composition could play a significant role in improving insulin sensitivity and reducing risk of diabetes and its complications [3]. Indeed, cardiovascular diseases (CVD) are the major cause of morbidity and mortality in T2D [4], knowing that cardiovascular risk is threefold higher in T2D than in general population [5]. In Algeria, the prevalence of T2D was about 10% in 2010 [6].

In T2D, the oxidative stress (OS) acts as a mediator of IR, and its progression to glucose intolerance and installation of the pathology, possibly contributes to the rise of several micro- and macro-vascular complications associated with diabetes [7]. In conditions of severe OS,

\* Correspondence: bouchenak.malika@incm-univoran.com

<sup>1</sup>Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'Oran, BP 1524 El M'Naouer, 31 000 Oran, Algeria

Full list of author information is available at the end of the article

cell damage occurs with decreased pancreatic  $\beta$ -cell function, which is due to low expression of antioxidant enzymes [8].

However, clinical studies have also shown that specific antioxidant concentrations in plasma and erythrocytes of diabetes patients are reduced [9]. Indeed, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT) activities scavenging reactive oxygen species (ROS), were decreased in patients with T2D. Thus, the improvement in oxidative stress status can contribute to diabetes management [10].

Inflammation is considered to be a key regulator of T2D pathogenesis, but the mechanism, by which it acts, is still unknown. Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) is an inflammatory cytokine implicated in metabolic disorders, including obesity and IR. Several studies have shown high levels of interleukin-6 (IL-6) and TNF- $\alpha$  among individuals with clinically diagnosed diabetes [11]. Moreover, authors reported increased resistin levels in association with obesity and IR in T2D [12], whereas other study observed no change in resistin levels under such conditions [13]. Data have shown that circulating resistin levels were involved in promoting adiposity, but had no effect on IR degree. These observations suggested that the role of resistin in the pathogenesis of diabetes remained controversial [14].

The purpose of the present study was to investigate whether T2D impaired glycemic control, redox and inflammatory status, and their improvement after 3 and 6 months follow-up of nutritional advices.

## Methods

This study was conducted from November 2009 to June 2011 in the Hospital University Establishment (HUE) (Internal Medicine) and polyclinics of Oran (west Algeria). Patients with T2D since  $9 \pm 3$  years ( $n = 85$ ) (sex ratio F/M, 45/40), with a mean age of  $50 \pm 8$  years treated during  $8 \pm 1$  years with oral antidiabetics (OAD as biguanides and/or sulfamides) only, with a body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) of  $26 \pm 2$ , fasting glycemia  $\geq 7$  mmol/L, triglyceridemia  $< 2$  mmol/L, cholesterolemia  $< 5$  mmol/L and low-density lipoproteins-cholesterol (LDL-C)  $< 3.5$  mmol/L.

Patients with other diabetes forms or T2D complicated or treated with insulin, obesity, renal failure, hepatic and thyroid diseases, smoking, consuming of alcohols were excluded. The clinical characteristics of patients are presented in Table 1.

This study was approved by the Institutional Ethic Committee for Research on Human Subjects of the University of Oran. The protocol and the aim of the study were explained to the patients and the investigation was conducted with their written informed consent.

Nutritional counseling was designed to cover the nutritional needs and maintain life quality of patients. The

**Table 1 Characteristics of patients with type 2 diabetes**

	T2D
Sex ratio (F/M)	45/40
Age (year)	$50 \pm 8$
Weight (kg)	$70 \pm 9$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26 \pm 2$
Waist circumference (cm)	$89 \pm 8$
Diabetes duration (year)	$9 \pm 3$
Glycemia (g/L)	$1.68 \pm 0.65$
HbA1c (%)	$9.8 \pm 1.9$
Total cholesterol (mmol/L)	$4.16 \pm 0.70$
Triglycerides (mmol/L)	$1.15 \pm 0.57$
LDL-C (mmol/L)	$1.20 \pm 0.33$

Data are mean  $\pm$  SD of 85 patients. BMI: body mass index (weight (kg)/height ( $\text{m}^2$ )). HbA1c: glycated haemoglobin. LDL-C: low-density lipoproteins-cholesterol.

recommended daily energy intake was 2000 Kilocalories (Kcal) with 250 g of carbohydrates distributed over different meals in the day i.e. breakfast, morning snack, lunch, afternoon snack and dinner. The advice given promoted the consumption of fish meal, fruits and vegetables (FFV). Consumption of a dairy product at all the three main meals daily, vegetables (2 times/d), fruits (2–3 times/d), olive oil (2 table spoons/d), whole bread daily at each meal, fish (2–3 times/week), with limited eggs consumption (4–5 eggs/week) and moderate amounts of red or white meats, sources of animal proteins, at lunch and dinner were recommended. Moreover, patients were instructed for 30 to 45 min of walking per day. The follow-up was performed at d90 and d180.

Height and weight were performed using stadiometer and balance (Weighting Scale ZT 220, China). Waist circumference (WC) was measured mid-way between the lateral lower rib margin and the iliac crest (ombilicus).

Blood was drawn after a 12-hour overnight fasting by antecubital venipuncture, at d0, d90 and d180, after life-style advices. Serum and erythrocytes were collected by low-speed centrifugation at 1000 g for 15 min. Serum was preserved with 0.1% ethylene-diamine-tetraacetic acid-disodium ( $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ ). Erythrocytes were washed two times with 0.9% sodium chloride (NaCl) solution, and four times with cold water. Erythrocytes lysates were preserved with 0.5% sodium dodecylsulfate (SDS, Sigma, USA). Serum and erythrocytes lysates were stored at  $-70^\circ\text{C}$  until assays.

Serum glucose was measured by enzymatic colorimetric test (kit Biocon, Germany). Serum insulin was determined by an *in vitro* enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (kit Abcam, Cambridge, USA) for the quantitative measurement of human serum insulin and proinsulin. HbA1c was estimated by chromatographic spectrophotometric test (kit Biocon, Germany). Homeostatic model

assessment insulin resistance (HOMA-IR) index (IR = fasting serum insulin ( $\mu\text{U/mL}$ )  $\times$  fasting plasma glucose ( $\text{mmol/L}$ )/22.5) was determined [15].

Serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and uric acid (UA) levels were measured by enzymatic colorimetric tests (kits Biocon, Germany). Albumin was determined by colorimetric method (Kit Biolabo, France).

Serum and erythrocytes lipid peroxidation was estimated by measuring thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) [16]. The colored complex formed between malondialdehyde (MDA) and thiobarbituric acid (TBA) had maximum absorbance at 532 nm. The serum hydroperoxyde concentrations were determined by measuring cumyl hydroperoxide (EqCuOOH) by comparison of the straight line [17]. The absorbance was measured at 560 nm. Oxidized proteins were estimated by measuring carbonyl concentrations, using the 2,4-dinitrophenylhydrazine [18]. The absorbance was measured at 270 nm. Nitric oxide (NO) determination was performed using Griess reagent (sulfamide and *n*-naphthyl-ethylene diamine) [19]. Serum was clarified by zinc sulfate solution and nitrate ( $\text{NO}_3$ ) was then reduced to nitrite ( $\text{NO}_2$ ) by cadmium, overnight, at  $20^\circ\text{C}$ , under shaking. Serum was added to the Griess reagent and incubated for 20 min at  $24^\circ\text{C}$ . The absorbance was measured at 540 nm.

SOD, GPx (EC 1.11.1.9) and GRed (EC 1.6.4.2) activities in erythrocytes were determined by kits (Sigma, USA). SOD activity was assessed at 450 nm by measuring the dismutation of superoxide radicals generated by xanthine oxidase and hypoxanthine. The oxidation of glutathione (GSH) to oxidized glutathione (GSSG) was catalysed by GPx, which was then coupled to recycling of GSSG back to GSH utilizing GRed and NADPH (reduced  $\beta$ -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) (Sigma, USA). The activity was measured by the decrease in absorbance caused by the oxidation of NADPH at 340 nm using an extinction coefficient ( $\epsilon^{\text{mM}}$ ) of 6.22 for NADPH. Catalase (CAT) (EC. 1.11.1.6) catalyses the decomposition of hydrogen peroxide to water and oxygen at 240 nm [20].

TNF- $\alpha$  was assayed by enzyme immunometric assay (EIA) kit (Cayman Chemical's ACE™ EIA kit, USA) permitting TNF- $\alpha$  measurements within the range of 0–250 pg/ml. The lower limit of detection was 3.9 pg/mL for TNF- $\alpha$ . The human resistin was determined by EIA (SPI Bio – Bertin Pharma Branch kit, France). The normal range was established for  $8.1 \pm 4.1$  ng/ml.

### Statistical analysis

The non-parametric student 't' test (STATISTICA 5.0.) was used to compare mean differences between d0, d90 and d180. Relationships between all the biochemical parameters and the nutritional advices follow-up were

determined by the Pearson's correlation coefficient. *P* values <0.05 were considered significant.

### Results

Among 85 patients with T2D, at d0 and after 3 months of nutritional advices (d90), only 35 patients completed this study at d180. The remaining patients became hypertensive and/or were treated by insulin. There was no significant difference in studied parameters when related to a gender.

There was no significant difference in body weight, BMI and WC of T2D patients at d90 and d180 vs d0 (Table 2). HbA1c value decreased by 40% at d90 and by 20% at d180 compared to d0. A significant reduction in glucose concentration at d90 vs d0 (19%) and d180 vs d0 (12%) was noted, whereas this value increased by 7% at d180 vs d90. There was no significant difference in insulinemia and HOMA-IR, after lifestyle advices (Table 2).

Compared to d0, serum TC concentrations were lowered by 17% and 26% at d90 and d180, respectively. Moreover, TG concentrations in patients with T2D were reduced by 36% at d90 compared to d0, whereas, these values increased by 42% at d180 compared to d90 (Table 2).

In serum, TBARS values were 1.34-fold lower at d90 and d180 than d0. Moreover, compared to d0, hydroperoxyde concentrations were 1.6- and 2-fold lower at d90 and d180, respectively. There was no significant difference in carbonyl values after initiating lifestyle advices. Serum NO was 1.4- and 1.2-fold lower at d180 than d0 and d90, respectively. UA values were 1.34-fold higher at d180 than d0 (Table 3). Albumin concentration was significantly enhanced at d90 vs d0 ( $P < 0.001$ ).

In erythrocytes, SOD activity increased by 7% in T2D at d180 vs d0. There was no significant change in CAT activity of T2D patients during the follow-up, whereas,

**Table 2 Clinical and biochemical parameters in T2D patients after nutritional advices**

	d0 n = 85	d90 n = 85	d180 n = 35
Weight (kg)	70 $\pm$ 7	70 $\pm$ 9	69 $\pm$ 9
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	26 $\pm$ 2	25 $\pm$ 2	24 $\pm$ 2
Waist circumference (cm)	89 $\pm$ 8	86 $\pm$ 7	88 $\pm$ 5
Hb1Ac (%)	9.8 $\pm$ 1.9	6.4 $\pm$ 1.7***	8.4 $\pm$ 1.0 <sup>§</sup>
Glucose (mmol/L)	7.71 $\pm$ 1.50	6.27 $\pm$ 1.56**	6.76 $\pm$ 0.77* <sup>§</sup>
HOMA-IR	13.10 $\pm$ 4.32	12.53 $\pm$ 4.26	8.75 $\pm$ 1.20
Total cholesterol (mmol/L)	4.16 $\pm$ 0.70	3.47 $\pm$ 1.10**	3.09 $\pm$ 1.30 <sup>§</sup>
Triglycerides (mmol/L)	1.15 $\pm$ 0.57	0.73 $\pm$ 0.35**	1.26 $\pm$ 0.53**

Values are means  $\pm$  SD. d0, beginning of study; d90: 90 days and d180: 180 days after initiating lifestyle advices. Data were analyzed using 't' test. \*\*\* $P < 0.001$ , \*\* $P < 0.01$  d90 vs d0; <sup>§</sup> $P < 0.01$ , <sup>§</sup> $P < 0.05$  d180 vs d0; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  d180 vs d90.

**Table 3 Redox status and inflammation markers in T2D patients after lifestyle advices**

	d0 n = 85	d90 n = 85	d180 n = 35
<b>Serum</b>			
TBARS (μmol/ml)	6.53 ± 1.90	4.87 ± 1.31*	4.90 ± 1.77 <sup>§</sup>
Hydroperoxydes (mmol/ml)	0.31 ± 0.06	0.19 ± 0.06***	0.16 ± 0.06 <sup>§§</sup>
Carbonyls (nmol/mg prot)	1.07 ± 0.73	0.85 ± 0.41	0.80 ± 0.35
NO (mmol/ml)	2.26 ± 0.41	1.91 ± 0.36	1.57 ± 0.14 <sup>§†</sup>
Uric acid (μmol/L)	229.52 ± 67.10	238.10 ± 77.12	308.33 ± 118.52 <sup>§</sup>
Albumin (g/L)	36.60 ± 12.50	51.00 ± 7.00***	46.35 ± 5.43
<b>Erythrocytes</b>			
SOD (U/gHb)	2430.11 ± 824.38	2045.37 ± 710.10	2622.00 ± 541.14 <sup>‡</sup>
GPx (U/gHb)	3.14 ± 1.98	5.17 ± 2.63*	5.45 ± 3.08
GRed (U/gHb)	1.97 ± 0.61	1.15 ± 0.45**	1.52 ± 0.60
CAT (U/g Hb)	18124.00 ± 5549.01	15128.00 ± 5067.32	16099.52 ± 5354.30
Resistin (ng/ml)	15.78 ± 2.24	13.95 ± 0.82	5.10 ± 1.20 <sup>§††</sup>
TNF-α (pg/ml)	3.44 ± 1.19	2.33 ± 0.81*	1.89 ± 0.9 <sup>§</sup>

Values are means ± SD. d0, beginning of study; d90 and d180, 90 and 180 days after initiating lifestyle advices. SOD, superoxide dismutase; GPx, glutathione peroxidase; GRed, glutathione reductase; CAT, catalase. TNF-α, tumor necrosis factor α. Data were analyzed using 't' test. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ; d90 vs d0. <sup>§§</sup> $P < 0.001$ , <sup>§</sup> $P < 0.05$  d180 vs d0. <sup>†</sup> $P < 0.05$ , <sup>††</sup> $P < 0.01$ ; d180 vs d90.

increased GPx activity by 39% was observed at d90 compared with d0. However, GRed activity was reduced by 42% at d90 vs d0.

Resistin values were 3- and 2.7-fold lower, in T2D at d180 than d0 and d90 respectively. Moreover, TNF-α concentrations were 1.5- and 1.8-fold decreased at d90 and d180, after nutritional advices than d0.

Relationships were found between HbA1c values and BMI, TBARS, CAT and GRed. HOMA-IR was correlated negatively with UA and positively with NO and resistin. However, inverse relationships were noted between resistin and UA and SOD, and positive correlations were observed with TG, NO and TNF-α (Table 4).

## Discussion

The aim of the present study was to determine if the nutritional advices improved glycemic control, redox and inflammatory status in T2D patients treated with OAD only.

After nutritional advices based on eating FFV and carbohydrates distribution at each meal, T2D patients showed no significant difference in BMI and WC, whereas, large studies showed that excessive abdominal fat deposition is an important risk factor for T2D [21] and that high WC is a better predictor than BMI [22].

Lowering HbA1c in T2D decreased the CVD risk and all mortality causes [23]. After d90 and d180 of nutritional advices, HbA1c and glucose values lowered significantly in T2D, showing relationships between glycemic control and BMI. This improvement was probably due to the

**Table 4 Correlation studies between HbA1c, HOMA-IR and resistin and various parameters in T2D patients**

	HbA1c	HOMA-IR	Resistin
T2D duration	0.050	-0.130	-0.010
IMC	0.410**	0.230	0.050
WC	0.050	0.850	0.078
Glucose	0.420***	0.010	-0.100
TG	0.190	-0.180	-0.190
TC	0.100	0.130	0.410***
TBARS	0.300*	-0.007	0.370
Hydroperoxydes	0.130	0.270*	0.004
NO	0.055	0.270*	0.400**
carbonyls	0.130	-0.030	0.083
Uric acid	0.100	-0.290*	-0.250*
Albumin	-0.210	-0.051	-0.060
SOD	0.085	-0.600	-0.320*
CAT	0.263*	0.070	0.017
GPx	-0.160	-0.050	-0.010
GRed	0.330**	0.100	-0.040
TNF-α	0.180	0.012	0.400***
Resistin	0.005	0.350**	

The values expressed as Pearson's correlation coefficients.

\*Correlation is significant at  $P < 0.05$ . \*\*Correlation is significant at  $P < 0.01$ .

\*\*\*Correlation is significant at  $P < 0.001$ .



recommended FFV consumption associated with physical activity practice. Indeed, a moderate effect of regular physical exercise with a mean HbA1c decrease, without significant weight loss, was observed despite favorable changes in body weight composition [24]. Similar results showed, that three months consumption of fruits, reduced blood glucose and HbA1c levels, whereas, no significant changes were noted in BMI and WC [25]. At d180 vs d90, increased serum glucose level was noted, without change in serum insulin concentrations, whereas HOMA-IR had a tendency to decrease but not significantly. The most plausible explanation, for this phenomenon, was that d180 corresponded to summer period with many festive meals, and during holidays, people were customarily physically inactive and were prone to forget diet recommendations. Indeed, it has been shown that seasons can influence fasting glucose and HbA1c in T2D patients [26]. Our T2D patients were instructed to consume 2 table spoons of olive oil daily and fish intake 2-times weekly. Indeed, data have shown that n-3 poly-unsaturated fatty acids (PUFAs) from fish may decrease IR through several mechanisms, such as a decrease in plasma TG, and perhaps small dense lipoproteins [27], and the consumption of mono-unsaturated FA (MUFA)-rich diet improve IR in T2D [28].

A high intake of dry or fresh vegetables and fruits was associated with a better control regulation of lipid profile [29]. In the present study, nutritional advices reduced serum TC and TG at d90 vs d0. Indeed, dietary MUFA (oleic acid) decreased LDL-C and TG concentrations, without lowering high-density lipoproteins-cholesterol (HDL-C) [30]. Moreover, the improved lipid profile was probably due to the daily regular 30 to 45 min walking by our patients. Indeed, physical activity decreased TG and LDL particles and enhanced HDL-C [31].

T2D is associated with increased oxidative stress, contributing to this pathogenesis [32], by increasing serum TBARS [33] and hydroperoxides [34]. At d180 and d90 compared to d0, TBARS and hydroperoxides concentrations were significantly reduced in our T2D patients. Furthermore, the lowered lipid peroxidation could be due to the improved glycemic control, and therefore to a lesser oxidative stress, showing relationships between TBARS and HbA1c. Likewise, consumption of fruits and vegetables, rich in antioxidants, could play an important role in protecting our patients from oxidative stress generated by T2D.

A high level of plasma protein carbonyls has been reported in T2D patients [35], and can also originate from a loss of albumin antioxidant capacity, knowing that plasma albumin, *via* its thiol groups, is the main extracellular antioxidant molecule [36]. In our study, serum carbonyl values had a tendency to decrease, whereas serum albumin value was enhanced, after lifestyle advices, suggesting that improved glycemic control can

reduce oxidative stress, and therefore carbonyl amounts, without altering albumin properties.

Some controversies about the NO role are noted in the IR pathogenesis [37]. Moreover, NO, a metabolite of L-arginine to L-citrulline conversion by endothelial NO synthase, has a favorable effect on inflammation [38], and oxidative stress [39]. A decrease in NO values at d180 vs d0 and d90 was noted and was positively correlated with IR and serum resistin.

Hyperuricaemia is associated with IR [40], which is mediated partly by inflammation and oxidative stress [41]. However, our results showed, at d180 vs d0, that high UA level was inversely related to HOMA-IR and resistin. Indeed, this result suggested that uric acid value was efficient to reduce IR and inflammation in T2D.

Besides the important lipid peroxidation in T2D patients, an increase in SOD activity was observed in such individuals [42]. In our T2D patients, erythrocytes SOD activity increased at d180 vs d0 ( $P < 0.05$ ), suggesting a possible adaptative response, probably due to a high production of superoxide anion ( $O_2^-$ ), which would lead to an increased hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) production [42]. This latter has been reported to inactivate SOD, and superoxide anion radical inactivates CAT [43], and GPx [44]. However, there was no significant difference in the both enzyme activities at d180 vs d0. In our T2D patients, GRed activity was lower, while GPx was higher, at d90 vs d0. In contrast, diabetic complications involved lowered GPx activity, which could also be due to decreased glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, in erythrocytes [45], leading to reduced NADPH production, required for recycling processes of GSSG to GSH, which was the GPx substrate [45].

There is a genetic evidence to support relationships between human inflammation, in particular resistin and obesity or IR [46]. In the present study, lowered serum resistin values, at d180 vs d90 and d0, were observed, and were positively correlated with IR. Moreover, TNF- $\alpha$  was reduced significantly in T2D, after nutritional advices, compared to the beginning of the study. High levels of inflammatory cytokines appear in early stage of T2D, and predict the development of this disease, through lowering insulin sensitivity [47]. Indeed, a highly significant relationship between resistin and TNF- $\alpha$ , and a negative correlation between resistin and SOD were observed. Moreover, observational studies have shown an inverse association between dietary total antioxidant capacity and inflammation markers [48], whereas, n-3 PUFA supplementation may potentially affect these markers, in patients with T2D [49]. In our study, recommended FFV could contribute probably to decreased serum resistin and TNF- $\alpha$ , and thus protecting the organism from proinflammatory cytokines deleterious effects.



## Conclusion

The nutritional advices follow-up i.e. FFV consumption, and carbohydrates distribution at each meal, associated to a regular physical activity practice, improve glycemic control and serum total cholesterol in T2D. Moreover, a low lipid peroxidation and a high antioxidant defense are noted, involving a less oxidative stress induced by T2D, on the one hand, and reduced serum resistin and TNF- $\alpha$  are in favor of a low progression to complications, on the other hand. However, these results need to be supported with a regular dietary treatment and more rigorous control during the follow-up.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

NM performed the acquisition of data, their analysis and interpretation and wrote the manuscript; FOB designed the study and wrote the manuscript; ZB performed the recruitment of patients with type 2 diabetes and provided the samples collection; MB designed the study and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

This study was funded by the National Agency of Health Research (Agence Nationale de Recherche en Santé) of the Ministry of Higher Education and Scientific Research (National Research Program N° 02/15/02/04/186). The authors acknowledged Dr A. Bekkara, president of "La maison du diabétique" of Oran, for his helpful in T2D patient recruitment.

## Author details

<sup>1</sup>Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'Oran, BP 1524 El M'Naouer, 31 000 Oran, Algeria. <sup>2</sup>Clinique Laribère, Centre Hospitalo-Universitaire CHU, 31 000 Oran, Algeria.

Received: 18 March 2014 Accepted: 9 December 2014

Published: 17 December 2014

## References

- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K: Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007, **334**:1-9.
- American Diabetes Association: **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2008, **31**(1):S5-S60.
- Mann JI: **Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review.** *Nutr Rev* 2006, **64**:422-427.
- Zander E, Kerner W: **Cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetes: common conventional and diabetes-related risk variables?** In *Vascular Involvement in Diabetes: Clinical, Experimental and Beyond*. Edited by Cheta D. Basel: Karger; 2005, **1**: 264-271.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: **Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus.** *Ann Intern Med* 2004, **141**:421-431.
- Institut National de Santé Publique 2009: **Enquête diabète.** Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, Alger. *Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest.* *Leban Sci J* 2012, **13**(2):17-26.
- Negre-Salvayre A, Salvayre R, Augé N, Pamplona R, Portero-Otin M: **Hyperglycemia and glycation in diabetic complications.** *Antioxid Redox Signal* 2009, **11**(12):3071-3109.
- Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J: **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.** *Int J Biochem Cell Biol* 2007, **39**(1):44-84.
- Sekeroglu MR, Sahin H, Dulger H, Algun E: **The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Clin Biochem* 2000, **33**:669-674.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB: **Diabetes, oxidative stress and antioxidants. A review.** *J Biochem Mol Toxicol* 2003, **17**:24-38.
- Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M: **Evaluation of TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre and post-insulin effects.** *North Am J Med Sci* 2012, **4**(4):180-184.
- Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ: **Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance.** *Eur J Endocrinol* 2003, **149**:331-335.
- Hasegawa G, Ohta M, Ichida Y, Obayashi H, Shigeta M, Yamasaki M, Fukui M, Yoshikawa T, Nakamura N: **Increased serum resistin levels in patients with type 2 diabetes are not linked with markers of insulin resistance and adiposity.** *Acta Diabetol* 2005, **42**:104-109.
- Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, Freude S, Bilkovski R, Mauer J, Rapp G, Abken H, Hahn M, Schulz O, Krone W: **Visfatin/PBEF/Namptand resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans.** *Horm Metab Res* 2010, **42**:268-273.
- Abdin AA, Baalash AA, Hamooda HE: **Effects of rosiglitazone and aspirin on experimental model of induced type 2 diabetes in rats: focus on insulin resistance and inflammatory markers.** *J Diabetes Complicat* 2010, **24**:168-178.
- Quintanilha AT, Packer L, Szyszlo JM, Racanelli TL, Davies KJ: **Membrane effects of vitamin E deficiency bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria.** *Ann NY Acad Sci* 1982, **393**:32-47.
- Eymard S, Genot C: **A modified xylene orange method to evaluate formation of lipid hydroperoxides during storage and processing of small pelagic fish.** *Eur J Lipid Sci Technol* 2003, **105**:497-501.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER: **Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins.** *Methods Enzymol* 1990, **186**:464-478.
- Cortas N, Wakid N: **Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method.** *Clin Chem* 1990, **36**:1440-1443.
- Aebi H: **Catalase.** In *Methods of enzymatic analysis*. 2nd edition. Edited by Berg Meyer H. Weinheim: Verlag Chemie; 1974:673-684.
- Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB: **Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men.** *Am J Epidemiol* 2004, **159**(12):1150-1159.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB: **Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men.** *Am J Clin Nutr* 2005, **81**(3):555-563.
- Brinke RT, Dekker N, de Groot M, Ikkersheim D: **Lowering HbA1c in type 2 diabetics results in reduced risk of coronary heart disease and all-cause mortality.** *Prim Care Diabetes* 2008, **2**:45-49.
- Duclos M, Gautier JF: **Physical activity and type 2 diabetes mellitus.** *Méd Mal Métaboliques* 2009, **3**(1):31-38.
- Hegde SV, Adhikari PMN, D'Souza V: **Effect of daily supplementation of fruits on oxidative stress indices and glycaemic status in type 2 diabetes mellitus.** *Complement Ther Clin Pract* 2013, **19**:97-100.
- Chen HS, Jap TS, Chen RL, Lin HD: **A prospective study of glycemic control during holiday time in type 2 diabetic patients.** *Diabetes Care* 2004, **27**(2):326-330.
- Richard D, Bausero P, Schneider C, Visioli F: **Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease.** *Cell Mol Life Sci* 2009, **66**(20):3277-3288.
- Risérus U, Willett WC, Hu FB: **Dietary fats and prevention of type 2 diabetes.** *Prog Lipid Res* 2009, **48**(1):44-51.
- Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A: **Mediterranean adequacy index correlation with 25-years mortality from coronary heart disease in the seven countries study.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004, **14**:254-258.
- Sacks FM: **Dietary fat, the Mediterranean diet, and health: reports from scientific exchanges, 1998 and 2000. Introduction.** *Am J Med* 2002, **113**(9B):1-4.
- Tall AR: **Exercise to reduce cardiovascular risk. How much is enough?** *N Engl J Med* 2002, **347**(19):1522-1524.
- Mehrotra S, Ling KL, Bekele Y, Gerbino E, Earle KA: **Lipid hydroperoxide and markers of renal disease susceptibility in African-Caribbean and Caucasian patients with Type 2 diabetes mellitus.** *Diabet Med* 2001, **18**:109-115.
- Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacoea R, Stoian I: **Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of**

- oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012, **40**(2):709–716.
34. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmandi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP: **Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM.** *Diabetes* 1995, **44**(9):1054–1058.
  35. Telai A, Cakateri U, Kayali R, Erdogan C, Orhan Y, Sivas A, Akçay T: **Oxidative protein damage in plasma of type 2 diabetic patients.** *Horm Metab Res* 2000, **32**:40–43.
  36. Faure P, Troncy L, Lecomte M, Wiernsperger N, Lagarde M, Ruggiero D, Halimi S: **Albumin antioxidant capacity is modified by methylglyoxal.** *Diabetes Med* 2005, **31**:169–177.
  37. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, Fermo I, Rabaioni G, Gatti R, Piatti P: **Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, **291**:E906–E912.
  38. Clapp BR, Hingorani AD, Kharbanda RK, Mohamed-Ali V, Stephens JW, Vallance P, MacAllister RJ: **Inflammation induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress.** *Cardiovasc Res* 2004, **64**:172–178.
  39. Monastyrskaya E, Folarin N, Malyshev I, Green C, Andreeva L: **Application of the nitric oxide donor SNAP to cardiomyocytes in culture provides protection against oxidative stress.** *Nitric Oxide* 2002, **7**:127–131.
  40. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ: **Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress.** *Am J Physiol Cell Physiol* 2007, **293**:C584–C589.
  41. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I: **Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.** *J Clin Invest* 2004, **114**:1752–1761.
  42. Bandeira SM, Guedes S, da Fonseca LJ, Pires AS, Gelain DP, Moreira JC, Rabelo LA, Vasconcelos SM, Goulart MO: **Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity.** *Oxid Med Cell Longev* 2012, **819310**:1–13.
  43. Kono Y, Fridovich I: **Superoxide radical inhibits catalase.** *J Biol Chem* 1982, **257**(10):5751–5754.
  44. Blum J, Fridovich I: **Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide dismutase radical.** *Arch Biochem Biophys* 1985, **240**:500–508.
  45. Jain SK, Robert M: **Effect of glycemic control, race (White vs Black), and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocyte of diabetes patients.** *Metabolism* 1994, **43**(3):306–309.
  46. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G: **A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance.** *Diabetes* 2003, **52**(7):1611–1618.
  47. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: **Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study.** *Diabetes* 2002, **51**(4):1131–1137.
  48. Brighenti F, Valtuena S, Pellegrini N, Ardigò D, Del Rio D, Salvatore S, Piatti P, Serafini M, Zavaroni I: **Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects.** *Br J Nutr* 2005, **93**(5):619–625.
  49. Oliver E, Mc Gillicuddy F, Phillips C, Toomey S, Roche HM: **Postgraduate Symposium. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA.** *Proc Nutr Soc* 2010, **69**(2):232–243.

doi:10.1186/s40200-014-0122-1

**Cite this article as:** Mahdad et al.: Lifestyle advice follow-up improve glycemic control, redox and inflammatory status in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014 **13**:122.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



## Résumé

Le but de ce travail est de voir l'impact, après trois (J90) et six (J180) mois de suivi des conseils nutritionnels, basés sur le régime FFV et la répartition de l'apport glucidique associés à la pratique d'une activité physique régulière (30 à 45 min de marche) sur le profil nutritionnel, le contrôle glycémique, le transport des lipides ainsi que sur le statut redox et inflammatoire, chez les patients DT2, traités par des ADO seuls. Chez 85 patients, âgés de  $50 \pm 8$  ans, présentant un DT2 depuis  $9 \pm 3$  ans et traités par les ADO seuls depuis  $8 \pm 1$  ans. La ration énergétique conseillée est de 2000 Kcal, avec 250 g de glucides répartis sur les différents repas de la journée. Chez les DT2, une diminution du glucose et de l'HbA1c est notée, alors que l'insulinémie reste similaire, au cours du temps. La réduction des TG, des TBARS des érythrocytes et de la fraction HDL<sub>2</sub> à J90 vs J0, est notée, À J90 et J180 vs J0, le CT, les hydroperoxydes et les TBARS sont diminués. Au niveau des érythrocytes, la SOD est élevée, à J180 vs J90, et pour la GPx, à J90 vs J0, alors qu'elle est diminuée pour la GRed. La CRP et le TNF- $\alpha$  sont diminués, au cours du temps. À J180 vs J0 et J90, la résistine est réduite. *Le suivi du régime avec une marche régulière, induisent un bon contrôle glycémique, un effet hypocholestérolémiant, hypotriglycéridémiant, anti-inflammatoire et atténuation du stress oxydant.*

## Mots clés :

Diabète de type 2; Régime FFV; Activité physique; Patients; Glycémie; Cholestérol total; Triglycérides; TBARS; Hydroperoxydes; Enzymes antioxydantes; TNF- $\alpha$ ; Résistine; CRP.