

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



ECOLE DOCTORALE

SCIENCES DE LA VIE, DE LA SANTE ET DE L'ENVIRONNEMENT

FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES

Année : 2016

N° d'ordre : 180

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : PARASITOLOGIE

Présentée par :

Monsieur Lamine DIAGNE

**EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUES ET COMPLICATIONS DU DIABETE
AU CENTRE HOSPITALIER ABASS NDAO DE DAKAR (SENEGAL)
ET AU LABORATOIRE PHARM_ECOLOGIE DE L'UNIVERSITE D'AVIGNON (FRANCE)**

Soutenue le 11 / 01 / 2016, FST, UCAD devant le jury composé de:

Président :	Bhen Sikina	TOGUEBAYE	Professeur titulaire	FST/UCAD
Rapporteurs :	Anna	SARR	Professeur Titulaire	FMP0/UCAD
	Germain	SAWADOGO	Professeur titulaire	EISVM/DAKAR
	Philippe	CONNES	Professeur titulaire	UCBL/ Lyon
Examineur :	Niama	DIOP SALL	Professeur titulaire	FMP0/UCAD
Directeurs de thèse :	Ngor	FAYE	Maître de Conférences	FST/UCAD
	Agnès	VINET-JULLIAN	Professeur titulaire	UAPV / Avignon
Maître de Stage :	Amadou	NDIAYE	Docteur ès Sciences	CHAN/DAKAR

Remerciements

Louange et Glorification à ALLAH, L'OMNIPOTENT, L'OMNIPRESENT, L'OMNISCIENT EXALTE SEUL DETENTEUR DU SAVOIR ET DU POUVOIR INFINI. LUI qui nous a orienté vers ce domaine et nous a soutenu durant toute notre formation et en nous accordant à chaque fois la réussite.

Par ce présent mémoire l'occasion nous est offerte d'adresser nos remerciements :

A mon directeur de Thèse, Monsieur le Professeur **Ngor FAYE**, un homme de science passionné, dévoué et perspicace qui a cœur la formation et la réussite de ses disciples. Mille mercis CHEF pour votre soutien, vos conseils, votre enseignement et votre confiance inébranlable.

À ma co-directrice de thèse, Madame le Docteur **Agnès VINET**. Merci de m'avoir offert l'opportunité et le privilège de travailler à vos côtés au sein de votre laboratoire.

Au Dr NDIAYE Amadou, votre suivi constant de mes travaux et vos qualités humaines m'ont été d'un très grand réconfort. C'est l'occasion pour moi de vous exprimer mon admiration pour votre rigueur scientifique.

Au Pr. Niama Diop SALL, Directeur du Laboratoire d'Analyses de Biologies Médicales du Centre Hospitalier Abass NDAO de Dakar, auprès de qui nous avons toujours trouvé disponibilité, compréhension et un accueil chaleureux dans son laboratoire et m'a offert l'honneur de juger ce travail et de participer au jury.

Au Pr. Bhen Sikina TOGUEBAYE, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, malgré ses nombreuses charges administratives et professorales.

A Mme Anna SARR, M. Germain SAWADOGO et M. Philippe CONNES m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de ma thèse. Leurs remarques m'ont permis d'envisager mon travail sous un autre angle. Je leur exprime ma profonde gratitude et mes plus vifs remerciements.

Au **Pr Saïd Nourou DIOP**, Directeur du Centre Marc Sankalé, je vous exprime ma gratitude pour l'accueil chaleureux dans votre Centre et le suivi constant.

A mon père, le tout puissant t'a arraché de notre affection. Nous aurions bien voulu t'avoir à nos côtés aujourd'hui car ce travail est le résultat de tant de sacrifices pour la réussite de tes enfants. Que la terre te soit légère.

A ma mère, je n'oublierai jamais tout ce que tu as sacrifié pour notre réussite. Nous prions DIEU de ne jamais te décevoir et de t'offrir une longue vie accompagnée d'une bonne santé.

Au personnel du laboratoire d'analyses médicales d'Abass Ndao, dont l'accueil chaleureux et la collaboration ont été d'une grande importance.

A tout le personnel du Centre Marc Sankalé merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre bonne humeur.

A mon oncle El hadji DIAW, à ma maman **Ana NDIAYE**, à ma maman **Penda TOURRE**, à **Astou NDIAYE**, à mes sœurs et à mes oncles vous m'avez soutenus tout au long de mon cursus scolaire merci au fond du cœur et qu'ALLAH vous protège.

A toute la famille de **Kaba**, de **Joal**, de **Yeumbeul**, à mes amis(es) et à mes collègues je leur exprime mon profond respect.

A tous ceux présents et passés, qui, dans les moments faciles mais aussi difficiles m'ont aidé, m'ont permis de devenir ce que je suis et me permettent de progresser.

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

Ecole doctorale : Sciences de la Vie, de la Santé et de l'Environnement

Thèse de doctorat

Spécialité : Parasitologie

Nom et Prénom du candidat : DIAGNE Lamine

Titre de la thèse : Evaluation des facteurs de risques et complications du diabète au Centre Hospitalier Abass NDAO de Dakar (Sénégal) et au Laboratoire Pharm-Ecologie Cardiovasculaire d'Avignon(France)

Date et lieu de soutenance : 11 Janvier 2016, FST, UCAD

JURY :

Président :	Bhen Sikina TOGUEBAYE	Professeur titulaire	FST/UCAD
Rapporteurs :	Anna SARR	Professeur titulaire	FMPO/UCAD
	Germain SAWADOGO	Professeur titulaire	EISMV/DAKAR
	Philippe CONNES	Professeur titulaire	UCBL/ Lyon
Examineur :	Niama Diop SALL	Professeur titulaire	FMPO/UCAD
Directeurs de thèse :	Ngor FAYE	Maître de Conférences	FST/UCAD
	Agnès VINET-JULLIAN	Professeur titulaire	UAPV/ Avignon
Maître de Stage :	Amadou NDIAYE	Docteur ès Sciences	CHAN/DAKAR

Résumé

Le diabète constitue un problème majeur de santé publique, il est la quatrième ou cinquième cause de décès dans la plupart des pays à revenu élevé selon l'OMS avec une prévalence de 2 à 3% dans le monde. L'objectif de cette étude était de contribuer à une meilleure prise en charge du diabète, donc à la réduction de son incidence et de ses complications notamment les infections bactériennes. D'abord nous avons pu évaluer la prévalence du diabète au Centre Marc Sankalé qui est de 11,25% qui confirme celle minimale de 10% estimée par le gouvernement du Sénégal et de montrer que la maladie est plus présente dans la tranche d'âge des 50 ans et plus qui concentre 53,33% des diabétiques dont 87% sont de type 2 et 13% de type 1. Les complications ont été notées chez 57,78% des diabétiques et parmi ces complications on note : AVC, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, avortement, infections dentaires, pieds diabétiques, rétinopathie et faiblesse sexuelle. Par rapport aux infections 37,77% des diabétiques développent des infections et les germes rencontrés sont : *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Escherichia Coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia sp*, *Staphylococcus*, *Proteus miralis*. Des facteurs de risques associés aux différentes complications et infections ont été notés : l'activité physique modérée (sédentarité) chez 57,70% des diabétiques, régime anormal chez 73%, HbA1c > 7% chez 75,64%, HTA chez 62,82% et 73,33% ont un IMC ≥ 30 kg/m² et PA : 145 $\pm$ 15.5/ 89 $\pm$ 10 mm Hg. Ensuite les résultats obtenus en France sur les patients syndromes métaboliques ont montré que l'insulinorésistance vasculaire est en partie liée à un dysfonctionnement des muscles vasculaires lisses et que la prise en charge hygiéno-diététique (l'exercice physique associée à une diète) était efficace pour diminuer l'inflammation et les marqueurs de résistance à l'insuline. L'originalité de notre travail démontre, pour la première fois, une diminution de la composante myogénique témoin d'un dysfonctionnement des muscles lisses vasculaires. De nombreux axes de recherche peuvent être entrepris pour décrire un algorithme sur la prise en charge des diabétiques.

Mots clés : Diabète, Complications, Facteurs de risques, Syndrome métabolique, Prise en charge, Infections.

SUMMARY

Diabetes is a major public health problem, it is the fourth or fifth leading cause of death in most high-income countries according to WHO with a prevalence of 2 to 3% in the world. The objective of this study was to contribute to a better management of diabetes, thus reducing its impact and its complications including bacterial infections. On the outskirts we were able to assess the prevalence of diabetes in Marc Sankalé Centre which is 11.25% which confirms that minimum 10% estimated by the government of Senegal and show that the disease is more prevalent in the age group 50 years and over who concentrates 53.33% of diabetics which 87% are type 2 and 13% are type 1. Complications were observed in 57.78% of diabetic and among these we note: stroke, myocardial infarction, renal failure, abortion, dental infections, diabetic foot, retinopathy and sexual weakness. Compared to infections 37.77% of diabetics develop infections and germs are met: *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia sp*, *Staphylococcus*, *Proteus miralis*. Risk factors associated with different complications and infections were noted: moderate physical activity (physical inactivity) in 57.70% of diabetics, diet abnormal in 73%, HbA1c > 7% from 75.64%, hypertension in 62, 82% and 73.33% have a BMI ≥ 30 kg / m² PA: 145 $\pm$ 15.5 / 89 $\pm$ 10 mm Hg. Then the results obtained in France on metabolic syndrome patients have shown that vascular insulin resistance is partly related to a dysfunction of vascular smooth muscle and that taking lifestyle and dietary management (physical exercise combined with a diet) was effective to decrease inflammation and insulin resistance markers. The originality of our work shows for the first time, a decrease in the control myogenic component of a malfunction of vascular smooth muscle many lines of research can be undertaken to describe an algorithm on the management of diabetes.

Keywords: Diabetes, Complications, Risk Factors, Metabolic Syndrome, Management, Infections.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADO = ANTIDIABETIQUES ORAUX

ARN = Acide Ribonucléique

AVC = Accident Vasculaire Cérébrale

BMI = Body Mass Index

CLED: Cystine Lactose Electrolyte Deficient

DAG = Diacyl glycérol

DID = Diabète Insulinodépendant

DNID = Diabète Non Insulinodépendant

DT1 = Diabète de Type 1

DT2 = Diabète de Type 2

ECBU: Examen Cytobactériologique des Urines

EDHF = Endothélium Dependent Hyperpolarization Factor

EMB: Eosine Bleu de Méthylène

GAD = Glutamate Acide décarboxylase

HbA1C = Hémoglobine glyquée

HDL = High Density Lipoprotein (Bon Cholestérol)

HGPO = Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale

HTA = Hypertension Artérielle

HOMA = Homeostasis Model Assessment

IMC = Indice de Masse Corporelle

IDM = Infarctus du Myocarde

IP3 = Inositol Triphosphate

LDL = Low Density Lipoprotein (Mauvais Cholestérol)

MCV = Maladies Cardiovasculaires

MHSC: Muller Hinton au Sang Cuit

MNT = Maladies Non Transmissibles

NO = Monoxyde d'Azote

NOS = Monoxyde d'Azote synthase (enzyme)

PA = Pression Artérielle

PAD = Pression Artérielle Diastolique

PAS = Pression Artérielle Systolique

PGI 2 = Prostacycline

RD = Rétinopathie Diabétique

RDNP = Rétinopathie Diabétique Non Proliférative

RDP = Rétinopathie Diabétique Proliférant

RDPP = Rétinopathie Diabétique Pré Proliférative

TG = Triglycérides

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES SIGLES

ADA = American Diabète Association

FID = Fédération Internationale de Diabète

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'histoire naturelle du diabète.....	2
Figure 2: Cinétique de la glycémie (A) et de l'insulinémie (B) suite à une prise de boissons sucrées, repas sucrés ou d'eau chez des sujets minces et des sujets obèses	11
Figure 3 : Variation du taux de glucose chez des souris normales et chez des souris.....	14
Figure 4 : Les micros RNA impliqués dans les maladies vasculaires des diabétiques VEGF : vascular endothelial growth factor, IGF-1 : insulin-like growthfactor-1, ECs : Endothelial Cells, AGEs : Advanced glycation end products.....	15
Figure 5 : Les facteurs intervenant dans l'hyperglycémie du diabète de type 2.....	16
Figure 6 : les différents niveaux des défauts d'action de l'insuline.....	17
Figure 7 : Facteurs intervenant dans le déficit de l'insuline chez le diabétique de type 1.....	23
Figure 8 : Rôle de l'insuline dans l'absorption du glucose par la cellule.....	24
Figure 9 : Les processus métaboliques d'utilisation du glucose sont stimulés.....	25
Figure 10 : Les processus métaboliques d'utilisation cellulaire du glucose sont inhibés.....	26
Figure 11: Prévalence mondiale du diabète. OMS	28
Figure 12 : Diagnostic du pied diabétique.....	33
Figure 13: Structure artérielle vasculaire.....	40
Figure 14 : Structure des différents lits vasculaires.....	41
Figure 15 : Description de la vasoconstriction et de la vasodilatation.....	41
Figure 16 : Voies de vasorelaxation médiées par l'endothélium : voie des PGI ₂ , du NO et de l'EDHF provoquant la relaxation du muscle lisse vasculaire.....	43
Figure 17 : Fonction vasculaire de l'insuline	44
Figure 18 : La capacité de contrôle et de prévention du diabète dans les pays Africains.....	52
Figure 19 : Exemples de représentation graphique de l'expression en puissance spectrale de signaux de perfusion dans différents intervalles de fréquence (Hz).....	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères de diagnostic du diabète et de l'intolérance au glucose.....	09
Tableau II : Diabètes et complications.....	35
Tableau III : Motif des infections chez 78 patients diabétiques en Ethiopie	36
Tableau IV : Les bactéries isolées dans le sang, l'urine et le pus chez 114 patients diabétiques.....	36
Tableau V : Protocole pour l'iontophorèse à insuline.....	69

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : DIABETE ET FACTEURS DE RISQUES

I.1.DEFINITION.....	08
I.2.DIAGNOSTIC DU DIABETE.....	08
I.3.FACTEURS DE RISQUES DU DIABETE.....	10
I.4.PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE.....	15
I.4.1. Physiopathologie du diabète de type 2.....	15
I.4.1.1.Déficite de l'insulinosécrétion.....	17
I.4.1.2.Diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles.....	17
I.4.1.3. Rôle de l'inflammation chez le diabétique.....	20
I.4.2.Physiopathologie du diabète de type 1.....	21
I.4.2.1.Terrain génétique de susceptibilité.....	21
I.4.2.2.Les facteurs déclenchants.....	22
I.4.2.3.Déroulement de la réaction auto-immune.....	22
I.4.3 Rôle de l'insuline dans l'absorption du glucose par la cellule	24
I.5.EPIDEMIOLOGIE.....	27

Chapitre II : COMPLICATIONS ET PRISE EN CHARGE DU DIABETE

II.1. LES COMPLICATIONS LIEES AU DIABETE.....	31
II.1.1.Complications dégénératives.....	31
II.1.1.1.La néphropathie diabétique et la rétinopathie diabétique.....	31
II.1.1.2.Complications cardiovasculaires.....	32
II.1.1.3. La neuropathie diabétique et les pieds diabétiques.....	32
II.1.1.4. Les ulcères de jambe.....	33

II.1.2. Complications métaboliques aiguës.....	34
II.1.3. Autres complications.....	34
II.1.4. Les infections.....	35
II.1.5. Les facteurs de risques.....	37
II.2. MECANISMES A L'ORIGINE DES COMPLICATIONS VASCULAIRES CHEZ LE DIABETIQUE.....	38
II.2.1. La dysfonction endothéliale.....	38
II.2.1.1 Endothélium.....	38
II.2.1.2. La microcirculation.....	40
II.2.1.3. Rôle du l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI)-1 dans la dysfonction endothéliale du diabétique	46
II.2.1.4. Rôle du stress oxydatif.....	47
II.2.2. DYSLIPIDEMIES.....	48
II.2.3. Drépanocytose et complications vasculaires chez le diabétique.....	49
II.3. PRISE EN CHARGE HYGIENO-DIETETIQUE.....	49
II.3.1. Difficultés de la prise en charge du diabète.....	51
II.3.2. Prise en charge hygiéno-diététique des pré-diabétiques et des diabétiques.....	52
II.3.3. Règles hygiéno-diététiques associées aux traitements médicamenteux.....	5

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I: MATERIELS ET METHODES D'ETUDE

I.	CADRE ET MATERIELS D'ETUDE.....	60
I.1.	Cadre de l'étude.....	60
I.2.	Population d'étude.....	60
I.3.	Consommables et matériels utilisés.....	61
I.3.1.	Pour le dosage de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol.....	61
I.3.2.	Pour l'étude cyto bactériologique.....	61
I.3.3.	Pour l'iontophorèse à insuline	62
II.	METHODOLOGIE GENERALE.....	63
II.1.	Evaluation des facteurs de risques et des différentes complications.....	63
II.1.1.	Pour le dosage de la glycémie.....	63
II.1.2.	Pour le dosage des triglycérides et du cholestérol.....	63
II.1.3.	Pour examen cyto bactériologique	64
II.1.3.1.	Examen cyto bactériologique des urines.....	64
II.1.3.2.	Examen du pus ou du prélèvement vaginal.....	65
II.1.4	Pour les complications.....	65
II.1.5.	Méthodes d'analyses statistiques des résultats.....	66
II.2.	Fonction vasculaire et de l'insuline et de l'acétylcholine au niveau de la microcirculation cutanée.....	66

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

I. RESULTATS OBTENUS.....	71
I.1. ETUDE N°1 : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DU DIABETE ET COMPLICATIONS EVOLUTIVES.....	73
I.2. ETUDE N°2 : PRISE EN CHARGE DES DIABETIQUES.....	83
I.3. ETUDE N°3 : EFFETS D'UNE PRISE EN CHARGE HYGIENO-DIETETIQUE SUR LA FONCTION MICROCIRCULATOIRE DE L'INSULINE.....	96
I.3.1. Le pré diabète et le syndrome métabolique.....	96
I.3.2. Syndrome métabolique et dysfonction endothéliale.....	96
I.3.3. Effet d'une prise en charge hygiéno-diététique associée à de l'exercice physique chez des patients syndromes métaboliques.....	97
II. DISCUSSION GENERALE.....	110
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	115
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	119
ANNEXE I. COMMUNICATIONS.....	A
ANNEXE III. PHOTOS.....	B

INTRODUCTION

Le diabète est « un groupe de maladies métaboliques chroniques caractérisées par une hyperglycémie résultant du défaut de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline », c'est un problème majeur de santé publique qui, en 2010, touchait 347 millions de personnes dans le monde (23). Cette pathologie représente un enjeu majeur de santé avec un coût financier élevé, en raison notamment de la prise en charge des complications cardiovasculaires. Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est l'hormone hypoglycémisante qui régule la concentration de sucre dans le sang. L'hyperglycémie chronique, conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins. L'insuline a donc un rôle métabolique essentiel au sein de l'organisme, mais agit également au niveau du système cardiovasculaire, en contribuant à la régulation hémodynamique grâce à de multiples mécanismes. La vasodilatation est l'un des effets majeurs de l'insuline sur la vascularisation. Mais dans le tableau de l'insulinorésistance, l'insuline peut exercer des effets délétères sur la fonction vasculaire (65). Il existe deux types de diabète à savoir le diabète de type I et le diabète de type II. Mais schématiquement, l'histoire naturelle du diabète se fait en trois étapes : l'insulinorésistance, l'hyperinsulinisme et l'insulinodéficience (figure 1).

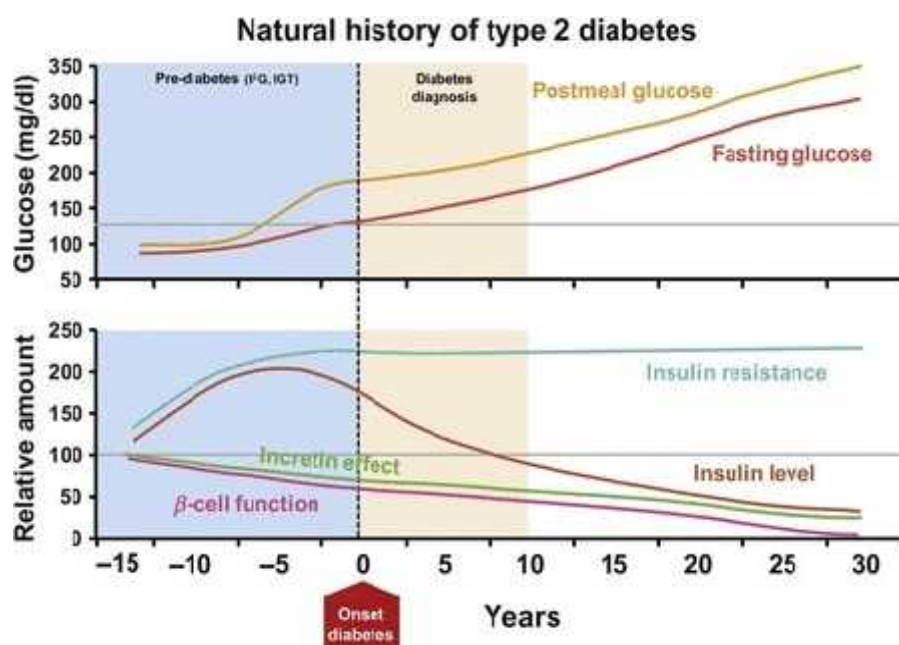


Figure1: L'histoire naturelle du diabète

Source: 2012 Blackwell Publishing Ltd International Journal of Clinical Practice

Le diabète de type I, autrefois dit "Insulinopénie, touche environ 10% des patients. Egalement appelée diabète "maigre" ou "juvénile", cette forme de la maladie touche particulièrement les jeunes. A l'origine de cette affection, on retrouve une destruction progressive des cellules bêta du pancréas qui sécrètent l'insuline (8).

Jadis appelé « diabète non insulino-dépendant » (DNID), le diabète de type II représente environ 90 % des cas. Encore appelé diabète "gras" ou de "maturité", il apparaît généralement après l'âge de 50 ans. Cependant, la maladie est en constante progression chez l'enfant (22). L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde. Plus de 5,1 millions de décès par an sont dus au diabète, soit 14 000 morts par jour et 1 mort toutes les 7 secondes. En comparaison, on estimait, en 2012, que 1,6 millions de décès étaient dus au VIH (1,4- 1,9 millions) (91).

Des études faites en Amérique en 2009 montrent que 13,7% des hommes et 11,9% des femmes âgées de plus de 30 ans sont diabétiques et 60% des personnes âgées de plus de 65 ans sont aussi diabétiques (1).

Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. L'Inde compte le plus grand nombre de personnes atteintes avec environ 35 millions soit 8%, suivi de la Chine où 2,7 % de la population souffrent du diabète de type II. Le continent africain compte environ 13,6 millions de personnes atteintes de diabète avec, pour l'Afrique subsaharienne, environ 7 millions de personnes atteintes (78).

Au Sénégal, le diabète a enregistré une nette et très rapide évolution. En effet, 720 000 sénégalais sur une population de 12 millions d'habitants sont touchés par cette maladie, soit un taux de prévalence nationale de l'ordre de 4 à 6 % ; des chiffres effrayants selon les estimations de la Fédération internationale du diabète (41). A l'heure actuelle, le centre Marc Sankalé, a officiellement diagnostiqué selon son directeur, le Professeur Saïd Nourou Diop, 60 000 cas de diabète.

En Afrique francophone, le Sénégal fait, certes, figure de pionnier dans la lutte contre cette pathologie. Mais les statistiques, d'après le professeur Saïd Nourou Diop, font état de 350.000 à 400.000 diabétiques diagnostiqués au Sénégal. La plupart d'entre eux ignorent qu'ils sont

atteints par la maladie. Des études ont montré que le diabète est associé à d'autres facteurs comme l'urbanisation, le sexe, l'alcool, le niveau d'éducation, la pression artérielle.

Le diabète peut engendrer la survenue de nombreuses complications, notamment des pieds diabétiques, des infections urinaires, de la tuberculose pulmonaire. Mais aussi des complications cardio-vasculaires pouvant aboutir au coma, à des complications cutanées chroniques, des dermatoses, des insuffisances rénales et des complications d'artériosclérose qui sont toutes associées à des facteurs de risques **(15, 37, 45)**. Parmi les complications cardiovasculaires, la dysfonction endothéliale est, une des étapes précoces de l'athérosclérose, **(20)**.

Des études récentes en 2012 faites sur une population d'origine Sud-Américaine ont montré que l'infection par *Helicobacter Pylori* entraînait une augmentation de l'HbA1c **(50)**.

Les études menées **en 2007**, sur 114 patients diabétiques, montrent des infections bactériennes notamment *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* suite aux analyses faites au niveau de l'urine et du pus **(35)**.

Les DT2 présentent une dysfonction vasculaire avec non seulement une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante mais aussi une altération du muscle lisse vasculaire **(70)**. Quelques études ont également rapporté une atteinte de la fonction vasculaire de l'insuline avec une moindre vasorelaxation suite à une hyper insulinémie et/ou une administration locale d'insuline **(28, 79, 80)**.

Face à la progression du diabète, il est bien établi aujourd'hui qu'une bonne prise en charge médicale et une adaptation du mode de vie, conduisent à un bon contrôle de la maladie et peuvent par la suite, éviter ou réduire le risque de complications. Cette prise en charge du DT2 est multifactorielle: c'est une combinaison de traitement médicamenteux, de changement alimentaire et d'exercice physique, ayant pour objectif de prévenir la progression de la maladie et le développement de complications micro et macro vasculaires. En effet, de nombreux effets bénéfiques physiologiques sont rapportés suite à un programme hygiéno-diététique sur : l'insulinorésistance, la composition corporelle, la glycémie à jeun, le taux d'oxydation des graisses, le cholestérol, la pression artérielle et l'HbA1c **(6)**. Ainsi, la diminution de 1% de l'HbA1c est associée à une réduction de 21% de risques de complications diabétiques : maladies cardio-vasculaire (MCV), accident vasculaire cérébrale (AVC) et infarctus du myocarde (IM)

et même une réduction de 0,66% de l'HbA1c peut être considéré cliniquement significative, selon la même source **(35)**. Des améliorations de la fonction vasculaire sont également largement rapportées suite à une prise en charge du DT2 **(83)**. Pour autant, aucune étude n'a encore porté sur les effets de ces prises en charge sur la fonction vasculaire de l'insuline.

Dans ce contexte global, notre thèse de doctorat a pour objectif général de contribuer à une meilleure prise en charge du diabète, donc à la réduction de son incidence et de ses complications surtout celles liées aux infections. Ainsi, la collecte des données a été faite dans deux pays : au Sénégal, au Centre Hospitalier Abass Ndao de Dakar, et en France, au Laboratoire Pharm_Ecologie Cardiovasculaire de l'Université d'Avignon. Nos travaux de recherche ont alors visé deux objectifs spécifiques : (i) déterminer les facteurs de risques et de complications du diabète au Centre Hospitalier Abass Ndao de Dakar ; (ii) évaluer les effets d'une prise en charge hygiéno-diététique sur la fonction vasculaire de l'insuline.

Notre mémoire de thèse de doctorat comprend deux grandes parties :

- La première partie est une étude bibliographique constituée de deux chapitres: le premier chapitre porte sur le diabète et ses facteurs de risques ; le second chapitre traite des complications du diabète et de la prise en charge de cette maladie.
- La deuxième partie intitulée étude expérimentale comprend deux chapitres : le premier chapitre traite les matériels et méthodes d'étude ; le second chapitre présente les résultats que nous avons obtenus et leur discussion.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : DIABETE ET FACTEURS DE RISQUES

Le premier chapitre de l'étude bibliographique propose une définition assez large du diabète, aborde les méthodes de diagnostic, les facteurs de risques du diabète, la physiopathologie de la maladie et son épidémiologie générale.

I.1.DEFINITION DU DIABETE

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit **(92)**. Le patient diabétique souffre d'une production inadaptée en insuline. En termes plus « médicaux et officiels », le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. Il est aussi défini par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75g de glucose (critères proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé). On dénombre deux grands types de diabète : type 1 et type 2. En dehors de ces deux types de diabète on a le diabète gestationnel **(90)**.

I.2.DIAGNOSTIC DU DIABETE

L'OMS en 1985, puis l'ADA (American Diabètes Association) en 1997, ont recommandé trois critères simples de diagnostic :

- Une glycémie plasmatique veineuse à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l ;
- Une glycémie plasmatique veineuse mesurée au hasard supérieure ou égale à 2g/l chez un patient se plaignant de soif, polyurie ;
- Une glycémie veineuse après charge glucose supérieure ou égale à 2g/l, 2 heures après prise orale de 75g de glucose dans 300ml d'eau ingérée en moins de 5mn par un patient à jeun **(92)**.

A l'heure actuelle, le critère de diagnostic du diabète admis en **2006** par l'OMS doit être maintenu à une glycémie à jeun $\geq 7.0\text{mmol/L}$ (1,26g/L) ou une glycémie post prandiale $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (2g/L). Selon l'OMS, la glycémie veineuse doit être la méthode standard de mesure des concentrations de glucose dans le sang. Toutefois, étant donné l'utilisation généralisée de prélèvement capillaire, en particulier dans les pays à ressources limitées, les valeurs de conversion pour la glycémie capillaire sont données par les valeurs de la post-charge en glucose. Les valeurs de la glycémie veineuse à jeun et la glycémie capillaire sont identiques. La glycémie doit être mesurée immédiatement après la collecte du sang pour test. Si un échantillon de sang est recueilli, le plasma doit être immédiatement séparé ou bien

l'échantillon doit être recueilli dans un récipient avec des inhibiteurs de la glycolyse et mis immédiatement dans de la glace jusqu'à l'analyse **(5, 41)**.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) doit être retenue comme un test diagnostic pour les raisons suivantes :

- La glycémie à jeun ne parvient, à elle seule, à faire le diagnostic que chez 30% des diabétiques non diagnostiqués ;
- L'HGPO est le seul moyen d'identifier certaines personnes ;
- L'HGPO est souvent nécessaire pour confirmer ou exclure une anomalie de la tolérance au glucose chez des personnes asymptomatiques ;
- L'HGPO doit être utilisé chez les personnes ayant une glycémie à jeun de 6.1 à 6.9mmol / L (1,10-1,25g/L) afin de déterminer la tolérance au glucose **(15)**.

Actuellement, l'HbA1c est considéré comme un test souhaité pour le diagnostic du diabète ou de l'hyperglycémie intermédiaire.

Tableau I : Critères de diagnostic du diabète et de l'intolérance au glucose (OMS, 2006)

Critères de diagnostic du diabète		
Méthode de diagnostic	Concentrations en glucose dans le sang	
	g/l	mmol/l
A jeun	≥ 1,26	≥7,0
2 h après charge en glucose ou les deux	≥ 2,00	≥11,1
Critères de diagnostic de l'intolérance au glucose		
Méthode de diagnostic	Concentrations en glucose dans le sang	
	g/l	mmol/l
A jeun	< 1,26	<7,0
2 h après charge en glucose	≥1,40 et 2,00	≥ (7,8)

Lors de l'HGPO, la charge en glucose sera de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant. Ne sont mentionnées ici que les glycémies mesurées sur plasma de sang veineux **(76)**.

I.3. LES FACTEURS DE RISQUES DU DIABETE

Sans être véritablement classé dans les maladies émergentes, le diabète est une maladie non contagieuse qui se développe de manière épidémique depuis quelques décennies et dont la prévalence augmente fortement et rapidement dans tous les pays, laissant supposer qu'outre une composante génétique, cette maladie ait un ou plusieurs facteurs environnementaux **(89)**.

➤ L'obésité et les facteurs environnementaux

L'obésité favorise l'apparition du diabète de type 2. Les personnes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 (donc qualifiées d'obèses) ont environ 10 fois plus de risques de devenir diabétique. De plus, il existe un autre facteur à prendre en compte qui est le Rapport Taille/Hanche. Lorsque la graisse est majoritairement localisée au niveau du tronc, on parle d'obésité androïde, et c'est là encore un facteur de risque supplémentaire au développement d'un diabète. Cette obésité est notamment due au mode de vie actuel. Selon la fédération internationale du diabète en 2013, 80% des diabétiques de type 2 sont également obèses. Selon une étude menée à Dakar, cette obésité prédomine chez les femmes: 80% des femmes diabétiques sont obèses contre 20% des hommes **(72, 73)**. Cette prédominance féminine s'explique en partie par des motivations socioculturelles. Dans beaucoup de pays d'Afrique subsaharienne l'embonpoint est en effet considéré comme un critère de beauté et de bien-être chez la femme.

Plusieurs études ont montré que l'obésité est un facteur de risque du diabète et les résultats obtenus suite à une hyperglycémie provoquée par la prise de repas-boissons sucrés chez des sujets obèses et des sujets normaux montrent une glycémie supérieure chez les sujets obèses **(42, 43, 91)**.

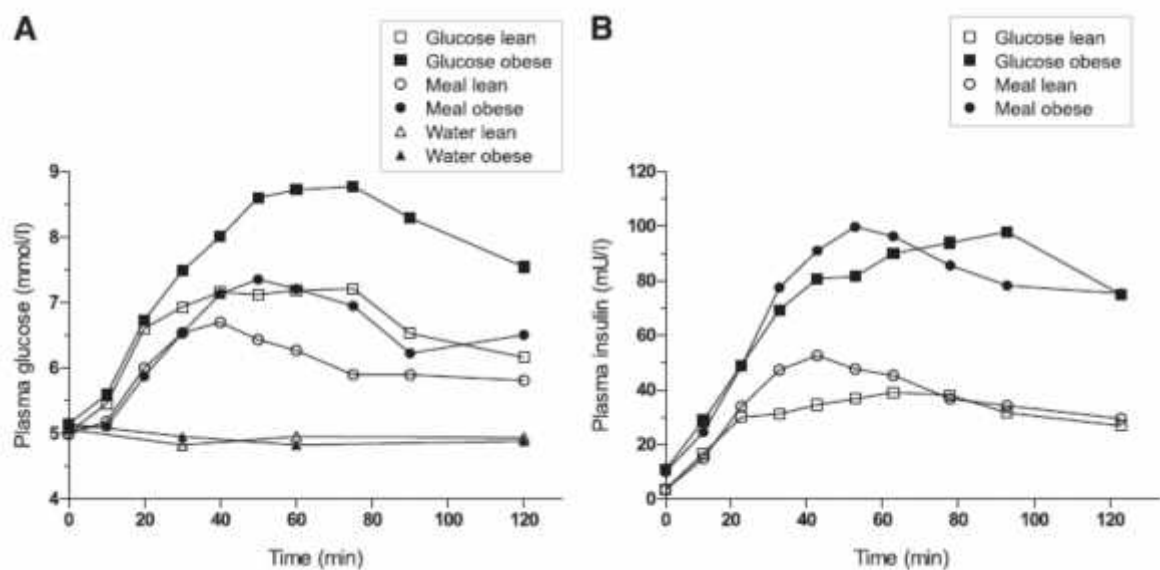


Figure 2 : Cinétique de la glycémie (A) et de l'insulinémie (B) suite à une prise de boissons sucrées, repas sucrés ou d'eau chez des sujets minces et des sujets obèses
Source : Jonk *et al.*, 2011

➤ L'alimentation

Dans les sociétés occidentales ce n'est pas la quantité de l'alimentation qui a changé, mais surtout sa qualité. On observe notamment une augmentation de la quantité de lipides ingérés (graisses alimentaires), mais également un excès de la consommation des glucides à fort index glycémique (comme les boissons sucrées par exemple).

Avec le phénomène d'urbanisation dans les pays africains, il existe une modification des régimes alimentaires. Aujourd'hui, l'activité physique (définie comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques engendrant une dépense énergétique tend à diminuer avec le changement du mode de vie, ce qui a comme conséquence l'émergence de l'obésité avec ses conséquences métaboliques. Plusieurs études ont montré que la diminution de la production de monoxyde d'azote (NO), due par exemple à une alimentation riche en graisse, entraîne l'augmentation de la résistance à l'insuline dans les muscles squelettiques chez le diabétique et l'hypertendu (36).

Un régime alimentaire riche en graisse mène à une augmentation des AGL circulants, contribuant ainsi au développement de la résistance à l'insuline. Il est bien connu que des taux

élevés de lipides sanguins (triglycéride, cholestérol estérifié) peuvent entraîner la formation de plaques athéromateuses et ainsi contribuer à l'augmentation de la rigidité des artères **(36)**.

➤ **Le syndrome métabolique**

La définition actuellement retenue est celle de la Fédération Internationale du Diabète (FID) qui associe une obésité centrale (par un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme) et deux des quatre facteurs de risque cardiovasculaire suivants : élévation des triglycérides ($> 1,50$ g/l), abaissement du HDL-cholestérol ($< 0,40$ g/l chez l'homme, $< 0,50$ g/l chez la femme), HTA ($>$ ou $=$ à 130 / 85mmHg) et hyperglycémie à jeun (> 1 g/l) ou diabète de type 2 **(41)**.

➤ **L'âge et la sédentarité**

Les modes de vie actuels se caractérisent par une sédentarité et un manque d'activité physique croissant. Les conditions de vie et de travail sont de plus en plus confortables, et les loisirs plus sédentaires. D'ailleurs, l'obésité est corrélée au nombre de voitures par foyer ou au nombre d'heures passées devant la télévision. L'histoire des aborigènes australiens est démonstrative puisque leur occidentalisation fait surgir une forte prévalence du diabète qui disparaît rapidement lorsque cette population retourne à une vie rurale physiquement active **(65)**.

D'autres études ont montré que la sédentarité, ainsi qu'une capacité cardiorespiratoire faible, sont toutes deux associées à une détérioration de certains marqueurs de risques cardiovasculaires tels que les paramètres lipidiques (cholestérol totale et triglycérides) et les marqueurs de l'inflammation (CRP, TNF- α et IL-6), et indépendamment de l'adiposité totale **(10)**. Comparativement à des individus sédentaires, les individus obèses pratiquant une activité physique régulière présenteraient une pression artérielle moins élevée, de meilleurs profils lipidiques, de plus faibles niveaux de graisse viscérale, des niveaux de marqueurs d'inflammation systémiques plus faibles et une meilleure fonction cardiaque et endothéliale, réduisant ainsi le risque de mortalité cardiovasculaire **(80)**. Dans l'enquête de **Djrolof**, il y avait une prévalence de 1,7% de diabétiques dans la population sédentaire contre 0,9% chez les sujets physiquement actifs **(29)**.

Par rapport à l'âge, l'étude Interheart réalisée en Afrique, montre une prévalence du diabète de 7,6% chez les sujets dont l'âge moyen était de 52 ans. En **2011** les travaux réalisés par **Diagne**, au Laboratoire du centre Hospitalier Abass Ndao de Dakar montrent une nette répartition du

diabète par rapport à l'âge. Nous constatons que tous les patients testés âgés de 15 à 20 ans n'ont pas le diabète de type 2 et seulement 2 patients sont diabétiques sur les 22 testés âgés de 20 à 30 ans. Par contre le nombre de diabétiques devient de plus en plus important à partir de 50 ans avec 15 diabétiques sur 57 testés âgés de 50 à 60 ans. Le nombre devient plus inquiétant avec les personnes du troisième âge dont 12 diabétiques sur 36 testés **(53)**.

➤ Les facteurs génétiques

Aux facteurs environnementaux viennent s'ajouter les facteurs génétiques. Le diabète est une maladie à prédisposition familiale. En effet, le risque de développer un diabète de type 2 est de 40 % chez les individus dont un parent est atteint de cette maladie et de 70 % chez les individus dont les deux parents sont atteints. La concordance du diabète de type 2 chez les jumeaux monozygotes est de 70 %, alors qu'elle est de 20 à 30 % chez les jumeaux dizygotes. Le diabète est aussi lié aux facteurs génétiques ; en effet sur 34 diabétiques, 20 patients ont signalé un ou plusieurs diabétiques dans l'entourage familial **(7, 67)**.

Des études faites dans l'université du Texas en **2009**, montrent que les micros ARN ou micro RNA sont impliqués dans le diabète. En effet, les résultats obtenus chez des souris dont on a détruit le Dicer du pancréas montrent une diminution de l'expression des micros RNA. Nous constatons en même temps que toutes les souris mutantes sont diabétiques et ne tolèrent pas l'injection de glucose **(35)**.

Une classe de molécules nouvellement découvertes, les micros ARN, peut être importante dans la genèse de ces processus pathologiques. Les micros ARN régulent l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel par l'inhibition de la traduction de l'ARN messager cible. Cependant, au cours d'états pathologiques, l'expression des micros ARN est souvent altérée, entraînant une nouvelle altération de l'expression (surtout la surexpression) des gènes cibles situés en aval. Il est intéressant de noter que la restauration de l'expression des micros ARN à des niveaux normaux peut corriger les effets en aval et prévenir les changements liés au diabète **(36, 60)**.

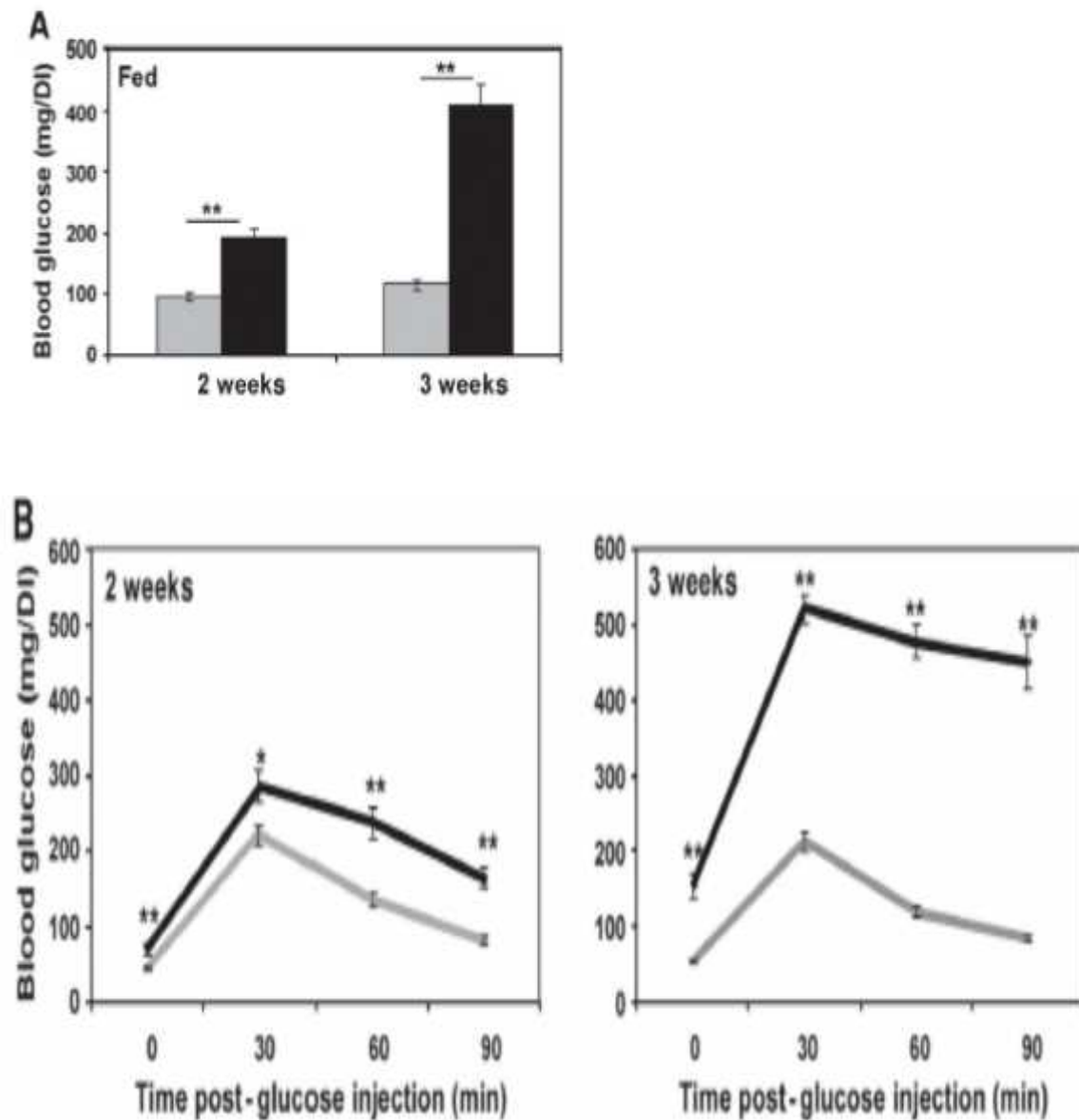


Figure 3 : Variation du taux de glucose chez des souris normales et chez des souris mutantes. Source : Dioum *et al.*, 2009

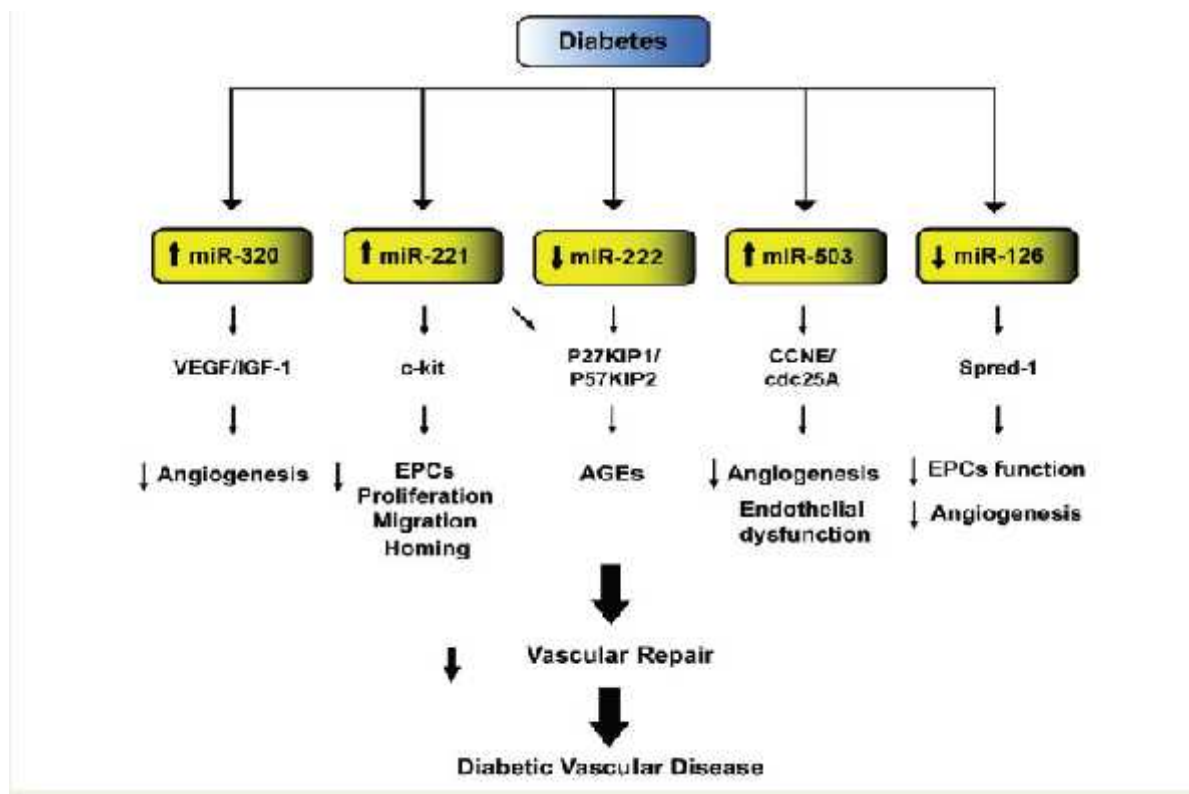


Figure 4 : Les micros RNA impliqués dans les maladies vasculaires des diabétiques
VEGF : vascular endothelial growth factor, IGF-1 : insulin-like growthfactor-1,
ECs : Endothelial Cells, AGEs : Advanced glycation end products.

Source: Paneni et al, Eur J Heart 2013.

I.4. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE

I.4.1. Physiopathologie du diabète de type 2

Maladie hétérogène, multifactorielle, où se conjuguent des facteurs héréditaires et environnementaux, le diabète de type 2, débiterait par une insulino-résistance. Cette insulino-résistance des tissus périphériques pourrait être soit génétique, soit acquise ou les deux à la fois. On sait toutefois que les troubles de l'insulinosécrétion sont très précoces et sont déjà présents chez les apparentés non diabétiques.

Tant que les cellules β du pancréas peuvent répondre de façon adaptée et proportionnelle à l'insulino-résistance, en augmentant l'insulinosécrétion, la tolérance au glucose peut rester normale. Si ce mécanisme d'adaptation encore appelé phénomène de compensation de

l'insulinorésistance par les cellules β s'altère, il apparaît alors une intolérance au glucose puis un diabète de type 2. L'hyperglycémie résulte de la réduction du captage du glucose et de la production glucosée hépatique excessive, liées à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. La combinaison de ces deux anomalies métaboliques conduit au diabète de type 2 (75).

Les études réalisées ces dernières années ont permis d'identifier un certain nombre de mécanismes susceptibles d'expliquer les défauts de l'insulinosécrétion et de l'action de l'insuline chez les diabétiques de type 2. Les anomalies de la sécrétion de l'insuline peuvent être dues soit par dysfonctionnement de la cellule β par altération de la cinétique de la sécrétion de l'insuline et de sa pulsatilité soit par anomalies quantitatives ou qualitatives de la sécrétion de l'insuline. Des études ont montré un vrai déficit en insuline chez le diabétique de type 2 qui est masquée par l'excès de pro-insuline circulante (26).

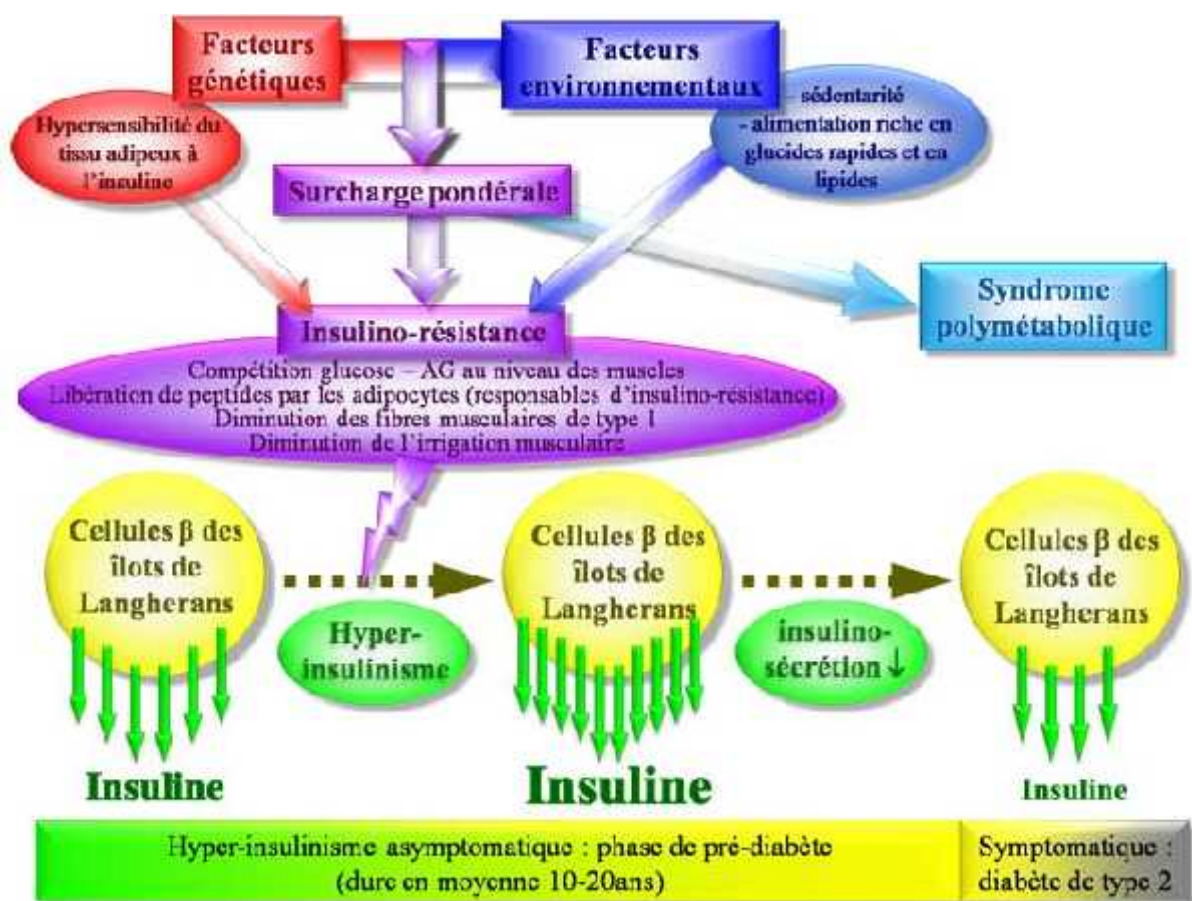


Figure 5 : Les facteurs intervenant dans l'hyperglycémie du diabète de type 2

Source : Rachad, 2007

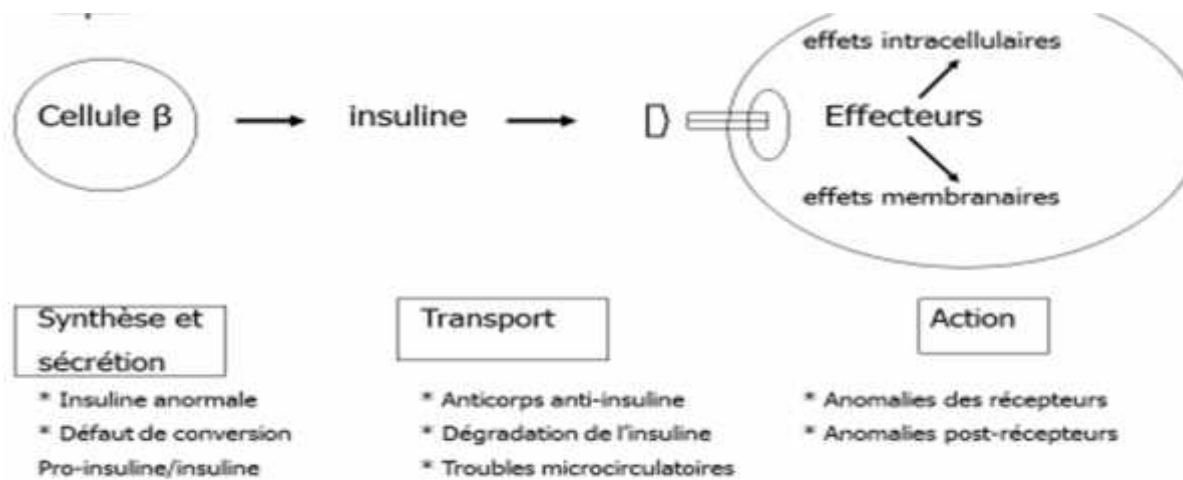


Figure 6 : les différents niveaux des défauts d'action de l'insuline

I.4.1.1.) Déficit de l'insulinosécrétion:

Les anomalies de l'insulinosécrétion peuvent être due soit par :

- anomalies de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline
- anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion avec diminution ou disparition du pic précoce d'insulinosécrétion, à l'origine de l'hyperglycémie postprandiale.
- anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion :
 - _ insulino-pénie basale et stimulée par le glucose
 - _ sécrétion excessive de pro hormones
- une dernière anomalie qui caractérise l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2 : sa réduction progressive avec le temps et son tarissement programmé.

I.4.1.2.) Diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles :

L'insulinorésistance touche principalement le muscle, le foie et le tissu adipeux.

Elle est de type post-récepteur. Le vieillissement de la population, les habitudes de vie des sociétés « industrialisées », sont en cause dans le déterminisme de l'insulinorésistance.

L'obésité et en particulier l'obésité abdominale (localisation « androïde » liée à l'augmentation du tissu gras viscéral) est la cause principale de cette insulinorésistance (35). En effet plusieurs études montrent que l'obésité était l'un des facteurs de risque de l'insulinorésistance du fait de

la dysfonction endothéliale qu'elle provoque. La réduction de l'effet vasodilatateur, endothélium-dépendant, de l'insuline et de l'acétylcholine observée dans le diabète de type 2 concerne également les obèses non diabétiques. L'insulinorésistance, un trait commun à ces deux situations, pourrait être en cause dans ces anomalies de la vasomotricité par différentes voies **(16, 28, 42)**.

L'hyperglycémie, l'augmentation des acides gras libres et l'augmentation des concentrations circulantes d'insuline conduisent à une cascade d'événements, dominée par l'augmentation du stress oxydatif:

- inactivation directe du NO (formation de peroxynitrite),
- activation de la protéine kinase C et NADPH oxydase,
- découplage de la NOS constitutive (baisse tétrahydrobioptérine et activation de la voie des hexosamines et xanthine oxydase),
- diminution de l'arginine,
- augmentation de la production des produits de fin de glycation (AGE), impliqués dans l'épaississement et la rigidification artérielle **(69)**.

Dans les cellules endothéliales, l'oxydation du glucose induit un stress réducteur qui modifie le rapport NADH/NAD⁺ en faveur du NADH. Dans les mitochondries, les électrons libérés, qui proviennent également de la stimulation de la xanthine-oxydase, forment avec l'oxygène des anions superoxydes. De plus, le glucose, qui a un effet inhibiteur sur le superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase, déprime l'inactivation des anions superoxyde. Chez les diabétiques, il y a donc production et libération en excès de radicaux libres par les mitochondries. En dehors de l'angiotensine II, le diabète, les VLDL et les LDL stimulent également directement les NADH/NADPH oxydases et la production d'anions superoxyde. On comprend donc aisément le rôle aggravant des anomalies lipoprotéiques associées au diabète. Les produits de la glycation avancée sont également impliqués. Chez les diabétiques, les sucres réducteurs, essentiellement le glucose-6-phosphate et le fructose, entraînent la formation de produits avancés de la glycation (AGEs), qui, en se fixant sur des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales (RAGE), stimulent la production d'anions superoxydes inactivateurs du monoxyde d'azote (NO) **(42)**.

L'hyperglycémie chronique accélère la formation des AGEs, responsable d'une production accrue d'espèces oxygénées réactives (EOR) et d'une augmentation de l'inflammation.

Récemment, Hanssenn et al (2015) confirment par une étude prospective de la cohorte (EPIC-NL) la relation entre des taux élevés des AGEs et l'incidence d'évènements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 **(49)**.

La dysfonction endothéliale est en lien avec une production excessive d'EOR (espèces oxygénées réactives) et une augmentation des réactions de découplage de l'enzyme eNOS. Cette augmentation du stress oxydatif entraîne une surproduction d'anion superoxyde (O_2^-) par rapport à la production du NO. En fait, l' O_2^- réagit avec le NO pour former du peroxynitrique ($ONOO^-$), ce qui cause une diminution de la biodisponibilité du NO et une augmentation de la résistance vasculaire, bloquant ainsi la vasodilatation dépendante de l'endothélium. Au niveau vasculaire, ce stress oxydant est produit par la NADPH oxydase et le découplage de la eNOS, responsable de la production d'anions superoxydes au détriment du NO. Ce découplage apparaît lorsque l'équilibre entre la quantité d'eNOS et de son cofacteur, le tetrahydrobioptérine (BH4), est modifié **(36)**.

La concentration en AGL est augmentée chez les sujets diabétiques de type 2, ce qui a conduit à l'idée que l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2 pourraient être en partie liée à l'excès d'AGL circulants. Randle et ses collaborateurs ont ainsi démontré, à partir d'expériences réalisées in vitro sur le coeur de rat isolé et perfusé, l'existence d'un cycle «glucose-acides gras». Dans ces expériences, une augmentation de la concentration des AGL dans le milieu de perfusion conduisait à une réduction du captage et de l'utilisation du glucose par le myocarde. Ils avaient ensuite généralisé ces observations au muscle squelettique, et suggéré qu'un excès d'AGL pourrait in vivo contribuer à la diminution de l'utilisation du glucose et au développement du diabète de type 2. Plus tard, il a été démontré que les acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides intracellulaires pourraient être aussi importants pour le cycle «glucose-acides gras» que les acides gras provenant de la circulation sanguine. Enfin, l'oxydation des AGL dans le foie fournit des co-facteurs (ATP, NADH, acétyl-CoA) nécessaires à certaines étapes clés de la néoglucogénèse, conduisant à une production accrue de glucose par le foie. Dans les années 2000, il a été démontré que l'excès d'acides gras perturbe les mécanismes de la transmission du signal insulinique **(49)**.

Des concentrations élevées en AGNE plasmatiques altèrent les capacités sécrétoires des cellules β et par conséquent la sécrétion d'insuline. De plus l'implication des niveaux de concentration en AGNE dans l'altération de l'action de l'insuline et le développement de l'insulino-résistance du diabète de type 2 a été largement démontrée (36).

I.4.1.3. Rôle de l'inflammation chez le diabétique

Des études récentes suggèrent que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique qui pourrait jouer un rôle dans la résistance à l'insuline. La contribution du tissu adipeux à cet état inflammatoire chronique, via la production d'adipokines (augmentation d'IL-6 et de TNF et diminution d'adiponectine), semble importante. L'IL-6 joue un rôle majeur dans le processus inflammatoire en induisant la synthèse hépatique de CRP et d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation. (11).

Des monocytes et des macrophages s'infiltrant aussi au sein de ce tissu adipeux, et ces cellules peuvent sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , agissant localement ou à distance. Le tissu adipeux est donc loin d'être un tissu inerte, n'ayant qu'un rôle de stockage mais est un véritable organe endocrinien. Le TNF réduit la synthèse et le stockage des triglycérides (TG) et accroît la lipolyse dans les adipocytes, entraînant une augmentation de libération des acides gras libres (AGL). Ainsi, durant la première phase de l'insulinorésistance induite par l'obésité, les adipocytes sont la cible d'un processus inflammatoire (40).

D'autre part, il semble que la surexpression de TNF- α lors de l'obésité joue un rôle crucial dans le développement de la résistance à l'insuline. À ce sujet, Hirosumi, J. et al en 2002 ont démontré que, chez des rats obèses, l'injection d'anticorps qui neutralisent le TNF- α circulant entraîne une diminution de la glycémie et de l'insulinémie, suggérant que la neutralisation de TNF- α augmente la sensibilité à l'insuline des animaux obèses. De plus, les souris TNF- α sont en partie protégées contre le développement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité (induite par un régime hyper lipidique). Il semble que le TNF α soit capable d'inhiber la voie de signalisation de l'insuline au niveau du muscle et du tissu adipeux. À ce sujet, il a été montré que le TNF- α est en mesure de causer la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307. Cette modification d'IRS-1 est associée à une réduction de la phosphorylation sur les résidus tyrosine d'IRS-1, ce qui diminue à son tour son association avec l'IR. En plus d'être associé à la

phosphorylation de la sérine 307 d'IRS-1, le TNF- α peut causer également la phosphorylation sur la sérine 632 d'IRS-1, altérant ainsi sa liaison à la PI 3-kinase (40).

Le TNF- α peut aussi diminuer l'expression d'IRS-1 et l'expression des GLUT4 (Hotamisligi et coll., 1996 ; Stephen et coll., 1997). D'autre part, cette cytokine peut activer une pléiade de kinases, dont la JNK, qui jouerait probablement un rôle dans le développement de la résistance à l'insuline (77).

La libération d'acides gras libres dans la circulation par le tissu adipeux lui-même diminue le captage musculaire du glucose et augmente sa production par le foie, par inhibition de l'action de l'insuline (lipotoxicité). Ainsi, l'exposition chronique de la cellule β à l'hyperglycémie d'une part, et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants d'autre part, altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose. Cette perte de fonction de la cellule β , peut être génétique et aggravée par ces Phénomènes de glucotoxicité et lipotoxicité (76).

Le diabète de type 2 est à l'origine d'un cercle d'auto-aggravation, véritable cercle vicieux, résultant de la conjonction de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance (79).

I.4.2 Physiopathologie du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulinosécrétrices dites cellules β . L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules β fonctionnelles. Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchant et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps.

I.4.2.1. Le Terrain Génétique de Susceptibilité

Il s'agit d'une susceptibilité pluri génique avec au moins 10 gènes en cause :

— Le 1er et le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non-diabétique. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplo types HLA en commun avec le

diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplo type en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplo types sont différents.

— Le 2ème gène repéré se situe dans la région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome sont impliquées (89).

Leur étude permettra peut-être d'améliorer le dépistage du risque génétique. Mais elle devrait surtout permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie. Il est important de connaître le risque de survenue d'un diabète de type 1 dans la fratrie d'un enfant diabétique ou lorsque l'un des deux parents est diabétique pour pouvoir répondre aux questions des patients. Le risque pour une mère diabétique de type 1 d'avoir un enfant diabétique est environ 2 % alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique de type 1 (5).

I.4.2.2. Les facteurs déclenchant

Des facteurs d'environnement sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire bien que les facteurs génétiques puissent également être responsables de ce phénomène. En effet le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais n'est pas démontré. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines de cellules β (virus coxsackie ou cytomégalovirus). L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique(5).

I.4.2.3. Déroulement de la réaction auto-immune

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-même de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique.

Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

— Les anticorps anti-îlots (islet cell antibody: ICA).

- Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules β du pancréas.
- Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.
- L'anticorps anti-IA2 : c'est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules B (5).

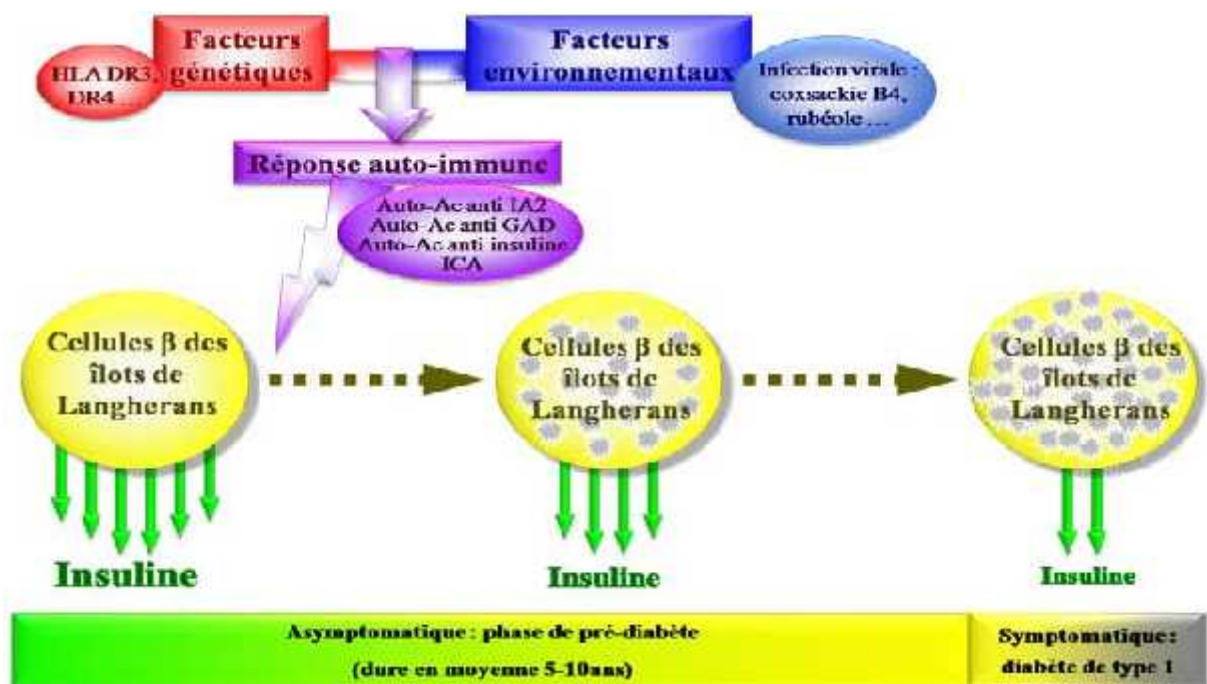


Figure 7: Facteurs intervenant dans le déficit de l'insuline chez le diabétique de type 1

Source : Rachad, 2007

I.4.3 Rôle de l'insuline dans l'absorption du glucose par la cellule

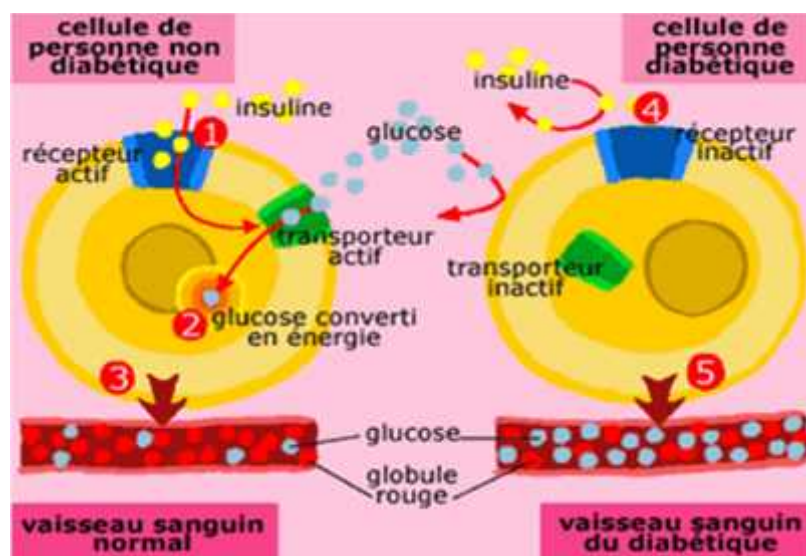


Figure 8 : Rôle de l'insuline dans l'absorption du glucose par la cellule

Source : (Mandal, A., 2011).

Personne non diabétique

1 - Libérée par le pancréas, l'insuline permet l'absorption du glucose par les cellules. Pour ce faire, elle se lie à un récepteur spécifique de la cellule qui active une protéine de surface dont le rôle est le transport du glucose vers l'intérieur.

2 - Via ce transporteur activé, le glucose pénètre dans la cellule où il est converti en énergie.

3 - Le taux de glucose sanguin (glycémie) reste ainsi stable.

L'insuline élevée introduira la prise de glucose, la glycolyse, et la glycogénèse, ainsi que la prise et la synthèse des acides aminés, des protéines, et de la graisse.

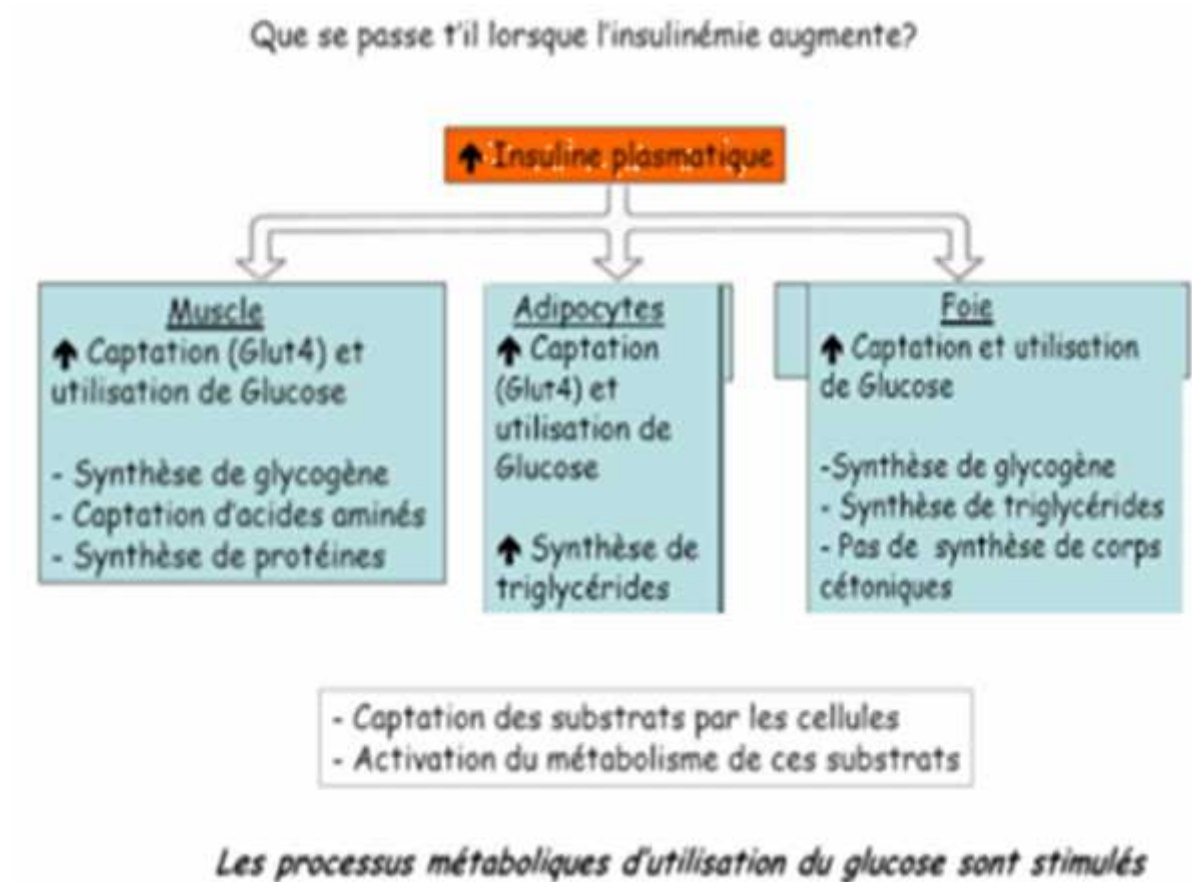


Figure 9 : Les processus métaboliques d'utilisation du glucose sont stimulés

Personne diabétique. Adler, A., et al 2000.

4 - L'insuline est produite en quantité insuffisante (diabète de type 1) ou ne peut se lier à son récepteur (diabète de type 2) laissant le transporteur inactif.

5 - Le glucose ne pénètre pas dans la cellule et reste dans la circulation sanguine. Le taux de glucose n'est pas régulé (2)

L'insuline faible introduira la gluconéogenèse, la glycogénolyse, la lipolyse, et la protéolyse.

L'insuline agit par l'intermédiaire des récepteurs d'insuline.

Que se passe s'il lorsque l'insulinémie diminue?

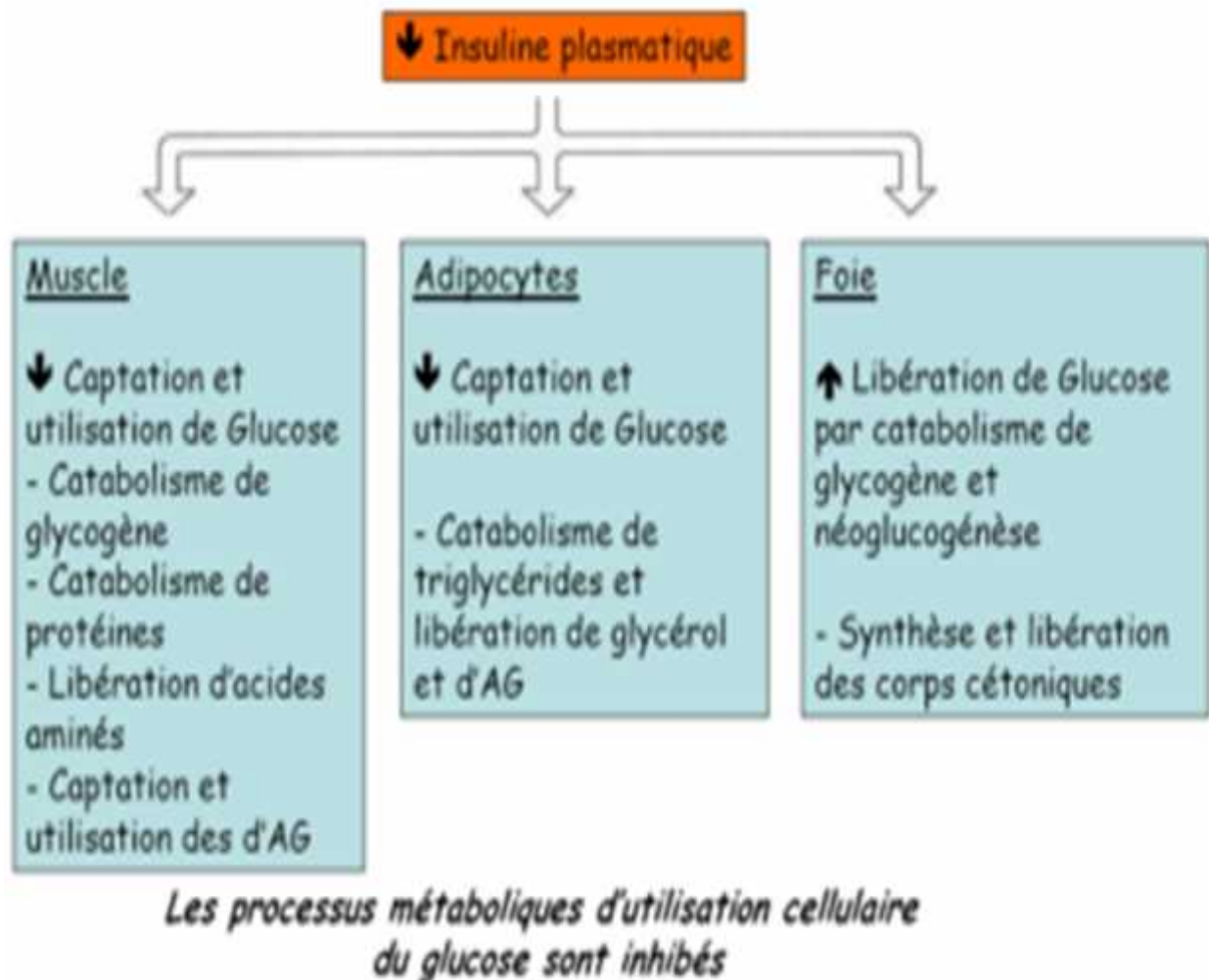


Figure 10 : Les processus métaboliques d'utilisation cellulaire du glucose sont inhibés.
Adler, A., et al 2000.

I.5. EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE

Selon l'OMS le diabète est une des maladies non transmissibles (MNT) les plus courantes. Il est la quatrième ou cinquième cause de décès dans la plupart des pays à revenu élevé. Des preuves flagrantes montrent que cette maladie est épidémique dans de nombreux pays en développement et récemment industrialisés. Il est indéniablement un des plus grands défis du 21^e siècle en termes de santé**(91)**.

Le diabète est un véritable fardeau de santé publique, selon la Fédération Internationale du Diabète, environ 5,1 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans sont décédées du diabète en 2013, soit 8,4 % de la mortalité mondiale, toutes causes confondues, pour cette catégorie d'âge. Ce nombre de décès estimé est d'une ampleur similaire au nombre cumulé de décès dus à diverses maladies infectieuses graves considérées comme des priorités majeures de santé publique et équivaut à un décès toutes les six secondes **(41)**.

IL touche l'ensemble de la population mondiale et dont l'incidence est en augmentation. En effet, en 2000 on comptait environ 171 millions de diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 2,8% **(91)**. Les trois pays les plus affectés sont l'Inde, la Chine et les Etats-Unis (Figure 1). Cependant, d'ici 2030, on prévoit pratiquement le doublement de celle-ci (+171%) dans les pays en voie de développement (principalement chez les 45-64 ans), et toujours une augmentation (+ 41 %) dans les pays industrialisés (particulièrement chez les plus de 65 ans. A noter que ces estimations sous-évaluent probablement l'ampleur du problème puisqu'elles ne tiennent pas compte de l'augmentation constante de l'obésité. En 2010, le nombre de décès dus au diabète à travers le monde était de 3,96 millions de personnes chez les 20-79 ans **(92)**.

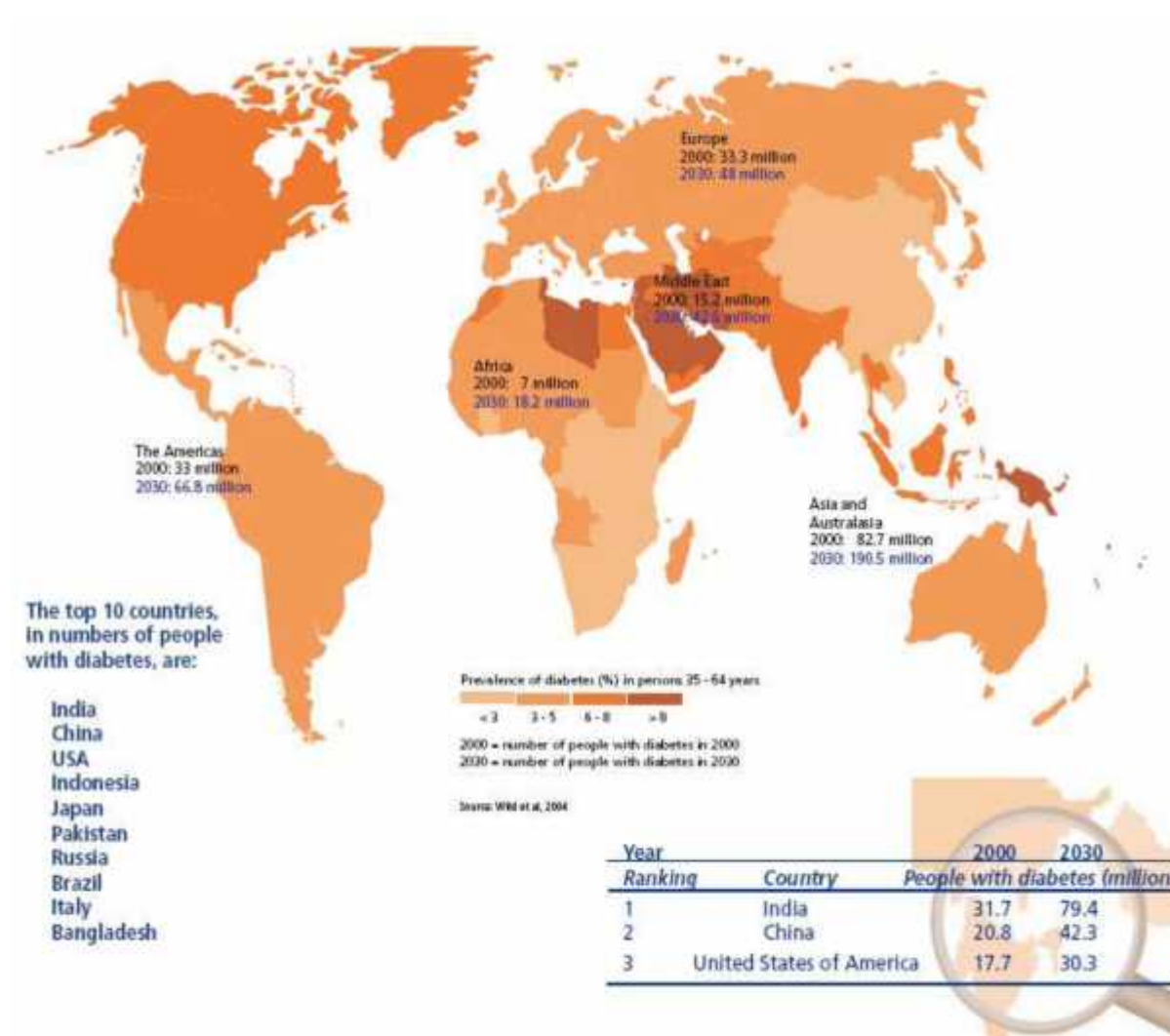


Figure 11: Prévalence mondiale du diabète. OMS Diabète Programme (Roglic et al., 2010)

En France en 2009, 2,9 millions de personnes (soit 4,4% de la population) étaient traitées. La majorité des diabétiques (2,7 millions) était de type 2 ; 160 000 de type 1 et 70 000 d'un autre type (diabète Mody, diabète secondaire à la prise de corticoïdes, à une pancréatite, à une hémochromatose, à une mucoviscidose). Les zones les plus touchées sont les DOM-TOM (7,4% de diabétiques en Martinique ; 8,1% en Guadeloupe ; 8,8% à La Réunion ; 7,3% en Guyane), ainsi que le nord et le nord-est de la métropole (Nord-Pas-de-Calais : 5,4 % ; Picardie 5,3 % ; Champagne- Ardenne 5,0 % ; Alsace 5,0 %), **(38, 41,53)**.

L'augmentation de l'espérance de vie participe également à l'augmentation de la prévalence du diabète. En effet, il existe une disparité importante selon les âges : 0,4% pour les 0-44 ans, 5,8%

pour les 45-64 ans, 13,3% pour les 65-74 ans et 13,4% pour les 75 ans et plus. La prévalence du diabète de type 2 augmente à une vitesse alarmante dans le monde entier. Cette hausse s'explique par l'allongement de l'espérance de vie, un mode de vie sédentaire, et un changement des modes alimentaires (obésité croissante) **(53)**.

Selon les estimations données par la Fédération Internationale du Diabète (FID) en 2013, environ 400 millions de personnes, soit 8,3% des adultes sont atteintes de diabète dans le monde. Environ 80 % de ces personnes vivent dans des pays à faible et moyen revenu. Si cette tendance se poursuit, d'ici 2035, environ 592 millions de personnes, soit un adulte sur dix seront atteintes de diabète. Ces chiffres correspondent à environ trois nouveaux cas toutes les dix secondes, soit près de 10 millions par an. La plus forte augmentation aura lieu dans les régions où les économies en développement sont prédominantes. Contrairement à une vieille opinion considérant le diabète sucré comme une maladie des pays riches, cette affection constitue de plus en plus une préoccupation majeure dans les pays en développement et particulièrement en Afrique subsaharienne. On note une croissance galopante de sa prévalence alors que parallèlement les structures sanitaires n'ont pas connu un développement adapté. L'OMS prévoit une croissance mondiale de la prévalence du diabète, qui devrait atteindre 500 millions de malades en 2025**(15)**.

L'Afrique sub-saharienne compte environ 14,7 millions et 12,8 millions pour l'Afrique du Nord et le Soudan **(52)**. Tandis que le Nigeria a le nombre le plus élevé de personnes atteintes de diabète (environ 1.218.000 personnes), la Réunion a le taux de prévalence le plus élevé de la Région Afrique (13,1%). Le Nigeria a également le nombre le plus élevé de personnes atteintes de tolérance abaissée au glucose (IGT), avec une estimation s'élevant à 3, 85 millions de personnes **(41)**.

Les études faites en Tanzanie (rapport urbain: rural de 5:1) et au Cameroun (rapport de 2:1) soulignent une différence marquée entre la prévalence du diabète en zone urbaine et rurale.

En ce qui concerne le Sénégal, la prévalence varie selon les localités et les sources ; elle est estimée à 2% par l'OMS mais d'autres études indiquent 6% et 10%. Au centre antidiabétique Marc Sankalé de Dakar, le nombre de cas est passé de 200 en 1980 à plus de 20.000 dossiers de malades en 2010 **(25)**.

CHAPITRE II : COMPLICATIONS ET PRISE EN CHARGE DU DIABETE

Le second chapitre de l'étude bibliographique traitera des différentes complications liées au diabète, les mécanismes à l'origine des complications vasculaires dans le diabète et de la prise en charge de cette maladie à travers le monde, en particulier au Sénégal.

II.1. LES COMPLICATIONS LIEES AU DIABETE

Le diabète est un enjeu sanitaire mondial, le nombre de patients diabétiques déjà élevé 400 millions devant doubler d'ici 20 ans. Le diabète est une maladie chronique, de prise en charge difficile, notamment en Afrique, et qui expose ses patients à deux types de complications : complications aiguës (métaboliques et infectieuses) et complications dégénératives chroniques.

II.1.1.Complications dégénératives

L'apparition de ces complications augmente le cout déjà insupportable de la prise en charge et est responsable d'une forte mortalité et morbidité.

II.1.1.1.La néphropathie diabétique et la rétinopathie diabétique

Le diabète est devenu la première cause d'insuffisance rénale dans la plupart des Pays occidentaux. En effet 20% à 30% des patients diabétiques (de type 1 ou 2) développeront une néphropathie diabétique. Les facteurs de risques identifiés sont: hyperglycémie, susceptibilité génétique, HTA, tabagisme, dyslipidémie et l'âge (75).

Les études réalisées en 2014 par **Caroline et al** ont montré que le diabète est aussi associé à la rétinopathie diabétique et à la néphropathie diabétique. En effet sur 973 diabétiques, 20% avaient la rétinopathie diabétique et 19,3 % la néphropathie diabétique. Les facteurs de risques qui ont été notés sont, essentiellement : l'hypertension artérielle, la longue durée du diabète avec le patient, les hauts niveaux de HbA1c, une tension artérielle systolique très élevée, le cholestérol total et la créatinine (19).

Les études faites en 2003 au Sénégal sur 51 patients diabétiques permettent de faire une corrélation entre la rétinopathie diabétique, l'ancienneté du diabète, le type de diabète et les autres micros angiopathies. Nous retrouvons un taux de rétinopathie qui augmente avec l'âge ou la durée du diabète. En effet, sur les 51 patients âgés de 17 à 71 ans, répartis entre 27 diabétiques insulino-dépendants de type 1 et 24 de type 2 ; nous constatons que 26 parmi eux présentaient une évolution supérieure à 10 ans. La rétinopathie diabétique (RD) a été décelée chez 62 yeux sur 102 soit 60,78 % avec 37,25 % de RD non proliférative (RDNP), 17,65 % de RD pré proliférative (RDPP) et 5,88 % de RD proliférante (RDP). La maculopathie était présente au niveau de 10 yeux soit 9,80 %. Chez les diabétiques de type 1, le taux de RD était de 57,14 % pour un diabète inférieur à 10 ans, contre 84,62 % pour un diabète supérieur à 10 ans ; chez les diabétiques de type 2, il était de 36,36 % contre 61,54 % (72).

II.1.1.2. Complications cardiovasculaires

Source de morbi-mortalité importante, le diabète reste la première cause de cécité avant 65 ans et d'amputations non traumatiques. Il est par ailleurs l'une des principales causes de dialyse et une source importante de complications cardiovasculaires. Ces nombreuses complications peuvent avoir des répercussions psychologiques complexes. On dénombre actuellement près de 27000 décès par an en France, soit 5% de la mortalité globale. Associé ou non aux autres facteurs de risques cardiovasculaires, le diabète est responsable d'une lourde morbidité cardiovasculaire. L'étude faite par **Steyn *et al*** en 2005 révèle que les deux facteurs de risques les plus fortement associés à la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) dans les populations africaines sont le diabète et l'hypertension artérielle **(86)**.

II.1.1.3. La neuropathie diabétique et les pieds diabétiques

En 2002 des études ont montré que le risque d'atteinte nerveuse augmente en fonction de la durée du diabète, mais également de son mauvais équilibre. Les atteintes des nerfs sont essentiellement dues à une ischémie, c'est-à-dire à une mauvaise irrigation sanguine de ceux-ci. La neuropathie périphérique touche surtout les membres inférieurs et entraîne des douleurs, des crampes, une diminution de la sensibilité, ainsi que des plaies **(67)**. Des études ont également montré que le diabète est la cause la plus fréquente d'amputations non traumatiques des membres inférieurs aux États-Unis, ce qui représente 82 000 amputations par an car les gens atteints de diabète sont vulnérables aux lésions nerveuses et vasculaires.



Figure 12 : diagnostic du pied diabétique .Source : Moutschen MP et al 1998

II.1.1.4. Les ulcères de jambe

L'ulcère de jambe se définit comme une plaie de la jambe ne cicatrisant pas depuis plus d'un mois. Il s'agit de la Complication d'une maladie vasculaire sous-jacente souvent ancienne ou grave qui règle le pronostic et la conduite thérapeutique. L'ulcère de jambe, très fréquent, est invalidant et à l'origine de très nombreuses hospitalisations. La prévalence (ulcères veineux et artériels) augmente avec l'âge, 1 % pour les patients de 60 à 70 ans, de 2 % à 5 % pour les patients de plus 80 ans. L'ulcère veineux est plus fréquent chez les femmes (*sex ratio* : 1/1,6). L'angiodermite nécrotique est un ulcère de jambe peu fréquent, survenant électivement chez des malades âgés, hypertendus et parfois diabétiques. Il est particulier par son caractère très douloureux et extensif. Il n'y a pas actuellement de traitement simple et efficace pouvant stopper l'évolution de l'angiodermite (56 ; 69).

L'augmentation mondiale de la prévalence du diabète de type 2 a comme conséquence une augmentation de l'incidence d'ulcères du pied chez le patient diabétique. Le pied diabétique est un problème économique majeur, particulièrement lorsqu'une amputation est nécessaire, car il implique un traitement et une hospitalisation prolongée, une réhabilitation dans des centres de

convalescence ainsi que l'intervention des services sociaux. D'autre part, l'amputation implique un impact négatif, non négligeable, sur le plan psychologique. Un grand nombre d'études prouvent qu'on peut réduire les amputations de 50% si on suit une stratégie de prévention (inspection régulière des pieds, chaussures adaptées, suivi des patients ayant présenté des ulcères de jambe, à haut risque de récurrence, diagnostic précoce d'une maladie vasculaire périphérique (69).

II.1.2. Complications métaboliques aiguës

En Afrique, l'augmentation des complications du diabète risque de suivre l'élévation de la prévalence de cette affection, posant dès maintenant l'opportunité de l'évaluation de l'ampleur de ces complications. Le diabète constitue une charge importante pour les ressources limitées des pays en voie de développement comme l'Afrique. La mortalité totale du diabète est estimée à 14,9 pour 1 000 personnes/année de diabète avec un âge moyen de décès de 56,1 ans chez la femme et de 57,6 ans chez l'homme, la durée moyenne du diabète connu étant de 12,5 ans. De plus, 30 % de tous ces décès sont dus aux complications métaboliques aiguës, aux infections et aux accidents vasculaires cérébraux. L'acidocétose survenant dans 24 % des diabètes connus de l'enfant est révélatrice dans 76 % des cas réalisant une forme clinique de comas. Une prévalence de 34 % d'acidocétose concerne le diabète de type 1 avec un caractère révélateur (35). En 2011, les études menées en Afrique de l'Ouest, de l'Est et en Afrique Centrale sur 2352 patients repartis dans ces trois régions montrent l'ampleur des complications du diabète dans le continent Africain (37).

II.1.3. Autres Complications

Plusieurs études sur le diabète ont déjà montré que si la maladie n'est pas très bien contrôlée, elle peut provoquer des complications graves. Ainsi en 2007, une étude sur les complications du diabète portant sur 179 patients diabétiques a montré que le diabète non contrôlé peut provoquer plusieurs complications. Les résultats (tableau 2) expriment l'ampleur des complications de la maladie (71).

Tableau II : Diabètes et complications (Sobngwi *et al.* 2011

	East Africa	Central Africa	West Africa	Total
Serum creatinine tested in the last year (%)	34.1	92.4	49.6	50.4
Creatinine >2 mg/dL or 177 µmol/L, n(%)	9 (1.2)	18 (5.9)	27 (2.3)	54 (2.4)
Proteinuria tested in the last year (%)	24.9	92.1	35.3	39.7
If yes, negative (<15 mg/dL), n(%)	97 (13.1)	183 (58.1)	281 (22.4)	561 (24.2)
Peripheral neuropathy, n(%)	479 (63.70)	153 (48.88)	495 (39.19)	1127 (48.41)
MI/CABG/Angioplasty, n(%)	9 (1.20)	14 (4.44)	4 (0.32)	27 (1.16)
Eye examination in the last year, (%)	48.5	80.8	44.7	50.9
Background retinopathy, n(%)	111 (14.94)	71 (22.83)	238 (19.15)	420 (18.28)
Cataract, n(%)	82 (11.01)	25 (7.96)	226 (17.99)	333 (14.38)
Legal blindness, n(%)	58 (7.75)	3 (0.96)	18 (1.42)	79 (3.39)
Photocoagulation, n(%)	50 (6.73)	1 (0.32)	7 (0.56)	58 (2.51)
Advanced eye disease, n(%)	15 (2.03)	8 (2.56)	39 (3.16)	62 (2.71)
Foot examination in the last year (%)	70.2	92.1	66.0	70.9
Leg amputation, n(%)	14 (1.87)	2 (0.63)	14 (1.10)	30 (1.29)
Foot pulse absent, n(%)	15 (2.02)	20 (6.37)	74 (5.90)	109 (4.71)
Healed ulcer, n(%)	84 (11.28)	16 (5.13)	103 (8.19)	203 (8.77)
Active ulcer/gangrene, n(%)	13 (1.74)	5 (1.60)	24 (1.91)	42 (1.81)

II.1.4. Les infections

Le diabète peut engendrer la survenue de nombreuses complications, notamment des infections urinaires, de la tuberculose pulmonaire, des pneumonies. Les patients diabétiques présentaient plus un risque d'avoir une pneumonie que ceux non diabétiques.

En 2010 les études faites par **Diagne**, au Centre Hospitalier Abass Ndao de Dakar nous montrent que 11,54% des diabétiques infectés ont le *streptococcus pneumoniae*, 46,15% le *Staphylococcus aureus*, 23,08% le *candida albicans* et 19,23% le *serratia sp.* Les études menées **en 2007**, sur 114 patients diabétiques, montrent des infections bactériennes suite aux analyses faites au niveau de l'urine et du pus **(50, 71). (tableau 3) et (tableau 4).**

Tableau III : Motif des infections chez 78 patients diabétiques en Ethiopie (Source : Feleke *et al.* 2007

Types of infection	No.	%
Falciparum malaria	1	1.3
Relapsing fever	1	1.3
Skin and subcutaneous infection	10	12.8
Pneumonia	10	12.8
Urinary tract infection	11	14.1
Pulmonary tuberculosis	17	21.8
Diabetic foot infection	28	35.1
Total	78	100

Tableau IV : Les bactéries isolées dans le sang, l'urine et le pus chez 114 patients diabétiques. Source : Feleke *et al* 2007

Bacterial isolate	Number of isolates from			Total	
	Pus* (40)	Blood (23)	Urine (51)	Number (114)	Percent positive
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	0	0	14	29.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	0	5	11	23.4
<i>Escherichia coli</i>	2	0	7	9	19.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	4	7	14.9
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0	1	3	6.4
Coagulase Negative Staphylococci	0	2	0	2	4.3
<i>Enterobacter spp*</i>	2	0	0	2	4.3
<i>Citrobacter spp</i>	2	0	0	2	4.3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0	0	2	4.3
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0	0	2	4.3
<i>Enterobacter spp</i>	0	0	2	2	4.3
<i>Providencia spp</i>	2	0	0	2	4.3
<i>Acinetobacter spp</i>	1	0	0	1	2.1
<i>Morganella morganii</i>	1	0	0	1	2.1
<i>Salmonella group B</i>	0	1	0	1	2.1
Total number of isolates	25	3	19	47	100.0
Percent positive culture	62.5	13.0	37.3	41.2	87.7

*spp - species

II.1.5. Les Facteurs de risques

Le principal facteur de risque cardiovasculaire associé au diabète est l'hyperglycémie. Seul ou associé aux autres facteurs de risques, le diabète est responsable d'une lourde morbidité notamment cardiovasculaire. En effet, des études menées en 2012, sur une population urbaine de Dakar ont montré que la durée de la maladie, une HbA1C > 7%, l'hypertension artérielle (HTA), les catégories socioprofessionnelles et l'indice de masse corporelle (IMC) étaient associés aux complications du diabète ; ainsi, les sujets présentant des complications étaient essentiellement ceux qui avaient un IMC très élevé ou une HTA **(73)**.

Des études menées en 2011 à Saint-Louis du Sénégal montrent aussi que le diabète est associé à l'hypertension artérielle dans 87,8 % des sujets diabétiques ou à la dyslipidémie dans 62,8 % des sujets diabétiques **(59)**.

Au Mali la prévalence de l'HTA est plus fréquente chez les patients du diabète de type 2 avec une prévalence de 29% ; il en va de même en Côte-d'Ivoire et au Nigéria où elle est de 31% **(63)**.

Des études réalisées en 2012 sur des sujets indiens ont montré qu'une augmentation de l'HbA1c de 1% s'accompagne d'une augmentation sur 10 ans de 10% de la mortalité cardiovasculaire et de la survenue de nombreuses infections bactériennes notamment le *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Staphylococcus aureus*, quand HbA1c est supérieure à 7% **(35)**.

D'autres études menées en 2012 dans 6 pays d'Afrique Sub-saharienne montrent que l'augmentation de l'HbA1c au-delà de 7% et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risques aux complications du diabète. De plus, d'autres facteurs de risques aux AVC ont été notés chez des diabétiques, comme le tabac, l'alcool et l'ancienneté de la maladie. Dans la revue spécialisée, le Canadian Herat Health Survey, les taux de prévalence d'obésité, d'hypertension artérielle, de style de vie sédentaire et d'hypercholestérolémie étaient plus élevés dans le groupe des diabétiques développant des complications **(86)**.

L'hyperglycémie n'est pas seulement un facteur potentialisateur du risque, elle en est un facteur causal comme l'ont démontré les études réalisées chez des diabétiques de type 1 n'ayant ni glomérulopathie ni facteur de risque CV et particulièrement chez des indiens diabétiques génétiquement protégés vis-à-vis de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension **(5, 84)**.

II.2. MECANISMES A L'ORIGINE DES COMPLICATIONS VASCULAIRES CHEZ LE DIABETIQUE

II.2.1. La dysfonction endothéliale

Le syndrome métabolique provoque souvent une dysfonction endothéliale qui serait à l'origine de l'insulinorésistance. En effet plusieurs études ont montré que le syndrome métabolique est une cause d'insulinorésistance. Plusieurs études ont montré une diminution de la sécrétion de l'insuline chez les sujets syndromes métaboliques comparés aux témoins (28, 31, 83).

L'endothélium joue un rôle clé dans la régulation des propriétés de l'artère. Il possède plusieurs propriétés : des propriétés anti-thrombotiques et antiadhésives, des propriétés de régulation de la perméabilité vasculaire, de la prolifération des cellules musculaires et de la dilatation vasculaire. Des anomalies de ces principales fonctions endothéliales sont regroupées sous le terme de dysfonction endothéliale. Néanmoins, dans la littérature, le terme de dysfonction endothéliale sous-entend principalement une anomalie de la fonction vasodilatatrice de l'endothélium encore appelée altération de la relaxation endothélium dépendante (22, 27, 82).

La dysfonction endothéliale est associée à tous les facteurs de risque vasculaire. Ainsi elle est décrite au cours du diabète. La diminution de la vasorelaxation endothélium-dépendante est largement décrite dans des modèles expérimentaux de diabète chimiquement induits par la streptozotocine et des modèles génétiques de diabète insulinodépendant (22). La dysfonction endothéliale liée au diabète résulte sans doute de plusieurs mécanismes : augmentation de facteurs contractants, anomalie de nombre ou d'affinité de leurs récepteurs sur les cellules endothéliales, altération de la réponse des cellules musculaires lisses aux substances vasodilatrices dérivées de l'endothélium, anomalie de production et/ou de biodisponibilité des substances vasodilatrices synthétisées par l'endothélium. La principale substance vasodilatatrice synthétisée par l'endothélium est le monoxyde d'azote (NO). Le stress oxydant joue probablement un rôle majeur dans la survenue de la dysfonction endothéliale au cours du diabète notamment en diminuant la biodisponibilité du NO ((78, 79).

II.2.1.1 Endothélium

La paroi des artères se compose de trois couches superposées : l'intima, la plus interne puis la media et la couche externe appelée adventice (Figure 13).

L'**intima** est la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, en contact direct avec le sang. Elle est formée d'une seule assise de cellules aplaties, polygonales et disposées de manière uniforme, constituant l'endothélium. Il a pour rôle de réduire au minimum la friction entre le sang et la surface interne du vaisseau. L'endothélium produit de nombreuses molécules vasoactives dont les plus importantes sont le monoxyde d'azote (NO), les prostaglandines, l'angiotensine et le thromboxane. L'intima est composée également de la membrane basale, synthétisée par l'endothélium, qui sert d'ancrage aux cellules endothéliales. Elle est riche en collagène de type III formant les fibres striées concentriques du vaisseau.

La **media** est principalement composée de cellules musculaires lisses et d'élastine. Ces cellules musculaires lisses permettent la régulation du diamètre de la lumière du vaisseau en fonction de leur degré de contraction. Leur activité est contrôlée par les neurofibrilles vasomotrices du système nerveux sympathique et par les molécules vasoactives libérées par l'endothélium ou provenant du sang. La media est généralement la couche la plus épaisse de la paroi artérielle.

L'**adventice** est composée principalement de fibres de collagène entrelacées qui renforcent les vaisseaux et les ancrent aux structures environnantes. Elle contient les terminaisons du système nerveux autonome, et dans les gros vaisseaux qui nourrissent les tissus externes de leur paroi (26).

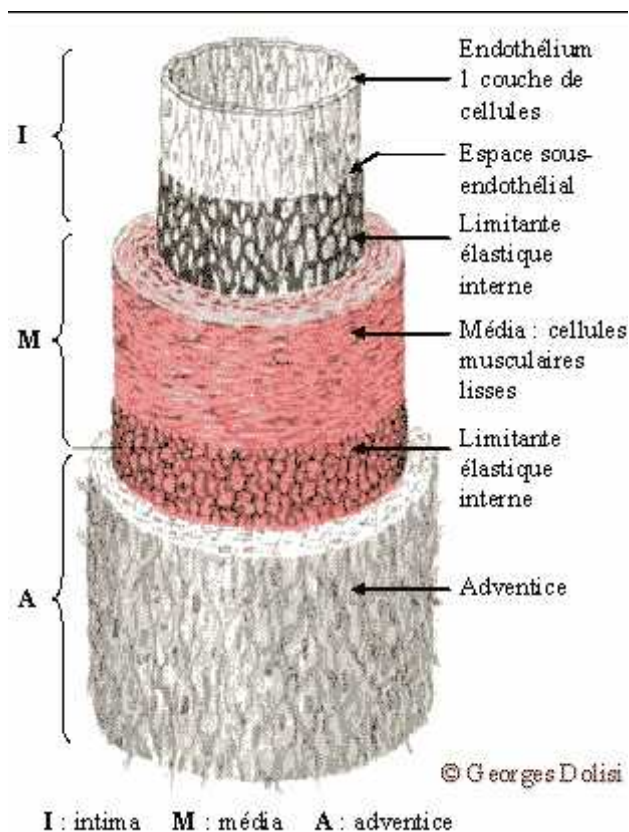


Figure 13: Structure artérielle vasculaire. Diagne, L. 2010.

II.2.1.2. La microcirculation

Le territoire microcirculatoire peut être largement et précocement atteint. De manière intéressante, des études ont montré que la microcirculation cutanée pouvait être représentative des observations faites au niveau de différents lits vasculaires. La microcirculation peut être explorée par différentes techniques telles que la capillaroscopie, la pléthysmographie et la vélocimétrie laser-doppler couplée ou non à l'iontophorèse, facilitant la mise en place de protocoles d'étude, par une approche non invasive (26, 80).

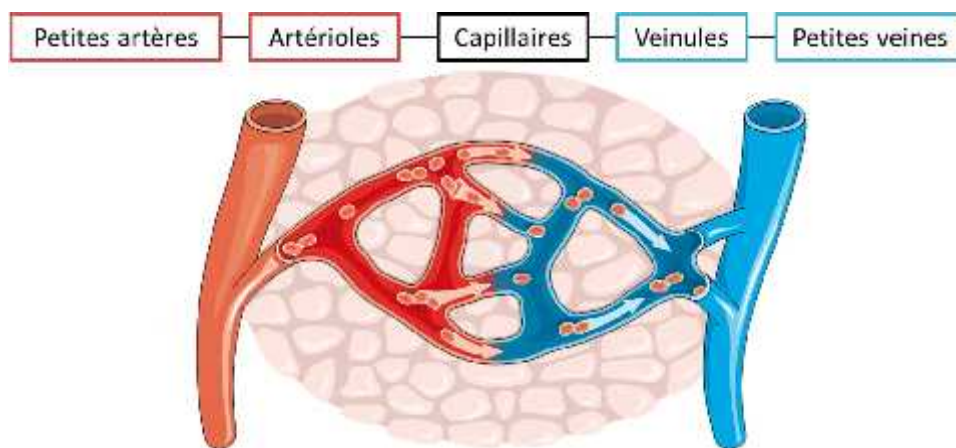


Figure 14 : structure des différents lits vasculaires. Serné, EH., 2007.

La vasomotricité est principalement régulée par l'endothélium. Situé à l'interface entre le sang et les tissus, il est sensible à de nombreux stimuli qui peuvent être mécaniques (forces de cisaillements et pression artérielle) et/ou chimiques (acétylcholine, angiotensine II, noradrénaline, ATP...). L'endothélium stimulé libère de nombreuses substances qui diffusent à la fois dans le sang et au niveau des cellules musculaires lisses pour provoquer une vasoconstriction ou une vasorelaxation. Au repos, on observe un équilibre entre la vasoconstriction et la vasodilatation (Figures 15).

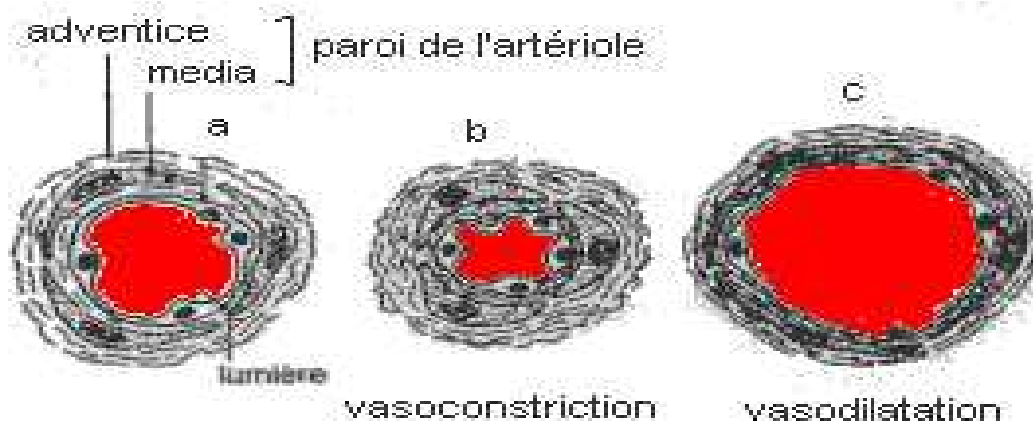


Figure 15 : Description de la vasoconstriction et de la vasodilatation. Serné, EH. 2007.

Les propriétés vasoconstrictrices

La vasoconstriction provient de la contraction des fibres musculaires lisses par interaction entre les filaments épais de myosine et les filaments fins d'actine. Ce phénomène est dépendant de la concentration intracellulaire de calcium (Ca^{2+}). Cette concentration est déterminée par le relargage de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique ainsi que par l'entrée de Ca^{2+} dans le milieu intracellulaire *via* les canaux calciques. Ainsi, la stimulation de récepteurs vasculaires par les agents vasoconstricteurs (endothéline de type 1, angiotensine II et thromboxane A2) est à l'origine d'une augmentation de l'activité de la phospholipase C, qui coupe le phosphatidyl inositol en deux messagers : l'inositol triphosphate (IP3) et l'1-2 diacylglycérol (DAG). Le DAG vient stimuler la protéine kinase C favorisant ainsi la prolifération cellulaire, et l'IP3 active le relargage de calcium du réticulum sarcoplasmique favorisant ainsi la vasoconstriction (2).

Les propriétés vasodilatatrices

Les propriétés vasorelaxantes des vaisseaux artériels sont régulées principalement par trois voies. Deux vasodilatateurs sont d'origine endothéliale : la prostacycline (PGI2) synthétisée par la cyclo-oxygénase à partir de l'acide arachidonique et le monoxyde d'azote (NO) produit par la NO-synthase (NOS) à partir de la L-arginine (37). Un autre mécanisme vasodilatateur, associé à une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses, est observé dans la régulation de la vasorelaxation. Ce phénomène, attribué à un facteur élusif appelé facteur hyperpolarisant dépendant de l'endothélium (EDHF), n'est que partiellement élucidé. Il correspond à une augmentation du calcium intracellulaire qui est suivie d'une hyperpolarisation de la cellule endothéliale grâce à l'ouverture de canaux potassiques dépendants du calcium. La contribution de l'EDHF à la relaxation endothélium-dépendante varie en fonction du calibre des vaisseaux sanguins. Son activité est importante dans les vaisseaux de résistance (81, 89). Au niveau des artères de gros calibre, les trois types de médiateurs contribuent à la relaxation musculaire lisse, mais la voie du NO apparaît comme primordiale chez les sujets sains. Ces trois voies de vasorelaxation médiées par l'endothélium sont activées par des stimuli mécaniques (pression artérielle, forces de cisaillement) et humoraux (hormones, substances libérées par le muscle squelettique,...) (73). (Figure 16).

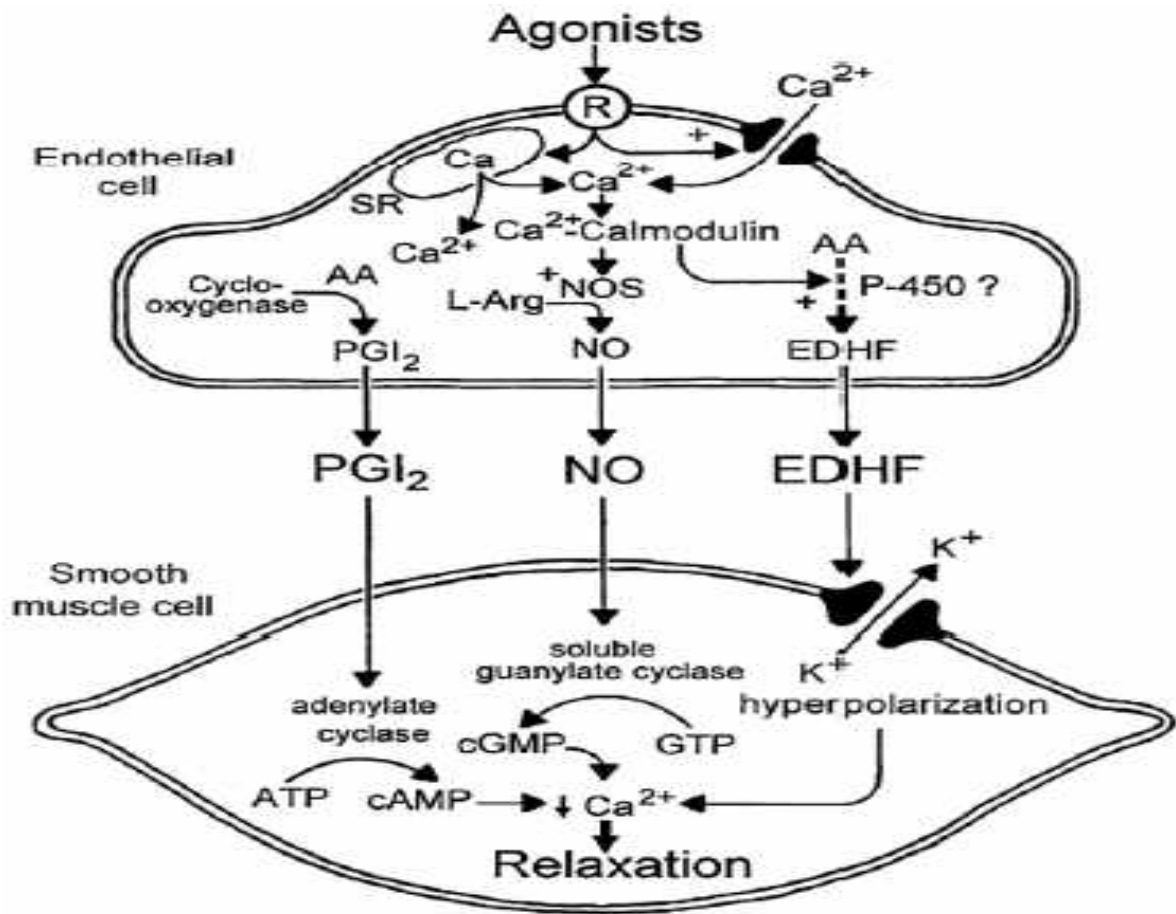


Figure 16 : Voies de vasorelaxation médiées par l'endothélium : voie des PGI₂, du NO et de l'EDHF provoquant la relaxation du muscle lisse vasculaire. Tibirica, E., 2011.

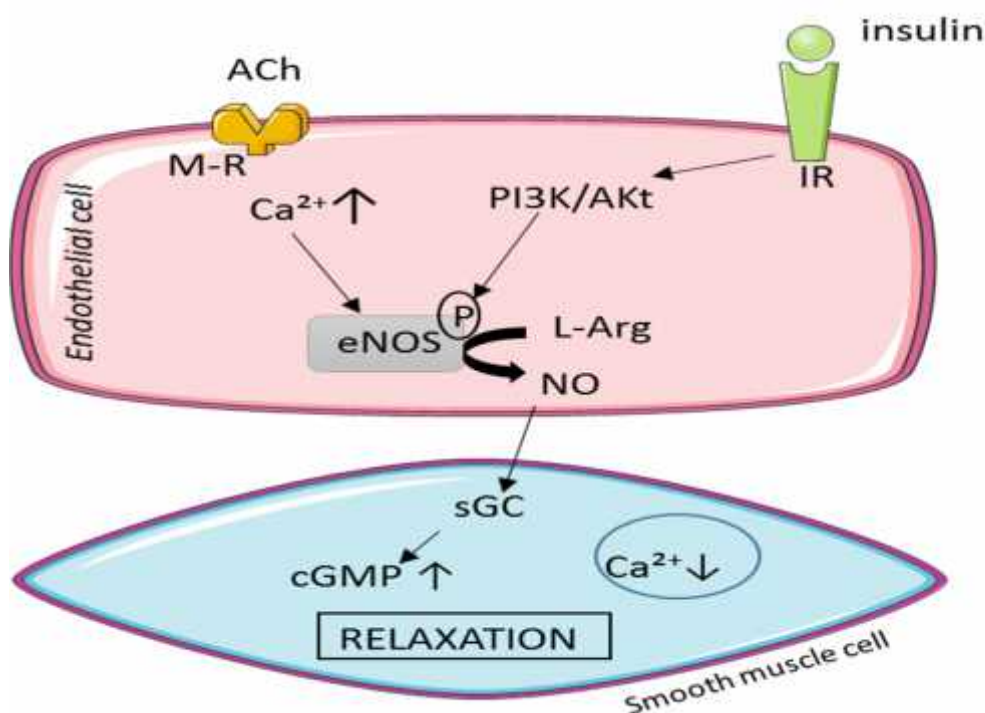


Figure 17 : Fonction vasculaire de l'insuline. Vinet *et al*, JCEM 2015

En condition physiologique, l'insuline se fixe sur son récepteur qui, via une cascade intracellulaire empruntant la voie PI3K/AkT, conduit à la phosphorylation de l'eNOS et la production de NO, induisant une vasodilatation via les cellules musculaires lisses. L'insulinorésistance semble engendrer une altération de cette voie au profit de la voie des endothélines, vasoconstrictrices et donc limiter la capacité de relaxation du muscle lisse (67). La dysfonction endothéliale est également à la source du développement d'athérosclérose dans les zones de haute turbulence. Plusieurs études ont montré que l'insuline induit un effet vasodilatateur chez des sujets sains et que cet effet est réduit chez les sujets à syndrome métabolique et totalement absent chez les diabétiques de type 2 (79). Ainsi, il est admis que la dysfonction endothéliale joue un rôle dans le développement de l'athérosclérose. Par ailleurs, les facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, sont associés à une dysfonction endothéliale (78). Les sujets syndromes métaboliques, obèses ou vieux présentent une dysfonction au niveau de l'endothélium. L'insuline augmente l'intensité de la vasomotion des capillaires et des artéioles. En effet l'insuline joue un rôle important sur la tonicité des capillaires et le flux sanguin. Cette

action vasodilatatrice disparaît chez les sujets présentant une dysfonction endothéliale. En plus, les complications cardiovasculaires représentées par l'athérosclérose sont de plus en plus fréquentes. Qu'il s'agisse de l'hypertension artérielle, de l'artérite des membres inférieurs observées dans au moins 25 % des cas, le risque de morbidité est majoré et celui de mortalité multiplié par 3 (22, 80, 81).

Plusieurs études ont montré que l'hyperglycémie peut être liée à une athérosclérose. En effet en 2009 **Ake Sjöholm et al** ont montré que l'insulinorésistance serait à l'origine d'une athérosclérose prématurée. L'athérosclérose, définie comme étant un dépôt de plaque de graisse au niveau des artères, diminuerait la circulation de l'insuline au niveau sanguin (7, 82).

LA VASOMOTION ET FLOW MOTION

En raison des multiples et incessants stimuli vasoconstricteurs et Vasodilatateurs, le calibre des vaisseaux présente des variations rythmiques locales. Le laser Doppler mesure ces variations de flux, reflet d'une contraction rythmique des vaisseaux cutanés dénommée vasomotion (Figure 9). Ces variations de calibre sont spontanées et autonomes, et souvent sont synchrones avec celles des territoires voisins. La vasomotion facilite l'écoulement sanguin et s'amplifie après les périodes d'ischémie relative. Cette variabilité et la très grande sensibilité du flux sanguin cutané aux multiples influences internes ou extérieures rendent compte par ailleurs de la difficulté à comparer des mesures réalisées à des localisations ou à des moments différents (55, 24).

En effet, des études théoriques et expérimentales démontrent qu'une augmentation de la vasomotion peut augmenter le flux sanguin total de 40-60%. Ainsi, vasomotion peut être un élément important de la microcirculation en assurant une distribution optimale de nutriments et de l'oxygène aux tissus et de permettre une régulation de la résistance hydraulique locale (24). La microcirculation cutanée est caractérisée par des oscillations continues de diamètre du vaisseau, appelé la vasomotricité, avec des variations correspondantes dans le flux sanguin. Ces oscillations contribuent à l'oxygénation des tissus, l'adhésion cellulaire, la migration, à réduire la résistance vasculaire périphérique, et maintenir les gradients de pression capillaire (68).

Les changements rythmiques de diamètre artériolaire causés par la vasomotion produisent des fluctuations périodiques du débit comme le mouvement du flux microvasculaire (microvascular flowmotion). Le mouvement du flux microvasculaire de la peau peut facilement être évalué en utilisant le laser-Doppler Flowmetry (LDF). In-vivo les mesures du flux micro vasculaire montrent un large spectre de fréquences d'oscillations, avec des oscillations à haute fréquence provenant du cycle cardiaque et les cycles respiratoires, et les oscillations de basse fréquence à partir de l'origine endothéliale, neurogène, et les cycles myogéniques. Plusieurs études ont avancé l'hypothèse que la dysfonction microvasculaire peut contribué à la fois au développement du DT2 en altérant l'accès en temps opportun de glucose et d'insuline à leurs tissus cibles et au développement de l'hypertension - en augmentant la résistance vasculaire. (24).

II.2.1.3. Rôle du l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI)-1 dans la dysfonction endothéliale du diabétique

Le PAI-1 (inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène) est un des principaux inhibiteurs de la génération de plasmine dans le plasma et les tissus. L'augmentation de la concentration de PAI-1 dans la circulation conduit à l'hypo fibrinolyse, un état dans lequel l'élimination de thrombus du système vasculaire est altérée. Des niveaux accrus de PAI-1 peuvent entrainer chez les patients diabétiques obèses ou à syndrome métabolique, la formation de plaques d'athérome avec un haut rapport lipidique (56).

Trois sources de PAI-1 sont actuellement décrites chez l'homme : les hépatocytes, les cellules endothéliales et les adipocytes. Cependant, les mécanismes à l'origine d'une augmentation du PAI-1 dans le syndrome métabolique ne sont pas encore élucidés. Plusieurs anomalies métaboliques liées à l'insulino-résistance (hyperinsulinémie, augmentation des concentrations circulantes des AGNE et des VLDL triglycérides) sont des facteurs stimulant la synthèse et la sécrétion de PAI-1 *in vitro* dans différents types cellulaires. Ainsi, l'augmentation du PAI-1 circulant dans le syndrome métabolique pourrait résulter de la participation de plusieurs acteurs métaboliques et hormonaux qui agiraient de concert sur différents types cellulaires susceptibles de sécréter du PAI-1 (56).

Le lien entre l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) -1 et le syndrome métabolique à l'obésité a été créé il y a plusieurs années. L'augmentation du niveau de PAI-1 peut être

maintenant considérée comme une véritable composante du syndrome. Le syndrome métabolique est associé à un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire, et la surexpression de PAI-1 peut participer à ce processus. Les mécanismes de PAI-1 au cours de sa surexpression avec l'obésité sont complexes, et il est concevable que plusieurs inducteurs sont impliqués à la fois dans plusieurs sites de synthèse. Des études récentes ont montré qu'en plus de son rôle dans l'athéromatose, le PAI-1 est également impliquée dans le développement du tissu adipeux et dans le contrôle de signalisation de l'insuline dans les adipocytes (56). Le syndrome métabolique constitue la situation clinique la plus fréquemment associée à une élévation des taux circulants de PAI-1. Chez le sujet obèse résistant à l'insuline, l'élévation des taux plasmatiques de PAI-1 est connue depuis longtemps et contribue à créer un état pro thrombotique. Cette élévation répond à des mécanismes complexes. Elle est liée, en partie, à un état inflammatoire chronique associé à l'obésité et au syndrome métabolique, conséquence probable d'un stress oxydatif tissulaire. Chez l'obèse, le niveau circulant de PAI-1 est significativement associé à celui de nombreux médiateurs de l'inflammation (TNF- α , IL6, CRP). Son expression dans le tissu adipeux est fortement corrélée à celle de médiateurs de l'inflammation et refléterait une réponse inflammatoire des tissus chargés de graisse ectopique. Plusieurs données cliniques et expérimentales supportent la contribution du PAI-1 au développement de l'obésité et du syndrome métabolique. Les taux circulants de PAI-1 prédisent le développement du diabète de type II, indépendamment des autres facteurs de risque connus. De nombreuses données supportent donc le rôle délétère du PAI-1 à deux niveaux : d'une part un rôle potentialisateur du phénomène thrombotique, d'autre part un rôle sur le développement du syndrome métabolique. Le PAI-1 revêt les caractéristiques d'une cible prometteuse dont l'inhibition pourrait permettre de réduire le risque vasculaire associé à l'obésité et au syndrome métabolique (4).

II.2.1.4. Rôle du stress oxydatif

Le stress oxydatif est actuellement reconnu comme étant à l'origine ou comme représentant un facteur aggravant de plusieurs pathologies. Son implication dans l'hypertension artérielle, l'athérogène, la dysfonction endothéliale, le diabète ou encore l'obésité a été démontrée par différentes études (Dobrian et coll., 2001 ; Furukawa et coll., 2004 ; Gilligan et coll., 1994 ; Hornig, 2002 ; Levine et coll., 1996) (77).

La NO-synthase peut devenir chez les sujets diabétiques une source de production d'anions superoxyde. En effet, la NO-synthase est normalement un accepteur d'électrons. Dans le diabète, le déficit en NO-synthase laisse libre des électrons qui vont être captés par l'oxygène et former des anions superoxyde. Ceux-ci inactivent en retour la tétrahydrobioptérine (cofacteur indispensable à l'action de la NO-synthase) et le NO en le transformant en peroxydinitrite, très toxique pour les membranes endothéliales, qu'il altère dans leur fonctionnement et leur structure, ce qui diminue la biodisponibilité du NO et déprime la relaxation endothélium-dépendante. Le stress oxydatif et les radicaux libres de l'oxygène jouent un rôle crucial dans la dysfonction endothéliale du diabète et dans l'initiation et le développement de la plaque d'athérome. Il pourrait être un dénominateur commun des facteurs de risque (diabète, tabac, obésité, hypercholestérolémie) dans le développement de l'hypertension artérielle, cette dernière participant également, et par l'intermédiaire du stress oxydatif, au développement de l'athérome, puis de l'athérosclérose. Il constitue un des éléments participant au développement de la myocardiopathie diabétique en l'absence de sténose coronaire significative, par le biais d'une augmentation de l'apoptose et de la nécrose cellulaire (3).

II.2.2. DYSLIPIDEMIES

La dyslipidémie athérogène constitue, avec l'hypertension et la résistance à l'insuline, un des principaux maillons reliant l'obésité et le syndrome métabolique à l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. L'obésité augmente le risque de maladies cardiovasculaires en modifiant négativement le profil lipidique (77). Plusieurs anomalies du profil des lipides et des lipoprotéines ont été retrouvées chez les individus obèses. En effet, l'obésité viscérale est associée à une augmentation significative des taux de triglycérides, à des niveaux abaissés d'HDL ainsi qu'à une augmentation de l'apolipoprotéine B, ce qui se caractérise par un nombre plus élevé de particules LDL petites et denses, elles-mêmes associées au développement de la plaque athéromateuse (puisque ces particules possèdent des propriétés hautement athérogènes) et ultimement aux complications cardiovasculaires. En effet, les particules LDL petites et denses demeurent plus longtemps dans la circulation, s'infiltrant plus facilement dans la membrane de la paroi endothéliale, adhèrent aux molécules d'adhésion, sont plus susceptibles à l'oxydation et se lient davantage aux récepteurs « *scavengers* » des macrophages. Ces propriétés ont donc pour conséquence de contribuer à la formation et à l'instabilité de la plaque

athéromateuse (39). D'autre part, il a été rapporté que l'hyperlipidémie postprandiale retrouvée chez les sujets obèses pourrait aussi contribuer au développement prématuré de l'athérosclérose. Il est à noter que la perte de poids est associée à une amélioration du profil lipidique, conduisant à une réduction du risque de maladies cardiovasculaires (77).

II.2.3. Drépanocytose et complications vasculaires chez le diabétique

Par leur fréquences et gravités, La drépanocytose et le diabète constituent des problèmes majeurs de santé publique en Afrique et dans le monde selon l'OMS. La drépanocytose est une affection génétique, caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale appelée Hémoglobine S. Elle est probablement la première maladie génétique dans le monde, et on estime que 50 millions d'individus sont atteints dans le monde. La génétique intervient également dans la survenue du diabète de type 1 (diabète juvénile). La prévalence de ces deux pathologies varie d'un pays à l'autre (54).

La drépanocytose aggrave l'inflammation et augmente la viscosité du sang et le stress oxydatif chez les patients atteints de DT2, conduisant à une nouvelle détérioration de la fonction vasculaire et la rhéologie du sang, ce qui pourrait à son tour augmenter le risque de développer des troubles micro- et macro vasculaires. Les AGEs et les interleukines IL-1 β sont plus importants dans le groupe des DT2 et des patients diabétiques développant un trait drépanocytaire que chez des sujets contrôles (26).

II.3. PRISE EN CHARGE DU DIABETE

Le diabète prélève une part toujours plus importante des budgets nationaux de la santé alors que le nombre de ceux qui en sont atteints augmente partout dans le monde. Or, en l'absence de prévention primaire, l'épidémie de diabète va continuer de s'étendre. Pire encore, d'après les projections, le diabète devrait devenir l'une des principales causes d'incapacités et de décès dans le monde d'ici les vingt-cinq prochaines années.

II.3.1. Difficultés de la prise en charge du diabète

La prise en charge connaît de nombreuses difficultés : une méconnaissance de l'ampleur du problème, le coût des médicaments, un contexte socio-économique peu propice au régime diabétique, des infrastructures et du personnel sanitaire insuffisant.

En raison de sa chronicité, de la gravité de ses complications et des moyens qui doivent être mis en œuvre pour les combattre, le diabète est une maladie coûteuse, non seulement pour le malade et sa famille, mais aussi pour les autorités sanitaires.

Les études faites sur le coût économique du diabète dans le monde montrent des résultats alarmants avec 25 % du revenu national brut par habitant pour les 12 pays les plus riches, et presque 125% pour les 34 pays les plus pauvres au monde(23).

En France il y'a environ 2 millions de patients diabétiques, en grande majorité atteints d'un diabète de type 2, et leur prise en charge constitue un réel enjeu de santé publique.

En Inde, une famille à faible revenu dont un membre adulte souffrant du diabète consacre 25% de ses ressources à la prise en charge du malade(53). Aux Etats-Unis d'Amérique, ce chiffre est de 10% pour les familles ayant un enfant diabétique, le total des dépenses de santé est trois fois plus élevé pour un diabétique que pour une personne qui ne souffre pas de cette maladie. On a calculé par exemple que, dans ce pays, le total des dépenses consacrées aux soins du diabète s'élevait à 44 milliards \$ (57).

En Afrique francophone, le Sénégal fait, certes, figure de pionnier dans la lutte contre cette pathologie. Mais les statistiques, d'après le professeur Saïd Nourou Diop, directeur du célèbre centre Marc Sankalé créé en 1965, spécialisé dans le traitement du diabète à l'hôpital Abass Ndao de Dakar, font état de 350.000 à 400.000 diabétiques diagnostiqués. La plupart d'entre eux ignorent qu'ils sont porteurs de la maladie. A l'heure actuelle, le centre Marc Sankalé, comme l'indique le directeur du centre, Professeur Saïd Nourou Diop, a diagnostiqué officiellement 60 000 cas de diabète soit 10% seulement de la population diabétique. Une situation de la maladie qui corrobore les données de la Fédération Internationale du Diabète et celles de l'Organisation mondiale de la santé qui estime que, dans les pays comme le Sénégal, 80% des diabétiques ne sont pas suivis dans les structures sanitaires du pays (59).

Au Sénégal, l'Etat subventionne l'achat de l'insuline humaine pour près de 300 millions de francs CFA par an. Or, la population de diabétiques de type 1 ne représente qu'environ 10% des diabétiques sénégalais. Sachant que le coût mensuel du traitement par les antidiabétiques

oraux les plus couramment utilisés (glibenclamide et metformine) s'élève en moyenne à 14 euros, la grande majorité des diabétiques de type 2 éprouve des difficultés quotidiennes pour s'assurer d'un approvisionnement régulier. La mauvaise observance thérapeutique fréquemment notée dans notre pratique quotidienne est en grande partie expliquée par cet obstacle **(15, 20)**.

Au Mali, une année d'approvisionnement en insuline pour un patient représentait approximativement 38% des ressources annuelles de sa famille en 2000.

Au Mozambique le gouvernement doit dépenser 3,60 euros pour acheter une ampoule d'insuline. Il se trouve ainsi devant un choix de priorités entre fournir l'insuline pour une personne durant un an, ou des médicaments essentiels pour 40 autres malades **(15)**.

Les études disponibles sur les résultats des soins du diabète à l'hôpital sur la base cohorte sont limitées par le manque d'informations sur les niveaux de l'HbA1c, qui est le meilleur marqueur de substitution actuellement établie de contrôle du diabète. La prise en charge du diabète constitue un fardeau pour le continent Africain. En effet l'OMS en 2000 a estimé que sur les 7,02 millions de diabétiques en Afrique subsaharienne, la prise en charge a coûté 11431, 6 \$ par patient et par an. Ceux-ci indiquent clairement que le diabète représente une menace importante sur l'économie des pays d'Afrique **(48, 87)**. Par exemple, dans l'étude Diabète Care en Afrique, seulement 47% des participants avaient au moins une mesure de HbA1c. En Afrique entre 2009 et 2010, 61% des pays ont un financement sur le traitement et le contrôle des maladies non transmissibles. Cependant seulement 26% des pays ont un plan de lutte ou un programme opérationnel sur le diabète **(50)**.

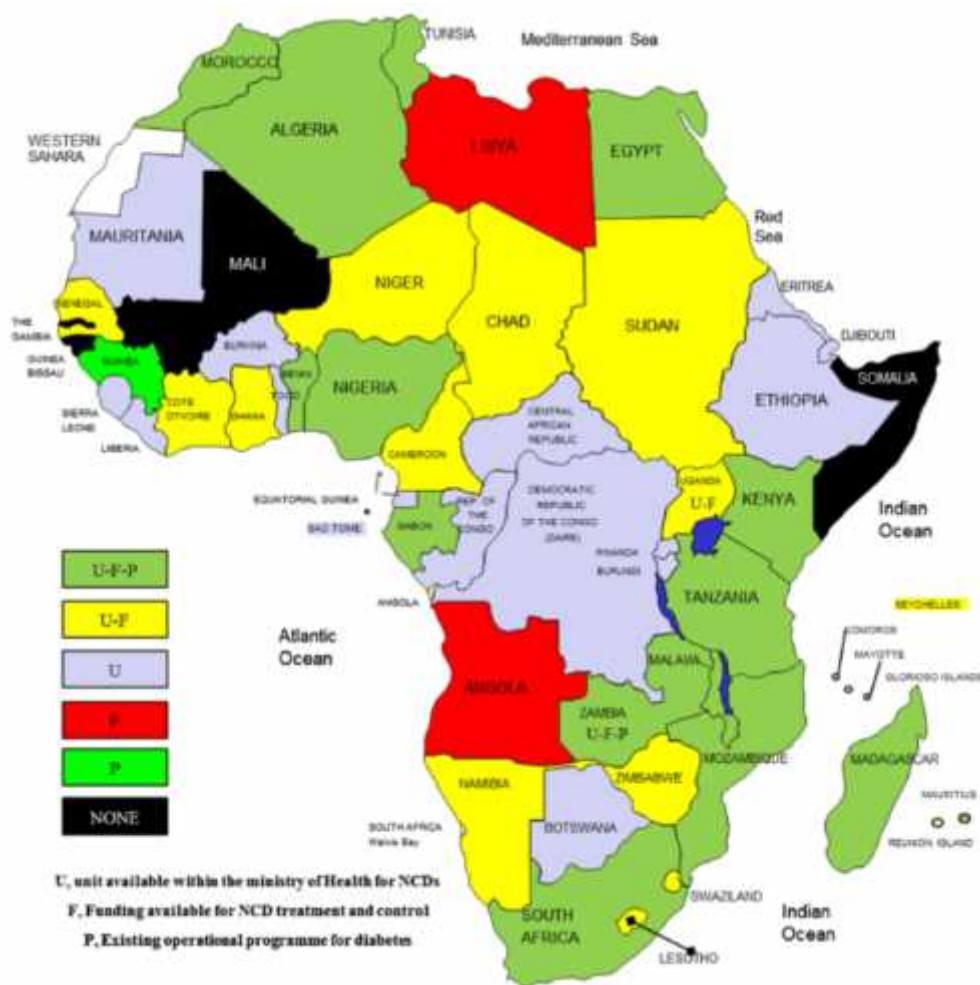


Figure 18 : La capacité de contrôle et de prévention du diabète dans les pays Africains.

Source : Kengne *et al.*, 2013

II.3.2. Prise en charge hygiéno-diététique des pré-diabétiques et des diabétiques

Le pré diabète se définit par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1g/l (comprise entre 1 g/l et 1,26 g/l et ceci quel que soit les normes du laboratoire), (Chiffres non valables pour une femme enceinte.) Les complications cardiovasculaires (infarctus, d'un accident vasculaire cérébral, d'une rétinopathie, d'une néphropathie ...) peuvent survenir dès le stade de pré-diabète. Ainsi le risque de développer un diabète de type 2 est plus important chez les patients ayant une hyperglycémie à jeun modérée et/ou une intolérance au glucose. Les personnes présentant les 2 anomalies présentent un risque maximal (41).

D'où la nécessité d'une prise en charge hygiéno-diététique des pré-diabétiques et des diabétiques. Pour la prise en charge hygiéno-diététique des diabétiques et des pré-diabétiques plusieurs recommandations et publications sont actuellement faites(67). Ces recommandations associent les mesures diététiques à l'activité physique. Ces 2 volets constituent la pierre angulaire du traitement modéré. Le régime diabétique doit privilégier la réduction calorique et ne doit pas être hypoglucidique. L'avis d'un diététicien ou d'un médecin nutritionniste est à ce stade utile

➤ **Le Régime**

Des résultats intéressants sur la relation entre l'insulinémie et le régime sur des groupes de rats ont été trouvés en 2006. En effet la moyenne des index HOMA pour les rats du groupe contrôle varie de $2,26 \pm 2,07$ en début de régime à $3,85 \pm 2,12$ en fin de régime ; pour le groupe Cafétéria, cette même moyenne varie de $3,73 \pm 4,15$ à $5,53 \pm 0,86$. Enfin, la moyenne des index HOMA des animaux nourris avec un régime High Fat passe de $1,37 \pm 0,64$ à $5,63 \pm 1,35$ entre le début et la fin du régime. Aucune différence significative de l'index HOMA n'est observée entre les trois groupes, et ceci pendant toute la durée du régime. L'étude faite chez 35 diabétiques de type 2 soumis à une restriction calorique modérée à 1600 kcal/jour pendant douze semaines, montre une perte de poids de $6,6 \pm 0,9$ kg. En plus la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'insulinémie, les pressions artérielles systoliques et diastoliques ont baissé respectivement de -14%, -14%, 27%, 7%, et 10%, ces améliorations restant strictement dépendantes de la restriction calorique et de la perte pondérale (78).

➤ **L'Activité Physique**

Dans une étude randomisée, trois mois d'exercice physique, soit une marche de 30 minutes par jour, 3 à 4 fois par semaine, ont permis d'améliorer la fonction endothéliale chez les participants diabétiques de type 2 comparés à des sujets témoins de même âge avec toujours pour mécanisme retenu, la diminution du stress oxydant permettant une meilleure biodisponibilité du NO (35).

Plusieurs études expérimentales et cliniques ont mis en évidence que la pratique de l'exercice physique est associée à une amélioration de la fonction endothéliale.

De Filippis *et al* en 2006 ont démontré que 8 semaines d'exercice (4fois/semaine, 45min à 70% de la VO₂ max/séance) améliore la vasorelaxation endothélium-dépendante au niveau de

l'artère brachiale chez des sujets obèses et insulino-résistants. De même, il a été rapporté que l'exercice physique, pratiqué pendant 3 mois, améliore la dysfonction endothéliale chez des sujets diabétiques de type 2, et que cet effet bénéfique persiste jusqu'à 24 mois après l'arrêt du protocole d'entraînement (27).

Plusieurs études ont montré que l'exercice physique corrige les effets délétères du diabète sur la fonction endothéliale, et ce indépendamment de la réduction du poids (82). Hormis l'activité physique, parfois difficilement réalisable, particulièrement dans des populations âgées, aucune thérapeutique n'a encore montré un effet à long terme sur la fonction endothéliale. De plus, il existe une corrélation entre la sévérité de la dysfonction endothéliale et le niveau d'hyperglycémie mesuré par l'HbA1c : 1% d'HbA1c est associé à une baisse de 7% de la vasodilatation brachiale en réponse à l'acétylcholine (79).

D'autres études ont montré que l'activité physique régule positivement l'expression des récepteurs à l'insuline, ce qui pourrait expliquer en partie le rôle de l'adiponectine dans l'amélioration de l'insulinosensibilité liée à l'exercice physique. L'exercice physique, combiné ou non avec le changement de la diète, augmente le rapport p-eNOS/eNOS total ainsi que le rapport p-Akt/Akt total, suggérant que l'exercice indépendamment de la diète améliore la voie de l'Akt/eNOS phosphorylée, et augmente ainsi la production du NO. Ces observations confirment des études précédentes, qui ont observé que l'exercice physique, via l'augmentation des forces de cisaillement, induit une amélioration de la voie de l'Akt/eNOS phosphorylée (1, 78).

D'autres études sur le modèle animal d'obésité ont rapporté également que la pratique de l'exercice physique permet de diminuer la masse grasse viscérale, la pression artérielle, la résistance à l'insuline, et améliore le profil lipidique (77). Chez des femmes obèses, la pratique hebdomadaire d'au moins 3h30 d'exercice d'endurance est associée à une diminution importante du risque d'évènement coronarien, par rapport à celles qui pratiquaient moins d'une heure d'activité physique. De même, l'exercice diminue le risque d'évènement coronariens, et ce indépendamment d'une réduction de la corpulence et du niveau de l'obésité abdominale (55). Une étude portant sur 377 diabétiques de type 2 montre que l'intervention de l'exercice physique a entraîné une réduction de l'hémoglobine glyquée de 0,6% (-0,6 % HbA1c, avec $P < 0,05$). Elle induit également une augmentation de la réponse à insuline de +131 AUC et une réduction des triglycérides plasmatiques de - 0,25mol/L (85).

➤ **Prise en charge des facteurs de risque des complications du diabète**

Plusieurs études ont montré la nécessité de la prise en charge des facteurs de risques pour limiter les complications du diabète.

• **L'hypertension artérielle**

Il a été prouvé que le bon contrôle de la pression artérielle (PA) est aussi important que le contrôle glycémique pour prévenir les complications micro et macro-vasculaires (niveau de preuve A). La valeur cible pour débiter un traitement est $PA > 140 / 80$ mm Hg. Elle sera d'autant plus basse qu'il y a des complications, notamment rénales **(14)**.

Dans l'UKPDS, une baisse de la PAS de 10 mm Hg est associée à une réduction de risque de complications liées au diabète de 12 %, de décès liés au diabète de 15 %, d'infarctus du myocarde 11 % et d'atteinte micro vasculaire de 13%. L'étude HOT démontre qu'une PAD ≤ 80 mm Hg (dans le groupe, les PAD étaient en réalité à 82,5 mm Hg) est associée à une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs de 51 % par rapport au groupe ayant une PAD ≤ 90 mm Hg **(14, 17)**.

D'autres études ont montré que les patients diabétiques hypertendus ont un risque d'atteinte cardiovasculaire 2 fois plus important que les sujets non diabétiques hypertendus. Les diabétiques hypertendus présentent un risque accru de complications liées au diabète, en particulier la rétinopathie et la néphropathie, et pourtant le pourcentage de diabétiques ayant une HTA contrôlée est inférieur à celui des non-diabétiques **(73)**.

• **Les lipides**

Les anomalies caractérisant le profil lipidique du diabète de type 2 comprennent une élévation des triglycérides plasmatiques, une diminution du HDL cholestérol protecteur, et une augmentation des particules de LDL cholestérol petites et denses **(73, 79)**

• **le tabac et l'alcool**

Plusieurs études ont montré que l'alcool et le tabac font partie des facteurs de risques des complications du diabète. En effet sur 431 diabétiques, la recherche de l'exposition à des facteurs toxiques a permis de retrouver 37,2% de fumeurs. La durée moyenne d'exposition à l'intoxication tabagique était de $7,28 \pm 12,16$ ans et 6,3% des patients souffraient d'une dysérection et consommaient de l'alcool. En plus l'étude sur 750 diabétiques dont 385 hommes et 365 femmes âgées de plus de 15 ans ont montré que les facteurs de risques étaient essentiellement l'âge et l'alcool chez la population rurale **(15, 63)**.

L'étude faite en Afrique subsaharienne en 2011, montre que sur les patients diabétiques développant des complications 5,5% étaient des fumeurs et 13,5% étaient alcooliques (37).

II.3.3. Règles hygiéno-diététiques associées aux traitements médicamenteux

➤ Insuline

Dans le cas du diabète de type 1 le traitement repose sur l'insuline et, également au cours des complications dégénératives ou aiguës quel que soit le type de diabète. Sa posologie est de 0,8UI à 1UI/KG/J en 2 -3 Prises. Les infections seront traitées dans tous les cas.

➤ Antidiabétiques oraux (ADO)

Les antis - diabétiques oraux sont généralement utilisés dans le cas de diabète de type 2.

Quatre classes thérapeutiques sont actuellement disponibles en monothérapie : les biguanides, les sulfamides hypoglycémisants et apparentés (glinides), les inhibiteurs des α -glucosidases et les glitazones.

❖ Sulfamides hypoglycémisants

Les sulfamides hypoglycémisants ont été découverts il y a plus de 50 ans, suite à l'observation fortuite d'accidents hypoglycémiques lors d'un traitement par des sulfamides antibactériens chez des patients présentant une typhoïde. Les sulfamides restent les agents insulinosécréteurs les plus prescrits. Ils exercent leur effet hypoglycémiant en stimulant l'insulinosécrétion, sans exercer d'effet propre sur la sensibilité à l'insuline. Le risque principal lié à cette classe pharmacologique est l'hypoglycémie, en particulier chez le patient âgé. Le risque est cependant moins élevé avec les sulfamides de dernière génération comme la gliquidone, le gliclazide, en particulier avec sa nouvelle formulation galénique à libération prolongée, et le glimépiride (19).

❖ Biguanides

Contrairement aux sulfamides, les biguanides augmentent l'insulinosensibilité au niveau du foie et des muscles. Ce risque est évité lorsqu'on respecte les contre indications de son utilisation. Cette classe n'a qu'un seul représentant : la metformine. Prescrit seul, il ne donne pas d'hypoglycémie car il ne stimule pas l'insulinosécrétion, mais réduit l'insulinorésistance en limitant la production hépatique de glucose. L'étude UKPDS a montré que la metformine prescrite chez un petit sous-groupe de sujets ayant une surcharge pondérale réduisait la mortalité liée au diabète de 42 %, la mortalité toutes causes confondues de 36 %, et la survenue d'événements liés au diabète de 32% (38).

❖ Les nouveaux antidiabétiques oraux :

Les Inhibiteurs de l'alpha-glucosidases limitent l'absorption des glucides complexes et ne donnent pas d'hypoglycémie. Ils diminuent préférentiellement les pics glycémiques postprandiaux qui pourraient jouer un rôle dans le risque vasculaire. Ils sont un peu moins puissants que les 2 autres classes, et leur prescription est souvent limitée par la fréquence d'apparition de troubles digestifs à type de flatulences ou de diarrhée. Ils sont à prendre au moment du repas. Cependant, en cas d'échec des inhibiteurs des a-glucosidases, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant, de la metformine ou une glitazone en monothérapie en remplacement des inhibiteurs des a-glucosidases, avant de s'orienter vers une bithérapie.

Les thiazolidinediones: Les thiazolidinediones ou glitazones se lient, de façon spécifique, à une isoforme des récepteurs PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), les PPAR- γ , surtout présents dans le tissu adipeux. Ces médicaments augmentent la sensibilité à l'insuline, dans le muscle, en stimulant l'utilisation du glucose, et dans le foie, en diminuant le contenu en graisse intra-hépatique (19).

D'autres études ont montré l'importance des antidiabétiques oraux dans le traitement aussi bien des diabétiques de type 2 que chez les insulino-résistants. En effet l'étude de **Lancet** en 2005 montre que le glitazone active les récepteurs PPAR et réduit le risque à une dysfonction endothéliale de 30%. L'utilisation des diurétiques et des b-bloquants ou de certaines dihydropyridines permet une réduction des AVC par la baisse de la tension globale ou par celle de la PAS. Ces études ont également mis en évidence un bénéfice du traitement antihypertenseur, d'autant plus marqué que le risque cardiovasculaire absolu est élevé (7,19).

L'observance chez les diabétiques:

L'observance se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prise médicamenteuse, de suivi de régime ou de changement de style de vie) et les prescriptions ou recommandations médicales (17).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES D'ETUDE

I) CADRE ET MATERIELS D'ETUDE

I.1) Cadre de l'étude

Notre étude s'est réalisée dans les structures suivantes :

- Le Laboratoire d'Analyses de Biologies Médicales du, Centre Hospitalier Abass NDAO Dakar
- Le Laboratoire de Parasitologie Générale, Département de Biologie Animale, Faculté des Sciences et Techniques, Université Cheikh Anta DIOP de Dakar (Sénégal)
- Le Laboratoire Pharm.-Ecologie Cardiovasculaire (EA4278) de l'Université d'Avignon (France)
- Le Centre Marc Sankalè du Centre Hospitalier Abass NDAO de Dakar, Sénégal

I.2) Population d'étude

L'étude s'est réalisée de 2011 à 2015. Ainsi, la collecte des données a été faite dans deux pays : au Sénégal, au Centre Hospitalier Abass NDAO de Dakar, et en France, au Laboratoire Pharm_Ecologie Cardiovasculaire de l'Université d'Avignon.

Au Sénégal l'étude a porté sur 135 diabétiques âgés de 12 à 87 ans qui ont été recensés sur 1200 patients venus se faire consulter au Laboratoire d'Analyses de Biologies Médicales du Centre Hospitalier Abass NDAO Dakar. Sur ces 135 diabétiques, 117 sont de type 2 et 18 de type 1 avec 95 femmes contre 40 hommes.

En France l'étude porte sur 38 patients syndromes métaboliques et 18 témoins appariés selon l'âge et le sexe après avoir donné un consentement éclairé écrit. Les patients étaient âgés de 50 à 70 ans, et étaient porteur de syndrome métabolique défini par la FID. Les patients syndromes métaboliques ont été recrutés sur les critères d'inclusion suivants : un mode de vie sédentaire, un poids corporel stable avec un traitement médical inchangé sur les six derniers mois, pas de médicaments connus pour modifier le poids corporel, et être capables de faire l'exercice physique. Pour les témoins, le recrutement a respecté, comme consignes : pas de signes de syndromes métaboliques ni autre maladie, le critère d'âge reste le même et pas de médicaments.

I.3) Consommables et Matériel utilisés

I.3.1. Pour le dosage de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol

- Tubes fluorures ;
- Tubes secs, sparadraps, seringues ou aiguilles sous vide ;
- Centrifugeuse, garrot, tampon et gants stériles , Pipettes de 10 et 100µl.
- Spectrophotomètre BTS type 330,
- Réactifs : glucose, (Hba1c), cholestérol, créatinine
- Eau distillée
- Un disque de réactif au bilan lipidique Piccolo numéro : 400-1025,
- Analyseur de la chimie du sang, un centrifugeur,
- Une pipette de transfert d'échantillon (volume fixe d'environ 100 µl),
- Des réactifs témoins, une minuterie, des tubes de 200 et 500 microlitres, des étalons.
- Dosage des marqueurs inflammatoires (IL-6, hsCRP, leptin, adiponectin, PAI-1 active et TNF-α par ELISA-based analyses (Millipore, Billerica, MA, USA)

I.3.2. Pour l'étude cyto bactériologique (Annexe 1)

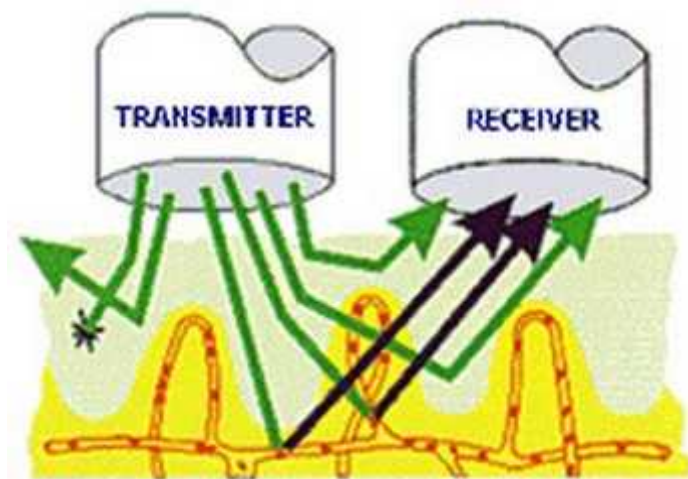
- Boîtes de pétri, disques d'antibiotiques, eau oxygénée, disque d'oxydase
- Microscope photonique, sérum de lapin (coagulasse)
- Etuve à 37° et étuve à CO₂
- Écouvillons
- Bain marie, mini galerie (Mannitol - Mobilité, Constante de Simons, Kligler Hajna, Urée - Indole)
- Lames et lamelles, Kovac
- Spéculums, pots stériles pour ECBU
- Bec bunsen, balance de précision, latex staphylocoques, groupage Streptocoques
- Tubes à essai stériles, pipettes pasteur, anse de platine Autoclave, gaz, gants stériles
- Eau distillée stérile, eau physiologique, milieux de culture (Eosine Bleu de Méthylène : EMB, gélose au sang cuit : MHSC, Chapman, Muller Hinton, Sabouraud, Cystine Lactose Electrolyte Déficient : CLED)
- Colorants pour la coloration de Gram (Violet de Gentiane, Lugol, Alcool, Fushine), portoirs.

I.3.3. Pour l'iontophorèse à insuline (Annexe 2)

Données en microcirculation

L'évaluation de la microcirculation a été réalisée le matin à jeun dans une pièce calme à neutralité thermique (23°C-24°C).

L'exploration de la microcirculation a été réalisée par Laser Doppler PF5010 (Perimed, France) au niveau de l'avant-bras, après un nettoyage de la peau, et dont la température fut réglée à 33°C (65). Le Laser Doppler utilise l'effet Doppler appliqué à un rayon laser (Light Activation by Stimulated Emission Radiation), faisceau lumineux monochromatique continu de longueur d'onde élevée et peu pénétrante (échantillonnage superficiel de 1 à 3 mm), et qui permet la détection de flux lents. Le faisceau émis par la sonde traverse les différentes sous-couches cutanées jusqu'au niveau des vaisseaux de la microcirculation cutanée. Contrairement aux cellules immobiles, les cellules sanguines en mouvement réfléchissent les ondes en modifiant leur longueur d'onde : c'est l'effet Doppler. La lumière réfléchie est analysée, la vitesse et le nombre relatif de globules rouges dans les tissus sont calculés et exprimés en unités de perfusion sanguine (PU).



Le positionnement de la sonde était réalisé sur peau saine et éloignée du réseau de veines superficielles. Afin de garantir la fiabilité de l'interprétation des mesures de la microcirculation,

le repérage des sites de mesures était réalisé pour respecter les mêmes sites en pré et en post prise en charge.

Le Laser Doppler peut être couplé à l'iontophorèse, technique non invasive de délivrance transcutanée très localisée de molécules, en particulier de substances vasoactives. L'iontophorèse utilise un courant de faible intensité permettant la pénétration transcutanée des molécules, de façon proportionnelle à la charge appliquée, variant selon l'intensité de l'ordre du μA et la durée d'application (quelques secondes à quelques minutes).

II) METHODOLOGIE GENERALE

II.1) Evaluation des facteurs de risques et des différentes complications

Pour les dosages nous avons fait appel aux services de biochimie et de bactériologie se trouvant dans le laboratoire polyvalent du Centre Hospitalier Abass NDAO de Dakar.

Nous avons consulté les fiches de nos différents patients pour recueillir toutes les informations dont nous avons besoin.

II.1.1. Pour le dosage de la Glycémie

- Prise du sang chez un individu à jeun au moins depuis 8h ;
- Séparation du plasma du sang total de l'individu par centrifugation ;
- Mélanger 1000 μl de glucose et 10 μl de sérum prélevé ;
- Bien agiter ;
- Laisser incuber pendant 10mn à 37°C ;
- Passage à la lecture au niveau du spectrophotomètre BTS type 330 ;
- Lire la concentration massique de glucose dans le sérum ;
- Comparer ces valeurs aux valeurs normales comprises entre 0,8 à 1,10g/l ;

II.1.2. Pour le dosage des triglycérides et du cholestérol (HDL)

- Prise du sang chez le sujet à jeun
- Faire l'étalonnage
- Mètre dans les tubes de 200 microlitres d'échantillon du réactif A (TG ou HDL) et 500 microlitres du réactif B
- Agiter et laisser pendant 30 mn à température ambiante et 10 mn à 37°C

- Centrifuger pendant 10mn à un minimum de 400 tours
- Lire le résultat sur la machine et comparer les données obtenues aux valeurs normales.
- Si le cholestérol total n'est pas donné par la machine on le calcule par la formule suivante :

(Absorbance échantillon /Absorbance étalon) x Concentration étalon

NB : valeurs normales

TG : 0,60 à 1,50g/l

HDL : 0,30 à 0,60g/l pour les hommes et 0,40 à 0,70g/l pour les femmes

Cholestérol total : 2 à 3 g/l

LDL <1,6g/l

La valeur du LDL est obtenue par le calcul selon la formule suivante :

LDL = Cholesterol total-(HDL x 1/5 TG)

II.1.3. Pour Examen Cytobactériologique

Le but est de déterminer les différentes infections bactériologiques rencontrées chez les Sujets diabétiques

II.1.3.1.Examen Cytobactériologique des Urines

L'étude est réalisée sur une urine ayant séjourné au moins 4h dans la vessie d'un sujet et elle vise à savoir si le patient est infecté ou non. Le protocole se déroule comme suit :

➤ AU PREMIER JOUR

- L'examen macroscopique nous permet de voir, à l'œil nu, l'aspect de l'urine c'est-à-dire savoir si elle est claire, hématique, légèrement trouble, trouble ;
- Dilution de 10µl d'urine entière avec 1ml d'eau physiologique ;
- L'urine entière centrifugée sera mise entre lame et lamelle ;
- Ensemencement dans le milieu CLED en boîte de pétri, puis on le garde pendant 24h dans l'étuve
- L'examen microscopique :
 - L'état frais sur le culot de centrifugation permet de faire la cytologie qualitative et quantitative : identifier et quantifier les cellules épithéliales, les leucocytes, levures, hématies, cristaux, parasites, etc.

- Coloration de Gram puis observation au microscope photonique pour identifier le type de germe et la nature du Gram : positif ou négatif.

➤ **AU DEUXIEME JOUR**

- Observation au niveau du milieu de CLED à l'œil nu pour faire le dénombrement des germes urinaires : compter le nombre de colonies ;
- Faire un Gram pour confirmer la nature et le type de germe ;
- Pour confirmer qu'il y a infection urinaire, il faut la présence des leucocytes en nombre élevé mais aussi la présence de colonies >10 germes/ml.
- Ré isolement sur un milieu MH pour avoir une souche pure.
- Mini galerie pour identifier le germe
- On termine par l'antibiogramme qui montre le comportement du germe vis-à-vis des antibiotiques.

II.1.3.2. Examen du pus ou du prélèvement vaginal

Dans cet examen on utilise le même procédé qu'au niveau de l'ECBU sauf qu'au niveau de l'ensemencement on utilise les milieux suivants : Sabouraud, Chapman, EMB, MH, MHSC sans faire de dilution tout en respectant la démarche suivante : examen macroscopique, examen microscopique (état frais et Gram), culture, identification et antibiogramme.

II.1.4. Pour les complications

Nous consultons les fiches des malades établies au niveau du centre diabétique. Cette consultation nous informe sur les différentes complications que le sujet a rencontrées

II.1.5. Méthodes d'analyses statistiques des résultats

Les calculs de prévalence et de l'intervalle de confiance ont été effectués au moyen de Microsoft Excel selon les formules suivantes:

$$P = n/N * 100$$

Avec n= nombre de prélèvements positifs et

N= nombre total des prélèvements examinés

P = Prévalence

L'intervalle de confiance (IC) au risque 5p.100 est:

$$IC = P \pm 1,96 \sqrt{P(1-P)/N}$$

P= prévalence observée dans l'échantillon et N= nombre total des prélèvements examinés

Les tests ont été effectués avec un intervalle de confiance de 95%

Incidence=nombre de nouveaux cas/population totale x 100

II.2) Fonction vasculaire de l'insuline et de l'acétylcholine au niveau de la microcirculation cutanée

La fonction microcirculatoire a été évaluée chez les patients syndromes métaboliques à 3 occasions : avant la prise en charge (D0), après 3 semaines d'un programme hygiéno-diététique en résidentiel (D21) et après 6 mois de ce même programme suivi à la maison (M6).

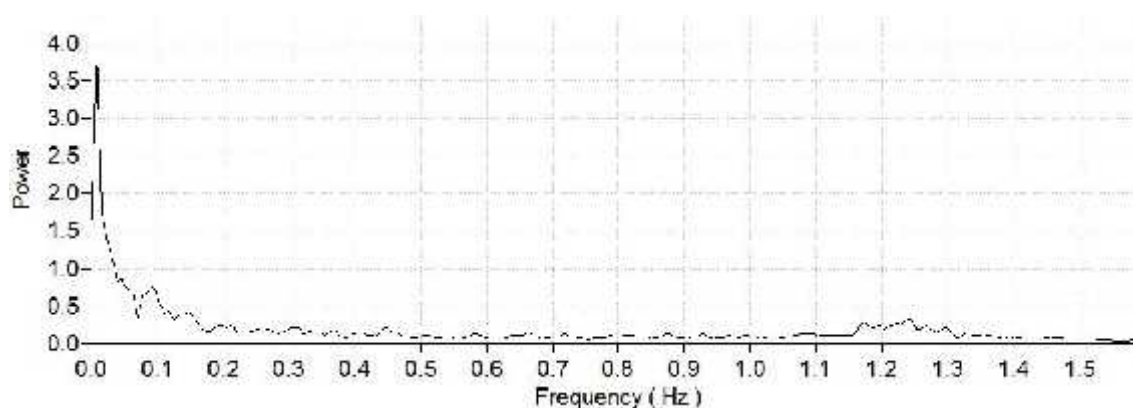
Le programme hygiéno-diététique consistait en un régime (-500kcal) et un entraînement comprenant des séances d'endurance (aquagym, ergocycle et marche) et des séances de résistance (90 minutes, 4 à 5 jours/semaine).

Après une période repos de 10min avec le bras en position horizontal au niveau du cœur, le flux sanguin microcirculatoire de repos a été mesuré pendant 5 min. La réponse vasomotrice a été évaluée suite à l'infusion d'acétylcholine (endothélium-dépendant) (3 doses de 0.1mA pendant 10s, doses espacées de 2min pour l'atteinte d'un plateau pour évaluer la réponse endothélium-Ca²⁺dépendante, résultats exprimés en delta flux sanguin (%/repos). Parallèlement, la réponse vasomotrice à l'infusion d'insuline sera mesurée selon le protocole proposé par Rossi en 2004 (courant cathodique, 6 doses de 0.1mA pendant 20s, doses espacées de 40s) pour évaluer la réponse endothélium-Ca²⁺indépendante.

Le dosage des cytokines a été fait dans les services CHU du Laboratoire de Clermont Ferrand et l'exploration de la microcirculation cutanée a été faite par mes examinateurs Dr Agnès VINET-JULLIAN et Guillaume WALTHERG de l'Université d'Avignon en France.

Analyse fréquentielle

Une analyse spectrale par la transformée de Fourier des signaux de perfusion enregistrés à une fréquence de 32 Hz a été réalisée lors de l'iontophorèse d'insuline.



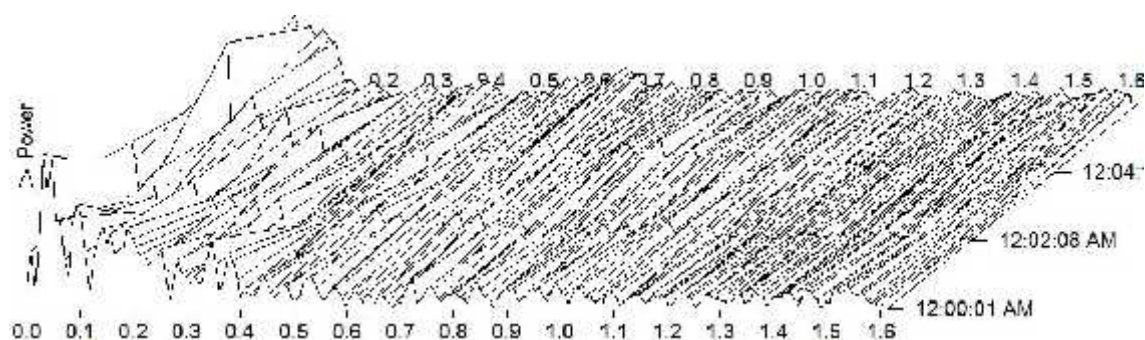


Figure 19 : Exemples de représentation graphique de l'expression en puissance spectrale de signaux de perfusion dans différents intervalles de fréquence (Hz). Ba, F., 2007.

La résolution à 0.01 Hz a été sélectionnée d'après les travaux de Stefanovska et de Kvandal et la plage fréquentielle 0.00 à 1.60 Hz a été retenue. La puissance spectrale des signaux a ensuite été divisée en 5 intervalles de fréquences caractéristiques des signaux de fluxmétrie laser Doppler (8).

Cinq intervalles de fréquences ont été analysés :

- entre 0.6 et 2 Hz, plage de fréquence dépendante du rythme cardiaque,
- entre 0.145 et 0.6 Hz, plage de fréquence dépendante de la fréquence respiratoire,
- entre 0.052 et 0.145 Hz, plage de fréquence dépendante des mécanismes myogéniques,
- entre 0.021 et 0.052 Hz, plage de fréquence dépendante des mécanismes neurogéniques,
- entre 0.0095 et 0.021 Hz, plage de fréquence dépendante des mécanismes endothéliaux liés au NO.

Chaque intervalle de fréquence a été exprimé en unités de puissance de densité spectrale (PSD).

- Le laser de doppler
- Un tensiomètre
- Un ordinateur
- Le réactif : l'insuline
-

Protocole :

- Mesure au repos après 5mn à une température ambiante de 33°C
- Iontophorèse avec diffusion d'insuline et d'acétylcholine avec le laser de doppler (Annexe 2) :

Le système iontophorétique (481-1, Perimed, Suède) est constitué de quatre parties :

- ❖ Une électrode active délivrant le principe actif,
- ❖ Une électrode passive assurant la continuité du circuit électrique,
- ❖ Un générateur de courant,
- ❖ Un système de régulation électrique permettant de contrôler l'intensité du courant. Ce dernier peut être compris dans le générateur de courant.
- ❖ Un ordinateur relié au laser doppler pour l'enregistrement des données.

Tableau V : Protocole pour l'iontophorèse à insuline et acétylcholine

Baseline : 5min	
Mesures	Remarques
Infusion (Bras droit)	T°C : 33°C
Insuline (noire) (-) 0,2mA/20s. (90S intervalle)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 doses PU de base : 4 mC Pour 12 doses : 48 mC
Acétylcholine (+) 200µl (2%) 0,1mA/20s. (60S intervalle)	1 2 3 4 5 6 7 doses successives

Méthodes d'analyses statistiques des résultats

Les données sont présentées sous forme de moyenne SEM. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel MedCalc (bvba, Mariakerke, Belgique). Les données ont été testées pour la distribution normale avec le test de Kolmogorov-Smirnov et l'homogénéité des variances avec le test de Levene. Chaque variable ne suit pas une distribution normale a été log-transformée de rapprocher la normalité pour les tests statistiques et revenir transformé pour la présentation en tableaux et figures. Student non apparié t-tests et l'analyse de covariance (ANCOVA), y compris le diabète comme une Co variable, ont été utilisées pour analyser les différences dans les caractéristiques générales, biologique, métabolique et les variables vasculaires entre MetS participants et les contrôles à l'inclusion. Les Mesures répétées ANOVA ont été utilisés pour identifier l'importance au sein de différents de groupe dans toutes les variables, et le test de Tukey a été utilisé pour l'analyse post hoc lorsqu'il est approprié. Les corrélations entre les données métabolique et vasculaire de l'insuline au niveau de référence et les changements après le programme ont été calculées en utilisant les régressions de Pearson ou Spearman (en fonction de la distribution des données). La valeur alpha de P .0,5 a été accepté comme significative.

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

I) RESULTATS OBTENUS

Les résultats que nous avons enregistrés au cours de nos travaux ont concerné divers volets de recherche : aspects épidémiologiques et complications évolutives du diabète ; prise en charge des diabétiques ; prise en charge hygiéno-diététique associée à de l'exercice physique chez les patients syndromes métaboliques.

ETUDE N°1 :

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DU DIABETE ET COMPLICATIONS EVOLUTIVES

Le diabète est une maladie chronique qui touche aujourd'hui plus de 347 millions de personnes dans le monde et d'ici 2025 on s'attend à 382 millions de personnes atteintes soit 6,3% de la population mondiale. Seul ou associé à d'autres facteurs de risque vasculaire, le diabète est responsable d'une lourde morbi-mortalité partout dans le monde. Son expansion prend des allures de pandémie, mais elle reste encore peu documentée en Afrique sub-saharienne **(63)**. Le diabète peut engendrer la survenue de nombreuses complications, notamment : des pieds diabétiques, des infections urinaires, de la tuberculose pulmonaire ; des complications cardio-vasculaires pouvant aboutir au coma ; des complications cutanées chroniques et des dermatoses ; des insuffisances rénales et des complications d'artériosclérose qui sont toutes associées à des facteurs de risques **(19, 40)**.

Au Sénégal, le diabète apparaît désormais comme un réel problème de santé publique. Pourtant, malgré l'ampleur de la maladie qui gagne du terrain, il n'existe pas de données fiables sur son épidémiologie. En effet le nombre de diabétiques inconnus est aujourd'hui très important dans notre pays d'où la difficulté de donner une prévalence exacte de cette maladie estimée aujourd'hui à 10% selon le gouvernement et de 4 à 6% selon la FID.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude sur les aspects épidémiologiques du diabète, ses complications et leurs facteurs de risques. Cette étude a fait l'objet d'un article publié. Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective concernant 135 diabétiques sur 1200 patients venus en consultation au Laboratoire d'Analyses de Biologies Médicales du Centre Hospitalier Abass NDAO Dakar, de Janvier 2011 à Mai 2013.

Original Research Article

Epidemiological aspects of Diabetes and complications at marc Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to May 2013

L.Diagne^{1, 2, 3}, A.Ndiaye¹, N.Faye², Vinet jullian³, N.D.Sall⁴ and S.N.Diop⁵

In: *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* (2014), 3 (8), pp. 467-473.

¹. Analysis Laboratory of the Medical Biologics, Abass NDAO hospital in Dakar, Senegal

². Department of Animal Biology, Faculty of Science and Technology, Dakar, Senegal

³. Cardiovascular Pharm-Ecology Laboratory (EA 4278), University of Avignon (France)

⁴. Laboratory of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (FMPOS), Dakar, Senegal

⁵. Marc Sankale Center in Abass NDAO Hospital, Dakar, Senegal

*Corresponding author: Lamine DIAGNE mail: lamine_diagne11@hotmail.fr

Résumé : Au Sénégal, le diabète apparaît désormais comme un réel problème de santé publique. Pourtant, il manque des données fiables sur la prévalence et l'ampleur de la maladie qui gagne du terrain parmi la population générale. La prévalence de 11,25% que nous avons trouvée dans notre étude confirme celle minimale de 10% estimée par le gouvernement. Cependant, la maladie est plus présente dans la tranche d'âge des 50 ans et plus qui concentre 53,33% des diabétiques, et les femmes sont plus touchées que les hommes. Sur les 135 diabétiques répertoriés au cours de nos travaux, 78 ont eu des complications, soit 57,77% des diabétiques ; ces résultats sont alarmants et parmi les complications observées, on note : AVC (3,8%), infarctus du myocarde (6,4%), insuffisance rénale (3,8%), avortement (28,20%), infections dentaires (10,26%), pieds diabétiques (20,51%), neuropathie (11,54%), rétinopathie (5,13%) et faiblesse sexuelle (10,26%). En dehors de ces complications, des infections bactériennes ont également été observées chez 51 diabétiques, soit 37,77% ; les germes rencontrés sont : *Klebsiella pneumoniae* (chez 9%), *Candida albicans* (chez 4,4%), *Escherichia Coli* (chez 11,85%), *Proteus vulgaris* (chez 2,96%), *P. miralis* (chez 2,96%), *Serratia sp.* (chez 3,70%), *Staphylococcus* (chez 1,48%). Des facteurs de risques associés aux différentes complications ont été notés : l'activité physique modérée (sédentarité) chez 57,70% des diabétiques, régime anormal chez 73%, HbA1c > 7% chez 75,64%, HTA chez 62,82%. D'autres facteurs ont été signalés comme l'alcool, l'ancienneté de la maladie, le tabagisme et des facteurs socio-économiques.

Mots clefs : Diabète, Complications évolutives, Epidémiologie, Sénégal



Original Research Article

Epidemiological aspects of Diabetes and complications at mark Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to May 2013

L.Diagne^{1,2,3}, A.Ndiaye¹, N.Faye², A.Vinet jullian³, N.D.Sall⁴ and S.N.Diop⁵

¹Analysis Laboratory of the Medical Biologics, Abass NDAO hospital in Dakar, Senegal

²Department of Animal Biology, Faculty of Science and Technology, Dakar, Senegal

³Cardiovascular Pharm-Ecology Laboratory (EA 4278), University of Avignon (France)

⁴Laboratory of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (FMPOS), Dakar, Senegal

⁵Marc Sankale Center in Abass NDAO Hospital ,Dakar, Senegal

^{*}Corresponding author

ABSTRACT

Keywords

Diabetes
Complication
s Scalable,
Epidemiology
, Senegal.

In Senegal, diabetes now appears as a real public health problem. However, there is no reliable data on the prevalence and extent of the disease that is gaining ground among the general population. The frequency of 11.25% that we found in our study confirms the minimum of 10% estimated by the government. However, the disease is more prevalent in the age group 50 years and over who concentrates 53.33% of diabetics, and women are more affected than men. Of the 135 diabetics identified during our work, 78 had complications, or 57.77% of diabetics, and these results are alarming and among the complications observed included: AVC (3.8%), myocardial infarction (6.4%), renal failure (3.8%), abortion (28.20%), dental infections detected (10.26%), diabetic foot (20.51%), neuropathy (11.54%) retinopathy (5.13%) and sexual weakness (10.26%). Apart from these complications, bacterial infections were also in 51 diabetics, or 37.77% germs are met: *Klebsiella pneumoniae* (in 9%), *Candida albicans* (at 4.4%), *Escherichia coli* (in 11, 85%), *Proteus vulgaris* (at 2.96%), *Serratia sp.* (at 3.70%), *Staphylococcus* (at 1.48%), *Proteus mirabilis* (at 2.96%). Risk factors associated with different complications were noted: moderate physical activity (sedentary) in 57.70% of diabetic diet abnormal in 73%, HbA1c>7% from 75.64%, hypertension in 62.82%. Other factors were reported as alcohol, duration of disease, smoking and socio-economic factors.

Introduction

In Greek, "DIABETES" means "that which passes through." According to WHO, diabetes is a state of chronic hyperglycemia in an individual. The type II diabetes, formerly called "non-insulin dependent

diabetes" (NIDDM), accounts for about 90% of cases (1). It usually appears after age 50, as shown by studies: in Cotonou with 77.45% of patients between 50 and 60 years, that is to say, part of the workforce devoted

to the production and Congo with 53.65% of the patients are between 40 and 60 years (2). The type I diabetes, diabetes once said "insulin" (DID), affects approximately 10% of patients (10). Compared to the prevalence of the disease, the data provided by the WHO in 1994 and 2000 were respectively 110 and state 150 million diabetics worldwide. In 2013, there were 400 million and by 2025 it is expected to more than 500 million. According to projections by the WHO and the International Diabetes Federation, the prevalence of diabetes in the world's population will rise from 8.3% today to 9.9% in 2030 (4,6). In the case of Senegal, the prevalence varies among localities and are sources is estimated at 2% by WHO, but other studies indicate 6% and 10% (9,13). In diabetes center Marc Sankale Dakar for example, only center specializing in the treatment of diabetes, the number of cases increased from 200 in 1980 to more than 20,000 patient records in 2010. Diabetes can lead to the occurrence of numerous complications, including cardiovascular complications that can lead to coma, chronic skin complications, dermatitis, kidney failure and complications of arteriosclerosis which are associated with risk factors (8, 6,11,12).

Indeed, studies in an urban population of Dakar in 2012 showed that sex, age, high blood pressure (hypertension), socio-professional categories and the body mass index (BMI) were associated with diabetes (5,7). In this study, subjects who had complications were mainly those who had a high BMI and those with hypertension. In Mali, the prevalence of hypertension was more common in patients with type 2 diabetes with a prevalence of 29%, it is the same in Ivory Coast and Nigeria, where it is 31% (4, 3). Studies by WESDR and UKPDS on Indian subjects showed an increase in HbA1c of 1% is accompanied by an increase

in 10 years 10% of cardiovascular mortality and the occurrence of many infections bacterial when HbA1c is greater than 7% (13). In addition, other risk factors for AVC were observed in diabetics, such as tobacco, alcohol and duration of the disease (14). In journal, Canadian Herat Health Survey, the prevalence of obesity, hypertension, sedentary lifestyle and high cholesterol were higher in the diabetic group (14).

Study Population

Our study of 135 diabetic listed from 1200 patients came to be viewed on the laboratories of Medical Biologies analysis Center at Abass NDAO hospital's DAKAR (Senegal), a frequency of 11.25%. Of the 135 diabetic patients were 40 men and 95 women and they are aged 12 to 87.

Materials and Methods

Our study was conducted from January 2011 to May 2013 at the Abass NDAO hospital in Dakar (Senegal). First, blood glucose was determined for all patients came to be viewed using a spectrophotometer type 330 BTS. Have been recognized as the diabetic subjects with fasting glucose greater than 1.10 g / l after two doses (on the venous blood). Then, measures of weight, height, blood pressure and pulse were performed in selected topics. The listed diabetics were followed and appointments spaced three months they have been set for them to attend the talks held at the center Mark Sankale. During these talks, we asked them questions about their diet, physical activity, medications and family history. Finally, we made regular use of their records and analysis reports on urinalysis and throat and performed at the Analytical Laboratory of Biologies Medical at Abass NDAO hospital in Dakar (Senegal).

Results and Discussion

Distribution of diabetes by type and sex

In this study, 135 diabetics aged 12 to 87 years were identified on 1200 patients from getting access, a frequency of 11.25%. Of these 135 diabetics, 117 were type II, a frequency of 87% and 18 type I is a frequency of 13%. All diabetics had blood glucose of greater than 1.50 entry. The disease affects more women than men with 95 against 40, or 70.40% of diabetic women against 29.60% men. (Table I).

Distribution of diabetes by age, BMI, family history

In our work, some risk factors for diabetes were noted: the body mass index (BMI) was calculated to check obesity, heredity and age. In addition to these factors related to diabetes, we could detect several complications and risk factors associated with these complications. Among these risk factors, we have a sedentary lifestyle that we have defined on the basis of the number of hours and the type of physical activity, whether moderate (activity duration <2 hours per day) or severe (life activity > 5 hours per day), but HbA1c, the presence or absence of hypertension and socio-professional categories. (Tables II, III and IV.)

Distribution of complications of diabetes by diet, physical activity, HbA1c and the presence or absence of hypertension

Regarding the evolution of the disease, 78 diabetics among 135 study had complications or 57.77% of diabetics. Several risk factors have been identified in developing diabetic complications: all diabetics who have had strokes drank alcohol and smoked at the same time. All diabetics with tenure of more than 7 years

disease had complications. For diabetic nephropathy only three cases have been observed in diabetic parents. Apart from these complications, other complications were recorded.

The operating results of the analysis allowed us to find that of the 135 diabetics, 51 had infections, or 37.77% of them, moreover, among the 51 diabetics, 75.40% had glycemic equilibrium with HbA1c greater than 7%. Germs encountered are divided as follows: 11.85% in *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* 9%, *Candida albicans* at 4.4% in *Serratia sp* 3.70% 2.96% with *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* in 2.96% and 1.48% in *Staphylococcus diabetics*. (Table III).

Distribution of developing diabetic complications according to their professional category

Also studied the distribution of 78 diabetics who developed complications according to their professional category. Patients are divided into three socio-professional categories: Category 1 is represented by wealthy social strata, that is to say, executives, senior officials (6 years after Baccalaureate), large traders, the second category is composed of small traders, civil servants (4 years below tray), the third category of workers, poor peasants, housewives without profession. (Table IV).

The alarming prevalence of diabetes in Senegal, estimated at 10% by the government, is confirmed by our results that assess 11.25%. Moreover, the presence of 87% of type II diabetes against 13% of type I is consistent with the WHO data (1,10). In relation to age, diabetes is more common in subjects aged 50 years and over with diabetes about 72 135 and appears rare in the age groups 12 to 20 years. These results confirm those of surveys conducted in

Congo, where the authors show the rarity of the disease between 10 and 20 years (2). Compared to the inheritance of the disease, 135 diabetics, only 15 had parents with diabetes which is a percentage of 11.11%. These results are similar to those found in 2010 in the center Sankale Mark (5). Besides genetics, other factors noted in our work are the BMI (body mass index). Of 135 diabetics, 99 have a BMI > 30 are obese, while only 36 have a BMI < 30, which confirms the results presented by the WHO and the National Order of Physicians of Senegal (13). Note also that diabetes was more prevalent among women than among men, 95 cases against 40. Our results are in correlation with those found by previous studies (5).

As for the analysis of records of patients, it has highlighted the extent of the complications of diabetes and the complications found in our work are consistent with those of other authors. 78 of 135 diabetics had complications and the most common are cases of abortions (28.20%), diabetic foot (at 20.51%), neuropathy (at 11.54%), sexual weakness (at 10.26%) and dental infections (at 10.26%). Our results confirm those previously found by different authors, which shows the extent of diabetes complications (8, 5, 4, 12). Other complications were also reported, such as kidney failure, stroke and myocardial infarction, but they appeared less represented because they come at a very advanced stage of the disease. Our results confirm those found by the medical department of internal medicine of Abass Ndao (6.5) hospital. The occurrence of these complications is due largely to poor management of the disease or other related

factors. In our study, we found several factors related to complications (physical inactivity, poor diet, hypertension, HbA1c, duration of diabetes, smoking, alcohol). Indeed, among the 78 cases reported, 73% had a very unbalanced, and only 27% complied with the diet suggested by your doctor abnormal regime, in addition, 57.70% practiced a very moderate physical activity (or inactivity tends), against 42.30% who had an intense physical activity 62.82% live with hypertension and 75.64% had HbA1c greater than 7%. Our results confirm those found by the heart Canadian in Canada and by other authors (4, 14.3).

It should also be noted risk factors such as alcohol, age, duration of the disease have been recorded in our subjects in some complications such as stroke, results that correlate with those of WESDR and the UKPDS India (11, 14.3). The results obtained from the use of analysis reports of diabetics show the extent of bacterial infections with 37.77% of diabetics who suffer, they can note a very important risk factor associated with these infections: it is the increase in HbA1c (> 7%). In fact 75.40% of diabetics developing infections glycemic control with HbA1c greater than 7%, consistent with results obtained in India WESDR and UKPDS in India (3, 12,14).

In relation to occupational categories we found that the poorest layers are more vulnerable to complications of diabetes with 66.26% as not having sufficient means for the treatment, our results confirm those of studies conducted in 2012 in the urban population of Dakar and those obtained in Cotonou, Benin (7.2).

Table.I Distribution of diabetes by type and sex

Types of Diabetes	Diabetics		Total
	men	Women	
DID	9	9	18
DNID	31	86	117
Total	40	95	135

Table.II Distribution of diabetes by age, BMI, family history

Age (years)	BMI (KG/m2)		Family history	
	BMI >30	BMI ≤ 30	Parents diabétiques	Parents healthy
12 _ 20	6	1	2	4
20 _ 30	7	0	1	7
30 _ 40	13	07	2	18
40 _ 50	16	11	2	25
50 _ 60	32	12	8	36
> 60ans	25	3	5	23
Total	99	36	15	120

Table.III Distribution of complications of diabetes by diet, physical activity, HbA1c and the presence or absence of hypertension

Complications	Type of Plan		physical activity		HbA1c		HTA		%
	normal	abnormal	Moderate	Intense	HbA1c <7%	HbA1c % ≥7%	Present	Absent	
AVC	1	2	3	0	1	2	2	1	3,8
dental infections	1	7	8	0	0	8	5	3	10,26
renal Insufficiency	0	3	2	1	0	3	3	0	3,8
Myocardial infarction	0	5	4	1	0	5	3	2	6,4
diabetic foot	7	9	6	10	5	11	9	7	20,51
neuropathy	3	6	5	4	4	5	5	4	11,54
retinopathy	2	2	2	2	2	2	2	2	5,13
Sexual weakness	2	6	4	3	1	7	6	2	10,26
abortion	5	17	10	12	6	16	14	8	28,20
Total	21	57	45	33	19	59	49	29	
%	27%	73%	57,70%	42,30%	24,36%	75,64%	62,82%	37,18%	100%

Table.IV Distribution of developing diabetic complications according to their professional category

categories	1	2	3	Total
Number of cases	11	20	47	78
Percentage %	14,10	25,64	60,26	100

Diabetes appears to be a widespread disease with a frequency of 11.25% in Abass NDAO Hospital in Dakar. The rapid growth in the prevalence of diabetes in Senegal, is both a reality and a threat as shown by the recent editorial Hossain et al. : Obesity and Diabetes in the Developing World: a growing challenge (11). This disease affects both men and women (more prevalent in women). In relation to age, incidence of diabetes is quite significant in the age group 50 years and older. Complications and infections are associated with many risk factors such as hypertension, greater than 7% HbA1c, sedentary lifestyle, socio-economic factors and the duration of the disease.

References

1. Amedegna, J., Complications du diabète. Med. J., 1963, 40 (5), 288-294
2. Amoussou, K.J., Monteiro, B., Gninafon, M. Contribution A L'etude Epidemiologique DU Diabete Sucre de L'adulte Au Centre National Hospitalier ET Universitaire De Cotonou (C.N.H.U) – Bénin Médecine d'Afrique Noire : 1991, 38 (4)
3. André Pascal Kengne., Justin-Basile Echouffo-Tcheugui., Eugene Sobngwi., Jean-Claude Mbanya : New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa-Part 1: prevalence, pathogenesis and comorbidities. *Heart* 2013;99:979-983 doi:10.1136/heartjnl-2012-303316.
4. Antoine J.M, Debry, G .Levy J., Kalopp M.- La pratique de l'auto contrôle glycémique chez le diabète insulino-dépendant. Temps Médical 183 (122) 29-40.
5. BA-Fall, F., Fall, K., Gning, S.B., Mbaye, P.S L., Thiam, M. LE Diabète Sucre EN Afrique Subsaharienne Aspects Epidémiologiques, Difficultés DE Prise EN Charge 2007. Med Trop. 2007;67:607-11.
6. BA.M.,Dagadou,E.K., Diop,S.N., Gueye,S.M., Mensah,A., Fall,P.A., Sow, M.A. La dysérection chez le diabétique. Profil épidémiologique au Sénégal Manuscrit reçu : septembre 1997, accepté : décembre 1997 et publié dans les Progrès en Urologie (1998), 8, 377-381
7. BA, M., Diouf, S., Fall, M., Moreira, C., Sarr, M., Signate-SY, H., SOW, M. Aspects généraux du diabète de l'enfant au service de Pédiatrie du CHU de Dakar. A propos d'une étude portant sur 58 observations. Med. Afr. Noire, 1990, 37, (7) : 391-396.
8. Cisse A¹, Lopez Sall P, Diop PA, Diop SN, Niang MS, Ka Cisse MS, Gueye PM, Sarr A, Ndour Mbaye NM.Frequency of microalbuminuria during diabetes in Dakar (Senegal). Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Dakar, 2002 Dakar Med. 2002;47(2):151-3.

9. Claire, L. Les infections du diabète. Thèbes ou la naissance d'un empire, champs Flammarion, 1965 (ISBN : 2080813285)
10. Eugene Sobngwi., Maimouna Ndour-Mbaye., Kofi A. Boateng., Kaushik L. Ramaiya., Eva W. Njenga, Said N. Diop., Jean-Claude Mbanya., Augustine E. Ohwovoriole. Type 2 diabetes control and complications in specialized diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: The Diabeare Africa study 2012 *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jan;95(1):30-6. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.018. Epub 2011 Nov 8.
11. Hossain, P., Kavar, B., Nahas, ME. - Obesity and Diabetes in the Developing World. A Growing Challenge. *N.Engl J.Med* 2007; 356: 213-15
12. Kagone, M. J. « Infections et diabètes » Cours endocrinologie, enifsi/ cours/ cours-endocrinologie- le-diabete.html Jeudi, 16 Avril 2009 11:37 Mise à jour le Jeudi, 16 Avril 2009, 12 h ; vu le 11 mai 2013
13. Mbaye, A., Mbaye, M.N [1], Niang, K [2], Sarr, A. [1]] Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal : résultats d'une enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans la ville de Saint-Louis en 2011. Doi : MMM-12-2011-5-6-ENCOURS-101019-201106924
14. P. Duboza., N. Chapuis-Lucciani., G. Boëtsch, L. Gueye. Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population 2012. *Diabetes Metab.* 2012 Oct;38(4):332-6. doi: 10.1016/j.diabet.2012.02.011. Epub 2012 Apr 19.

EUDE N°2 :

PRISE EN CHARGE DES DIABETIQUES

La prise en charge connaît de nombreuses difficultés : une méconnaissance de l'ampleur du problème, le coût des médicaments, un contexte socio-économique peu propice au régime diabétique, des infrastructures et du personnel sanitaire insuffisant. En raison de sa chronicité, de la gravité de ses complications et des moyens qui doivent être mis en œuvre pour les combattre, le diabète est une maladie coûteuse, non seulement pour le malade et sa famille, mais aussi pour les autorités sanitaires.

Au Sénégal, malgré la subvention sur l'achat de l'insuline la prise en charge des diabétiques rencontre d'énormes problèmes du fait que 80% des diabétiques ne sont pas suivis dans les structures sanitaires du pays et seulement 10% des diabétiques sont insulino-dépendants **(52)**. En effet, le bon contrôle de la maladie (auto surveillance et autocontrôle glycémique..), la lutte contre les facteurs de risque (hypertension artérielle, hyperlipidémie, tabagisme, obésité, sédentarité), la mise en place de programmes éducatifs et le suivi des mesures hygiéno-diététiques dans le cadre d'une prise en charge organisée du diabète a permis de réduire de façon importante l'intensité et la sévérité des complications, d'abaisser le coût de la maladie et d'améliorer le confort quotidien du diabétique. Dans ce cadre, le rôle de l'éducation, de l'information et de la formation du diabétique et de son entourage sont essentiels pour améliorer les résultats et réduire les risques métaboliques et vasculaires.

Au centre Marc Sankalè, sur 350000 diabétiques seuls 60000 sont officiellement diagnostiqués, ce qui s'explique par le fait que la plus part des diabétiques ne viennent à l'hôpital qu'au stade des complications **(19)**.

C'est dans ce contexte que nous avons abordé l'étude des effets d'une prise en charge des diabétiques au centre hospitalier Abass Ndao de Dakar.

L'étude consiste à suivre les patients diabétiques pendant 24 mois avec un traitement pharmacologique et hygiéno-diététique dans le but d'avoir une glycémie bien contrôlée et de limiter les complications. Pour se faire, des causeries sont organisées dans le centre Mark Sankalè et des rendez-vous sont fixés aux patients pour leur permettre d'y assister.

Original Research Article

The effect of management of Diabetes at marc Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to January 2013. ISSN: 2319_7706 volume 3 number 12 (2014) pp xx-xx.<http://www.ijcmas.com>.

L.Diagne (1, 2, 3), A.Ndiaye (1), N.Faye (2), A.Vinet Jullian (3), N.D.Sall (4) and S.N.Diop (5).In : *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*

⁽¹⁾ = Analysis Laboratory of the Medical Biologics, Abass NDAO hospital in Dakar, Senegal

⁽²⁾ = Department of Animal Biology, Faculty of Science and Technology, Dakar, Senegal

⁽³⁾ = Cardiovascular Pharm-Ecology Laboratory (EA 4278), University of Avignon (France)

⁽⁴⁾ = Laboratory of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (FMPOS), Dakar, Senegal

⁽⁵⁾ = Marc Sankale Center in Abass NDAO Hospital, Dakar, Senegal

* Corresponding and reprint requests author: Lamine DIAGNE, Analysis Laboratory of the Medical Biologics, Abass NDAO hospital in Dakar, Senegal, Avenue Cheikh Anta Diop, 67 rue Medina, tel : +221 33 849 78 41/ 221 33 849 78 39, Fax:+ 221 33 842 00 23, BP: 5866: Dakar-Fann.

Email: lamine_diagne11@hotmail.fr / drndiayeamadou1@yahoo.fr

Résumé : Le diabète est une cause majeure de morbidité et de mortalité, dont une part importante pourrait être prévenue par un bon contrôle glycémique et tensionnel, des examens réguliers à la recherche des complications et des interventions précoces. En effet au début de notre étude, 72% des diabétiques avaient une HbA1C $\geq 7\%$, 57,89% des complications, 37,77% des infections et 73,33% une IMC ≥ 30 kg/m² et PA : 145 $\pm$ 15.5/ 89 $\pm$ 10 mm Hg. Cependant après 24 mois de suivi de diabétiques obèses qui ont respecté leur régime et qui ont fait un exercice physique, 40% ont eu une perte de poids de 3kg, confirmant ainsi une baisse de leur indice de masse corporelle. En effet, sur les 73,33% qui avaient une IMC ≥ 30 kg/m² ce chiffre a diminué jusqu'à 45% à la fin de l'étude. Après 24 mois de suivi de 135 diabétiques, 12 d'entre eux n'ont pas respecté leur rendez-vous et parmi ces patients 75% avaient une HbA1C compris entre 7,5 et 12% et 65% présentaient déjà des complications. Pour 65% de patients ayant reçu un hypoglycémiant, le traitement a été revu et amélioré ; 40% ont été obligés de faire un régime et après 24 mois de suivi, 24% ont eu une HbA1C $\leq 7\%$, 34% une glycémie à jeun $\leq 1,3$ g/l. Pour le profil lipidique, 30% ont eu un taux de triglycérides ≤ 150 mg/dl, 39,5% un HDL ≥ 50 mg/dl, 36% un cholestérol total ≤ 200 mg/dl et 24 % un LDL ≤ 160 mg/dl.

Mots clefs : Diabète, Prise en charge, Complications, Centre Hospitalier Abass NDAO



Original Research Article

The effect of management of Diabetes at Mark Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to January 2013

L.Diagne^{1,2,3}, A.Ndiaye¹, N.Faye², A.Vinet jullian³, N.D.Sall¹ and S.N.Diop²

¹Analysis Laboratory of the Medical Biologies, Abass NDAO hospital in Dakar, Senegal

²Department of Animal Biology, Faculty of Science and Technology, Dakar, Senegal

³Cardiovascular Pharm-Ecology Laboratory (FA 4278), University of Avignon (France)

⁴Laboratory of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (FMPOS), Dakar, Senegal

⁵Marc Sankale Center in Abass NDAO Hospital, Dakar, Senegal

*Corresponding author email: lamine_diagne11@hotmail.fr

ABSTRACT

Keywords

Diabetes,
Management,
complications,
Center
Hospital
Abass
NDAO

Diabetes is a major cause of morbidity and mortality, an important part of this disease can be prevented by good glycemic and blood pressure control, regular checking to look for complications and early intervention. The management is based on good glycemic control, of the 135 people diagnosed with diabetes at the entrance of the study 72% had HbA1c > 7%, 57.89% of complications, 37.77% of infections and 73.33% a BMI > 30 kg / m² and PA: 145 ± 15.5 / 89 ± 10 mm Hg. However after 24 months of follow-up in obese diabetics who had met their diet and make exercise, 40% had more to lose 3 kg weight at confirming a drop in body mass index. Indeed the 73, 33% who had a BMI ≥ 30 kg / m², this is decreased to 45% at the end of the study. After 24 months of follow-up of 135 diabetics, 12 diabetics did not respect their appointments and 75% of these patients had an HbA1C between 7, 5 and 12% and 65% already had complications. For 65% of patients receiving hypoglycemic, treatment has been revised and improved, 40% were forced to go on a diet and after 24 months of follow up, 24% had HbA1c ≤ 7%, 34% fasting glucose ≤ 1.3 g / L. For lipid profile 30% have their TG ≤ 150 mg / dl, 39.5% HDL ≥ 50 mg / dl, 36% total cholesterol ≤ 200 mg / dl and 24% LDL ≤ 160 mg / dl. After 24 months of follow up, 75% of patients treated with diet alone have an HbA1c ≤ 7%, 48% in patients treated with oral antidiabetic drugs, 32% in diabetic patients treated with insulin and 20% of diabetics with insulin over oral antidiabetic drugs.

Introduction

According to the WHO diabetes represents a significant financial cost due to the high rate of degenerative complications. Thirteen

percent of dialysis patients are diabetic in France while the rate exceeds 30% in the United States. It is the same in the

Scandinavian countries and in the Reunion Island. In addition 50-75% of diabetics on dialysis are non-insulin dependent diabetes. This trend is more pronounced in developing countries and sub-Saharan Africa in particular. In Senegal the prevalence of diabetes turns around 10% (14).

In Senegal, the government subsidizes the purchase of insulin but despite this gesture support is very difficult with the purchase of oral antidiabetic drugs that are very expensive. But for a better management of the disease it is necessary to fight against the risk factors of diabetes. Indeed, in the study in Senegal in 2012 on a sample of 600 individuals, 49% of subjects who had a low level of education ($\chi^2 = 11.9$, $P < 0.05$), hypertension ($\chi^2 = 13.9$, $P < 0.001$), overweight individuals ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) or obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ($\chi^2 = 40.3$, $P < 0.001$) were all diabetics presented a risk of complications and infections. Thus in the study of Feleke and al. of 179 diabetic patients with a fasting glucose of $246 \pm 153.3 \text{ mg/dl}$, 44% develop infections (14, 16).

The study of 312 people with diabetes in 2012 in three hospitals in Dakar shows that obesity was noted in 31 patients and overweight in 110 patients. A sedentary lifestyle and smoking were found, respectively, in 262 patients (82.4%) and 19 patients (6.0%) (15, 4).

In 2000 in the UKPDS, the study showed a decrease in SBP of 10 mmHg is associated with a reduced risk of complications by 12% diabetes, 15% related to diabetes deaths of myocardial infarction by 11% and reached 13% of micro vascular and blood pressure, smoking and alcohol favor the occurrence of these complications. The study HOT demonstrates that $\text{PAD} \leq 80$ is associated with a reduction in the incidence of major

cardiovascular events by 51% in contrast to a $\text{PAD} \geq 90 \text{ mmHg}$ (1).

Indeed studies conducted in 2012 in six countries in sub-Saharan Africa show that the increase in $\text{HbA1c} > 7\%$ and blood pressure are risk factors for diabetes complications. In addition, other factors risks of stroke were seen in diabetics, such as tobacco, alcohol and disease duration (13, 14, 8).

In addition to these factors, the lack of information on Diabetes is also a risk factor for complications. In fact, the studies in 2007 in Ouagadougou, showed prevalence of infection in diabetic patients by 79% in 400 diabetics and 31% of these patients are faced with a lack of education about diabetes, lack of regular monitoring for their diabetes. So for better prevention of diabetes, we must then address the determinants of health that have a direct impact on the occurrence of type 2 diabetes, namely diet, physical activity (7, 10).

Thus a study of 3130 patients 51.5% were men; mean age: 68 ± 11.7 years and that their average HbA1c : $6.84 (\pm 1.5)$ underwent a diet for 20 years shows some interesting results. Indeed regarding glycemic control, there was a gradual decline in $\text{HbA1c} > 7\%$ to 25.8% of patients during the first 5 years and 51.8% after 20 years (1). Apart from these dietary guidelines for good control of the disease, the treatment with drugs is now of paramount importance. Indeed the study by Sobngui *and al.* in 2012 showed that 88% of patients were receiving treatment with oral antidiabetic agents (OADs), and 39.1% of these patients were taking 2 OADs; 23.2% one OADs; 5.4% and 3 OADs, OADs and 9.8% both insulin and insulin only 12.1%. Of the 65% with hypertension, only 45% were treated with ACE-inhibitors (8).

Several studies have shown the effectiveness of oral antidiabetic drugs in diabetic treatment. Indeed, in a study on two groups of rats metformin reduced LDL cholesterol by 0.22 mmol / l compared to controls (95% CI, -0.31 to -0.13, $p < 0.00001$) and the reduction in total cholesterol compared to control treatment was 0, 26 mmol / l (95% CI, -0.34 to -0.18, $p < 0.0001$) (11, 12). Furthermore, in a study of 163 diabetics aged 59 ± 10 years old; 5.2 ± 6.1 years of known diabetes duration; BMI: 30.7 ± 5.8 kg / m². Nearly two-thirds of patients were receiving antihypertensive, lipid-lowering third and three quarters at least one hypoglycemic medication: 22% sulfonamide, 18% metformin, 25% dual oral therapy, 10% of the insulin (alone or in combination).

Upon entering the study, HbA1C was $7.1 \pm 2.2\%$ (N: 4-6.2%) and 34% had HbA1C $> 7.5\%$. Of these 163 patients, 100 were reviewed after 12 months follow-up, with 57% of well-balanced vs. 36% at 0 months topics. Among 32 patients with diabetic treatment was intensified, HbA1C decreased significantly by approximately 0, 8% ($p < 0.05$) (5, 12, 3).

There is indeed a link between hyperglycemia and hyperlipoproteinemia with increased triglycerides, decreased HDL cholesterol, increased small dense LDL, as has been established in three populations at risk: women, Asian migrants and the Finnish population. Indeed studies done on genetically diabetic Pima Indians protected against high cholesterol and hypertension shows that a 1% increase in HbA1C is a risk factor with hypercholesterolemia and the hypertension (2).

Study population

Our study of 135 diabetic listed from 1200

patients came to be viewed on the lab analysis Biologies Medical Center in Abass NDAO Hospital in Dakar (Senegal), a frequency of 11,25%. In this study population, 99 diabetics had a BMI > 30 kg / m² and 36 have a BMI < 30 kg / m² at the entrance to the study. Of these 135 diabetics, 117 were type 2 and 18 are Type 1.

Materials and Methods Study

Our study was conducted from January 2011 to January 2013 at mark Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal). The listed diabetics were followed and appointments spaced three months they have been fixed so they can attend talks organized at the Mark Sankale center allowing them to have a diabetes education. Patients diagnosed, treated by diet and exercise, or balanced on oral antidiabetic agents were monitored only by doctors. The unbalanced despite requiring insulin therapy or adapted oral treatment patients should be referred for review to a diabetes specialist who was supposed to ensure annual monitoring, or more if the doctor wanted. Rate fasting lipid profile, including total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, mean arterial pressure and HbA1C at the entrance and exit of the hospital following an assay laboratory in accordance with certain parameters normal values. At the entrance of the study all patients with diabetes were counseled to do physical activity at least 30 mn a day...

Results

Initial characteristics

At entry into the study all had a diabetic blood sugar at the upper inlet to 1.50 g / l, an average of 9 ± 7 years diabetes. The body mass index (BMI) was 31 ± 5.8 kg / m² confirming the high prevalence of overweight and obesity in this population of

which 73.33% had a BMI ≥ 30 kg / m², a blood pressure of $145 \pm 15,5$ / 89 ± 10 mm Hg, the 135 diabetics were 40 men and 95 women ranged in age from 12 to 87 years. Of the diabetic patients at the entrance 72% had HbA1c $\geq 7\%$ and 57,89 % of diabetics already developed complications. At study entry HbA1c reached $7,8 \pm 2,2\%$ (N: 4-6,2%). The lipid profile was as follows: total cholesterol 239 ± 69 mg / dl; triglycerides: 266 ± 371 mg / dl; HDL cholesterol: 50 ± 13 mg / dl and LDL = 140 ± 18 mg/dl.

Regarding antidiabetic treatments study entry 20% were new patients not yet treated and 15% were under diet alone. In total 65% was receiving antihypoglycemic. Regarding the treatment of hypertension 62, 82% of patients had hypertension and only 40% were receiving treatment at the entrance of the study: 19% an ACE inhibitor, 13% an ARA2 8% thiazide.

Monitoring at 12 months

Regarding glycemic control over 15% of patients on diet alone and the 20% of newly diagnosed patients who had not received treatment, 10% were treated in diet alone, 7% with oral antidiabetic agents and 3% insulin after 12 months of monitoring is not very balanced in all the group. Thus 48% of patients fasting blood glucose $\leq 1,3$ g / l and 36% had HbA1c $\leq 7\%$. As and when the duration of diabetes increased, the percentage of balance decreases, despite a more aggressive pharmacological treatment: while 58% of patients on diet alone have an HbA1c $\leq 7,5\%$ this drops to 47% in the group receiving monotherapy, 44% in the group receiving dual oral therapy and 40% in the group receiving insulin. For lipid profile, there is not much improved control. Indeed only 25% of diabetics have their blood triglycerides ≤ 150 mg / dl, 30%

HDL ≥ 50 mg / dl, 28% total cholesterol ≤ 200 mg / dl and 38% LDL ≤ 160 mg / dl.

For 65% of patients receiving hypoglycemic, treatment has been revised and improved, 40% were forced to go on a diet. It will also be noted that 12 diabetics have disappeared since the first appointment. For their follow some patients were taking OADs, 2 OADs, insulin alone or insulin + OADs. After 12 months of follow-up regarding glycemic control, 24% had HbA1c

$\leq 7\%$, 34% fasting glucose $\leq 1,3$ g / l. For lipid profile 30% have a rate of triglycerides ≤ 150 mg / dl, 39.5% HDL ≥ 50 mg / dl, 36% total cholesterol ≤ 200 mg / dl and 24% LDL ≤ 160 mg/dl.

Followed by 12 to 24 months

After 12 to 24 months of follow-up on 135 diabetic we find that 12 (8,90%) with diabetes have not fulfilled their appointments and they are missing from the first date only to return last month before the end of the study. These patients had a 75% HbA1C between 7,5 and 12% and 65% already with complications. For the treatment of this group 80% were using insulin more OADs.

For the treatment of 135 diabetic subjects, the advices of dieticians and information collected during the talks have a very beneficial contribution. Their treatment we find that diet and treatment are specific for each diabetic (Fig.1). On oral medications used 50% were sulfonamides, biguanides 35%, 10% inhibitory alpha glycosidase and 5% of glitazones.

Regarding glycemic control in patients respecting their appointment, we find that 59% HbA1C $\leq 7\%$ and 71% fasting glucose $\leq 1,3$ g / l and a more balanced lipid profile

than the entrance with 64% of TG $\leq$ 150 mg / dl, HDL 58% $\geq$ 50 mg / dl, 63% LDL $\leq$ 160 mg / dl and 59% total cholesterol $\leq$ 200 mg / dl.

Compared to the type of treatment after 24 months of follow regarding glycemic control 79% of patients treated with diet alone have HbA1c $\leq$ 7%, this figure declined to 48% in patients treated with OADs, 32% in diabetic patients treated with insulin therapy and only 20% in diabetic insulin more OADs.

After 24 months of follow-up in obese diabetics who have met their diet and make exercise, 40% had to lose more than 3 kgs in their weight, confirming a decrease in their body mass index. Indeed the 73,33% who had a BMI $\geq$ 30 kg / m² this figure decreased to 45% at the end of the study.

By comparing the different parameters at the entrance and at the end of the study in diabetic subjects we note a marked improvement on glycemic control, lipid profile and blood pressure in diabetics following a better management (table 1).

Compared to diabetes complications after 12 months of follow we found 78 cases. Indeed, among the 78 cases reported, 73% had a very abnormal unbalanced diet, and only 27% complied with the diet proposed by the physician; In addition, 57, 70% practiced a very moderate physical activity (or inactivity tend to), against 42,30% who had an intense physical activity; 62, 82% are living with hypertension and 75, 64% had HbA1c greater than 7% and 25% drank alcohol and 35% were smokers. However, after 24 months of follow we noted a marked improvement on glycemic control of diabetes developing these complications with only 45, 52% who have an HbA1C $\geq$ 7% and the number of smokers has decreased to 24% and only 10% always use alcohol.

Compared to infection results in the exploitation of results of the analysis show the extent of diabetic bacterial infections with 37,77% of diabetics who suffer; they allow to note a very important factor of risk of these infections: it is the increase in HbA1c ($>$ 7%). Indeed 80% of diabetics develop infections have an HbA1c $\geq$ 7% at the entrance to the study. However, after 24 months of follow where diabetics have a partner in their treatment regime more physical activity in addition to the OADs, the 80% has decreased to 24%.

Discussion

The purpose of this study also aims to improve the overall management of the diabetic patient through adherence to a therapeutic decision algorithm and improved collaboration between the examiner and diabetics themselves.

The alarming prevalence of 11, 25% found in our results confirms the data provided by the WHO with the prevalence of diabetes in Senegal 10% (14). Baseline characteristics obtained in our results showing the prevalence of 73, 33% of diabetics who had a BMI $\geq$ 30 kg / m², a blood pressure of 145 $\pm$ 15.5 / 89 $\pm$ 10 mmHg and 62.82% of patients were hypertensive. Our results confirm those found in 2012 in Senegal (14, 16).

Regarding the complications found in our work with 78 cases of which 73% have a very abnormal unbalanced diet, 62.82% live with hypertension, 75.64% had HbA1c $>$ 7%, 25% drank alcohol and 35% were smokers. Our results are in correlation with those found in 2000 by Adler AI and al. in the UKPDS (1).

In our study, we showed that by reducing the consumption of alcohol and stopping

smoking on blood sugar levels and the rate of complications is reduced. Indeed, after 24 months of follow-up the percentage of individuals with HbA1c $\geq 7\%$ increased from 75.64% to 45.52% due to efforts by diabetics to reduce alcohol and tobacco. Our results confirm those found in three hospitals in Dakar in 2012 and other studies (1, 4, 15).

Compared to the kind of treatment we see that after 24 months of follow regarding glycemic control 79% of patients treated with diet alone have HbA1c $\leq 7\%$, this figure declined to 48% among patients treated with OADs, 32% in diabetics treated with insulin and only 20% in diabetic insulin more OADs. Our results are consistent with those found by those Sobngwi *and al.* in 2012 and the DREAM team (5, 8, 12, 3).

By comparing the different parameters at the entrance and at the end of the study in diabetic subjects we note a marked improvement on glycemic control, lipid profile and blood pressure in diabetics following a better support.

Our results show that despite the duration of the disease, good control continued to propose from physicians associated with a good diet treatment balances the lipid and glucose profile of diabetics. In fact at the beginning of the study subjects have a BMI 31 ± 5.8 kg / m²; PAS: 145 ± 15.5 mmHg; PAD: 89 ± 10 mmHg; HDL: 50 ± 13 mg / dl; LDL: 140 ± 18 mg / dl; total Cholesterol: 239 ± 69 mg / dl; TG: 266 ± 371 mg / dl and out of the study they have a BMI: 30.4 ± 6.2 kg / m²; PAS: 133 ± 14.66 mmHg; PAD: 82 ± 11 mmHg; HDL: 52 ± 16 mg / dl; LDL: 138 ± 12 mg / dl; total Cholesterol : 230 ± 31 mg / dl. and TG: 185 ± 128 mg / dl. These results are in correlation with the studies on two groups of rats (11, 12).

With regard to bacterial infections at study entry with 37.77% of diabetes sufferers, 80% had HbA1c $\geq 7\%$ against 24% at the end of the study. This good care of different infections can be explained by the importance brought by diet and physical activity in good control of this disease. Our results are confirmed by those found by Feleke *and al.* (14, 16).

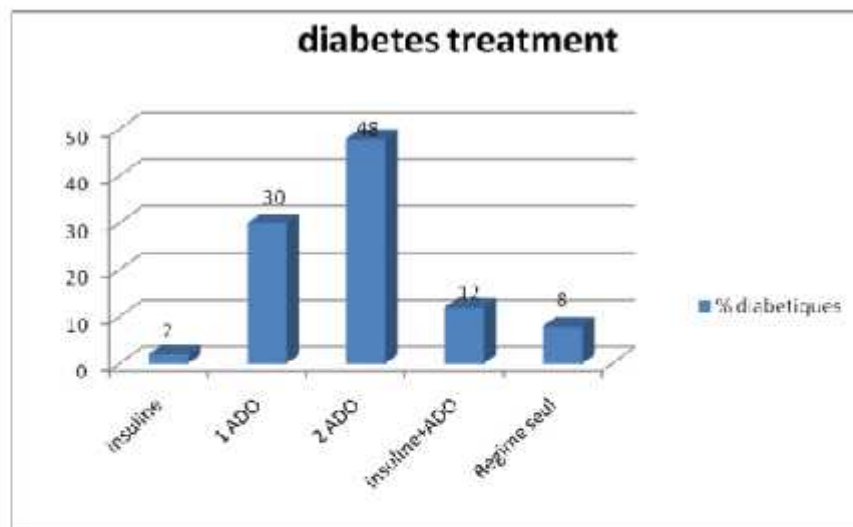
This high prevalence of diabetic patients with HbA1c $> 7\%$ at study entry and with a very unbalanced lipid profile shows the link between hyperglycemia and hyperlipoproteinemia with increased triglycerides, decreased HDL cholesterol, increased small dense LDL. At study entry HbA1c reached $7.8 \pm 2.2\%$ (N: 4-6.2%) and lipid profile was: total cholesterol: 239 ± 69 mg / dl; Triglycerides: 266 ± 371 mg / dl; HDL cholesterol: 50 ± 13 mg / dl and LDL. These results are in correlation with those found in three populations at risk: women, Asian migrants, and the Finnish population (2).

Diabetes today is a real public health problem worldwide. With a frequency of 11.25% in our studies, diabetes is often associated with complications and infections because of poor glycemic control with HbA1c $\geq 7\%$ and poor management. With good cooperation between doctors and diabetics can reduce the complications of diabetes and better control the disease. Proper management of diabetes is up to a good education of the disease, compliance with lifestyle changes, the practice of the Physical activity, availability and accessibility OADs. It will very important in the future to continue the results by doing an algorithm management to decrease the complications of diabetes.

Table 1: Comparison of key clinical and laboratory data for entry into the study, after 12 months and after 24 months of follow-up. The results are expressed as mean $\pm$ standard deviation

settings	0 month N= 135	12 months N=123	24 months N=135
BMI (kg/m ²)	31 $\pm$ 5,8	30,8 $\pm$ 6,5	30,4 $\pm$ 6,2
PAS (mmHg)	145 $\pm$ 15,5	139 $\pm$ 14,8	133 $\pm$ 14,66
PAD (mmHg)	89 $\pm$ 10	84,5 $\pm$ 9	82 $\pm$ 11
HbA1C (%)	7,8 $\pm$ 2,2	7,58 $\pm$ 2,1	7,2 $\pm$ 2
HDL (mg/dl)	50 $\pm$ 13	50,8 $\pm$ 14	52 $\pm$ 16
LDL (mg/dl)	140 $\pm$ 18	138 $\pm$ 14	138 $\pm$ 12
CHT (mg/dl)	239 $\pm$ 69	232 $\pm$ 54	230 $\pm$ 31
TG (mg/dl)	266 $\pm$ 371	225 $\pm$ 245	185 $\pm$ 128

Figure 1: Types of diabetes treatment



References

1. Adler, A., Stratton, I., Neil, A., *and al.*, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 412-9
2. A.J. Scheen (1), G. Bruwier (2), H. Schmitt (3). LA Prise EN Charge DU Patient Diabétique DE Type 2 : Résultats de l'étude "DREAM" en médecine générale, 2003; 58 : 3 : 139-146.
3. André Pascal Kengne., Justin-Basile Echouffo-Tcheugui., Eugene Sobngwi., Jean-Claude Mbanya : New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa-Part 1: prevalence, pathogenesis and comorbidities, 2013; 99:979-983.
4. Caroline Sirois. L'action antihyperglycémique : les effets cardiovasculaires potentiels des antidiabétiques oraux, *Diabetes* 2014;63:2188-2195.
5. Cisse, A., Diop, P.A, Diop, SN., Lopez, S. P. « Fréquence de la microalbuminurie diabète à Dakar (Sénégal). » Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Dakar, 2002,5(6): p. 539-47.
6. Drabo, P., Kabore, J., Lengani, A. Complications of diabetes mellitus at the Hospital centre of Ouagadougou. *Bull soc Pathol Exot*, 1996; 89(3): 191-5.
7. Eugene Sobngwi., Mainmuna Ndour-Mbaye., Koffi, A., Bonteng., Kaushik L. Ramaiya., Eva W. Njenga, S. N. Diop., Jean-Claude Mbanya., Augustine E. Ohwovoriole. Type 2 diabetes control and complications in specialized diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: The Diabcare Africa study 2012; 36: 3 0 – 3 6.
8. Gill, G., Gebrekidan, A., Wile, D., Tesfaye, S. Diabetic complications and glycemic control in remote North Africa. *QJM* 2008;101:793-8.
9. Horde, P.: « Les complications du diabète »: sante-...net/contents/diabete. Le 14/07/2014).
10. Hossain, P., Kavar, H., Nahas, M. - Obesity and Diabetes in the Developing World. A Growing Challenge. *N.Engl J.Med* 2007; 356: 213-15
11. Johnson, J., Simpson, S., Toth - EL, Majumdar, S. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:497-502.
12. Massi-Benedetti, 2002 M (Ed).— The cost of diabetes type II in Europe. The CODE-2 study. *Diabetologia*, 2002, 45 (Suppl 1), S1-S28).
13. P. Dubozu., N. Chapuis-Lucciani., G.Boëtsch., L. Gueye. Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population 2012. *Diabetes and Metabolism*. 2012 Oct;38(4):332-6. doi: 10.1016/j.diabet.2012.02.011. Epub 2012 Apr 19.
14. Touré, P. THESE 2003 UCAD: « Diabètes >> 12(10): p. 953-7.
15. Yameogo, N.V., Mbaye, A., Ndour, M., Kagambega, L. J., Ndiaye, M.B., Kane, M., Diagne, Sow, D., Diack, B., Diop, S.N., Diallo, A, Kane, A. Etude de la micro-albuminurie et des autres facteurs de risque cardin-vasculaire dans la population des diabétiques de type 2 sénégalais = Microalbuminuria and other cardiovascular risk factors study

in patients with type 2 diabetes in Senegal. *MMM*-12-2011-5-6.

16. Yeweyenhareg Feleke, Yohannes Mengistu, Fikre Enquselassie, 2007. *Diabetic Infections: Clinical and Bacteriological Study at TIKUR Anbessa Specialized University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop Med J Vol. 45, No. 2, 2007.*

ETUDE N°3 :

EFFETS D'UNE PRISE EN CHARGE HYGIENO-DIETETIQUE DANS LA FONCTION MICROCIRCULATOIRE DE L'INSULINE

Nous avons saisi l'occasion de cette étude pour documenter le lien entre pré diabète et syndrome métabolique et entre syndrome métabolique et dysfonction endothéliale.

I.3.1.) Le pré diabète et le syndrome métabolique

Le pré diabète se définit par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1g/l (comprise entre 1 g/l et 1,26 g/l et ceci quelles que soient les normes du laboratoire). (Chiffres non valables pour une femme enceinte.) Le pré diabète peut faire partie d'un concept médical appelé syndrome métabolique. La définition du syndrome métabolique fait intervenir différentes données dont l'obésité de type abdominale, une anomalie des paramètres lipidiques, une hypertension artérielle. Toutes les personnes présentant un pré diabète ne développeront pas forcément un diabète. Mais ce risque est multiplié par 10 par rapport à un sujet sain lorsque l'on a un syndrome métabolique (7).

Le syndrome métabolique, aussi appelé syndrome X, n'est pas une maladie en soi. Il désigne plutôt la présence d'un ensemble de signes physiologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

I.3.2.) Syndrome métabolique et dysfonction endothéliale

La fonction de l'endothélium, structure située à l'interface du sang et des tissus interstitiels, a longtemps été considérée comme se limitant à celle d'une barrière semi-perméable inerte et uniforme. Mais l'évolution des connaissances a donné à l'endothélium un statut de tissu fonctionnel. En effet, l'endothélium forme une surface d'échange considérable qui module l'homéostasie des vaisseaux, en intervenant principalement sur le tonus vasculaire par la sécrétion de substances vasorelaxantes et vasoconstrictrices.

En somme, l'endothélium joue un rôle primordial dans la régulation de l'homéostasie et du tonus vasculaire. Cependant, il est aussi le premier organe à subir une altération due aux facteurs de risque cardiovasculaire comme l'obésité et le syndrome métabolique, car l'équilibre entre la synthèse des substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices est alors rompu,

aboutissant ainsi à une altération de la fonction vasodilatatrice de l'endothélium. Cette dysfonction endothéliale représente une étape clé dans les pathologies installées comme l'athérosclérose (64).

La restriction calorique améliore la fonction endothéliale des sujets obèses. Une étude en 2008 a rapporté une amélioration de la fonction endothéliale NO dépendante, mesurée au niveau de l'artère brachiale en réponse à l'acétylcholine, chez des patients obèses ayant suivis un régime alimentaire restrictif (<1200kcal/jour) pendant 12 semaines, et ce indépendamment de leur âge. D'autres études expérimentales ont également démontré que la restriction calorique permet de corriger la dysfonction endothéliale chez des animaux obèses. D'autre part, il semble que l'exercice physique stimule les défenses antioxydants enzymatiques de l'organisme. Par exemple, il a été observé que l'exercice physique augmente l'expression de la Cu/Zn SOD au niveau aortique et mésentérique dans différents modèles d'animaux avec des facteurs de risques cardiovasculaires. Ainsi, cette augmentation de taux protéiques de la Cu/Zn SOD est accompagnée d'une amélioration de la fonction endothéliale (31, 74,75).

Plusieurs études suggèrent que les effets protecteurs de l'exercice sur la dysfonction endothéliale passent soit par une augmentation de production du NO, soit par une diminution de sa dégradation. En effet, il semble que l'exercice physique, à travers l'augmentation des forces de cisaillement, soit capable d'activer la voie de l'eNOS (18).

I.3.3.) Effet d'une prise en charge hygiéno-diététique associée à de l'exercice physique chez des patients syndromes métaboliques

Plusieurs études expérimentales et cliniques ont montré que la pratique de l'exercice physique est associée à une amélioration de la fonction endothéliale. **De Filippis et al** ont démontré que 8 semaines d'exercice (4fois/semaine, 45min à 70% de la VO₂ max/séance) améliore la relaxation endothélium-dépendante au niveau de l'artère brachiale chez des sujets obèses et insulinorésistants. De même, il a été rapporté que l'exercice physique, pratiqué pendant 3 mois, améliore la dysfonction endothéliale chez des sujets diabétiques type 2, et que cet effet bénéfique persiste jusqu'à 24 mois après l'arrêt du protocole d'entraînement (21). D'autres études expérimentales ont également montré que l'exercice préserve la fonction endothéliale NO-dépendante et corrige les effets délétères du diabète sur la fonction endothéliale (mesurée au niveau aortique) et ce, indépendamment de la réduction du poids (18).

Des résultats intéressants sur la relation entre l'insulinémie et le régime sur des groupes de rats ont été trouvés en 2006. En effet la moyenne des index HOMA pour les rats du groupe contrôle varie de $2,26 \pm 2,07$ en début de régime à $3,85 \pm 2,12$ en fin de régime ; pour le groupe Cafétéria, cette même moyenne varie de $3,73 \pm 4,15$ à $5,53 \pm 0,86$ **(75)**.

En résumé, des études ont rapporté suite à une prise en charge hygiéno-diététique une diminution de l'insulinorésistance et une amélioration de la fonction endothéliale chez les patients syndromes métaboliques. Pour autant, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué les effets couplés d'une prise en charge sur les effets non seulement métabolique mais aussi vasculaire de l'insuline.

C'est dans ce contexte général que nous avons abordé l'étude de la prise en charge hygiéno-diététique associée à de l'exercice physique chez les sujets syndromes métaboliques. Il s'agit essentiellement dans cette étude d'évaluer l'importance du régime diététique et de l'exercice physique sur la fonction vasculaire de l'insuline.

Impact of a lifestyle program on vascular insulin resistance in metabolic syndrome subjects: the Resolve study. In Journal Clin Endocrinal Metab. doi 10.1210/jc 2014-2704.

Agnes Vinet, PhD,¹, Philippe Obert, PhD,^{1,2}, Frederic Dutheil, MD, PhD,^{2,3,4}, Lamine Diagne, MSc,¹, Robert Chapier, MD⁵, Bruno Lesourd, MD, PhD,^{3,4}, Daniel Courteix, PhD^{2,3}, Guillaume Walther, PhD¹

Article publié en Octobre 2014 dans le Journal of Endocrinology and Metabolism

- 1) Avignon University, LAPEC EA4278, Avignon, France;
- 2) School of Exercise Science, Australian Catholic University, Melbourne, Australia;
- 3) Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological Conditions EA3533, Clermont-Ferrand, France;
- 4) University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU G. Montpied, Clermont-Ferrand, France;
- 5) Omental – Thermalia Center, Châtelguyon, France. Clinical Trial Registration Number: n° NCT00

Résumé

Contexte et objectifs : La moindre vasodilatation dépendante de l'insuline pourrait participer à l'altération de la fonction microcirculatoire chez des patients syndrome métabolique (SM).

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la fonction vasculaire de l'insuline avant et après un programme hygiéno-diététique chez les patients syndromes métaboliques.

Matériels et Méthodes: Le Laser Doppler a été utilisé pour évaluer le flux sanguin cutané (CBF) et flowmotion en réponse à l'insuline et à acétylcholine (Ach) chez 38 patients syndromes métaboliques et 18 contrôles. La composition corporelle, l'insulinémie, la glycémie et les marqueurs inflammatoires ont été mesurés. 24 sujets syndromes métaboliques ont participé à une intervention de 6 mois d'un programme de mode de vie (M6) après un programme résidentiel de 3 semaines (D21).

Résultats: Les valeurs absolues et relatives du flux sanguin cutané (CBF) et flowmotion en réponse à l'insuline et de l'acétylcholine (Ach) étaient significativement plus élevées chez les sujets contrôles que chez les syndromes métaboliques. Des corrélations significatives inverses ont été trouvées entre le pic de CBF à insuline et la glycémie, HbA1C, PAI-1, CRP et IL-6. En ce qui concerne le flowmotion, les résultats ont montré des valeurs inférieures du spectre total du flux sanguin cutané et de toutes ses composantes (sauf en respiratoire). Après 3 semaines et 6 mois d'intervention du programme de mode de vie, le pic CBF d'insuline et du flux sanguin cutané ont augmenté et n'étaient plus différents aux valeurs des contrôles alors que le pic CBF de l'acétylcholine n'a pas été modifié.

Conclusion: les effets vasodilatateurs locaux de l'insuline et son flowmotion globale sont réduits chez les sujets syndromes métaboliques en rapport avec l'inflammation. L'intervention de mode de vie a restauré la fonction vasculaire de l'insuline en parallèle à une diminution du niveau de l'inflammation.

Impact of a lifestyle program on vascular insulin resistance in metabolic syndrome subjects: the Resolve study

Agnes Vinet, PhD,¹ Philippe Obert, PhD,^{1,2} Frederic Dutheil, MD, PhD,^{2,3,4} Lamine Diagne, MSc,¹ Robert Chapier, MD,⁵ Bruno Lesourd, MD, PhD,^{3,4} Daniel Courteix, PhD,^{2,3} Guillaume Walther, PhD¹

1) Avignon University; LAPEC, EA4278, Avignon, France; 2) School of Exercise Science, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; 3) Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological Conditions EA3533, Clermont-Ferrand, France; 4) University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU G. Montpied, Clermont-Ferrand, France; 5) Oriental – Thermalia Center, Châtelguyon, France. Clinical Trial Registration Number: n° NCT00917917

Context and Objective: Impaired insulin-dependent vasodilation might contribute to microvascular dysfunction of metabolic syndrome (MetS). The aims of this study were to assess the insulin vasoreactivity in MetS, and to evaluate the effects of a lifestyle program.

Design, Setting, Participants, and Outcome Measures: Laser Doppler measurements were used to assess cutaneous blood flux (CBF) and flowmotion in response to iontophoresis of insulin and acetylcholine (ACh) in 38 MetS and 18 controls. Anthropometric, plasma insulin, glycemia and inflammatory markers were measured. 24 MetS subjects underwent a 6-month lifestyle intervention (M6) with a 3-week residential program (D21).

Results: The absolute and relative peak insulin and ACh CBF were significantly higher in controls than in MetS. Significant inverse correlations were found between peak insulin CBF and glycemia, HbA1C, PAI-1, CRP and IL-6. With respect to flowmotion, MetS subjects showed lower values in total spectrum CBF and in all its components (except respiratory one). At D21 and M6, peak insulin CBF increased and were no longer different from control values whereas peak ACh CBF did not change. From D21, all the different components and the total CBF spectrum became similar to the control values. The changes in peak insulin CBF and in endothelial component between M6 and baseline were inversely correlated with the change in CRP and PAI-1.

Conclusions: The local vasodilatory effects to insulin and its overall flowmotion are impaired in MetS subjects in relation to inflammation. The lifestyle intervention reversed this insulin-induced vascular dysfunction in parallel to decreased inflammation level.

The rapidly growing prevalence of metabolic syndrome (MetS) is associated with elevated cardiovascular risk, and remains a major public health concern. The induction of a low-grade inflammatory state and the derived endothelial dysfunction are currently considered to be the two major mechanisms responsible for this increased cardiovascular risk (1).

Specifically, microvascular dysfunction may play a cen-

tral role by increasing not only peripheral vascular resistance (PVR) and blood pressure (BP), but also by decreasing insulin-stimulated glucose uptake in target cells (2). This metabolic insulin resistance is functionally coupled with insulin vascular resistance via shared insulin signaling pathways in the endothelium and skeletal muscle (3).

In fact, insulin promotes its own delivery and that of glucose to skeletal muscle by inducing microvascular va-

Abbreviations

ISSN Print 0021-972X; ISSN Online 1945-7197
Printed in U.S.A.
Copyright © 2014 by the Endocrine Society
Received June 19, 2014; Accepted October 21, 2014.

doi: 10.1210/1.c.2014-2704

J Clin Endocrinol Metab jcem.endojournals.org 1

sodilation and capillary recruitment (4). Insulin can also effectively redirect blood flow. In the absence of increases in bulk flow, insulin redirects blood flow from non-nutritive to nutritive microvessels, resulting in a net increase of the overall number of perfused nutritive capillary networks and subsequent enhanced insulin and glucose availability (5, 6). This process has been shown to be endothelium-dependent through the calcium-independent phosphorylation of eNOS which is mediated by the PI3-K/Akt pathway inducing NO production and vasodilation.

In addition, insulin also has vasoconstrictor effects through the production of endothelin-1 via Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) (7, 8). Under normal homeostatic conditions, the net result of insulin vascular action usually favors vasodilation. Whether this imbalance is modified in favor of vasoconstriction with insulin resistance remains poorly documented (9, 10). Of note, in healthy individuals, transcutaneous insulin application induces microvascular vasodilation in human skin (11) whereas reduced vascular responsiveness to insulin was reported in obese or in insulin-resistant patients independently of sex and age (12).

Typically, MetS also presents a chronic inflammation situation (13). This low-grade inflammation is characterized by multiple factors including higher levels of circulating proinflammatory cytokines which are likely candidates to influence insulin signaling pathways thereby causing impaired insulin-mediated vasodilation (14).

It is well-established that lifestyle programs associated with diet and/or exercise training reduce inflammation and improve not only insulin sensitivity (15) but also vascular function (in macro and microcirculation) in MetS patients (16, 17). A previous study in animals reported that exercise training enhanced both insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in muscle (18). Another study of elderly subjects reported higher skin blood flow responses to insulin in the trained but not sedentary subjects (19). Nevertheless, to our knowledge, no previous clinical study has reported the effect of lifestyle programs on insulin vasoreactivity. We hypothesized that manipulation of inflammation and insulin sensibility (ie, via a weight-loss program) would be accompanied by parallel changes in vascular insulin action.

Thus, the aims of the present study were to assess in MetS subjects 1) the microvascular blood flow and flow-motion in response to transdermal iontophoresis of insulin in relation with their hyperglycemia and inflammatory status, 2) whether a lifestyle program improved insulin vasoreactivity, focusing on the role of metabolic insulin resistance and inflammation changes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Subjects

After providing written informed consent, 38 MetS and 18 age-matched healthy controls were included. The RESOLVE study is a clinical trial designed to investigate the effects of a lifestyle program on abdominal fat and cardiometabolic risks in MetS subjects (20). A specific sub-protocol was designed to assess the insulin effect on microvascular function. Briefly, participants were eligible if they were aged between 50 and 70 years, suffering from MetS according to the IDF definition (21), living a sedentary lifestyle, had a stable body weight with unchanged medical treatment over the previous 6 months, postmenopausal for women, were free of cardiovascular or endocrine diseases except those defining MetS, were not using medications known to alter body weight, and able to complete exercise training. The age-matched healthy controls were recruited without disease/medication and in the absence of all parameters characterizing MetS. The study protocol was conducted in accordance with the declaration of Helsinki.

Anthropometric and biological measurements

Body composition was assessed by DEXA. Waist circumference was measured at midabdomen, midpoint between subcostal and supra-iliac landmarks. Fasting blood samples were collected to assess serum concentrations of triglycerides, high- and low-density lipoprotein (LDL) (HDL, LDL) and fasting glucose, insulin and glycated hemoglobin (HbA_{1c}). Insulin resistance was estimated by the calculation of the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) index (22). In addition, the level of inflammatory markers including IL-6, high sensitivity C-reactive protein (CRP) (hsCRP), leptin, adiponectin, active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1 active) and TNF- α were measured.

Laser Doppler measurements of microvascular perfusion

Laser-Doppler flowmetry (LDF) continuously monitors perfusion by measuring microvascular red blood cell (RBC) flux using the Doppler principle. Calibration was undertaken before each examination by the use of small polystyrene spheres dissolved in water. All measurements were performed on participants who had undertaken an overnight fast. Testing occurred in a quiet room with a controlled temperature (22–24°C). All subjects had abstained from strenuous exercise for 24 hours prior to testing. Measurements were commenced after 15 minutes of acclimatization in supine position. Blood pressure (BP) was measured on the left arm by an automated system (Dinamap, GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Cu-

taneous blood flux (CBF) was measured in conventional perfusion units (PU) by means of a LDF (Periflux PF 5000, Perimed, Stockholm, Sweden), equipped with a thermostatic LDF probe (PF 481, Perimed, Stockholm, Sweden). The local skin temperature was standardized at 31°C, initial skin temperature did not significantly differ between control and MetS subjects.

Iontophoresis procedure

Iontophoresis allows noninvasive drug delivery to the skin without systemic effects and perturbation of the skin (23). After 5 minutes of baseline CBF recording, the insulin (0.2 ml Humulin R 100 IU/ml, Lilly, USA) was delivered, via a drug delivery electrode positioned 10 cm apart in the volar surface of the right forearm avoiding superficial veins, hairs and blemishes. Iontophoresis protocol consisted in 6 cathodal pulses (0.1 mA) for 20 seconds each by means of a current-controlled delivering device (Perilont, Stockholm, Sweden Perimed), with a 40 seconds interval between each pulse (24). In addition, CBF responses to iontophoresis of acetylcholine (ACh) (200 µl of 2% solutions) was used as a positive control (endothelium-dependent vasodilation). ACh was administered with an anodal current of 0.1 mA with 7 successive doses of 20 seconds, with an interval of 60 seconds (23). Peak CBF responses to ACh, and insulin were determined as the maximum average value over a 10 seconds period within their respective procedures. The CBF responses were expressed in conventional perfusion units (PU) and as maximum percentage change from baseline (%).

Flowmotion

The assessment of flowmotion after insulin administration, explores the spontaneous rhythmic dilation and contraction of arterioles that adjust microvascular blood flow distribution (25). Microvascular flowmotion was studied with spectral Fourier analysis of the LDF signal recorded for 6 minutes during insulin iontophoresis (Perisoft for Windows 2.5, Perimed), with a sampling frequency of 32 Hz. Based on previous studies (11, 12, 25), the frequency range 0.01–1.6 Hz was divided into five subintervals: 0.01–0.02 Hz related to endothelial activity, 0.02–0.06 Hz related to sympathetic activity, 0.06–0.2 Hz related to myogenic activity, 0.2–0.6 Hz related to respiratory activity, and 0.6–1.6 Hz related to cardiac activity. Each LDF frequency subinterval was quantified in raw oscillatory activity expressed in power spectral density (PSD) units as performed by Montero et al (26).

Lifestyle intervention program

Twenty-four subjects underwent a 6-month lifestyle intervention program with standardized diet and physical

activity. Subjects began with a three week residential phase before returning home where they were asked to follow the lifestyle program. Anthropometric, biological and microcirculation measurements were performed at baseline (D0), at the end of the 3-week residential program (D21) and 6 months after baseline (M6). Daily throughout the residential program, the subjects received both personalized balanced meals drawn up by dietitians. Proteins accounted for 15 to 20% of the total energy intake (1.2 g/kg/d), lipids 30 to 35%, and carbohydrates (most were complex), the remaining. Total daily food intake was calculated to reach a negative energy balance of 500 kcal/d, mindful of the need to account for the exercise training. Subjects' physical activity requirements included endurance (aquagym, cycling or walking) and resistance training (90 minutes, 4 to 5 days/wk). Resistance training consisted of 8 exercises with free weights and traditional muscle building equipment. Each exercise was performed for three sets of 10 repetitions. Subjects were coached individually, and heart rate was monitored by Polar™ S810. They also attended lectures dealing with MetS, nutrition, cooking and exercise to support the sustainability of their new lifestyle on returning home. To follow and maximize compliance to the lifestyle intervention, they were asked to perform a weekly self-report questionnaire regarding diet and physical activity. Subjects received weekly phone interviews with dietitians and exercise physicians to assist in managing their home-based lifestyle intervention.

Statistical Analysis

Data are presented as mean ± SEM. Statistical analyses were performed using MedCalc software (bvba, Mariakerke, Belgium). Data were tested for normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test and for homogeneity of variances with Levene's test. Each variable not following a normal distribution was log-transformed to approximate normality for statistical testing and back-transformed for presentation in tables and figures. Unpaired Student t-tests and analysis of covariance (ANCOVA), including diabetes as a covariate, were used to analyze differences in general characteristics, biological, metabolic and vascular variables between MetS participants and controls at baseline. Repeated-measures ANOVA were used to identify significant within group differences in all variables, and the Tukey's test was used for post hoc analysis when appropriated. Correlations between metabolic and vascular insulin data at baseline and changes after the program were calculated using Pearson or Spearman's regressions (depending on data distribution). The alpha value of $P < .05$ was accepted as significant.

Results

Effects of MetS

Study population and clinical characteristics

MetS (15/38 with type 2 diabetes) and control subjects were matched for age and sex distribution (Table 1). Compared with controls, MetS had a greater BMI, waist circumference, fat and lean masses, and systolic BP (Table 1). MetS subjects also had significantly higher glycemia, HOMA-IR, HbA1C, and triglycerides levels but lower HDL values than controls (Table 2). All inflammatory cytokines and leptin were greater in MetS than control individuals whereas adiponectin was lower in MetS (Table 2).

Laser-Doppler measurements of CBF

Basal CBF before insulin iontophoresis was not significantly different between MetS and control groups (9.6 ± 1.6 vs 10.7 ± 1.2 PU, respectively). Insulin iontophoresis

induced a significant increase in CBF in both groups. However, both the peak insulin CBF and the relative increase in insulin CBF were significantly higher in controls than MetS (25.7 ± 3.8 vs 14.9 ± 1.9 PU, 160.1 ± 32.9 vs $75.9 \pm 12.6\%$, respectively) (Figure 1) with no added effect of type 2 diabetes (data not shown). Peak ACh CBF (in PU and %) was significantly lower in MetS patients than in controls (39 ± 4 vs 86 ± 11 PU and 446 ± 65 vs $818 \pm 67\%$, respectively). Peak insulin CBF and peak ACh CBF were significantly correlated ($r = 0.38$, $P = .006$). No correlation was found between peak insulin CBF and HOMA-IR but significant inverse correlations were found between peak insulin CBF and glycemia and HbA1C ($r = -0.28$, $P = .038$ and $r = -0.32$, $P = .019$, respectively). Significant inverse correlations were found between peak CBF to insulin iontophoresis and PAI-1 ($r = -0.47$, $P = .0002$), hsCRP ($r = -0.29$, $P = .028$) and IL-6 ($r = -0.35$, $P = .008$).

Table 1. General characteristic of study population

	Control subjects <i>n</i> = 18	All MetS subjects <i>n</i> = 38	MetS subjects (<i>n</i> = 24)		
			D0	D21	M6
Demographic parameters					
Age (years)	57.6 ± 1.2	59.3 ± 0.8	59.5 ± 1.1		
Gender (males-females)	12/6	18/20	11/13		
Medications (number of treatment)					
Hypertension	0	29	19		
Oral antidiabetic	0	14	9		
Dyslipidemia	0	16	10		
Clinical parameters					
Height (cm)	170.7 ± 4.8	166.7 ± 1.6	166.1 ± 2.0		
Weight (kg)	71.4 ± 2.8	91.8 ± 2.2*	91.0 ± 2.9*	87.5 ± 2.7*†	83.7 ± 2.8*††
BMI (kg m ⁻²)	24.3 ± 0.7	32.9 ± 0.6*	32.8 ± 0.7*	31.6 ± 0.7*†	29.0 ± 1.4*
Fat mass (kg)	13.6 ± 0.2	31.0 ± 1.2*	28.9 ± 1.3*	26.2 ± 1.3*†	23.2 ± 1.4*††
Waist circumference (cm)	83.2 ± 1.7	103.4 ± 1.6*	103.7 ± 1.9*	98.5 ± 1.7*†	94.7 ± 1.9*††
Lean Body Mass (kg)	53.4 ± 2.4	59.8 ± 1.8	59.8 ± 2.3	58.9 ± 2.2†	58.3 ± 2.6†
Systolic Blood Pressure (mmHg)	114.3 ± 2.5	132.9 ± 2.6*	131.9 ± 3.5*	122.9 ± 2.7*	125.5 ± 2.7*
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	72.3 ± 1.9	77.2 ± 1.7	75.7 ± 2.2	70.7 ± 1.9†	72.8 ± 1.9
Heart rate at rest (bpm)	61.2 ± 1.3	71.0 ± 1.7	70.2 ± 2.1	65.4 ± 2.5†	66.5 ± 2.3

Data are means $\pm$ SEM. * Significantly different from control.

† Significantly different from D0

‡ Significantly different from D21

Table 2. Metabolic characteristics in the control and MetS groups

	Controls <i>n</i> = 18	All MetS <i>n</i> = 38	MetS subjects (<i>n</i> = 24)		
			D0	D21	M6
Glycemia (mmol l ⁻¹)	4.1 ± 0.1	5.7 ± 0.3*	5.6 ± 0.3*	4.7 ± 0.2*†	4.7 ± 0.2*†
Insulin (mIU l ⁻¹)	33.9 ± 3.6	41.9 ± 2.2*	38.9 ± 2.6	32.5 ± 3.2	45.5 ± 3.6
Triglycerides (mmol l ⁻¹)	1.1 ± 0.1	1.9 ± 0.1*	1.9 ± 0.1*	1.3 ± 0.0*†	1.8 ± 0.2*
Cholesterol (mmol l ⁻¹)	5.4 ± 0.1	5.3 ± 0.2	5.4 ± 0.2	4.3 ± 0.2*†	5.2 ± 0.2
HDL Cholesterol (mmol l ⁻¹)	1.5 ± 0.1	1.1 ± 0.0*	1.1 ± 0.0*	1.1 ± 0.0*	1.3 ± 0.1†
LDL Cholesterol (mmol l ⁻¹)	3.4 ± 0.1	3.3 ± 0.1	3.4 ± 0.2	2.6 ± 0.2*†	3.1 ± 0.2†
hsCRP (U/liter)	1.3 ± 0.4	4.7 ± 0.7*	4.1 ± 0.8*	2.4 ± 0.5*	1.9 ± 0.3†
TNFα (pg ml ⁻¹)	3.9 ± 0.9	11.5 ± 1.4*	10.6 ± 2.1*	8.5 ± 1.3*	5.4 ± 0.7†
PAI-1 (pg ml ⁻¹)	8020 ± 1126	20 044 ± 1823*	19 122 ± 1942*	14 931 ± 1634†	10 422 ± 1225†‡
IL-6 (pg ml ⁻¹)	1.5 ± 0.3	4.4 ± 0.7*	4.0 ± 1.1*	2.2 ± 0.5	2.1 ± 0.5
Leptin (ng ml ⁻¹)	10.3 ± 2.0	28.6 ± 1.9*	27.1 ± 1.9*	16.7 ± 1.8*†	15.2 ± 1.9†
Adiponectin (μg ml ⁻¹)	23.2 ± 2.9	16.1 ± 1.4*	16.9 ± 1.7*	17.3 ± 2.3*	15.3 ± 1.5
HOMA-IR	2.6 ± 0.3	4.5 ± 0.4*	4.2 ± 0.5*	3.0 ± 0.4†	3.7 ± 0.4*
HbA1C (%)	5.5 ± 0.1	6.4 ± 0.1*	6.3 ± 0.1*	6.0 ± 0.1*†	5.8 ± 0.1*†‡
HbA1C (mmol/mol)	36.1 ± 1.0	46.2 ± 1.5*	45.2 ± 1.7	42.6 ± 1.5*†	39.8 ± 1.1*†‡

Data (means ± SEM) are log or square-root transformed to satisfy Gaussian distribution.

hsCRP: High sensitivity C-reactive protein, TNF-α: Tumour necrosis factor α, PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1, IL-6: Interleukin-6, HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance, HbA_{1c}: Glycated haemoglobin

* Significantly different from control

† Significantly different from D0

‡ Significantly different from D21.

Insulin Flowmotion

With respect to raw PSD data (Figure 2), MetS patients showed lower values in total spectrum CBF and in all its components, with the only exception of the respiratory marker ($P < .05$). PAI-1 active negatively correlated with total spectrum CBF ($r = -0.36$, $P = .009$) and with all the components, again except with the respiratory marker. IL-6 also negatively correlated with the total spectrum CBF ($r = -0.44$, $P = .001$) and its endothelial, myogenic and sympathetic components.

Lifestyle intervention program

At baseline, the MetS intervention subgroup (10/24 with type 2 diabetes) did not differ from the entire MetS group regarding anthropometric, metabolic and vascular characteristics. Moreover, all the correlations between CBF or PSD data and metabolic and inflammatory markers found with the entire MetS group were maintained with the MetS intervention group.

Study population and clinical characteristics

Weight, BMI, fat mass and waist circumference decreased at D21 and between D21 and M6 (except for BMI), but at each time, values remained higher than those of healthy controls (Table 1) Diastolic BP and heart rate significantly decreased at D21 with no further change at M6. Systolic BP decreased, but remained higher than control values (Table 1). Lipid and glycemia values (except HDL) significantly decreased with the greatest time-re-

lated changes at D21, with even HOMA-IR being no longer different from controls at D21 (Table 2). Adiponectin did not change throughout the lifestyle intervention. Leptin and all inflammatory cytokines, except IL-6, decreased with the program at M6 and became nonsignificantly different from control values at M6 (Table 2).

Laser-Doppler measurements of CBF

Absolute insulin peak CBF gradually increased throughout the intervention, differences being statistically significant from baseline at M6 only (15.2 ± 2.6 at D0 vs. 21.0 ± 3.0 at D21, ns, vs. 26.8 ± 4.2 PU at M6, $P < .05$). The relative increase in insulin CBF was significantly improved at D21 and M6 (65.2 ± 12.0 at D0 vs. 101.8 ± 18.8 at D21 vs. $156.9 \pm 25.5\%$ at M6, $P < .05$) (Figure 1). At D21 and M6, both absolute and relative peak insulin CBF were no longer different from control values. Neither ACh CBF in PU nor in % changed throughout the intervention. The change in peak insulin CBF (in PU) between M6 and baseline was negatively correlated with the change of hsCRP ($r = -0.47$, $P = .020$) and a trend for a change with PAI-1 active ($r = -0.36$, $P = .084$).

Insulin flowmotion

The total spectrum CBF and its endothelial, sympathetic and cardiac components were significantly higher at D21 and M6 than at D0. The myogenic component increased but not significantly ($P = .06$). However, all the different components and the total CBF spectrum became

similar to control values at D21 and M6. Significant inverse correlations were detected between changes from baseline to M6 in endothelial component and hsCRP and PAI-1 active ($r = -0.48$, $P = .02$ and $r = -0.55$, $P = .009$, respectively). The change of PAI-1 active was negatively correlated with the change in myogenic component between M6 and baseline ($r = -0.482$, $P = .023$).

Discussion

The present study resulted in two major and new findings: 1) the MetS subjects had impaired endothelial-dependent vasodilation with impaired peak CBF to ACh iontophoresis but also impaired insulin-induced microvascular vasoreactivity that was linked with inflammation, and 2) a lifestyle intervention that included diet and exercise training not only modified the insulin-resistance and inflammatory states but also totally reversed the insulin-induced

microvascular dysfunction without affecting ACh peak perfusion.

The MetS subjects presented low peak ACh and insulin CBF suggesting an impairment of their NO-related endothelial function. Insulin had a vasodilatory effect on skin vessels of our healthy control subjects, which was in accordance with previous results (11, 12, 24, 26), but the MetS patients had a blunted insulin-induced vasodilation. Under normal physiological conditions, insulin stimulates eNOS phosphorylation, inducing NO production (27), leading subsequently to smooth muscle cell relaxation, first at a capillary level and then at an arteriolar level.

In contrast, in conditions of insulin resistance, the NO pathway may be altered to enhance endothelin-1 (ET-1) synthesis, leading to vasoconstriction and reduced blood perfusion. In this context, Mather et al (28) proposed the concept of vascular resistance to insulin. Our MetS subjects presented this vascular resistance to insulin reinforcing

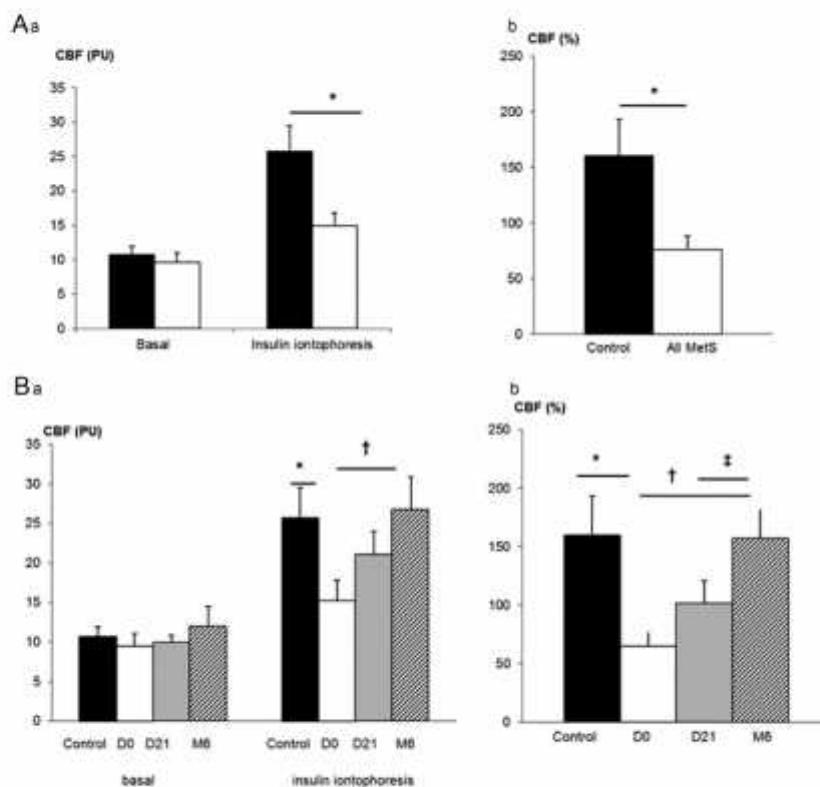


Figure 1. Cutaneous Blood Flow (CBF) in absolute (a) and normalized (b) values in response to insulin iontophoresis in controls (black columns) and all MetS subjects (A) and in MetS subjects (B) at baseline D0 (white columns) after the 3-week residential program D21 (dotted columns) and after 6 months at-home follow-up M6 (hatched columns). * Significant difference between control subjects. † Significant difference between D0. ‡ Significant difference between D21.

ing previous results in chronic metabolic diseases (12, 24, 26). This impaired response may be explained by the reduced capacity of insulin to stimulate vasodilation through NO (27), by an increase in oxidative stress (29) and/or by a greater ability to cause vasoconstriction through ET-1 (30). Moreover, the significant correlation between peak insulin CBF and hsCRP, IL-6 and PAI-1 suggested a role of inflammatory on vascular insulin resistance in MetS subjects. hsCRP can inhibit insulin-evoked NO production in endothelial cells through specific inactivation of the PI3K/Akt/endothelial NO synthase pathway and simultaneously increases ET-1 (31). Impaired fibrinolysis marked by elevated plasma levels of PAI-1 active has been shown to contribute to the endothelial dysfunction and also to insulin resistance (32).

In addition, insulin influenced rhythmic fluctuations of the skin microvasculature with a resultant increase in the capillary exchange surface. Assessing raw flowmotion data in parallel of perfusion data may thus help to interpret insulin action and to have more conclusive results (33). In the present study, we reported a reduction in overall vasomotion in our MetS subjects, attributable to a decreased contribution of all frequency waves except the respiratory component. The reduction in the endothelial component may be explained by indirect vasodilatory effects through the interaction of insulin with endothelial receptors. In contrast, de Jongh et al (34) reported higher intramuscular (IM) vasomotion in healthy subjects during hyperinsulinemia via increased endothelial and neurogenic activity. Although Rossi et al (11) demonstrated an increase only in the power density of the myogenic component during iontophoresis of insulin from baseline in healthy subjects, we reported depressed insulin-induced myogenic flowmotion in MetS patients. This insulin-related myogenic dysfunction may contribute to systemic hyperglycemia and insulin resistance as suggested by the significant inverse correlations between peak insulin CBF and glycemia as well as HbA1c. Finally, the lower insulin-mediated sympathetic activity in MetS patients may be related to blunted sympathetic responsiveness to insulin (35). Further studies will be needed to assess the clinical significance of these results.

The other, yet never demonstrated, major results of the present study were the improvement in insulin vasoreactivity consecutive to a lifestyle program in MetS subjects and the lack of any changes in ACh responses. Indeed, the diet and exercise program totally reversed peak insulin CBF and values were similar to healthy subjects whereas peak ACh CBF did not change throughout the intervention. ACh directly binds with muscarinic receptors leading to calcium-dependent NO production from endothelial cells whereas insulin induces NO production through the

calcium-independent phosphorylation of eNOS mediated by the PI3-K/Akt. Thus our results suggest that the lifestyle program including exercise training did not induce any detectable change of calcium-dependent NO production but improved insulin mediated vasodilation pathway. As shear-stress induced vasodilation is obtained by activation of extracellular mechanoreceptors, which stimulate the transmission of the signal to endothelial nitric oxide synthase (eNOS) through activation of Akt and heat shock proteins (36), the chronic shear stress triggered by exercise may have resulted in insulin vasodilation increase. This adaptive phenomenon may contribute to a synergistic effect with the PI3K/eNOS pathway. Involvement of KCa^{2+} channels-induced hyperpolarization (37) and/or an increased IRS-1 expression (38) following our program including exercise training may be potential explanations. Interestingly, these favorable insulin effects of our intervention were effective as early as 3 weeks reinforcing the therapeutic effects of exercise training and diet in MetS. As expected, the lifestyle program was effective in decreasing both inflammation and insulin resistance markers in our subjects.

Furthermore, from D21, total spectrum CBF and all its different components were also reversed to healthy controls. These results suggest that insulin-increased CBF occurred by increasing endothelial, neurogenic and sympathetic activity resulting in enhanced total spectrum CBF. This increased insulin vasoreactivity was associated with decreased inflammation state after the lifestyle program. The decreased hsCRP was inversely correlated with the increased peak CBF from baseline to M6, suggesting a rebalance of insulin action in favor of PI-3 kinase pathway, leading to higher NO bioavailability. Moreover, we observed an inverse relationship between reduction in PAI-1 active and increased endothelial and myogenic components in MetS subjects at M6. Further studies are however required to investigate the potential mechanistic associations between insulin vascular action and markers of systemic inflammation.

There are some limitations to the present study. First, the small sample size provided a proof of concept which needs to be confirmed by larger studies. Second, MetS subjects underwent a lifestyle program consisting in diet and exercise. Thus, it remains unclear which interventional factor caused the observed results as diet and exercise may both have a positive separate or synergic effect on the vascular and metabolic insulin actions. Third, we studied cutaneous and not muscle microvascular blood flow and flowmotion. Indeed, comparison between studies are difficult due to differences in vascular beds investigated (skin vs muscle), insulin concentration, infusion type (locally vs systemic) or differences in species (human vs an-

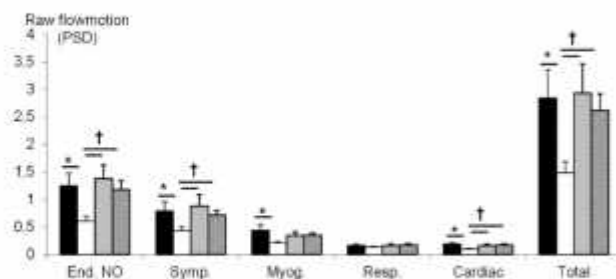


Figure 2. Raw flowmotion in response to insulin iontophoresis in controls (black columns) and MetS subjects at baseline D0 (white columns) after the 3-week residential program D21 (dotted columns) and after 6 months at-home follow-up M6 (hatched columns). * Significant difference between control subjects. † Significant difference between D0.

imals). Thus, even if there is evidence that cutaneous microcirculation mirrors the microvasculature state in other vascular beds (39) and that insulin-augmented blood perfusion in skin and insulin-mediated microvascular recruitment in muscle are related (40), the functional role of insulin in skin needs further studies. The short duration of flowmotion analysis could be a limitation to detect changes in the lower frequency domains. Finally, we did not measure a saline or insulin diluent response to adjust for potential nonspecific effects of cathodal iontophoresis. However, we and others previously demonstrated that cathodal iontophoresis of insulin induced a significantly higher CBF response than control substance in healthy, elderly, diabetic subjects and obese adults and adolescents (11, 12, 24, 26, 27).

In summary, we demonstrated that MetS subjects had microvascular endothelial-dysfunction due to impairment of both NO calcium-dependent and calcium-independent pathways. The local and direct vasodilatory effects to insulin on the skin were impaired in MetS subjects, that may be due, at least in part, to inflammation. Also, we reported a reduction in overall flowmotion in MetS subjects in a way that is indicative of altered endothelial, myogenic and sympathetic activity. A lifestyle intervention not only induced a decreased HOMA-IR and level of inflammation but also completely reversed the insulin-induced vascular dysfunction which was not the case for ACh peak perfusion. The changes in insulin vasoreactivity were partly related to the changes in inflammatory markers. Thus lifestyle program has to be encouraged in metabolic disease as positive effects not only occur on systemic insulin control but also on specific insulin-related vascular health.

Acknowledgments

The help from Anne Camus in the management of participants was greatly appreciated. We are grateful to Geraldine Naughton for English language reviewing.

Address all correspondence and requests for reprints to: Agnes Vinet PhD, Avignon University; Faculty of Science, LAPEC EA4278, 33 rue Louis Pasteur, F-84 000 Avignon - France, + 334 90 16 29 30, + 334 90 16 29 01 (fax), France. E-mail: agnes.vinet@univ-avignon.fr.

This work was supported by RE-SOLVE trial and has been funded by a grant from "Fondation Coeur et Artères", France.

Disclosure Summary: the authors have nothing to disclose.

References

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875–880.
2. Clark MG. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(4):E732–750.
3. Serné EH, IJzerman RG, Gans ROB, Nijveldt R, De Vries G, Evertz R, Donker AJ, Stehouwer CD. Direct evidence for insulin-induced capillary recruitment in skin of healthy subjects during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2002;51(5):1515–1522.
4. Barrett EJ, Liu Z. The endothelial cell: an early responder in the development of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):21–27.
5. Rattigan S, Barrett EJ, Clark MG. Insulin-mediated capillary recruitment in skeletal muscle: is this a mediator of insulin action on glucose metabolism? *Curr Diab Rep*. 2003;3(3):195–200.
6. De Boer MP, Meijer RI, Newman J, Stehouwer CDA, Eringa EC, Smulders YM, Serné EH. Insulin-induced changes in microvascular vasomotion and capillary recruitment are associated in humans. *Microcirculation*. 2014;21(5):380–387.
7. Anfossi G, Russo I, Dorengo G, Trovati M. Contribution of insulin resistance to vascular dysfunction. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115(4):199–217.
8. Karaca U, Schram MT, Houben AJHM, Muris DMJ, Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):382–387.
9. Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Acute vasoconstriction-induced insulin resistance in rat muscle in vivo. *Diabetes*. 1999;48(3):564–569.
10. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, Jonk AM, Houben AJ, Stehouwer CD, Smulders YM, Eringa EC, Serné EH. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation*. 2012;19(1):5–18.
11. Rossi M, Maurizio S, Carpi A. Skin blood flowmotion response to insulin iontophoresis in normal subjects. *Microvasc Res*. 2005;70(1–2):17–22.
12. De Jongh RT, Serné EH, IJzerman RG, Jøstad HT, Stehouwer CDA. Impaired local microvascular vasodilatory effects of insulin and reduced skin microvascular vasomotion in obese women. *Microvasc Res*. 2008;75(2):256–262.
13. Wiernsperger N, Rapin JR. Microvascular diseases: is a new era coming? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10(2):167–183.
14. Tesaro M, Schinzari F, Rovella V, Melina D, Mores N, Barini A, Mettimano M, Lauro D, Iannone M, Quon MJ, Cardillo C. Tumor necrosis factor- α antagonist improves vasodilation during hyperinsulinemia in metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1439–1441.

15. Berel A L, Nazare J A, Smith J, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier F, Després JF. Improvement in insulin sensitivity following a 1-year lifestyle intervention program in visceraally obese men: contribution of abdominal adiposity. *Metabolism*. 2012;61(2):262–272.
16. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(2):551–555.
17. Tjønnås AE, Lee SJ, Rognum O, Stølen TO, Bye A, Haram PM, Lønnestam JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Særdahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff UL. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346–354.
18. Rattigan S, Wallis MG, Youd JM, Clark MG. Exercise training improves insulin-mediated capillary recruitment in association with glucose uptake in rat hind limb. *Diabetes*. 2001;50(12):2659–2665.
19. Rossi M, Santoro G, Rocco R, Pentimone F, Carpi A. Effect of chronic aerobic exercise on cutaneous microcirculatory flow response to insulin in type 2 diabetes and in healthy elderly males. *Int J Sports Med*. 2005;26(7):558–562.
20. Duthel F, Lac G, Lescour E, Chapier R, Walther G, Vinet A, Sapin V, Verney J, Ouchchane L, Duclos M, Oberlin P, Courteix D. Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: the RESOLVE[®] randomized trial. *Int J Cardiol*. 2013;158(4):3634–3642.
21. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419.
23. Morris SJ, Shore AC. Skin blood flow responses to the iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside in man: possible mechanisms. *J Physiol*. 1996;496:531–542.
24. Rossi M, Capiccioli A, Ricci R, Santoro G, Pentimone F, Carpi A. Skin vasoreactivity to insulin iontophoresis is reduced in elderly subjects and is absent in treated non insulin dependent diabetes patients. *Pharmacotherapy*. 2004;24(10):560–565.
25. Stefanovska A, Bracci M, Kyriakou HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;46(10):1230–1239.
26. Montero D, Walther G, Perce-Martin A, Santamaría L, Roche L, Meunier C, Vinet A. Decreased microvascular response to insulin in severely obese adolescents. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;.
27. Iredahl E, Teuslaar E, Sarker S, Færnebo S, Sjøberg F. The microvascular response to transdermal iontophoresis of insulin is mediated by nerve axons. *Microcirculation*. 2013;20(8):717–23.
28. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res*. 2001;38(2):415–22.
29. Schinzari F, Tesouro M, Rovella V, Galli A, Moraes N, Porzio U, Lauro D, Cardillo C. Centralized impairment of vasodilator reactivity during hyperinsulinemia in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(6):E947–957.
30. Setola F, Luca M, Lanza R, Lucetti P, Monti LD, Castiglioni T, Galluccio F, Gennarelli M, Prati P. Increased insulin-stimulated endothelin-1 release is a distinct vascular phenotype distinguishing Cushing's disease from metabolic syndrome. *Clin Endocrinol*. 2007;66(4):586–592.
31. Xu J-W, Morita I, Ikeda K, Miki T, Yamori Y. C-reactive protein suppresses insulin signaling in endothelial cells: role of spleen tyrosine kinase. *Mol Endocrinol*. 2007;21(2):564–573.
32. Alessi M-C, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(3):240–245.
33. Montero D, Walther G, Vinet A. The association between dynamical and averaging characterization of LDF skin blood flow: an integrated approach. *Microvasc Res*. 2013;89:139–160.
34. De Jongh RI, Clark ADL, Hiczman RG, Scrim E, de Vries G, Stehouwer CDA. Physiological hyperinsulinemia increases intramuscular microvascular reactive hyperemia and vasomotion in healthy volunteers. *Diabetologia*. 2004;47(6):978–986.
35. Staznicki NE, Grima MT, Sari CL, Eickel N, Lambert EA, Nestel PJ, Dixon JB, Chopra R, Tillmann AJ, Schlaich MP, Lambert GW. Neuroendocrine dysfunction along the diabetes continuum: a comparative study in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes*. 2012;61(10):2506–2516.
36. Loufrani L, Retailleau K, Bocquet A, Dumont O, Danker K, Louis H, Lantier P, Henrion D. Key role of alpha1 beta1-integrin in the activation of PI3-kinase-Akt by flow (shear stress) in resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):1906–1913.
37. Ghafouri S, Hajizadeh S, Mami AR. 2011 Enhancement of insulin-induced cutaneous vasorelaxation by exercise in rats: A role for nitric oxide and K(Ca2+) channels. *Eur J Pharmacol*. 2011;652:1–3:89–95.
38. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, Resende ES, Ropelle ER, Carnevali JB, Espindola FS, Jorge PT, Gelonze E. 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*. 2011;60(9):1244–52.
39. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous microcirculation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol Bethesda Md*. 2008;105(1):370–377.
40. Meijer RJ, De Boer MP, Groot MR, Frings FC, Rattigan S, Barren EJ, Smulders YM, Stehouwer EH. Insulin-induced microvascular recruitment in skin and muscle are related and both are associated with whole-body glucose uptake. *Microcirculation*. 2012;19(6):494–500.

II. DISCUSSION

La prévalence alarmante du diabète au Sénégal, estimée à 10% par le gouvernement, est confirmée par nos résultats qui l'évaluent à 11,25 %. Par ailleurs, la présence de 87% de diabète de type 2 contre 13 % de type 1 est conforme aux données de l'OMS (37).

Concernant les facteurs de risques du diabète, nous en avons trouvé plusieurs dans nos résultats. En effet par rapport à l'hérédité de la maladie, sur les 135 diabétiques, 15 seulement avaient eu des parents diabétiques ce qui correspond à un pourcentage de 11,11%. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés en 2010 au Centre Marck Sankalé.

En dehors de l'hérédité, l'autre facteur noté dans nos travaux est l'IMC (indice de masse corporelle). Sur 135 diabétiques, 99 ont un $IMC \geq 30$ et sont donc obèses, alors que 36 seulement ont un $IMC \leq 30$, ces résultats sont en corrélation avec ceux de **P.Dubozza et al** en 2012 dans une population urbaine de Dakar et ceux présentés par l'OMS et l'ordre national des Médecins du Sénégal (73).

Par rapport à l'âge, le diabète est plus fréquent chez les sujets âgés de 50 ans et plus avec 72 diabétiques sur 135 ; il apparaît rare dans les tranches d'âges de 12 à 20 ans. Nos résultats confirment ceux d'enquêtes menées au Congo où les auteurs montrent la rareté de la maladie entre 10 et 20 ans. A l'entrée dans l'étude le profil lipidique des diabétiques était le suivant : cholestérol total : 239 ± 69 mg/dl; triglycérides : 266 ± 371 mg/dl; cholestérol HDL : 50 ± 13 mg/dl et un LDL = 140 ± 18 mg/dl et une pression artérielle de $145 \pm 15,5 / 89 \pm 10$ mm Hg.

Signalons aussi que le diabète était plus présent chez les femmes que chez les hommes, 95 cas contre 40. Nos résultats sont en corrélations avec ceux trouvés par d'autres études antérieures (54).

Concernant les complications du diabète, nos résultats montrent que sur 135 diabétiques 78 ont eu des complications et les plus fréquentes sont les cas d'avortements (28,20%), les pieds diabétiques (chez 20,51%), la neuropathie (chez 11,54%), la faiblesse sexuelle (chez 10,26%) et les infections dentaires (chez 10,26%). Nos résultats confirment ceux précédemment trouvés en Afrique Sub-saharienne, en Ethiopie et en Afrique du Nord par différents auteurs, ce qui montre l'ampleur des complications du diabète (37, 92).

D'autres complications ont également été signalées, comme l'insuffisance rénale, les AVC et l'infarctus du myocarde ; mais elles sont apparues moins représentées car elles surviennent à un stade très avancé de la maladie. Nos résultats sont en corrélation avec ceux du service médical de la médecine interne de l'hôpital Abass Ndao (18).

En dehors de ces complications, des infections bactériennes ont également été notées chez 51 diabétiques, soit 37,77% ; les germes rencontrés sont : *Klebsiella pneumoniae* (chez 9%), *Candida albicans* (chez 4,4%), *Escherichia Coli* (chez 11,85%), *Proteus vulgaris* (chez 2,96%), *Serratia sp.* (Chez 3,70%), *Staphylococcus* (chez 1,48%), *Proteus miralis* (chez 2,96%). Nos résultats confirment ceux trouvés dans plusieurs études (54, 92).

La survenue de ces complications s'explique en grande partie par une mauvaise prise en charge de ces facteurs de risques. Au cours de notre étude, nous avons trouvé plusieurs facteurs liés à ses complications (sédentarité, mauvaise alimentation, HTA, HbA1c, ancienneté du diabète, tabac, alcool). En effet en ce qui concerne les complications notées dans nos travaux avec 78 cas dont 73% ont un régime anormal très déséquilibré, 62,82% vivent avec une HTA, 75,64% ont une HbA1C > 7%, 25 % consommaient de l'alcool et 35% étaient fumeurs. Nos résultats sont en corrélations avec ceux trouvés en 2000 par **Adler AI et al** dans l'UKPDS. Par rapport aux catégories socioprofessionnelles nous avons constaté que les couches les plus démunies sont plus exposées aux complications du diabète avec 66,26%, car ne disposant pas des moyens suffisants pour le traitement ; nos résultats confirment ceux d'études menées en 2012 dans la population urbaine de Dakar et ceux obtenus à Cotonou au Bénin (1, 73).

Par rapport à la prise en charge de la maladie nous avons montré qu'au cours de notre étude, qu'en diminuant la consommation de l'alcool et en arrêtant de fumer on diminue le taux glycémique et le taux des complications. En effet après 24 mois de suivi le pourcentage des individus ayant une HbA1C $\geq 7\%$ passe de 75,64% à 45,52% suite aux efforts fournis par les diabétiques de diminuer l'alcool et le tabac. Nos résultats sont en phases avec ceux trouvés dans trois hôpitaux à Dakar en 2012 et d'autres études (2, 19).

En ce qui concerne les infections bactériennes sur les 37,77% des diabétiques qui en souffrent, 80% avaient une HbA1C $\geq 7\%$ à l'entrée de l'étude contre 24 % à la fin de l'étude. Cette bonne prise en charge des différentes infections s'explique par l'importance qu'apportent le régime et l'activité physique dans le bon contrôle de cette maladie. Nos résultats sont en phases avec ceux trouvés par **Felekè et al** (92).

Par rapport au type de traitement nos résultats montrent qu'après 24 mois de suivi en ce qui concerne le contrôle glycémique 79% des patients traités à régime seul ont une HbA1C $\leq 7\%$, ce chiffre a connu une baisse jusqu'à 48% chez des patients traités avec les ADO , 32% chez les diabétiques traités par insulinothérapie et 20% seulement chez les diabétiques à

insulinothérapie plus ADO. Nos résultats sont conformes à ceux trouvés par ceux de **Sobngwi et al** en 2012 et dans l'équipe **DREAM (36)**.

En ce qui concerne le profil lipidique, nos résultats montrent que malgré l'ancienneté de la maladie, un bon contrôle suite aux traitements proposés par les médecins associés à un bon régime permet d'équilibrer le profil lipidique et glycémique des diabétiques. En effet au début de l'étude les sujets ont un IMC : $31 \pm 5,8$ Kg/m² ; PAS : $145 \pm 15,5$ mm Hg; PAD : 89 ± 10 mm Hg ; HDL : 50 ± 13 mg/dl ; LDL : 140 ± 18 mg/dl ; CHT : 239 ± 69 mg/dl ; TG : 266 ± 371 mg/dl et à la sortie de l'étude ils ont une IMC : $30,4 \pm 6,2$ Kg/m² ; PAS : $133 \pm 14,66$ mm Hg ; PAD : 82 ± 11 mm Hg ; HDL : 52 ± 16 mg/dl ; LDL : 138 ± 12 mg/dl ; CHT : 230 ± 31 mg/dl et TG : 185 ± 128 mg/dl. Ces résultats sont en corrélations avec les études faites sur deux groupes de rats **(61)**.

Par rapport à l'effet d'une prise en charge hygiéno-diététique chez les patients syndromes métaboliques, nos résultats montrent une diminution des perfusions cutanées maximales suite à l'infusion par iontophorèse d'insuline et de l'acétylcholine chez les patients syndromes métaboliques comparés aux sujets contrôles. Cette baisse témoigne d'une dysfonction endothéliale impliquant deux voies de production du NO : calcium-dépendante (par ACh) et calcium-indépendante (par insuline). En plus nous avons enregistré une réduction globale de la vasomotion chez les patients syndromes métaboliques, attribuable à une diminution de la contribution de toutes composantes fréquentielles sauf les voies respiratoires. La réduction de la composante de l'endothélium peut être expliquée par des effets vasodilatateurs indirects par le biais de l'interaction avec les récepteurs de l'insuline au niveau de l'endothélium. Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par **Jongh et al ; Rossi et al (28, 78)**.

L'originalité de notre travail démontre, pour la première fois, une diminution de la composante myogénique témoin d'un dysfonctionnement des muscles lisses vasculaires.

Nos résultats montrent qu'à partir de 3 semaines de prise en charge, cette dysfonction vasculaire de l'insuline est totalement restaurée non seulement au niveau des perfusions maximales mais aussi au niveau de la vasomotion. Ces améliorations pourraient en partie être expliquées par une diminution des marqueurs inflammatoires. Contrairement à l'insuline le pic d'acétylcholine n'a pas connu de changement. Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par **Sabeur Touati et Jonk 2011 (28, 81)**.

Des limites sont à souligner dans cette étude :

- Nous ne pouvons distinguer les effets liés au régime de ceux liés à l'exercice physique,
- l'utilisation du Laser Doppler à faible résolution spatiale (un point) engendre une reproductibilité moyenne,
- nous avons évalué la microcirculation cutanée et non la microcirculation musculaire mais **Meyer et al** (2012) ont rapporté d'excellentes corrélations entre les 2 territoires.

Ces résultats restent à être confirmés sur un échantillon plus conséquent. Néanmoins, la prise en charge hygiéno-diététique mise en place a amélioré non seulement la fonction vasculaire mais aussi a diminué le poids, le HOMA-IR et les marqueurs inflammatoires. Tout ceci démontre l'utilité de telle mesure dans le traitement des patients syndrome métabolique et dans leur prévention de développer un diabète de type 2.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude sur l'évaluation des facteurs de risques et complications du diabète au Centre Hospitalier ABASS NDAO de DAKAR (SENEGAL) et au Laboratoire Pharm_Ecologie de l'Université d'Avignon (FRANCE) nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

Nous avons pu évaluer la prévalence hospitalière du diabète dans ce laboratoire qui est de 11,25% qui confirme celle minimale de 10% estimée par le gouvernement puis celle de l'OMS (2 à 3%) et de montrer que la maladie est plus présente dans la tranche d'âge des 50 ans et plus qui concentre 53,33% des diabétiques, et les femmes sont plus touchées que les hommes. Pour le type de diabète nos résultats montrent que 87 % sont de type 2 et 13% sont de type 1.

Cette étude nous a permis d'évaluer le degré de l'évolution de la maladie, de distinguer les différentes infections liées au diabète et ses complications. Les résultats sont alarmants avec 57,78% des diabétiques qui développent des complications et parmi ces complications on note : AVC, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, avortement, infections dentaires, pieds diabétiques, rétinopathie et faiblesse sexuelle. Par rapport aux infections 37,77% des diabétiques développent des infections et les germes rencontrés sont : *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Escherichia Coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia sp*, *Staphylococcus*, *Proteus miralis*.

En ce qui concerne les infections bactériennes sur les 37,77% des diabétiques qui en souffrent, 80% avaient une HbA1C $\geq 7\%$ à l'entrée de l'étude contre 24 % à la fin de l'étude. Cette bonne prise en charge des différentes infections s'explique par l'importance qu'apportent le régime et l'activité physique dans le bon contrôle de cette maladie.

Des facteurs de risques associés aux différentes complications et infections ont été notés : l'activité physique modérée (sédentarité) chez 57,70% des diabétiques, régime anormal chez 73%, HbA1c $> 7\%$ chez 75,64%, HTA chez 62,82% et 73,33% une IMC ≥ 30 kg/m² et PA : 145 $\pm$ 15.5/ 89 $\pm$ 10 mm Hg. D'autres facteurs ont été signalés comme l'alcool, l'ancienneté de la maladie, le tabagisme et des facteurs socio-économiques.

Par rapport à la prise en charge des diabétiques nos résultats montrent que malgré l'ancienneté de la maladie, un bon contrôle suite aux traitements proposés par les médecins associés à un bon régime permet d'équilibrer le profil lipidique et glycémique des diabétiques. En ce qui concerne les diabétiques infectés à l'entrée de l'étude 80% avaient une HbA1C $\geq 7\%$ contre 24 % à la fin de l'étude. Ce bon contrôle glycémique s'explique par l'importance de la prise en

charge hygiéno-diététique associée à de l'exercice physique dans le bon contrôle de cette maladie.

Par rapport au type de traitement nos résultats montrent le degré d'efficacité des différents types de traitement chez les diabétiques. En effet 79% des patients traités à régime seul ont une $HbA1C \leq 7\%$, ce chiffre a connu une baisse jusqu'à 48% avec les ADO, 32% avec l'insulinothérapie et 20% seulement avec l'insulinothérapie plus ADO.

Par rapport à la prise en charge hygiéno-diététique des pré-diabétiques, nos résultats montrent que la prise en charge hygiéno-diététique associée à de l'exercice physique étaient efficace pour diminuer l'inflammation, les marqueurs de résistance à l'insuline, l'HOMA-IR et ont complètement restauré le dysfonctionnement constaté au niveau de la vasorelaxation induite par l'insuline ce qui n'a pas été le cas pour la perfusion à l'acétylcholine chez les sujets syndromes métaboliques. La prise en charge incluant de l'exercice physique augmente les stress de cisaillement et donc la production de NO via PI3K-Akt. Cette même prise en charge en diminuant l'inflammation et le HOMA-IR vient exacerber cette voie par la diminution de la résistance vasculaire de l'insuline.

Nos résultats montrent une diminution des perfusions maximales suite à l'infusion par iontophorèse à insuline et à l'acétylcholine chez les patients syndromes métaboliques. L'originalité de notre travail démontre, pour la première fois, que cette altération de réponse à l'insuline provient en partie d'une dysfonction des muscles lisses vasculaires. En plus, nous avons montré une réduction globale au niveau flow motion chez les sujets syndromes métaboliques due à une altération de l'activité endothéliale, myogénique et sympathique.

Nous avons démontré aussi que les effets vasodilatateurs locaux et directs de l'insuline dans la microcirculation cutanée ont été altérés chez les sujets syndromes métaboliques, et que cette altération peut être due en partie par l'inflammation.

D'autres études seraient cependant nécessaires pour enquêter sur le potentiel mécanisme sur l'association entre l'action de la fonction vasculaire de l'insuline et les marqueurs de l'inflammation endothéliaux.

Une étude sur un échantillon plus vaste serait nécessaire pour pouvoir confirmer les résultats sur la prise en charge hygiéno-diététique associée à de l'exercice physique chez des patients syndromes métaboliques.

Le flux sanguin microcirculatoire est sujet à des variations cycliques sous l'influence de la fréquence cardiaque, de la respiration, de l'activité myogénique, de facteurs neurogéniques et de l'activité endothéliale. Ces oscillations microcirculatoires (vasomotion) contribuent de façon significative à la perfusion tissulaire. L'analyse de la vasomotion a permis de discriminer des sujets normo-glycémiques, pré-diabétiques et diabétiques. En outre, les variations de vasomotion peuvent précéder l'apparition des indices globaux de complications microangiopathiques (neuropathie, rétinopathie, néphropathie) chez le diabétique de type 2. Ainsi coupler l'analyse de la vasomotion aux examens de routine des patients diabétiques de type 2 pourrait améliorer leur diagnostic et leur prise en charge.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ADA (American Diabètes Association).** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: 43-47).
2. **Adler, A., Stratton, I., Neil, A., et al.,** on behalf of the UK Prospective Diabetes Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 412-9 2.
3. **Alain Favier :** Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. Mécanismes Biochimiques Novembre-Décembre 2003.
4. **Alhenc- Gelas, M., Aiach, M.** Mutations et polymorphismes génétiques associés aux thromboses. EMC –Hématologie 2001 ;13-022-B-60, 11-001-G-20, 13 p.
5. **Amedegna, J.,** Complications du diabète. *Med. J.*, 1963, 40 (5), 288- 294
6. **Amoussou, K.J., Monteiro, B., Gninafon, M.** Contribution A L'étude Epidémiologique DU Diabète Sucre de L'adulte Au Centre National Hospitalier ET Universitaire De Cotonou (C.N.H.U) Bénin *Médecine d'Afrique Noire* : 1991, 38 (4)
7. **Stefanovska, A., Bracic, M., Kvernmo, HB.** Wavelet Analysis of Oscillations in the Peripheral Blood Circulation Measured by Laser Doppler Technique. *IEEE Transactions on biomédicale engineering*, vol. 466, NO. 10, OCTOBER 1999
8. **Antoine J.M, Debry, G .Levy J., Kalopp M..** La pratique de l'auto contrôle glycémique chez le diabète insulino-dépendant. *Temps Médical* 2000, 183 (122) 29-40.
9. **Astagneau, P., Lang T, Delarocque. E et al.:** an epidemiological study on a representative sample of Dakar inhabitants in Senegal. *J Hyperens* 1992; **10** : 1095-

10. **Ba, F., Fall, K., Gning, S.B., Mbaye, P.S L., Thiam, M.** LE Diabète Sucré EN Afrique Subsaharienne Aspects Epidémiologiques, Difficultés DE Prise EN Charge 2007. *Med Trop.* 2007;67:607 11
11. **Bedard, K. & Krause, K.** The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev* **87**, 245-313 (2007).
12. **Berlowitz, DR., Ash, AS., Hickey, EC., Glickman, M., Friedman, R., Kader, B.:** Hypertension management in patients with diabetes. The need for more aggressive therapy. *Diabetes Care*: 2003, 26: 355-359
13. **Blonde, L., Ginsberg, BH., Horn, S., Hirsch, IB., James, B., Mulcamy, K., Nettles A, Smout, R., Wright, H.:** Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes (letter). *Diabetes Care* 2002, 25:245.
14. **Boule, NG., Haddad, E., Kenny, GP., Wells, GA., Sigal, RJ.:** Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001, 286: 1218-1227
15. **Bonetti, PO., Lerman, LO., Lerman, A.:** Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168–75.
16. **Caballero, E., Arora, S., Saouaf, R. et al.** Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1856-1862.
17. **Caroline, S.:** les effets cardiovasculaires potentiels des antidiabétiques oraux, *Diabètes* 2014;63:2188–2195..
18. **Cersosimo, E., Defronzo, R.A.** 2002.: Insulin the road map to cardiovascular disease: résistance and endothelial dysfunction: *Diabetologia* : 2006;22:423-436:i
19. **Cissé, A., Diop, P., Diop, SN., Lopez, S.P.,** « Fréquence de la micro albuminurie diabète à Dakar (Sénégal). *Med Trop.* 2008;65:605 11

20. **Comité Expert *Diabètes Care*** (1997) : Définition et diagnostic du diabète
21. **Debbabi, H., Bonnin, P., Ducluzeau, PH., Lefthériotis, G., Levy, BI.:** Noninvasive assessment of endothelial function in the skin microcirculation. *Am J Hypertens.* 2010; 23:541–6, doi: 10.1038/ajh.2010.10.
22. **De Filippis, E. et al.** Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol.Metab* **91**, 4903-4910 (2006).
23. **De Jongh, RT., Clark ADH, IJzerman RG, Serné EH, de Vries G, Stehouwer CDA.** Physiological hyperinsulinaemia increases intramuscular microvascular reactive hyperaemia and vasomotion in healthy volunteers. *Diabetologia.* 2004;47(6):978–986.
24. **Dennis M.J. Muri et al** 2014, Age, waist circumference, and blood pressure are associated with skin microvascular flow motion: The Maastricht Study *Journal of Hypertension* 32:000–000
25. **Diagne, L. :** Prévalence et incidence des diabétiques au Centre Hospitalier Abass Ndao de Dakar ; Mémoire de Master 2011.
26. **Diaw, M., Pialoux, V., Martin, C., Samb, A., Ranque, B., Mbaye, N.M., Nigel, S.K., CONNES, P. :** Sick Cell Trait Worsens Oxidative Stress, Abnormal Blood Rheology, and Vascular Dysfunction in Type 2 Diabetes DOI: 10.2337/dc15-0699
27. **DJROLO, F., Amoussou., G. KD., Zantou, DM et al** -Prévalence du diabète sucré au Bénin. *LouvainMed* 2003; **122** : S258-62.1.
28. **Drouin P., et al.** 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. *Diabetes Metab* 25 : 72-83
29. **Dioum, E., Chen, R., Alexander, M.S., Zhang, Q., Richard, T., et al :** Regulation of hypoxia-Inducible factor 2 α signaling by the stress Responsive Dacetylase 2009

30. **Duboza, P., Chapuis-Lucciani, N., Boëtsch, G., Gueye, L.:** Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population 2012. *Diabetes and Metabolism*. 2012 Oct;38(4):332-6. doi: 10.1016/j.diabet.2012.02.011. Epub 2012 Apr 19.

31. **Erik, H., Serne, Richard, G., IJzerman, Reinold, O.B., Nijveldt, R., Evertz, R., Donker, A.B., Coen, D.A.:** Direct Evidence for Insulin-Induced Capillary Recruitment in Skin of Healthy Subjects During Physiological Hyperinsulinemia. *DIABETES*, VOL. 51, MAY 2002.

32. **Fagot, C., Romon, I., Fosse, S., et al.** Prevalence et incidence du diabete, et mortalite liee au diabete en France. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: *Institut de veille sanitaire*, Nov 2010, 12p.

33. **Faye, M. :** Le Témoin N°1147 – Hebdomadaire sénégalais / décembre 2013.
34. **Federation Internationale du Diabete.** Le diabete en Afrique Sub-Saharien. *MEDECINE/SCIENCES* 2007 ; 23 : 320-2.
35. **Féléké, Y., Mengistu, Y., Enquselassie, F.:** 2007. Diabetic Infections: *Med J Vol.* 45, No. 2, 2007.

36. **Francesco Paneni, Joshua A. Beckman, Mark A. Creager, Francesco Cosentino :** Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal* (2013) 34, 2436–2446 doi:10.1093/eurheartj/eh149

37. **Fumeron, F.,** « De l’obésité au diabète de type 2. Epidémiologie et physiopathologie. *Cholédoc*, 2005, n°88, Centre de Recherche et d’Information Nutritionnelle. <http://www.cerin.org>

38. **Grimaldi, A., Heurtier, A. :** Épidémiologie des complications cardio-vasculaires du diabète Doi : DM-08-1999-25-SUP3-1262-3636-101019-ART57

39. **Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.** *Circulation* **112**, 2735-2752 (2005).
40. **(Hirosumi, J. et al.** A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* **420** 333-336 (2002) Grundy, S.M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National
41. **Hossain, P., Kavar, B., Nahas, ME.** - Obésité and Diabètes in the Developing World. A Growing Challenge. *N Engl J Med* 2007; 356: 213-15).
42. **Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior history of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998, 339: 229-234).
43. **Horde, P.:** « Les complications du diabète »: sante-..net/contents/diabète. Le 14/07/2014).
44. **Hunter, JM., Sparks, BT., Mufundo, J., et al** - Economic development and women's blood pressure: field evidence from rural Mashonaland, Zimbabwe. *Soc Sci Med* 2000; **50** : 773-95.
45. **International diabetes federation** (European region). 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European diabetes policy group 1999. *Diabetic Med* 16 : 716-730.
46. **Joses, M., sambo, HB., Barry, LP.:** Economic burden of diabetes mellitus in the WHO African region. *BIOMED Central*. 2009 March 31. 10.1186/1472-698x-9-6..
47. **Joses, M. :** [Epub ahead of print] Comparison of perioperative complications after total elbow arthroplasty in patients with and without diabetes . *J. Shoulder Elbow Surg.* Sept 2014; S1058-2746(14)00347-4.

48. **Kagone, M .J.** « Infections et diabètes » *Cours endocrinologie, enifsi/cours/cours-endocrinologie-le-diabete.html* Jeudi, 16 Avril 2009 11:37 Mise à jour le Jeudi, 16 Avril 2009, 12 h ; vu le 11 mai 2013
49. **KATHRYN C.B. TAN, WING-SUN CHOW, VICTOR H.G. AI, CHRISTINE METZ, RICHARD BUCALA, MD, KAREN S.L. LAM,** Advanced Glycation End Products and Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *DIABETES CARE*, VOLUME 25, NUMBER 6, JUNE 2002
50. **Kengne., AP., Justin-Basile Echouffo-Tcheugui., Eugene Sobngwi., Jean-Claude Mbanya :** prevalence, pathogenesis and comorbidities. New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa–Part 1, 2013; 99:979–983
51. **Kurokawa, K., Nangaku, M., Saito, A., et al.** Current issues and future perspectives of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (suppl.1): S3-S6.
52. **Kusnik, O., Weill, A., Ricordeau, P., et al.** Diabète traité en France en 2007 : Un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. *BEH InVS* 12 Nov. 2008; 43: 409-413.
53. **Lars, LIND., Hall, J., Johansson, J.:** Evaluation of four different methods to measure endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation. *Diabetes.* (2002) 102, 561-567
54. **Léon Kabamba Ngombe , Augustin Mutombo Mulangu Toni Lubala Kasole, Oscar Luboya Numbi :** La drépanocytose et le diabète: association rare chez un adolescent de race noire à Lubumbashi/ République Démocratique du Congo. *Pan African Medical Journal.* 2014; 18:74 doi:10.11604/pamj.2014.18.74.4589.
55. **Li, T.Y. et al.** Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* **113**, 499-506 (2006).
56. **Marie-Christine Alessi, Marjorie Poggi and Irene Juhan-Vague :** Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance _ 2007 Lippincott Williams & Wilkins 0957-9672

57. **Massi, B.** : The cost of diabetes type II in Europe. 2002 *M (Ed)* **45** (Suppl 1), S1-S28).
58. **Mather, K., Anderson, TJ., Verma, S.:** Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res.* 2001;38(5):415–22.
59. **Mbaye, M. N., Niang, K., Sarr, .A, Mbaye, .A, Diedhiou , D., Ndao M. N., K et al** 2011 : Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal : résultats d’une enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans la ville de Saint-Louis. Doi MMM-12- 2011-56-Encours. 101019-201106924.
60. **Michael Anthony Ruiz BMSc, Subrata Chakrabarti** : MicroRNAs: The Underlying Mediators of Pathogenetic Processes in Vascular Complications of Diabetes. *Can J Diabetes* 37(2013) 339-344.
61. **Milliez, J.** –« Dépistage de diabète pendant la grossesse», *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité*, 2008, <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297958908001124>
62. **BA, M.:**Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of litterature. *Am J Med* 1995,98, 75-84.
63. **Montero, D., Walther, G., Perez-Martin, A., Santamaria, C., Roche, E., Mercier, C., et al.** Decreased microvascular myogenic response to insulin in severely obese adolescents. *Clin Hemorheol Microcirc.* 4 sept 2013;
64. **Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ.** Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete.Metab.* 1992 May-Jun;18(3):187-201..
65. **Bonnet, N., Gadois, C., Gadois, E., Mccloskey, E., Lemineur, G., Lespessailles, E., Courteix, D., Benhamou. CL.** : Protective effect of β blockers in postmenopausal women : Influence on fracture, bone density, micro and microarchitecture. *Bone* (2007), doi: 10.1016j.bone2007.01

66. - **Ndiaye – Badiane, F.** : Prise en charge décentralisée du diabète sucré (Bilan de la première année au centre de santé Nabil Choucair). Thèse Med., Dakar, 2003, n°31
67. **Ndiaye, FK.** :- Le diabète de type 2 à la Clinique Marie-Louise Brevié de l'Hôpital Principal de Dakar (étude descriptive à propos de 111 cas). Thèse Med, Dakar, 2005, n°5.
68. **Ole Schmiedel, Matthias L. Schroeter, John N. Harvey** Microalbuminuria in Type 2 diabetes indicates impaired microvascular vasomotion and perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H3424–H3431, 2007.
69. **Peter -RIESCH B. ; PHILIPPE J.** Evaluation et prise en charge du pied diabétique : Diabète = The diabetic foot: evaluation and foot care 2003, vol. 61, n°2440, pp. 1210-216
70. **Raccach, D. et al** 2007 Physiopathologie du diabète de type 2 », *Diabètes Métab*, 2007, 33 : 1S34-1S37, Elsevier Masson.
71. **Rattigan, S., Wallis, MG., Youd, JM., Clark, MG.:** Exercise training improves insulin-mediated capillary recruitment in association with glucose uptake in rat hindlimb. *Diabetes*. 2001;50(12):2659–2665.
72. **Régis, NS., Valensi, P.** : Dysfonction endothéliale et diabète. *Thrombose Vaisseaux*. Volume 12, Numéro 8, 500-9, Octobre 2000, Mini-revues.
73. **Roglic, G., Unwin, N.:** Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010 Jan; 87(1) : 15-9.).
74. **Rossi, M., Cupisti, A., Ricco, R., Santoro, G., Pentimone, F., Carpi, A.:** Skin vasoreactivity to insulin iontophoresis is reduced in elderly subjects and is absent in treated non-insulin-dependent diabetes patients. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(10):560–565.
75. **Rossi, M., Santoro, G., Ricco, R., Pentimone, F., Carpi, A.:** Effect of chronic aerobic exercise on cutaneous microcirculatory flow response to insulin iontophoresis and to ischemia in elderly males. *Int J Sports Med.* 2005;26(7):558–562

76. **Roustit, M., Millet, C., Blaise, S., Dufournet, B., Cracowski, JL.:** Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *MicrovascRes.* 2010;80:505–11, doi: 10.1016/j.mvr. 2010.05.012.
77. **Sabeur, T. :** Obésité, risque athérogène et et thérapeutique direct de l'exercice physique. Life Sciences. Université d'Avignon, 2010. French. <NNT : 2010AVIG0704>. <tel-00583936>.
78. **Scheen, A.J., Radermecker, R.P., Philips, J.C., Filines, J.D., Ph.Ernest., Paquot, N.:** le traitement du diabete de type 2. *Med Liege* 2007 ; 62 :40-46
79. **Serné, EH., IJzerman, RG., Gans, ROB., Nijveldt, R., De Vries, G., Evertz, R., Donker, AJ., Stehouwer, CD. :** Direct evidence for insulin-induced capillary recruitment in skin of healthy subjects during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes.* 2002;51(5):1515–1522.
80. **Serné, EH., de Jongh, RT., Eringa, EC., IJzerman, RG., Stehouwer, CD.:** Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. Hypertension. *Diabetes.* 2007;50:204–211.
81. **Sijpholm, A., Nystrom, T. :** Endothelial inflammation in insulin résistance *Lancet* 2005; 365: 610-12
82. **Shaw, J.E., Hodge, A.M., de Courten, M., Chitson, P., Zimmet, P.Z.:** 1999. Isolated post challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 42: 1050-1054.
83. **Sobngwi, E., Ndour-Mbaye, M., Kofi, A., Boateng, Kaushik, L., Ramaiya, W. , Diop, S.N., Mbanya, J.C., Ohwovoriole, A.J.:** Type 2 diabetes control and complications in specialized diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: The *Diabcare Africa study* 2012; 365: 610-12

84. Steyn, K., Sliwa, K., Hawken, S., *et al* - Risk factors associated with myocardial infarction in Africa: the *interheart Africa study*. *Circulation* 2005; **112** : 3554-61).
85. Thomas, D., Elliott, EJ., Naughton, GA. : Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006. Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2.
86. Tibirica, E., Matheus, SM., Sperandei, S., Gomes, B... *Diabetes*, 2011;66(4):599-605.
87. Tourè, P.: THESE 2003 UCAD: « *Diabètes* >> 12(10): p. 953-7.
88. Vanhoutte, PM.: How to assess endothelial function in human blood vessels. *J Hypertens*. 1999;17:1047-58
89. Wade, S. : 2012 FST/UCAD: cours sciences naturelles licence : régulation du milieu intérieur.
90. Wild, S., Roglic, G., Green, A., *et al.*: Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053
91. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. WHO Series N° WK810. World Health Organization 2006.
92. Yameogo, N.V., Mbaye, A., Ndour, M., Ndiaye, M.B., Kane, M., Diack, D., Diop, S.N., Diallo, A.: Microalbuminuria and other cardiovascular risk factors study in patients with type 2 diabetes in Senegal. MMM-12-2011.

ANNEXES

ANNEXE I: COMMUNICATIONS

ORALES

DIAGNE, L., VINET_ JULLIAN, A. Rôle d'une intervention associant l'exercice physique et la nutrition dans le traitement du syndrome métabolique, ses conséquences sur le système cardiovasculaire et musculaire chez l'homme. Présentation des doctorants à l'Université d'Avignon en France le 15 octobre 2012 à Avignon.

DIAGNE, L. Evaluation des complications du diabète au Centre Marc Sankalè chez 100 patients de 2011 à 2012. Séminaire de la formation doctorale de Parasitologie Sur l'état d'avancement des travaux, du 16 au 17 février 2012 à l'UCAD.

DIAGNE, L., FAYE, N., NDIAYE, A. Technique d'exploitation de la microcirculation cutanée: Laser Doppler associé à iontophorèse insuline. Journée d'intégration des étudiants Masters II en parasitologie 15 Avril 2014 à l'UCAD

POSTERS

DIAGNE, L., FAYE, N., NDIAYE, VINET_ JULLIAN, A. Evaluation des facteurs de risques et complications du diabète au Centre Hospitalier Abass NDAO de Dakar et au Laboratoire Pharm-Ecologie Cardiovasculaire de l'Université d'Avignon (FRANCE). Doctoriales de l'Ecole Doctorale Science de la vie de la Santé et de l'Environnement de l'UCAD, Février 2013

ANNEXE II: PUBLICATIONS

L.Diagne^{1, 2, 3}, A.Ndiaye¹, N.Faye², Vinet jullian³, N.D.Sall⁴ and S.N.Diop⁵

Epidemiological aspects of Diabetes and complications at marc Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to May 2013

In: *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* (2014), 3 (8), pp. 467-473

Agnes Vinet, PhD,¹ Philippe Obert, PhD,^{1,2} Frederic Dutheil

Article 2:,MD, PhD,^{2,3,4}, Lamine Diagne, MSc,¹, Robert Chapier, MD⁵, Bruno Lesourd, MD, PhD,^{3,4}, Daniel Courteix, PhD^{2,3}, Guillaume Walther, PhD¹

Impact of a lifestyle program on vascular insulin resistance in metabolic syndrome subjects: the Resolve study. JCEM.10.1210 fjc.2014-2704.

L.Diagne (1, 2, 3), A. Ndiaye (1), N.Faye (2), A.Vinet Jullian (3), N.D.Sall (4) and S.N.Diop (5). The effect of management of Diabetes at marc Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to January 2013

In: *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* (Accepted 2015).

ARTICLE I



Original Research Article

Epidemiological aspects of Diabetes and complications at mark Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to May 2013

L.Diagne^{1,2,3}, A.Ndiaye¹, N.Faye², A.Vinet jullian³, N.D.Sall⁴ and S.N.Diop⁵

¹Analysis Laboratory of the Medical Biologics, Abass NDAO hospital in Dakar, Senegal

²Department of Animal Biology, Faculty of Science and Technology, Dakar, Senegal

³Cardiovascular Pharm-Ecology Laboratory (EA 4278), University of Avignon (France)

⁴Laboratory of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (FMPOS), Dakar, Senegal

⁵Marc Sankale Center in Abass NDAO Hospital, Dakar, Senegal

*Corresponding author

ABSTRACT

Keywords

Diabetes
Complications
Scalable,
Epidemiology
, Senegal.

In Senegal, diabetes now appears as a real public health problem. However, there is no reliable data on the prevalence and extent of the disease that is gaining ground among the general population. The frequency of 11.25% that we found in our study confirms the minimum of 10% estimated by the government. However, the disease is more prevalent in the age group 50 years and over who concentrates 53.33% of diabetics, and women are more affected than men. Of the 135 diabetics identified during our work, 78 had complications, or 57.77% of diabetics, and these results are alarming and among the complications observed included: AVC (3.8%), myocardial infarction (6.4%), renal failure (3.8%), abortion (28.20%), dental infections detected (10.26%), diabetic foot (20.51%), neuropathy (11.54%) retinopathy (5.13%) and sexual weakness (10.26%). Apart from these complications, bacterial infections were also in 51 diabetics, or 37.77% germs are met: *Klebsiella pneumoniae* (in 9%), *Candida albicans* (at 4.4%), *Escherichia coli* (in 11, 85%), *Proteus vulgaris* (at 2.96%), *Serratia sp.* (at 3.70%), *Staphylococcus* (at 1.48%), *Proteus mirabilis* (at 2.96%). Risk factors associated with different complications were noted: moderate physical activity (sedentary) in 57.70% of diabetic diet abnormal in 73%, HbA1c>7% from 75.64%, hypertension in 62.82%. Other factors were reported as alcohol, duration of disease, smoking and socio-economic factors.

Introduction

In Greek, "DIABETES" means "that which passes through." According to WHO, diabetes is a state of chronic hyperglycemia in an individual. The type II diabetes, formerly called "non-insulin dependent

diabetes" (NIDDM), accounts for about 90% of cases (1). It usually appears after age 50, as shown by studies: in Cotonou with 77.45% of patients between 50 and 60 years, that is to say, part of the workforce devoted

to the production and Congo with 53.65% of the patients are between 40 and 60 years (2). The type I diabetes, diabetes once said "insulin" (DID), affects approximately 10% of patients (10). Compared to the prevalence of the disease, the data provided by the WHO in 1994 and 2000 were respectively 110 and state 150 million diabetics worldwide. In 2013, there were 400 million and by 2025 it is expected to more than 500 million. According to projections by the WHO and the International Diabetes Federation, the prevalence of diabetes in the world's population will rise from 8.3% today to 9.9% in 2030 (4,6). In the case of Senegal, the prevalence varies among localities and are sources is estimated at 2% by WHO, but other studies indicate 6% and 10% (9,13). In diabetes center Marc Sankale Dakar for example, only center specializing in the treatment of diabetes, the number of cases increased from 200 in 1980 to more than 20,000 patient records in 2010. Diabetes can lead to the occurrence of numerous complications, including cardiovascular complications that can lead to coma, chronic skin complications, dermatitis, kidney failure and complications of arteriosclerosis which are associated with risk factors (8, 6,11,12).

Indeed, studies in an urban population of Dakar in 2012 showed that sex, age, high blood pressure (hypertension), socio-professional categories and the body mass index (BMI) were associated with diabetes (5,7). In this study, subjects who had complications were mainly those who had a high BMI and those with hypertension. In Mali, the prevalence of hypertension was more common in patients with type 2 diabetes with a prevalence of 29%, it is the same in Ivory Coast and Nigeria, where it is 31% (4, 3). Studies by WESDR and UKPDS on Indian subjects showed an increase in HbA1c of 1% is accompanied by an increase

in 10 years 10% of cardiovascular mortality and the occurrence of many infections bacterial when HbA1c is greater than 7% (13). In addition, other risk factors for AVC were observed in diabetics, such as tobacco, alcohol and duration of the disease (14). In journal, Canadian Herat Health Survey, the prevalence of obesity, hypertension, sedentary lifestyle and high cholesterol were higher in the diabetic group (14).

Study Population

Our study of 135 diabetic listed from 1200 patients came to be viewed on the laboratories of Medical Biologics analysis Center at Abass NDAO hospital's DAKAR (Senegal), a frequency of 11.25%. Of the 135 diabetic patients were 40 men and 95 women and they are aged 12 to 87.

Materials and Methods

Our study was conducted from January 2011 to May 2013 at the Abass NDAO hospital in Dakar (Senegal). First, blood glucose was determined for all patients came to be viewed using a spectrophotometer type 330 BTS. Have been recognized as the diabetic subjects with fasting glucose greater than 1.10 g / l after two doses (on the venous blood). Then, measures of weight, height, blood pressure and pulse were performed in selected topics. The listed diabetics were followed and appointments spaced three months they have been set for them to attend the talks held at the center Mark Sankale. During these talks, we asked them questions about their diet, physical activity, medications and family history. Finally, we made regular use of their records and analysis reports on urinalysis and throat and performed at the Analytical Laboratory of Biologics Medical at Abass NDAO hospital in Dakar (Senegal).

Results and Discussion

Distribution of diabetes by type and sex

In this study, 135 diabetics aged 12 to 87 years were identified on 1200 patients from getting access, a frequency of 11.25%. Of these 135 diabetics, 117 were type II, a frequency of 87% and 18 type I is a frequency of 13%. All diabetics had blood glucose of greater than 1.50 entry. The disease affects more women than men with 95 against 40, or 70.40% of diabetic women against 29.60% men. (Table I).

Distribution of diabetes by age, BMI, family history

In our work, some risk factors for diabetes were noted: the body mass index (BMI) was calculated to check obesity, heredity and age. In addition to these factors related to diabetes, we could detect several complications and risk factors associated with these complications. Among these risk factors, we have a sedentary lifestyle that we have defined on the basis of the number of hours and the type of physical activity, whether moderate (activity duration <2 hours per day) or severe (life activity > 5 hours per day), but HbA1c, the presence or absence of hypertension and socio-professional categories. (Tables II, III and IV.)

Distribution of complications of diabetes by diet, physical activity, HbA1c and the presence or absence of hypertension

Regarding the evolution of the disease, 78 diabetics among 135 study had complications or 57.77% of diabetics. Several risk factors have been identified in developing diabetic complications: all diabetics who have had strokes drank alcohol and smoked at the same time. All diabetics with tenure of more than 7 years

disease had complications. For diabetic nephropathy only three cases have been observed in diabetic parents. Apart from these complications, other complications were recorded.

The operating results of the analysis allowed us to find that of the 135 diabetics, 51 had infections, or 37.77% of them, moreover, among the 51 diabetics, 75.40% had glycemic equilibrium with HbA1c greater than 7%. Germs encountered are divided as follows: 11.85% in *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* 9%, *Candida albicans* at 4.4% in *Serratia sp* 3.70% 2.96% with *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* in 2, 96% and 1.48% in *Staphylococcus* diabetics. (Table III).

Distribution of developing diabetic complications according to their professional category

Also studied the distribution of 78 diabetics who developed complications according to their professional category. Patients are divided into three socio-professional categories: Category 1 is represented by wealthy social strata, that is to say, executives, senior officials (6 years after Baccalaureate), large traders, the second category is composed of small traders, civil servants (4 years below tray), the third category of workers, poor peasants, housewives without profession.(Table IV).

The alarming prevalence of diabetes in Senegal, estimated at 10% by the government, is confirmed by our results that assess 11.25%. Moreover, the presence of 87% of type II diabetes against 13% of type I is consistent with the WHO data (1,10). In relation to age, diabetes is more common in subjects aged 50 years and over with diabetes about 72 135 and appears rare in the age groups 12 to 20 years. These results confirm those of surveys conducted in

Congo, where the authors show the rarity of the disease between 10 and 20 years (2). Compared to the inheritance of the disease, 135 diabetics, only 15 had parents with diabetes which is a percentage of 11.11%. These results are similar to those found in 2010 in the center Sankale Mark (5). Besides genetics, other factors noted in our work are the BMI (body mass index). Of 135 diabetics, 99 have a BMI > 30 are obese, while only 36 have a BMI < 30, which confirms the results presented by the WHO and the National Order of Physicians of Senegal (13). Note also that diabetes was more prevalent among women than among men, 95 cases against 40. Our results are in correlation with those found by previous studies (5).

As for the analysis of records of patients, it has highlighted the extent of the complications of diabetes and the complications found in our work are consistent with those of other authors. 78 of 135 diabetics had complications and the most common are cases of abortions (28.20%), diabetic foot (at 20.51%), neuropathy (at 11.54%), sexual weakness (at 10.26%) and dental infections (at 10.26%). Our results confirm those previously found by different authors, which shows the extent of diabetes complications (8, 5, 4, 12). Other complications were also reported, such as kidney failure, stroke and myocardial infarction, but they appeared less represented because they come at a very advanced stage of the disease. Our results confirm those found by the medical department of internal medicine of Abass Ndao (6.5) hospital. The occurrence of these complications is due largely to poor management of the disease or other related

factors. In our study, we found several factors related to complications (physical inactivity, poor diet, hypertension, HbA1c, duration of diabetes, smoking, alcohol). Indeed, among the 78 cases reported, 73% had a very unbalanced, and only 27% complied with the diet suggested by your doctor abnormal regime, in addition, 57.70% practiced a very moderate physical activity (or inactivity tends), against 42.30% who had an intense physical activity 62.82% live with hypertension and 75.64% had HbA1c greater than 7%. Our results confirm those found by the heart Canadian in Canada and by other authors (4, 14.3).

It should also be noted risk factors such as alcohol, age, duration of the disease have been recorded in our subjects in some complications such as stroke, results that correlate with those of WESDR and the UKPDS India (11, 14.3). The results obtained from the use of analysis reports of diabetics show the extent of bacterial infections with 37.77% of diabetics who suffer, they can note a very important risk factor associated with these infections: it is the increase in HbA1c (> 7%). In fact 75.40% of diabetics developing infections glycemic control with HbA1c greater than 7%, consistent with results obtained in India WESDR and UKPDS in India (3, 12,14).

In relation to occupational categories we found that the poorest layers are more vulnerable to complications of diabetes with 66.26% as not having sufficient means for the treatment, our results confirm those of studies conducted in 2012 in the urban population of Dakar and those obtained in Cotonou, Benin (7.2).

Table.I Distribution of diabetes by type and sex

Types of Diabetes	Diabetics		Total
	men	Women	
DID	9	9	18
DNID	31	86	117
Total	40	95	135

Table.II Distribution of diabetes by age, BMI, family history

Age (years)	BMI (KG/m2)		Family history	
	BMI >30	BMI ≤ 30	Parents diabéticos	Parents healthy
12 _ 20	6	1	2	4
20 _ 30	7	0	1	7
30 _ 40	13	07	2	18
40 _ 50	16	11	2	25
50 _ 60	32	12	8	36
> 60ans	25	3	5	23
Total	99	36	15	120

Table.III Distribution of complications of diabetes by diet, physical activity, HbA1c and the presence or absence of hypertension

Complications	Type of Plan		physical activity		HbA1c		HTA		%
	normal	abnormal	Moderate	Intense	HbA1c <7%	HbA1c % ≥7%	Present	Absent	
AVC	1	2	3	0	1	2	2	1	3,8
dental infections	1	7	8	0	0	8	5	3	10,26
renal Insufficiency	0	3	2	1	0	3	3	0	3,8
Myocardial infarction	0	5	4	1	0	5	3	2	6,4
diabetic foot	7	9	6	10	5	11	9	7	20,51
neuropathy	3	6	5	4	4	5	5	4	11,54
retinopathy	2	2	2	2	2	2	2	2	5,13
Sexual weakness	2	6	4	3	1	7	6	2	10,26
abortion	5	17	10	12	6	16	14	8	28,20
Total	21	57	45	33	19	59	49	29	
%	27%	73%	57,70%	42,30%	24,36%	75,64%	62,82%	37,18%	100%

Table.IV Distribution of developing diabetic complications according to their professional category

categories	1	2	3	Total
Number of cases	11	20	47	78
Percentage %	14,10	25,64	60,26	100

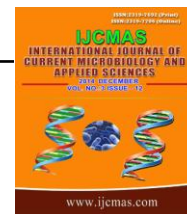
Diabetes appears to be a widespread disease with a frequency of 11.25% in Abass NDAO Hospital in Dakar. The rapid growth in the prevalence of diabetes in Senegal, is both a reality and a threat as shown by the recent editorial Hossain et al. : Obesity and Diabetes in the Developing World: a growing challenge (11). This disease affects both men and women (more prevalent in women). In relation to age, incidence of diabetes is quite significant in the age group 50 years and older. Complications and infections are associated with many risk factors such as hypertension, greater than 7% HbA1c, sedentary lifestyle, socio-economic factors and the duration of the disease.

References

1. Amedegna, J., Complications du diabète. Med. J., 1963, 40 (5), 288-294
2. Amoussou, K.J., Monteiro, B., Gninafon, M. Contribution A L'etude Epidemiologique DU Diabete Sucre de L'adulte Au Centre National Hospitalier ET Universitaire De Cotonou (C.N.H.U) – Bénin Médecine d'Afrique Noire : 1991, 38 (4)
3. André Pascal Kengne., Justin-Basile Echouffo-Tcheugui., Eugene Sobngwi., Jean-Claude Mbanya : New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa–Part 1: prevalence, pathogenesis and comorbidities. *Heart* 2013;99:979-983 doi:10.1136/heartjnl-2012-303316.
4. Antoine J.M, Debry, G .Levy J., Kalopp M.- La pratique de l'auto contrôle glycémique chez le diabète insulino-dépendant. Temps Médical 183 (122) 29-40.
5. BA-Fall, F., Fall, K., Gning, S.B., Mbaye, P.S L., Thiam, M. LE Diabète Sucré EN Afrique Subsaharienne Aspects Epidémiologiques, Difficultés DE Prise EN Charge 2007. Med Trop. 2007;67:607–11.
6. BA,M.,Dagadou,E.K., Diop,S.N., Gueye,S.M., Mensah,A., Fall,P.A., Sow, M.A. La dysérection chez le diabétique. Profil épidémiologique au Sénégal Manuscrit reçu : septembre 1997, accepté : décembre 1997 et publié dans les Progrès en Urologie (1998), 8, 377-381
7. BA, M., Diouf, S., Fall, M., Moreira, C., Sarr, M., Signate-SY, H., SOW, M. Aspects généraux du diabète de l'enfant au service de Pédiatrie du CHU de Dakar. A propos d'une étude portant sur 58 observations. Med. Afr. Noire, 1990, 37, (7) : 391-396.
8. Cisse A¹, Lopez Sall P, Diop PA, Diop SN, Niang MS, Ka Cisse MS, Gueye PM, Sarr A, Ndour Mbaye NM.Frequency of microalbuminuria during diabetes in Dakar (Senegal). Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Dakar, 2002 Dakar Med. 2002;47(2):151-3.

9. Claire, L. Les infections du diabète. Thèbes ou la naissance d'un empire, champs Flammarion, 1965 (ISBN : 2080813285)
10. Eugene Sobngwi., Maimouna Ndour-Mbaye., Kofi A. Boateng., Kaushik L. Ramaiya., Eva W. Njenga, Said N. Diop., Jean-Claude Mbanya., Augustine E. Ohwovoriole. Type 2 diabetes control and complications in specialized diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: The Diabcare Africa study 2012 *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jan;95(1):30-6. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.018. Epub 2011 Nov 8.
11. Hossain, P., Kavar, B., Nahas, ME. - Obesity and Diabetes in the Developing World. A Growing Challenge. *N.Engl J.Med* 2007; 356: 213-15
12. Kagone, M .J. « Infections et diabètes » Cours endocrinologie, enifsi/cours/ cours-endocrinologie-le-diabete.html Jeudi, 16 Avril 2009 11:37 Mise à jour le Jeudi, 16 Avril 2009, 12 h ; vu le 11 mai 2013
13. Mbaye, A., Mbaye, M.N [1], Niang, K [2], Sarr, A. [1]] Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal : résultats d'une enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans la ville de Saint-Louis en 2011. Doi : MMM-12-2011-5-6-ENCOURS-101019-201106924
14. P. Dubozza., N. Chapuis-Lucciani., G. Boëtsch, L. Gueye. Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population 2012. *Diabetes Metab.* 2012 Oct;38(4):332-6. doi: 10.1016/j.diabet.2012.02.011. Epub 2012 Apr 19.

ARTICLE II



Original Research Article

The effect of management of Diabetes at Mark Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal) from January 2011 to January 2013

L.Diagne^{1,2,3}, A.Ndiaye¹, N.Faye², A.Vinet jullian³, N.D.Sall⁴ and S.N.Diop⁵

¹Analysis Laboratory of the Medical Biologics, Abass NDAO hospital in Dakar, Senegal

²Department of Animal Biology, Faculty of Science and Technology, Dakar, Senegal

³Cardiovascular Pharm-Ecology Laboratory (EA 4278), University of Avignon (France)

⁴Laboratory of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (FMPOS), Dakar, Senegal

⁵Marc Sankale Center in Abass NDAO Hospital, Dakar, Senegal

*Corresponding author email: lamine_diagne11@hotmail.fr

ABSTRACT

Keywords

Diabetes,
Management,
complications,
Center
Hospital
Abass
NDAO

Diabetes is a major cause of morbidity and mortality, an important part of this disease can be prevented by good glycemic and blood pressure control, regular checking to look for complications and early intervention. The management is based on good glycemic control, of the 135 people diagnosed with diabetes at the entrance of the study 72% had HbA1c $\geq 7\%$, 57.89% of complications, 37.77% of infections and 73.33% a BMI ≥ 30 kg / m² and PA: $145 \pm 15.5 / 89 \pm 10$ mm Hg. However after 24 months of follow-up in obese diabetics who had met their diet and make exercise, 40% had more to lose 3 kg weight at confirming a drop in body mass index. Indeed the 73, 33% who had a BMI ≥ 30 kg / m², this is decreased to 45% at the end of the study. After 24 months of follow-up of 135 diabetics, 12 diabetics did not respect their appointments and 75% of these patients had an HbA1C between 7, 5 and 12% and 65% already had complications. For 65% of patients receiving hypoglycemic, treatment has been revised and improved, 40% were forced to go on a diet and after 24 months of follow up, 24% had HbA1c $\leq 7\%$, 34% fasting glucose ≤ 1.3 g / l. For lipid profile 30% have their TG ≤ 150 mg / dl, 39.5% HDL ≥ 50 mg / dl, 36% total cholesterol ≤ 200 mg / dl and 24% LDL ≤ 160 mg / dl. After 24 months of follow up, 79% of patients treated with diet alone have an HbA1c $\leq 7\%$, 48% in patients treated with oral antidiabetic drugs, 32% in diabetic patients treated with insulin and 20% of diabetics with insulin over oral antidiabetic drugs

Introduction

According to the WHO diabetes represents a significant financial cost due to the high rate of degenerative complications. Thirteen

percent of dialysis patients are diabetic in France while the rate exceeds 30% in the United States. It is the same in the

Scandinavian countries and in the Reunion Island. In addition 50-75% of diabetics on dialysis are non-insulin dependent diabetes. This trend is more pronounced in developing countries and sub-Saharan Africa in particular. In Senegal the prevalence of diabetes turns around 10% (14).

In Senegal, the government subsidizes the purchase of insulin but despite this gesture support is very difficult with the purchase of oral antidiabetic drugs that are very expensive. But for a better management of the disease it is necessary to fight against the risk factors of diabetes. Indeed, in the study in Senegal in 2012 on a sample of 600 individuals, 49% of subjects who had a low level of education (Chi 2 = 11.9, $P < 0.05$), hypertension (Chi 2 = 13.9, $P < 0.001$), overweight individuals ($25 \text{ kg} / \text{m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) or obese ($\text{BMI} > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) (Chi 2 = 40.3, $P < 0.001$) were all diabetics presented a risk of complications and infections. Thus in the study of Feleke and al. of 179 diabetic patients with a fasting glucose of $246 \pm 153.3 \text{ mg} / \text{dl}$, 44% develop infections (14, 16).

The study of 312 people with diabetes in 2012 in three hospitals in Dakar shows that obesity was noted in 31 patients and overweight in 110 patients. A sedentary lifestyle and smoking were found, respectively, in 262 patients (82.4%) and 19 patients (6.0%) (15, 4).

In 2000 in the UKPDS, the study showed a decrease in SBP of 10 mmHg is associated with a reduced risk of complications by 12% diabetes, 15% related to diabetes deaths of myocardial infarction by 11% and reached 13% of micro vascular and blood pressure, smoking and alcohol favor the occurrence of these complications. The study HOT demonstrates that $\text{PAD} \leq 80$ is associated with a reduction in the incidence of major

cardiovascular events by 51% in contrast to a $\text{PAD} \geq 90 \text{ mm Hg}$ (1).

Indeed studies conducted in 2012 in six countries in sub-Saharan Africa show that the increase in $\text{HbA1c} > 7\%$ and blood pressure are risk factors for diabetes complications. In addition, other factors risks of stroke were seen in diabetics, such as tobacco, alcohol and disease duration (13, 14, 8).

In addition to these factors, the lack of information on Diabetes is also a risk factor for complications. In fact, the studies in 2007 in Ouagadougou, showed prevalence of infection in diabetic patients by 79% in 400 diabetics and 31% of these patients are faced with a lack of education about diabetes, lack of regular monitoring for their diabetes. So for better prevention of diabetes, we must then address the determinants of health that have a direct impact on the occurrence of type 2 diabetes, namely diet, physical activity (7, 10).

Thus a study of 3130 patients 51.5% were men; mean age: 68 ± 11.7 years and that their average HbA1c : $6.84 (\pm 1.5)$ underwent a diet for 20 years shows some interesting results. Indeed regarding glycemic control, there was a gradual decline in $\text{HbA1C} > 7\%$ to 25.8% of patients during the first 5 years and 51.8% after 20 years (1). Apart from these dietary guidelines for good control of the disease, the treatment with drugs is now of paramount importance. Indeed the study by Sobngui *and al.* in 2012 showed that 88% of patients were receiving treatment with oral antidiabetic agents (OADs). and 39.1% of these patients were taking 2 OADs; 23.2% one OADs; 5.4% and 3 OADs, OADs and 9.8% both insulin and insulin only 12.1%. Of the 65% with hypertension, only 45% were treated with ACE-inhibitors (8).

Several studies have shown the effectiveness of oral antidiabetic drugs in diabetic treatment. Indeed, in a study on two groups of rats metformin reduced LDL cholesterol by 0.22 mmol /l compared to controls (95% CI, -0.31 to -0.13, $p < 0.00001$) and the reduction in total cholesterol compared to control treatment was 0, 26 mmol /l (95% CI, -0.34 to -0.18, $p < 0.0001$) (11, 12). Furthermore, in a study of 163 diabetics aged 59 ± 10 years old; 5.2 ± 6.1 years of known diabetes duration; BMI: 30.7 ± 5.8 kg /m². Nearly two-thirds of patients were receiving antihypertensive, lipid-lowering third and three quarters at least one hypoglycemic medication: 22% sulfonamide, 18% metformin, 25% dual oral therapy, 10% of the insulin (alone or in combination).

Upon entering the study, HbA1C was $7.1 \pm 2.2\%$ (N: 4-6.2%) and 34% had HbA1C > 7.5%. Of these 163 patients, 100 were reviewed after 12 months follow-up, with 57% of well-balanced vs. 36% at 0 months topics. Among 32 patients with diabetic treatment was intensified, HbA1C decreased significantly by approximately 0, 8% ($p < 0.05$) (5, 12.3).

There is indeed a link between hyperglycemia and hyperlipoproteinemia with increased triglycerides, decreased HDL cholesterol, increased small dense LDL, as has been established in three populations at risk: women, Asian migrants and the Finnish population. Indeed studies done on genetically diabetic Pima Indians protected against high cholesterol and hypertension shows that a 1% increase in HbA1C is a risk factor with hypercholesterolemia and the hypertension (2).

Study population

Our study of 135 diabetic listed from 1200

patients came to be viewed on the lab analysis Biologics Medical Center in Abass NDAO Hospital in Dakar (Senegal), a frequency of 11,25%. In this study population, 99 diabetics had a BMI > 30 kg / m² and 36 have a BMI <30 kg / m² at the entrance to the study. Of these 135 diabetics, 117 were type 2 and 18 are Type 1.

Materials and Methods Study

Our study was conducted from January 2011 to January 2013 at mark Sankale in Abass Ndao Hospital in Dakar (Senegal). The listed diabetics were followed and appointments spaced three months they have been fixed so they can attend talks organized at the Mark Sankale center allowing them to have a diabetes education. Patients diagnosed, treated by diet and exercise, or balanced on oral antidiabetic agents were monitored only by doctors. The unbalanced despite requiring insulin therapy or adapted oral treatment patients should be referred for review to a diabetes specialist who was supposed to ensure annual monitoring, or more if the doctor wanted. Rate fasting lipid profile, including total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, mean arterial pressure and HbA1C at the entrance and exit of the hospital following an assay laboratory in accordance with certain parameters normal values. At the entrance of the study all patients with diabetes were counseled to do physical activity at least 30 mn a day...

Results

Initial characteristics

At entry into the study all had a diabetic blood sugar at the upper inlet to 1.50 g / l, an average of 9 ± 7 years diabetes. The body mass index (BMI) was 31 ± 5.8 kg / m² confirming the high prevalence of overweight and obesity in this population of

which 73.33% had a BMI ≥ 30 kg / m², a blood pressure of $145 \pm 15,5$ / 89 ± 10 mm Hg. the 135 diabetics were 40 men and 95 women ranged in age from 12 to 87 years. Of the diabetic patients at the entrance 72% had HbA1c $\geq 7\%$ and 57,89 % of diabetics already developed complications. At study entry HbA1c reached $7,8 \pm 2,2\%$ (N: 4-6.2%). The lipid profile was as follows: total cholesterol: 239 ± 69 mg / dl; triglycerides: 266 ± 371 mg / dl; HDL cholesterol: 50 ± 13 mg / dl and LDL = 140 ± 18 mg/dl.

Regarding antidiabetic treatments study entry 20% were new patients not yet treated and 15% were under diet alone. In total 65% was receiving antihypoglycemic. Regarding the treatment of hypertension 62, 82% of patients had hypertension and only 40% were receiving treatment at the entrance of the study: 19% an ACE inhibitor, 13% an ARA2 8% thiazide.

Monitoring at 12 months

Regarding glycemic control over 15% of patients on diet alone and the 20% of newly diagnosed patients who had not received treatment, 10% were treated in diet alone, 7% with oral antidiabetic agents and 3% insulin after 12 months of monitoring is not very balanced in all the group. Thus 48% of patients fasting blood glucose ≤ 1.3 g / l and 36% had HbA1c $\leq 7\%$. As and when the duration of diabetes increased, the percentage of balance decreases, despite a more aggressive pharmacological treatment: while 58% of patients on diet alone have an HbA1c $< 7.5\%$ this drops to 47% in the group receiving monotherapy, 44% in the group receiving dual oral therapy and 40% in the group receiving insulin. For lipid profile, there is not much improved control. Indeed only 25% of diabetics have their blood triglycerides ≤ 150 mg / dl, 30%

HDL ≥ 50 mg / dl, 28% total cholesterol ≤ 200 mg / dl and 38% LDL ≤ 160 mg / dl.

For 65% of patients receiving hypoglycemic, treatment has been revised and improved, 40% were forced to go on a diet. It will also be noted that 12 diabetics have disappeared since the first appointment. For their follow some patients were taking OADs, 2 OADs, insulin alone or insulin + OADs. After 12 months of follow-up regarding glycemic control, 24% had HbA1c

$\leq 7\%$, 34% fasting glucose $\leq 1,3$ g / l. For lipid profile 30% have a rate of triglycerides ≤ 150 mg / dl, 39.5% HDL ≥ 50 mg / dl, 36% total cholesterol ≤ 200 mg / dl and 24% LDL ≤ 160 mg/dl.

Followed by 12 to 24 months

After 12 to 24 months of follow-up on 135 diabetic we find that 12 (8,90%) with diabetes have not fulfilled their appointments and they are missing from the first date only to return last month before the end of the study. These patients had a 75% HbA1C between 7,5 and 12% and 65% already with complications. For the treatment of this group 80% were using insulin more OADs.

For the treatment of 135 diabetic subjects, the advices of dieticians and information collected during the talks have a very beneficial contribution. Their treatment we find that diet and treatment are specific for each diabetic (Fig.1). On oral medications used 50% were sulfonamides, biguanides 35%, 10% inhibitory alpha glycosidase and 5% of glittazones.

Regarding glycemic control in patients respecting their appointment, we find that 59% HbA1C $\leq 7\%$ and 71% fasting glucose ≤ 1.3 g / l and a more balanced lipid profile

than the entrance with 64% of TG $\leq$ 150 mg / dl, HDL 58% $\geq$ 50 mg / dl, 63% LDL $\leq$ 160 mg / dl and 59% total cholesterol $\leq$ 200 mg / dl.

Compared to the type of treatment after 24 months of follow regarding glycemic control 79% of patients treated with diet alone have HbA1c $\leq$ 7%, this figure declined to 48% in patients treated with OADs, 32% in diabetic patients treated with insulin therapy and only 20% in diabetic insulin more OADs.

After 24 months of follow-up in obese diabetics who have met their diet and make exercise, 40% had to lose more than 3 kgs in their weight, confirming a decrease in their body mass index. Indeed the 73,33% who had a BMI $\geq$ 30 kg / m² this figure decreased to 45% at the end of the study.

By comparing the different parameters at the entrance and at the end of the study in diabetic subjects we note a marked improvement on glycemic control, lipid profile and blood pressure in diabetics following a better management (table 1).

Compared to diabetes complications after 12 months of follow we found 78 cases. Indeed, among the 78 cases reported, 73% had a very abnormal unbalanced diet, and only 27% complied with the diet proposed by the physician; In addition, 57, 70% practiced a very moderate physical activity (or inactivity tend to), against 42,30% who had an intense physical activity; 62, 82% are living with hypertension and 75, 64% had HbA1c greater than 7% and 25% drank alcohol and 35% were smokers. However, after 24 months of follow we noted a marked improvement on glycemic control of diabetes developing these complications with only 45, 52% who have an HbA1C $\geq$ 7% and the number of smokers has decreased to 24% and only 10% always use alcohol.

Compared to infection results in the exploitation of results of the analysis show the extent of diabetic bacterial infections with 37,77% of diabetics who suffer; they allow to note a very important factor of risk of these infections: it is the increase in HbA1c ($>$ 7%). Indeed 80% of diabetics develop infections have an HbA1c $\geq$ 7% at the entrance to the study. However, after 24 months of follow where diabetics have a partner in their treatment regime more physical activity in addition to the OADs, the 80% has decreased to 24%.

Discussion

The purpose of this study also aims to improve the overall management of the diabetic patient through adherence to a therapeutic decision algorithm and improved collaboration between the examiner and diabetics themselves.

The alarming prevalence of 11, 25% found in our results confirms the data provided by the WHO with the prevalence of diabetes in Senegal 10% (14). Baseline characteristics obtained in our results showing the prevalence of 73, 33% of diabetics who had a BMI $\geq$ 30 kg / m², a blood pressure of 145 $\pm$ 15.5 / 89 $\pm$ 10 mmHg and 62.82% of patients were hypertensive. Our results confirm those found in 2012 in Senegal (14, 16).

Regarding the complications found in our work with 78 cases of which 73% have a very abnormal unbalanced diet, 62.82% live with hypertension, 75.64% had HbA1c $>$ 7%, 25% drank alcohol and 35% were smokers. Our results are in correlation with those found in 2000 by Adler AI and al. in the UKPDS (1).

In our study, we showed that by reducing the consumption of alcohol and stopping

smoking on blood sugar levels and the rate of complications is reduced. Indeed, after 24 months of follow-up the percentage of individuals with $HbA1c \geq 7\%$ increased from 75.64% to 45.52% due to efforts by diabetics to reduce alcohol and tobacco. Our results confirm those found in three hospitals in Dakar in 2012 and other studies (1, 4, 15).

Compared to the kind of treatment we see that after 24 months of follow regarding glycemic control 79% of patients treated with diet alone have $HbA1c \leq 7\%$, this figure declined to 48% among patients treated with OADs, 32% in diabetics treated with insulin and only 20% in diabetic insulin more OADs. Our results are consistent with those found by those Sobngwi *and al.* in 2012 and the DREAM team (5, 8, 12, 3).

By comparing the different parameters at the entrance and at the end of the study in diabetic subjects we note a marked improvement on glycemic control, lipid profile and blood pressure in diabetics following a better support.

Our results show that despite the duration of the disease, good control continued to propose from physicians associated with a good diet treatment balances the lipid and glucose profile of diabetics. In fact at the beginning of the study subjects have a BMI $31 \pm 5,8 \text{ kg / m}^2$; PAS: $145 \pm 15.5 \text{ mmHg}$; PAD: $89 \pm 10 \text{ mmHg}$; HDL: $50 \pm 13 \text{ mg / dl}$; LDL: $140 \pm 18 \text{ mg / dl}$; total Cholesterol: $239 \pm 69 \text{ mg / dl}$; TG: $266 \pm 371 \text{ mg / dl}$ and out of the study they have a BMI: $30.4 \pm 6.2 \text{ kg / m}^2$; PAS: $133 \pm 14.66 \text{ mmHg}$; PAD: $82 \pm 11 \text{ mmHg}$; HDL: $52 \pm 16 \text{ mg / dl}$; LDL: $138 \pm 12 \text{ mg / dl}$; total Cholesterol : $230 \pm 31 \text{ mg / dL}$ and TG: $185 \pm 128 \text{ mg / dl}$. These results are in correlation with the studies on two groups of rats (11, 12).

With regard to bacterial infections at study entry with 37.77% of diabetes sufferers, 80% had $HbA1c \geq 7\%$ against 24% at the end of the study. This good care of different infections can be explained by the importance brought by diet and physical activity in good control of this disease. Our results are confirmed by those found by Feleke *and al.* (14, 16).

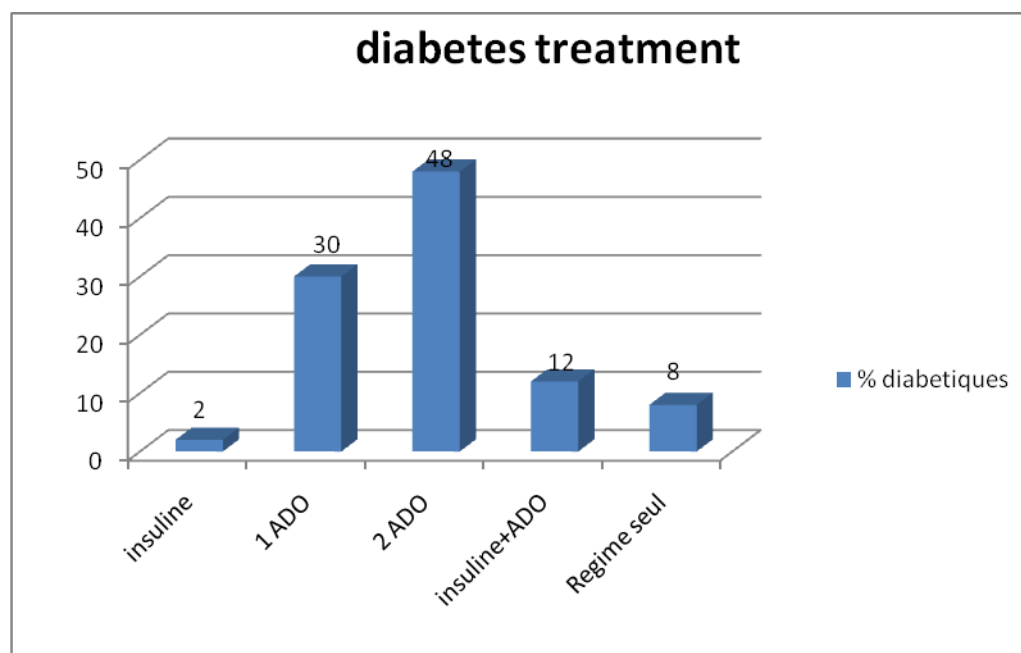
This high prevalence of diabetic patients with $HbA1c \geq 7\%$ at study entry and with a very unbalanced lipid profile shows the link between hyperglycemia and hyperlipoproteinemia with increased triglycerides, decreased HDL cholesterol, increased small dense LDL. At study entry $HbA1c$ reached $7.8 \pm 2.2\%$ (N: 4-6.2%) and lipid profile was: total cholesterol: $239 \pm 69 \text{ mg / dl}$; Triglycerides: $266 \pm 371 \text{ mg / dl}$; HDL cholesterol: $50 \pm 13 \text{ mg / dl}$ and LDL. These results are in correlation with those found in three populations at risk: women, Asian migrants, and the Finnish population (2).

Diabetes today is a real public health problem worldwide. With a frequency of 11.25% in our studies, diabetes is often associated with complications and infections because of poor glycemic control with $HbA1c \geq 7\%$ and poor management. With good cooperation between doctors and diabetics can reduce the complications of diabetes and better control the disease. Proper management of diabetes is up to a good education of the disease, compliance with lifestyle changes, the practice of the Physical activity, availability and accessibility OADs. It will very important in the future to continue the results by doing an algorithm management to decrease the complications of diabetes.

Table 1: Comparison of key clinical and laboratory data for entry into the study, after 12 months and after 24 months of follow-up. The results are expressed as mean $\pm$ standard deviation

settings	0 month N= 135	12 months N=123	24 months N=135
BMI (kg/m²)	31 $\pm$ 5.8	30,8 $\pm$ 6,5	30,4 $\pm$ 6,2
PAS (mmHg)	145 $\pm$ 15,5	139 $\pm$ 14,8	133 $\pm$ 14,66
PAD (mmHg)	89 $\pm$ 10	84,5 $\pm$ 9	82 $\pm$ 11
HbA1C (%)	7,8 $\pm$ 2,2	7,58 $\pm$ 2,1	7,2 $\pm$ 2
HDL (mg/dl)	50 $\pm$ 13	50,8 $\pm$ 14	52 $\pm$ 16
LDL (mg/dl)	140 $\pm$ 18	138 $\pm$ 14	138 $\pm$ 12
CHT (mg/dl)	239 $\pm$ 69	232 $\pm$ 54	230 $\pm$ 31
TG (mg/dl)	266 $\pm$ 371	225 $\pm$ 245	185 $\pm$ 128

Figure 1: Types of diabetes treatment



References

1. Adler, A., Stratton, I., Neil, A., *and al.*, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 412-9
2. A.J. Scheen (1), G. Bruwier (2), H. Schmitt (3). LA Prise EN Charge DU Patient Diabétique DE Type 2 : Résultats de l'étude "DREAM" en médecine générale, 2003; 58 : 3 : 139-146.
3. André Pascal Kengne., Justin-Basile Echouffo-Tcheugui., Eugene Sobngwi., Jean-Claude Mbanya : New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa–Part 1: prevalence, pathogenesis and comorbidities, 2013; 99:979–983.
4. Caroline Sirois. L'action antihyperglycémiant : les effets cardiovasculaires potentiels des antidiabétiques oraux, *Diabetes* 2014;63:2188–2195.
5. Cisse, A., Diop, P.A, Diop, SN., Lopez, S. P. « Fréquence de la micro albuminurie diabète à Dakar (Sénégal). » Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Dakar, 2002.5(6): p. 539-47.
6. Drabo, P., Kabore, J., Lengani, A. Complications of diabetes mellitus at the Hospital centre of Ouagadougou. *Bull soc Pathol Exot*, 1996; 89(3): 191-5.
7. Eugene Sobngwi., Maimouna Ndour-Mbaye., Kofi, A., Boateng., Kaushik L. Ramaiya., Eva W. Njenga, S. N. Diop., Jean-Claude Mbanya., Augustine E. Ohwovoriole. Type 2 diabetes control and complications in specialized diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: The Diabcare Africa study 2012; 36: 3 0 – 3 6.
8. Gill, G., Gebrekidan, A., Wile, D., Tesfaye, S. Diabetic complications and glycemic control in remote North Africa. *QJM* 2008;101:793–8.
9. Horde, P.: « Les complications du diabète »: [sante-...net/contents/diabète](http://sante-...net/contents/diabete). Le 14/07/2014).
10. Hossain, P., Kavar, B., Nahas, M.. - Obesity and Diabetes in the Developing World. A Growing Challenge. *N.Engl J.Med* 2007; 356: 213-15
11. Johnson, J., Simpson, S., Toth - EL, Majumdar, S. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:497-502.
12. Massi-Benedetti., 2002 M (Ed).— The cost of diabetes type II in Europe. The CODE-2 study. *Diabetologia*, 2002, 45 (Suppl 1), S1-S28).
13. P. Duboza., N. Chapuis-Lucciani., G.Boëtsch., L. Gueye. Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population 2012. *Diabetes and Metabolism*. 2012 Oct;38(4):332-6. doi: 10.1016/j.diabet.2012.02.011. Epub 2012 Apr 19.
14. Tourè, P. THESE 2003 UCAD: « Diabètes >> 12(10): p. 953-7.
15. Yameogo, N.V., Mbaye, A., Ndour, M., Kagambega, L. J., Ndiaye, M.B., Kane, M., Diagne, Sow, D., Diack, B., Diop, S.N., Diallo, A, Kane, A. Etude de la micro-albuminurie et des autres facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population des diabétiques de type 2 sénégalais = Microalbuminuria and other cardiovascular risk factors study

in patients with type 2 diabetes in Senegal. MMM-12-2011-5-6.

16. Yeweyenhareg Feleke, Yohannes Mengistu, Fikre Enquesselassie, 2007. Diabetic Infections: Clinical and Bacteriological Study at TIKUR Anbessa Specialized University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J Vol. 45, No. 2*, 2007.

ARTICLE III

Impact of a lifestyle program on vascular insulin resistance in metabolic syndrome subjects: the Resolve study

Agnes Vinet, PhD,¹ Philippe Obert, PhD,^{1,2} Frederic Dutheil, MD, PhD,^{2,3,4}, Lamine Diagne, MSc,¹ Robert Chapier, MD⁵, Bruno Lesourd, MD, PhD,^{3,4}, Daniel Courteix, PhD^{2,3}, Guillaume Walther, PhD¹

1) Avignon University, LAPEC EA4278, Avignon, France; 2) School of Exercise Science, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; 3) Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological Conditions EA3533, Clermont-Ferrand, France; 4) University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU G. Montpied, Clermont-Ferrand, France; 5) Omental – Thermalia Center, Châtelguyon, France. Clinical Trial Registration Number: n° NCT00917917

Context and Objective: Impaired insulin-dependent vasodilation might contribute to microvascular dysfunction of metabolic syndrome (MetS). The aims of this study were to assess the insulin vasoreactivity in MetS, and to evaluate the effects of a lifestyle program.

Design, Setting, Participants, and Outcome Measures: Laser Doppler measurements were used to assess cutaneous blood flux (CBF) and flowmotion in response to iontophoresis of insulin and acetylcholine (ACh) in 38 MetS and 18 controls. Anthropometric, plasma insulin, glycemia and inflammatory markers were measured. 24 MetS subjects underwent a 6-month lifestyle intervention (M6) with a 3-week residential program (D21).

Results: The absolute and relative peak insulin and ACh CBF were significantly higher in controls than in MetS. Significant inverse correlations were found between peak insulin CBF and glycemia, HbA1C, PAI-1, CRP and IL-6. With respect to flowmotion, MetS subjects showed lower values in total spectrum CBF and in all its components (except respiratory one). At D21 and M6, peak insulin CBF increased and were no longer different from control values whereas peak ACh CBF did not change. From D21, all the different components and the total CBF spectrum became similar to the control values. The changes in peak insulin CBF and in endothelial component between M6 and baseline were inversely correlated with the change in CRP and PAI-1.

Conclusions: The local vasodilatory effects to insulin and its overall flowmotion are impaired in MetS subjects in relation to inflammation. The lifestyle intervention reversed this insulin-induced vascular dysfunction in parallel to decreased inflammation level.

The rapidly growing prevalence of metabolic syndrome (MetS) is associated with elevated cardiovascular risk, and remains a major public health concern. The induction of a low-grade inflammatory state and the derived endothelial dysfunction are currently considered to be the two major mechanisms responsible for this increased cardiovascular risk (1).

Specifically, microvascular dysfunction may play a cen-

tral role by increasing not only peripheral vascular resistance (PVR) and blood pressure (BP), but also by decreasing insulin-stimulated glucose uptake in target cells (2). This metabolic insulin resistance is functionally coupled with insulin vascular resistance via shared insulin signaling pathways in the endothelium and skeletal muscle (3).

In fact, insulin promotes its own delivery and that of glucose to skeletal muscle by inducing microvascular va-

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197

Printed in U.S.A.

Copyright © 2014 by the Endocrine Society

Received June 19, 2014. Accepted October 21, 2014.

Abbreviations:

sodilation and capillary recruitment (4). Insulin can also effectively redirect blood flow. In the absence of increases in bulk flow, insulin redirects blood flow from non-nutritive to nutritive microvessels, resulting in a net increase of the overall number of perfused nutritive capillary networks and subsequent enhanced insulin and glucose availability (5, 6). This process has been shown to be endothelium-dependent through the calcium-independent phosphorylation of eNOS which is mediated by the PI3-K/Akt pathway inducing NO production and vasodilation.

In addition, insulin also has vasoconstrictor effects through the production of endothelin-1 via Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) (7, 8). Under normal homeostatic conditions, the net result of insulin vascular action usually favors vasodilation. Whether this imbalance is modified in favor of vasoconstriction with insulin resistance remains poorly documented (9, 10). Of note, in healthy individuals, transcutaneous insulin application induces microvascular vasodilation in human skin (11) whereas reduced vascular responsiveness to insulin was reported in obese or in insulin-resistant patients independently of sex and age (12).

Typically, MetS also presents a chronic inflammation situation (13). This low-grade inflammation is characterized by multiple factors including higher levels of circulating proinflammatory cytokines which are likely candidates to influence insulin signaling pathways thereby causing impaired insulin-mediated vasodilation (14).

It is well-established that lifestyle programs associated with diet and/or exercise training reduce inflammation and improve not only insulin sensitivity (15) but also vascular function (in macro and microcirculation) in MetS patients (16, 17). A previous study in animals reported that exercise training enhanced both insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in muscle (18). Another study of elderly subjects reported higher skin blood flow responses to insulin in the trained but not sedentary subjects (19). Nevertheless, to our knowledge, no previous clinical study has reported the effect of lifestyle programs on insulin vasoreactivity. We hypothesized that manipulation of inflammation and insulin sensibility (ie, via a weight-loss program) would be accompanied by parallel changes in vascular insulin action.

Thus, the aims of the present study were to assess in MetS subjects 1) the microvascular blood flow and flow-motion in response to transdermal iontophoresis of insulin in relation with their hyperglycemia and inflammatory status, 2) whether a lifestyle program improved insulin vasoreactivity, focusing on the role of metabolic insulin resistance and inflammation changes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Subjects

After providing written informed consent, 38 MetS and 18 age-matched healthy controls were included. The RESOLVE study is a clinical trial designed to investigate the effects of a lifestyle program on abdominal fat and cardiometabolic risks in MetS subjects (20). A specific sub-protocol was designed to assess the insulin effect on microvascular function. Briefly, participants were eligible if they were aged between 50 and 70 years, suffering from MetS according to the IDF definition (21), living a sedentary lifestyle, had a stable body weight with unchanged medical treatment over the previous 6 months, postmenopausal for women, were free of cardiovascular or endocrine diseases except those defining MetS, were not using medications known to alter body weight, and able to complete exercise training. The age-matched healthy controls were recruited without disease/medication and in the absence of all parameters characterizing MetS. The study protocol was conducted in accordance with the declaration of Helsinki.

Anthropometric and biological measurements

Body composition was assessed by DEXA. Waist circumference was measured at midabdomen, midpoint between subcostal and supra-iliac landmarks. Fasting blood samples were collected to assess serum concentrations of triglycerides, high- and low-density lipoprotein (LDL) (HDL, LDL) and fasting glucose, insulin and glycated hemoglobin (HbA_{1c}). Insulin resistance was estimated by the calculation of the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) index (22). In addition, the level of inflammatory markers including IL-6, high sensitivity C-reactive protein (CRP) (hsCRP), leptin, adiponectin, active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1 active) and TNF- α were measured.

Laser Doppler measurements of microvascular perfusion

Laser-Doppler flowmetry (LDF) continuously monitors perfusion by measuring microvascular red blood cell (RBC) flux using the Doppler principle. Calibration was undertaken before each examination by the use of small polystyrene spheres dissolved in water. All measurements were performed on participants who had undertaken an overnight fast. Testing occurred in a quiet room with a controlled temperature (22–24°C). All subjects had abstained from strenuous exercise for 24 hours prior to testing. Measurements were commenced after 15 minutes of acclimatization in supine position. Blood pressure (BP) was measured on the left arm by an automated system (Dinamap, GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Cu-

taneous blood flux (CBF) was measured in conventional perfusion units (PU) by means of a LDF (Periflux PF 5000, Perimed, Stockholm, Sweden), equipped with a thermostatic LDF probe (PF 481, Perimed, Stockholm, Sweden). The local skin temperature was standardized at 31°C, initial skin temperature did not significantly differ between control and MetS subjects.

Iontophoresis procedure

Iontophoresis allows noninvasive drug delivery to the skin without systemic effects and perturbation of the skin (23). After 5 minutes of baseline CBF recording, the insulin (0.2 ml Humulin R 100 IU/ml, Lilly, USA) was delivered, via a drug delivery electrode positioned 10 cm apart in the volar surface of the right forearm avoiding superficial veins, hairs and blemishes. Iontophoresis protocol consisted in 6 cathodal pulses (0.1 mA) for 20 seconds each by means of a current-controlled delivering device (Perilont, Stockholm, Sweden Perimed), with a 40 seconds interval between each pulse (24). In addition, CBF responses to iontophoresis of acetylcholine (ACh) (200 μ l of 2% solutions) was used as a positive control (endothelium-dependent vasodilation). ACh was administrated with an anodal current of 0.1 mA with 7 successive doses of 20 seconds, with an interval of 60 seconds (23). Peak CBF responses to ACh, and insulin were determined as the maximum average value over a 10 seconds period within their respective procedures. The CBF responses were expressed in conventional perfusion units (PU) and as maximum percentage change from baseline (%).

Flowmotion

The assessment of flowmotion after insulin administration, explores the spontaneous rhythmic dilation and contraction of arterioles that adjust microvascular blood flow distribution (25). Microvascular flowmotion was studied with spectral Fourier analysis of the LDF signal recorded for 6 minutes during insulin iontophoresis (Perisoft for Windows 2.5, Perimed), with a sampling frequency of 32 Hz. Based on previous studies (11, 12, 25), the frequency range 0.01–1.6 Hz was divided into five subintervals: 0.01–0.02 Hz related to endothelial activity, 0.02–0.06 Hz related to sympathetic activity, 0.06–0.2 Hz related to myogenic activity, 0.2–0.6 Hz related to respiratory activity, and 0.6–1.6 Hz related to cardiac activity. Each LDF frequency subinterval was quantified in raw oscillatory activity expressed in power spectral density (PSD) units as performed by Montero et al (26).

Lifestyle intervention program

Twenty-four subjects underwent a 6-month lifestyle intervention program with standardized diet and physical

activity. Subjects began with a three week residential phase before returning home where they were asked to follow the lifestyle program. Anthropometric, biological and microcirculation measurements were performed at baseline (D0), at the end of the 3-week residential program (D21) and 6 months after baseline (M6). Daily throughout the residential program, the subjects received both personalized balanced meals drawn up by dietitians. Proteins accounted for 15 to 20% of the total energy intake (1.2 g/kg/d), lipids 30 to 35%, and carbohydrates (most were complex), the remaining. Total daily food intake was calculated to reach a negative energy balance of 500 kcal/d, mindful of the need to account for the exercise training. Subjects' physical activity requirements included endurance (aquagym, cycling or walking) and resistance training (90 minutes, 4 to 5 days/wk). Resistance training consisted of 8 exercises with free weights and traditional muscle building equipment. Each exercise was performed for three sets of 10 repetitions. Subjects were coached individually, and heart rate was monitored by Polar™ S810. They also attended lectures dealing with MetS, nutrition, cooking and exercise to support the sustainability of their new lifestyle on returning home. To follow and maximize compliance to the lifestyle intervention, they were asked to perform a weekly self-report questionnaire regarding diet and physical activity. Subjects received weekly phone interviews with dietitians and exercise physicians to assist in managing their home-based lifestyle intervention.

Statistical Analysis

Data are presented as mean $\pm$ SEM. Statistical analyses were performed using MedCalc software (bvba, Mariakerke, Belgium). Data were tested for normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test and for homogeneity of variances with Levene's test. Each variable not following a normal distribution was log-transformed to approximate normality for statistical testing and back-transformed for presentation in tables and figures. Unpaired Student t-tests and analysis of covariance (ANCOVA), including diabetes as a covariate, were used to analyze differences in general characteristics, biological, metabolic and vascular variables between MetS participants and controls at baseline. Repeated-measures ANOVA were used to identify significant within group differences in all variables, and the Tukey's test was used for post hoc analysis when appropriated. Correlations between metabolic and vascular insulin data at baseline and changes after the program were calculated using Pearson or Spearman's regressions (depending on data distribution). The alpha value of $P < .05$ was accepted as significant.

Results

Effects of MetS

Study population and clinical characteristics

MetS (15/38 with type 2 diabetes) and control subjects were matched for age and sex distribution (Table 1). Compared with controls, MetS had a greater BMI, waist circumference, fat and lean masses, and systolic BP (Table 1). MetS subjects also had significantly higher glycemia, HOMA-IR, HbA1C, and triglycerides levels but lower HDL values than controls (Table 2). All inflammatory cytokines and leptin were greater in MetS than control individuals whereas adiponectin was lower in MetS (Table 2).

Laser-Doppler measurements of CBF

Basal CBF before insulin iontophoresis was not significantly different between MetS and control groups (9.6 ± 1.6 vs 10.7 ± 1.2 PU, respectively). Insulin iontophoresis

induced a significant increase in CBF in both groups. However, both the peak insulin CBF and the relative increase in insulin CBF were significantly higher in controls than MetS (25.7 ± 3.8 vs. 14.9 ± 1.9 PU, 160.1 ± 32.9 vs. $75.9 \pm 12.6\%$, respectively) (Figure 1) with no added effect of type 2 diabetes (data not shown). Peak ACh CBF (in PU and %) was significantly lower in MetS patients than in controls (39 ± 4 vs 86 ± 11 PU and 446 ± 65 vs $818 \pm 67\%$, respectively). Peak insulin CBF and peak ACh CBF were significantly correlated ($r = 0.38$, $P = .006$). No correlation was found between peak insulin CBF and HOMA-IR but significant inverse correlations were found between peak insulin CBF and glycemia and HbA1C ($r = -0.28$, $P = .038$ and $r = -0.32$, $P = .019$, respectively). Significant inverse correlations were found between peak CBF to insulin iontophoresis and PAI-1 ($r = -0.47$, $P = .0002$), hsCRP ($r = -0.29$, $P = .028$) and IL-6 ($r = -0.35$, $P = .008$).

Table 1. General characteristic of study population

	Control subjects <i>n</i> = 18	All MetS subjects <i>n</i> = 38	MetS subjects (<i>n</i> = 24)		
			D0	D21	M6
Demographic parameters					
Age (years)	57.6 ± 1.2	59.3 ± 0.8	59.5 ± 1.1		
Gender (males-females)	12/6	18/20	11/13		
Medications (number of treatment)					
Hypertension	0	29	19		
Oral antidiabetic	0	14	9		
Dyslipidemia	0	16	10		
Clinical parameters					
Height (cm)	170.7 ± 4.8	166.7 ± 1.6	166.1 ± 2.0		
Weight (kg)	71.4 ± 2.8	$91.8 \pm 2.2^*$	$91.0 \pm 2.9^*$	$87.5 \pm 2.7^{*†}$	$83.7 \pm 2.8^{*†‡}$
BMI (kg m^{-2})	24.3 ± 0.7	$32.9 \pm 0.6^*$	$32.8 \pm 0.7^*$	$31.6 \pm 0.7^{*†}$	$29.0 \pm 1.4^*$
Fat mass (kg)	13.6 ± 0.2	$31.0 \pm 1.2^*$	$28.9 \pm 1.3^*$	$26.2 \pm 1.3^{*†}$	$23.2 \pm 1.4^{*†‡}$
Waist circumference (cm)	83.2 ± 1.7	$103.4 \pm 1.6^*$	$103.7 \pm 1.9^*$	$98.5 \pm 1.7^{*†}$	$94.7 \pm 1.9^{*†‡}$
Lean Body Mass (kg)	53.4 ± 2.4	59.8 ± 1.8	59.8 ± 2.3	$58.9 \pm 2.2^†$	$58.3 \pm 2.6^†$
Systolic Blood Pressure (mmHg)	114.3 ± 2.5	$132.9 \pm 2.6^*$	$131.9 \pm 3.5^*$	$122.9 \pm 2.7^*$	$125.5 \pm 2.7^*$
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	72.3 ± 1.9	77.2 ± 1.7	75.7 ± 2.2	$70.7 \pm 1.9^†$	72.8 ± 1.9
Heart rate at rest (bpm)	61.2 ± 1.3	71.0 ± 1.7	70.2 ± 2.1	$65.4 \pm 2.5^†$	66.5 ± 2.3

Data are means $\pm$ SEM, * Significantly different from control,

† Significantly different from D0

‡ Significantly different from D21

Table 2. Metabolic characteristics in the control and MetS groups

	Controls <i>n</i> = 18	All MetS <i>n</i> = 38	MetS subjects (<i>n</i> = 24)		
			D0	D21	M6
Glycemia (mmol·l ⁻¹)	4.1 ± 0.1	5.7 ± 0.3*	5.6 ± 0.3*	4.7 ± 0.2*†	4.7 ± 0.2*†
Insulin (mIU·l ⁻¹)	33.9 ± 3.6	41.9 ± 2.2*	38.9 ± 2.6	32.5 ± 3.2	45.5 ± 3.6
Triglycerides (mmol·l ⁻¹)	1.1 ± 0.1	1.9 ± 0.1*	1.9 ± 0.1*	1.3 ± 0.0*†	1.8 ± 0.2*
Cholesterol (mmol·l ⁻¹)	5.4 ± 0.1	5.3 ± 0.2	5.4 ± 0.2	4.3 ± 0.2*†	5.2 ± 0.2
HDL Cholesterol (mmol·l ⁻¹)	1.5 ± 0.1	1.1 ± 0.0*	1.1 ± 0.0*	1.1 ± 0.0*	1.3 ± 0.1†
LDL Cholesterol (mmol·l ⁻¹)	3.4 ± 0.1	3.3 ± 0.1	3.4 ± 0.2	2.6 ± 0.2*†	3.1 ± 0.2‡
hsCRP (UI/liter)	1.3 ± 0.4	4.7 ± 0.7*	4.1 ± 0.8*	2.4 ± 0.5*	1.9 ± 0.3†
TNFα (pg·ml ⁻¹)	3.9 ± 0.9	11.5 ± 1.4*	10.6 ± 2.1*	8.5 ± 1.3*	5.4 ± 0.7†
PAI-1 (pg·ml ⁻¹)	8020 ± 1126	20 044 ± 1823*	19 122 ± 1942*	14 931 ± 1634†	10 422 ± 1225†‡
IL-6 (pg·ml ⁻¹)	1.5 ± 0.3	4.4 ± 0.7*	4.0 ± 1.1*	2.2 ± 0.5	2.1 ± 0.5
Leptin (ng·ml ⁻¹)	10.3 ± 2.0	28.6 ± 1.9*	27.1 ± 1.9*	16.7 ± 1.8*†	15.2 ± 1.9†
Adiponectin (μg·ml ⁻¹)	23.2 ± 2.9	16.1 ± 1.4*	16.9 ± 1.7*	17.3 ± 2.3*	15.3 ± 1.5
HOMA-IR	2.6 ± 0.3	4.5 ± 0.4*	4.2 ± 0.5*	3.0 ± 0.4†	3.7 ± 0.4*
HbA1C (%)	5.5 ± 0.1	6.4 ± 0.1*	6.3 ± 0.1*	6.0 ± 0.1*†	5.8 ± 0.1*†‡
HbA1C (mmol/mol)	36.1 ± 1.0	46.2 ± 1.5*	45.2 ± 1.7	42.6 ± 1.5*†	39.8 ± 1.1*†‡

Data (means ± SEM) are log or square-root transformed to satisfy Gaussian distribution.

hsCRP: High sensitivity C-reactive protein, TNF-α: Tumour necrosis factor α, PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1, IL-6: Interleukin-6, HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance, HbA_{1c}: Glycated haemoglobin

* Significantly different from control

† Significantly different from D0

‡ Significantly different from D21.

Insulin Flowmotion

With respect to raw PSD data (Figure 2), MetS patients showed lower values in total spectrum CBF and in all its components, with the only exception of the respiratory marker ($P < .05$). PAI-1 active negatively correlated with total spectrum CBF ($r = -0.36$, $P = .009$) and with all the components, again except with the respiratory marker. IL-6 also negatively correlated with the total spectrum CBF ($r = -0.44$, $P = .001$) and its endothelial, myogenic and sympathetic components.

Lifestyle intervention program

At baseline, the MetS intervention subgroup (10/24 with type 2 diabetes) did not differ from the entire MetS group regarding anthropometric, metabolic and vascular characteristics. Moreover, all the correlations between CBF or PSD data and metabolic and inflammatory markers found with the entire MetS group were maintained with the MetS intervention group.

Study population and clinical characteristics

Weight, BMI, fat mass and waist circumference decreased at D21 and between D21 and M6 (except for BMI), but at each time, values remained higher than those of healthy controls (Table 1) Diastolic BP and heart rate significantly decreased at D21 with no further change at M6. Systolic BP decreased, but remained higher than control values (Table 1). Lipid and glycemia values (except HDL) significantly decreased with the greatest time-re-

lated changes at D21, with even HOMA-IR being no longer different from controls at D21 (Table 2). Adiponectin did not change throughout the lifestyle intervention. Leptin and all inflammatory cytokines, except IL-6, decreased with the program at M6 and became nonsignificantly different from control values at M6 (Table 2).

Laser-Doppler measurements of CBF

Absolute insulin peak CBF gradually increased throughout the intervention, differences being statistically significant from baseline at M6 only (15.2 ± 2.6 at D0 vs. 21.0 ± 3.0 at D21, ns, vs. 26.8 ± 4.2 PU at M6, $P < .05$). The relative increase in insulin CBF was significantly improved at D21 and M6 (65.2 ± 12.0 at D0 vs. 101.8 ± 18.8 at D21 vs. $156.9 \pm 25.5\%$ at M6, $P < .05$) (Figure 1). At D21 and M6, both absolute and relative peak insulin CBF were no longer different from control values. Neither ACh CBF in PU nor in % changed throughout the intervention. The change in peak insulin CBF (in PU) between M6 and baseline was negatively correlated with the change of hsCRP ($r = -0.47$, $P = .020$) and a trend for a change with PAI-1 active ($r = -0.36$, $P = .084$).

Insulin flowmotion

The total spectrum CBF and its endothelial, sympathetic and cardiac components were significantly higher at D21 and M6 than at D0. The myogenic component increased but not significantly ($P = .06$). However, all the different components and the total CBF spectrum became

similar to control values at D21 and M6. Significant inverse correlations were detected between changes from baseline to M6 in endothelial component and hsCRP and PAI-1 active ($r=-0.48$, $P = .02$ and $r=-0.55$, $P = .009$, respectively). The change of PAI-1 active was negatively correlated with the change in myogenic component between M6 and baseline ($r=-0.482$, $P = .023$).

Discussion

The present study resulted in two major and new findings: 1) the MetS subjects had impaired endothelial-dependent vasodilation with impaired peak CBF to ACh iontophoresis but also impaired insulin-induced microvascular vasoreactivity that was linked with inflammation, and 2) a lifestyle intervention that included diet and exercise training not only modified the insulin-resistance and inflammatory states but also totally reversed the insulin-induced

microvascular dysfunction without affecting ACh peak perfusion.

The MetS subjects presented low peak ACh and insulin CBF suggesting an impairment of their NO-related endothelial function. Insulin had a vasodilatory effect on skin vessels of our healthy control subjects, which was in accordance with previous results (11, 12, 24, 26), but the MetS patients had a blunted insulin-induced vasodilation. Under normal physiological conditions, insulin stimulates eNOS phosphorylation, inducing NO production (27), leading subsequently to smooth muscle cell relaxation, first at a capillary level and then at an arteriolar level.

In contrast, in conditions of insulin resistance, the NO pathway may be altered to enhance endothelin-1 (ET-1) synthesis, leading to vasoconstriction and reduced blood perfusion. In this context, Mather et al (28) proposed the concept of vascular resistance to insulin. Our MetS subjects presented this vascular resistance to insulin reinforcing

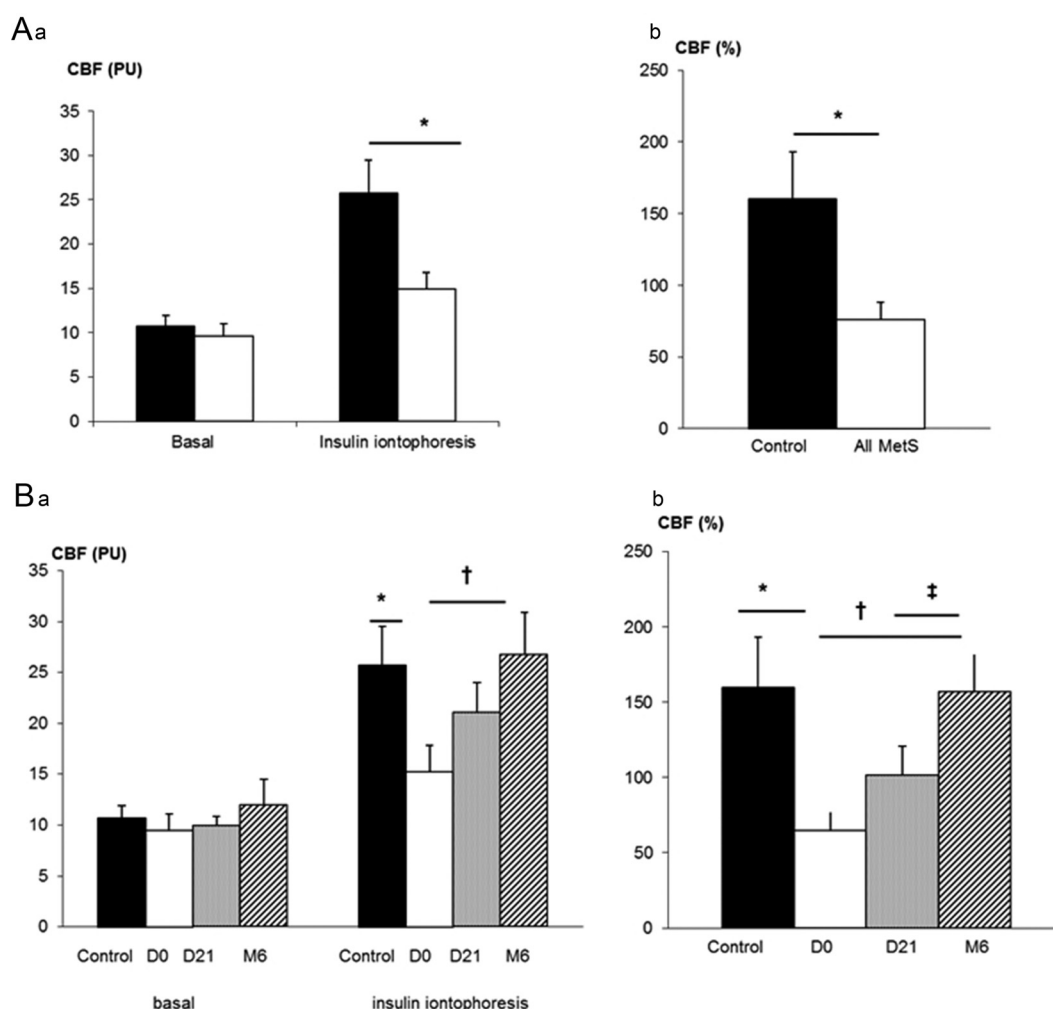


Figure 1. Cutaneous Blood Flow (CBF) in absolute (a) and normalized (b) values in response to insulin iontophoresis in controls (black columns) and all MetS subjects (A) and in MetS subjects (B) at baseline D0 (white columns) after the 3-week residential program D21 (dotted columns) and after 6 months at-home follow-up M6 (hatched columns). * Significant difference between control subjects † Significant difference between D0 ‡ Significant difference between D21

ing previous results in chronic metabolic diseases (12, 24, 26). This impaired response may be explained by the reduced capacity of insulin to stimulate vasodilation through NO (27), by an increase in oxidative stress (29) and/or by a greater ability to cause vasoconstriction through ET-1 (30). Moreover, the significant correlation between peak insulin CBF and hsCRP, IL-6 and PAI-1 suggested a role of inflammatory on vascular insulin resistance in MetS subjects. hsCRP can inhibit insulin-evoked NO production in endothelial cells through specific inactivation of the PI3K/Akt/endothelial NO synthase pathway and simultaneously increases ET-1 (31). Impaired fibrinolysis marked by elevated plasma levels of PAI-1 active has been shown to contribute to the endothelial dysfunction and also to insulin resistance (32).

In addition, insulin influenced rhythmic fluctuations of the skin microvasculature with a resultant increase in the capillary exchange surface. Assessing raw flowmotion data in parallel of perfusion data may thus help to interpret insulin action and to have more conclusive results (33). In the present study, we reported a reduction in overall vasomotion in our MetS subjects, attributable to a decreased contribution of all frequency waves except the respiratory component. The reduction in the endothelial component may be explained by indirect vasodilatory effects through the interaction of insulin with endothelial receptors. In contrast, de Jongh et al (34) reported higher intramuscular (IM) vasomotion in healthy subjects during hyperinsulinemia via increased endothelial and neurogenic activity. Although Rossi et al (11) demonstrated an increase only in the power density of the myogenic component during iontophoresis of insulin from baseline in healthy subjects, we reported depressed insulin-induced myogenic flowmotion in MetS patients. This insulin-related myogenic dysfunction may contribute to systemic hyperglycemia and insulin resistance as suggested by the significant inverse correlations between peak insulin CBF and glycemia as well as HbA1C. Finally, the lower insulin-mediated sympathetic activity in MetS patients may be related to blunted sympathetic responsiveness to insulin (35). Further studies will be needed to assess the clinical significance of these results.

The other, yet never demonstrated, major results of the present study were the improvement in insulin vasoreactivity consecutive to a lifestyle program in MetS subjects and the lack of any changes in ACh responses. Indeed, the diet and exercise program totally reversed peak insulin CBF and values were similar to healthy subjects whereas peak ACh CBF did not change throughout the intervention. ACh directly binds with muscarinic receptors leading to calcium-dependent NO production from endothelial cells whereas insulin induces NO production through the

calcium-independent phosphorylation of eNOS mediated by the PI3-K/Akt. Thus our results suggest that the lifestyle program including exercise training did not induce any detectable change of calcium-dependent NO production but improved insulin mediated vasodilation pathway. As shear-stress induced vasodilation is obtained by activation of extracellular mechanoreceptors, which stimulate the transmission of the signal to endothelial nitric oxide synthase (eNOS) through activation of Akt and heat shock proteins (36), the chronic shear stress triggered by exercise may have resulted in insulin vasodilation increase. This adaptive phenomenon may contribute to a synergistic effect with the PI3K/eNOS pathway. Involvement of KCa^{2+} channels-induced hyperpolarization (37) and/or an increased IRS-1 expression (38) following our program including exercise training may be potential explanations. Interestingly, these favorable insulin effects of our intervention were effective as early as 3 weeks reinforcing the therapeutic effects of exercise training and diet in MetS. As expected, the lifestyle program was effective in decreasing both inflammation and insulin resistance markers in our subjects.

Furthermore, from D21, total spectrum CBF and all its different components were also reversed to healthy controls. These results suggest that insulin-increased CBF occurred by increasing endothelial, neurogenic and sympathetic activity resulting in enhanced total spectrum CBF. This increased insulin vasoreactivity was associated with decreased inflammation state after the lifestyle program. The decreased hsCRP was inversely correlated with the increased peak CBF from baseline to M6, suggesting a rebalance of insulin action in favor of PI-3 kinase pathway, leading to higher NO bioavailability. Moreover, we observed an inverse relationship between reduction in PAI-1 active and increased endothelial and myogenic components in MetS subjects at M6. Further studies are however required to investigate the potential mechanistic associations between insulin vascular action and markers of systemic inflammation.

There are some limitations to the present study. First, the small sample size provided a proof of concept which needs to be confirmed by larger studies. Second, MetS subjects underwent a lifestyle program consisting in diet and exercise. Thus, it remains unclear which interventional factor caused the observed results as diet and exercise may both have a positive separate or synergic effect on the vascular and metabolic insulin actions. Third, we studied cutaneous and not muscle microvascular blood flow and flowmotion. Indeed, comparison between studies are difficult due to differences in vascular beds investigated (skin vs muscle), insulin concentration, infusion type (locally vs systemic) or differences in species (human vs animal).

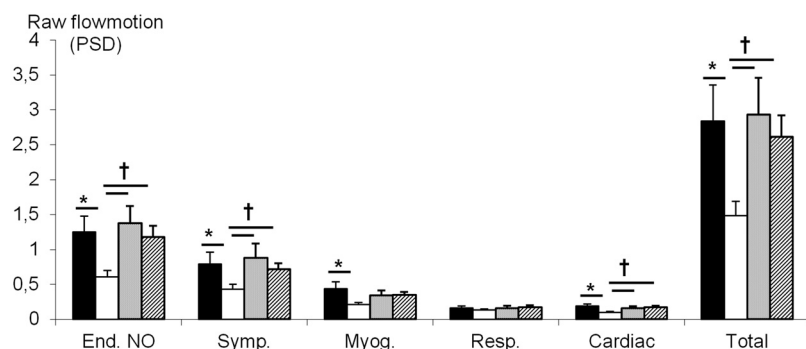


Figure 2. Raw flowmotion in response to insulin iontophoresis in controls (black columns) and MetS subjects at baseline D0 (white columns) after the 3-week residential program D21 (dotted columns) and after 6 months at-home follow-up M6 (hatched columns). * Significant difference between control subjects † Significant difference between D0

imals). Thus, even if there is evidence that cutaneous microcirculation mirrors the microvasculature state in other vascular beds (39) and that insulin-augmented blood perfusion in skin and insulin-mediated microvascular recruitment in muscle are related (40), the functional role of insulin in skin needs further studies. The short duration of flowmotion analysis could be a limitation to detect changes in the lower frequency domains. Finally, we did not measure a saline or insulin diluent response to adjust for potential nonspecific effects of cathodal iontophoresis. However, we and others previously demonstrated that cathodal iontophoresis of insulin induced a significantly higher CBF response than control substance in healthy, elderly, diabetic subjects and obese adults and adolescents (11, 12, 24, 26, 27).

In summary, we demonstrated that MetS subjects had microvascular endothelial-dysfunction due to impairment of both NO calcium-dependent and calcium-independent pathways. The local and direct vasodilatory effects to insulin on the skin were impaired in MetS subjects, that may be due, at least in part, to inflammation. Also, we reported a reduction in overall flowmotion in MetS subjects in a way that is indicative of altered endothelial, myogenic and sympathetic activity. A lifestyle intervention not only induced a decreased HOMA-IR and level of inflammation but also completely reversed the insulin-induced vascular dysfunction which was not the case for ACh peak perfusion. The changes in insulin vasoreactivity were partly related to the changes in inflammatory markers. Thus lifestyle program has to be encouraged in metabolic disease as positive effects not only occur on systemic insulin control but also on specific insulin-related vascular health.

Acknowledgments

The help from Anne Camus in the management of participants was greatly appreciated. We are grateful to Geraldine Naughton for English language reviewing.

Address all correspondence and requests for reprints to: Agnes Vinet PhD, Avignon University; Faculty of Science, LAPECEA4278, 33 rue Louis Pasteur, F-84 000 Avignon - France, +334 90 16 29 30, + 334 90 16 29 01 (fax), France. E-mail: agnes.vinet@univ-avignon.fr.

This work was supported by RE-SOLVE trial and has been funded by a grant from "Fondation Coeur et Artères", France.

Disclosure Summary: the authors have nothing to disclose

References

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875–880.
2. Clark MG. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(4):E732–750.
3. Serné EH, IJzerman RG, Gans ROB, Nijveldt R, De Vries G, Evertz R, Donker AJ, Stehouwer CD. Direct evidence for insulin-induced capillary recruitment in skin of healthy subjects during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2002;51(5):1515–1522.
4. Barrett EJ, Liu Z. The endothelial cell: an « early responder » in the development of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):21–27.
5. Rattigan S, Barrett EJ, Clark MG. Insulin-mediated capillary recruitment in skeletal muscle: is this a mediator of insulin action on glucose metabolism? *Curr Diab Rep*. 2003;3(3):195–200.
6. De Boer MP, Meijer RI, Newman J, Stehouwer CDA, Eringa EC, Smulders YM, Serné EH. Insulin-induced changes in microvascular vasomotion and capillary recruitment are associated in humans. *Microcirculation*. 2014;21(5):380–387.
7. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Trovati M. Contribution of insulin resistance to vascular dysfunction. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115(4):199–217.
8. Karaca U, Schram MT, Houben AJHM, Muris DMJ, Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):382–387.
9. Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Acute vasoconstriction-induced insulin resistance in rat muscle in vivo. *Diabetes*. 1999;48(3):564–569.
10. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, Jonk AM, Houben AJ, Stehouwer CD, Smulders YM, Eringa EC, Serné EH. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation*. 2012;19(1):5–18.
11. Rossi M, Maurizio S, Carpi A. Skin blood flowmotion response to insulin iontophoresis in normal subjects. *Microvasc Res*. 2005;70(1–2):17–22.
12. De Jongh RT, Serné EH, IJzerman RG, Jørstad HT, Stehouwer CDA. Impaired local microvascular vasodilatory effects of insulin and reduced skin microvascular vasomotion in obese women. *Microvasc Res*. 2008;75(2):256–262.
13. Wiernsperger N, Rapin JR. Microvascular diseases: is a new era coming? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10(2):167–183.
14. Tesauro M, Schinzari F, Rovella V, Melina D, Mores N, Barini A, Mettimano M, Lauro D, Iantorno M, Quon MJ, Cardillo C. Tumor necrosis factor- α antagonism improves vasodilation during hyperinsulinemia in metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1439–1441.

15. Borel A-L, Nazare J-A, Smith J, Alm  ras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier P, Despr  s JP. Improvement in insulin sensitivity following a 1-year lifestyle intervention program in viscerally obese men: contribution of abdominal adiposity. *Metabolism*. 2012;61(2):262–272.
16. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):551–555.
17. Tj  nna AE, Lee SJ, Rognmo  , St  len TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Sl  rdahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisl  ff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346–354.
18. Rattigan S, Wallis MG, Youd JM, Clark MG. Exercise training improves insulin-mediated capillary recruitment in association with glucose uptake in rat hindlimb. *Diabetes*. 2001;50(12):2659–2665.
19. Rossi M, Santoro G, Ricco R, Pentimone F, Carpi A. Effect of chronic aerobic exercise on cutaneous microcirculatory flow response to insulin iontophoresis and to ischemia in elderly males. *Int J Sports Med*. 2005;26(7):558–562.
20. Dutheil F, Lac G, Lesourd B, Chapier R, Walther G, Vinet A, Sapin V, Verney J, Ouchchane L, Duclos M, Obert P, Courteix D. Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: the RESOLVE* randomized trial. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3634–3642.
21. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419.
23. Morris SJ, Shore AC. Skin blood flow responses to the iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside in man: possible mechanisms. *J Physiol*. 1996;496:531–542.
24. Rossi M, Cupisti A, Ricco R, Santoro G, Pentimone F, Carpi A. Skin vasoreactivity to insulin iontophoresis is reduced in elderly subjects and is absent in treated non-insulin-dependent diabetes patients. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(10):560–565.
25. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;46(10):1230–1239.
26. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Santamaria C, Roche E, Mercier C, Vinet A. Decreased microvascular myogenic response to insulin in severely obese adolescents. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;.
27. Iredahl F, Tesselaar E, Sarker S, Farnebo S, S  jberg F. The microvascular response to transdermal iontophoresis of insulin is mediated by nitric oxide. *Microcirculation*. 2013;20(8):717–23.
28. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res*. 2001;38(5):415–22.
29. Schinzari F, Tesaro M, Rovella V, Galli A, Mores N, Porzio O, Lauro D, Cardillo C. Generalized impairment of vasodilator reactivity during hyperinsulinemia in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(6):E947–952.
30. Setola E, Losa M, Lanzi R, Lucotti P, Monti LD, Castrignan   T, Galluccio E, Giovannelli M, Piatti P. Increased insulin-stimulated endothelin-1 release is a distinct vascular phenotype distinguishing Cushing’s disease from metabolic syndrome. *Clin Endocrinol*. 2007;66(4):586–592.
31. Xu J-W, Morita I, Ikeda K, Miki T, Yamori Y. C-reactive protein suppresses insulin signaling in endothelial cells: role of spleen tyrosine kinase. *Mol Endocrinol*. 2007;21(2):564–573.
32. Alessi M-C, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(3):240–245.
33. Montero D, Walther G, Vinet A. The association between dynamical and averaging characterization of LDF skin blood flow: an integrated approach. *Microvasc Res*. 2013;89:159–160.
34. De Jongh RT, Clark ADH, IJzerman RG, Sern   EH, de Vries G, Stehouwer CDA. Physiological hyperinsulinaemia increases intramuscular microvascular reactive hyperaemia and vasomotion in healthy volunteers. *Diabetologia*. 2004;47(6):978–986.
35. Straznicky NE, Grima MT, Sari CI, Eikelis N, Lambert EA, Nestel PJ, Dixon JB, Chopra R, Tilbrook AJ, Schlaich MP, Lambert GW. Neuroadrenergic dysfunction along the diabetes continuum: a comparative study in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes*. 2012;61(10):2506–2516.
36. Loufrani L, R  tailleau K, Bocquet A, Dumont O, Danker K, Louis H, Lacolley P, Henrion D. Key role of alpha(1)beta(1)-integrin in the activation of PI3-kinase-Akt by flow (shear stress) in resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):1906–1913.
37. Ghafouri S, Hajizadeh S, Mani AR. 2011 Enhancement of insulin-induced cutaneous vasorelaxation by exercise in rats: A role for nitric oxide and K(Ca2+) channels. *Eur J Pharmacol*. 2011;652(1–3):89–95.
38. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, Resende ES, Ropelle ER, Carvalheira JB, Espindola FS, Jorge PT, Geloneze B. 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*. 2011;60(9):1244–52.
39. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol Bethesda Md*. 2008;105(1):370–372.
40. Meijer RI, De Boer MP, Groen MR, Eringa EC, Rattigan S, Barrett EJ, Smulders YM, Serne EH. Insulin-induced microvascular recruitment in skin and muscle are related and both are associated with whole-body glucose uptake. *Microcirculation*. 2012;19(6):494–500.

ANNEXE III : PHOTOS



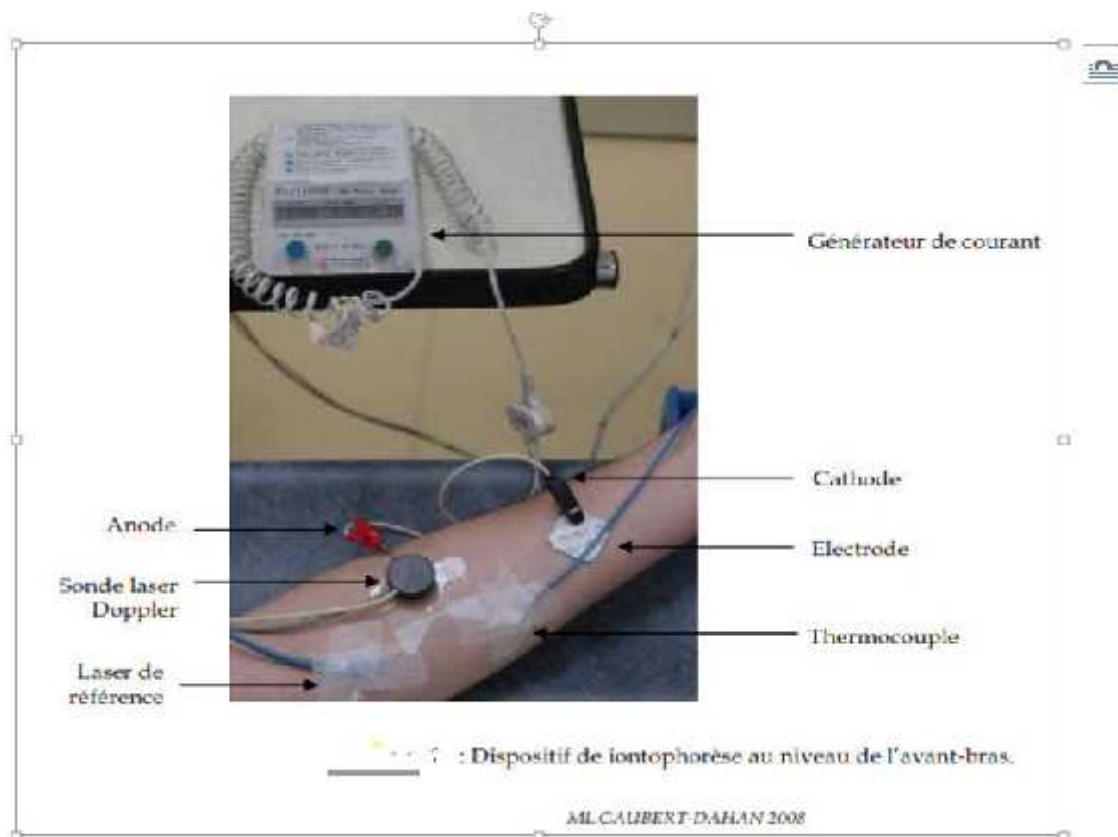
Exemples de quelques milieux d'ensemencement



L'étuve à 37°C

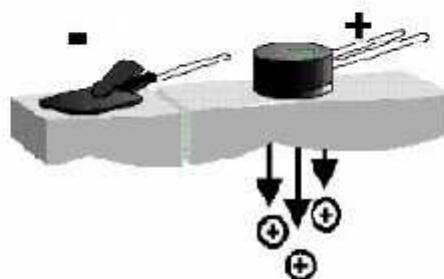


les deux méthodes d'ensemencement



Le système iontophorétique (481-1, Perimed, Suède) est constitué de quatre parties :

- une électrode active délivrant le principe actif,
- une électrode passive assurant la continuité du circuit électrique,
- un générateur de courant,
- un système de régulation électrique permettant de contrôler l'intensité du courant. Ce dernier peut être compris dans le générateur de courant.



- Couplage iontophorèse-laser Doppler au niveau anodal

Le composé ionique chargé positivement est diffusé à travers la peau au niveau de l'anode (-) selon le principe de l'électrorépulsion des charges. Pour fermer le circuit électrique, la cathode (+) est fixée sur un patch de référence placé à distance.

La sonde laser Doppler est placée sur l'anode.

Nom et Prénom du candidat : DIAGNE Lamine

Titre de la thèse : Evaluation des facteurs de risques et complications du diabète au Centre Hospitalier Abass NDAO de Dakar (Sénégal) et au Laboratoire Pharm-Ecologie Cardiovasculaire d'Avignon(France)

Date et lieu de soutenance : 18 novembre 2015, FST, UCAD

Résumé

Le diabète constitue un problème majeur de santé publique, il est la quatrième ou cinquième cause de décès dans la plupart des pays à revenu élevé selon l'OMS avec une prévalence de 2 à 3% dans le monde. L'objectif de cette étude était de contribuer à une meilleure prise en charge du diabète, donc à la réduction de son incidence et de ses complications notamment les infections bactériennes. D'abord nous avons pu évaluer la prévalence du diabète au Centre Marc Sankalé qui est de 11,25% qui confirme celle minimale de 10% estimée par le gouvernement du Sénégal et de montrer que la maladie est plus présente dans la tranche d'âge des 50 ans et plus qui concentre 53,33% des diabétiques dont 87% sont de type 2 et 13% de type 1. Les complications ont été notées chez 57,78% des diabétiques et parmi ces complications on note : AVC, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, avortement, infections dentaires, pieds diabétiques, rétinopathie et faiblesse sexuelle. Par rapport aux infections 37,77% des diabétiques développent des infections et les germes rencontrés sont : *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Escherichia Coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia sp*, *Staphylococcus*, *Proteus miralis*. Des facteurs de risques associés aux différentes complications et infections ont été notés : l'activité physique modérée (sédentarité) chez 57,70% des diabétiques, régime anormal chez 73%, HbA1c > 7% chez 75,64%, HTA chez 62,82% et 73,33% ont un IMC ≥ 30 kg/m² et PA : 145 $\pm$ 15.5/ 89 $\pm$ 10 mm Hg. Ensuite les résultats obtenus en France sur les patients syndromes métaboliques ont montré que l'insulinorésistance vasculaire est en partie liée à un dysfonctionnement des muscles vasculaires lisses et que la prise en charge hygiéno-diététique (l'exercice physique associée à une diète) était efficace pour diminuer l'inflammation et les marqueurs de résistance à l'insuline. L'originalité de notre travail démontre, pour la première fois, une diminution de la composante myogénique témoin d'un dysfonctionnement des muscles lisses vasculaires. De nombreux axes de recherche peuvent être entrepris pour décrire un algorithme sur la prise en charge des diabétiques.

Mots clés : Diabète, Complications, Facteurs de risques, Syndrome métabolique, Prise en charge, Infections.

SUMMARY

Diabetes is a major public health problem, it is the fourth or fifth leading cause of death in most high-income countries according to WHO with a prevalence of 2 to 3% in the world. The objective of this study was to contribute to a better management of diabetes, thus reducing its impact and its complications including bacterial infections. On the outskirts we were able to assess the prevalence of diabetes in Marc Sankalé Centre which is 11.25% which confirms that minimum 10% estimated by the government of Senegal and show that the disease is more prevalent in the age group 50 years and over who concentrates 53.33% of diabetics which 87% are type 2 and 13% are type 1. Complications were observed in 57.78% of diabetic and among these we note: stroke, myocardial infarction, renal failure, abortion, dental infections, diabetic foot, retinopathy and sexual weakness. Compared to infections 37.77% of diabetics develop infections and germs are met: *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia sp*, *Staphylococcus*, *Proteus miralis*. Risk factors associated with different complications and infections were noted: moderate physical activity (physical inactivity) in 57.70% of diabetics, diet abnormal in 73%, HbA1c > 7% from 75.64%, hypertension in 62, 82% and 73.33% have a BMI ≥ 30 kg / m² PA: 145 $\pm$ 15.5 / 89 $\pm$ 10 mm Hg. Then the results obtained in France on metabolic syndrome patients have shown that vascular insulin resistance is partly related to a dysfunction of vascular smooth muscle and that taking lifestyle and dietary management (physical exercise combined with a diet) was effective to decrease inflammation and insulin resistance markers. The originality of our work shows for the first time, a decrease in the control myogenic component of a malfunction of vascular smooth muscle many lines of research can be undertaken to describe an algorithm on the management of diabetes.

Keywords: Diabetes, Complications, Risk Factors, Metabolic Syndrome, Management, Infections.