



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bakr Belkaid- Tlemcen

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre Et l'Univers

Département De Biologie
Laboratoire De Recherche
Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat Sciences

Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

Présentée par: M^{me} RABEHI Hasnia ép. HANDOUZI

Détermination des effets du traitement sur les altérations métaboliques et la réponse oxydative au cours du diabète de type 2 chez les hommes de la région de Tlemcen

Date de soutenance 27 /06/2022

Jury:

Président : M^{me} MERZOUK Hafida

Professeur, Université de Tlemcen

Directeur de thèse : M^{me} Guermouche Baya

Professeur, Université de Tlemcen

Examinatrices : M^{me} Boukort Farida

Professeur, Université d'Oran

M^{me} Mekki Khédidja

Professeur, Université d'Oran

M^{me} Dali-Sahi Majda

Professeur, Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2021/2022

DEDICACES

A la mémoire de mes très chers parents

A mon cher mari,

A mes chers frères et sœurs, neveux et nièces,

A mes chers beaux frères et belles sœurs,

A toute l'équipe du laboratoire PPABIONUT

A l'équipe du laboratoire de la maison des diabétiques Sidi Shaker,

A tous ceux qui me sont chers,

Je dédie ce modeste travail

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant pour la force et la volonté qu'il m'a donné pour mener à bien ce modeste travail

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT), Faculté SNV-STU, Université de Tlemcen.

Un profond remerciement va à Mme MERZOUK Hafida, Professeur au département de Biologie, Faculté SNV-STU, Université de Tlemcen, et directrice du laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT). Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour son accueil au sein du laboratoire, son soutien et pour sa rigueur scientifique et pour avoir accepté de présider ce jury.

J'adresse mes sincères remerciements à Mme Guermouche Baya, Maitre de conférence à la faculté des sciences de la nature et de la vie, sciences de la terre et de l'univers, Université de Tlemcen d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir accordé son confiance pendant toutes ces années et d'avoir fait preuve de patience et de gentillesse à mon égard, et son encouragement pour finir ce travail. Je la remercie d'être disponible et encourageante à tout moment. Je désire qu'elle trouve dans ces mots toute ma reconnaissance et gratitude.

Je remercie vivement, les membres du jury, pour l'honneur qu'ils me font pour avoir accepté d'évaluer le travail de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent particulièrement à Mme Boukort Farida, Professeur à l'université d'Oran, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'examiner ce travail.

Je tiens à remercier infiniment aussi Mme Mekki Khédidja, Professeur à l'université d'Oran d'avoir accepté de consacrer du temps, d'examiner et juger ce travail.

J'adresse aussi mes plus vifs remerciements également à Mme Dali-Sahi Majda, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail en acceptant d'en être l'un des examinateurs de cette thèse.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur MERZOUK Sid Ahmed, du département de Technologie, Université de Tlemcen, pour son implication, ses critiques constructives dans le domaine des statistiques, qui ont tous contribué à la réalisation de ce modeste travail.

Un grand remerciement à Docteur Bettoui Reda, chercheur à l'université de Tlemcen, pour son soutien et son aide précieuse.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur Chaouche Med Tarik, Chef Département adjoint responsable de Post Graduation, Département de Biologie, Université de Tlemcen, pour ses encouragements et son aide précieuse.

Je tiens à remercier l'ensemble du personnel médical pour leur contribution à la collecte des données et des échantillons plus particulièrement l'équipe du laboratoire de Sidi Shaker, Mme Merad Meriem, Docteur à l'EPSP de Sidi Shaker de la wilaya de Tlemcen et M^{me}Bouazza Fatima Zohra.

Je désire remercier très sincèrement toute ma famille Rabehi et Handouzi, ma très chère sœur faiza et mon cher mari pour leur soutien quotidien et leur présence à mes coté, mes amies : Fatna, Fatima Zohra, Leila, Karima, Rania et ma belle sœur Wahida pour leurs encouragements et leurs compréhensions.

Enfin, J'exprime toute ma gratitude envers les personnes dont les noms n'apparaîtraient pas dans cette page et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre. Merci à tous et pour tout.

Valorisation des travaux de recherche

Le travail exposé dans cette thèse de doctorat a fait l'objet d'une publication internationale et a été présenté par une communication lors d'un congrès scientifiques international.

PUBLICATION INTERNATIONALE:

RABEHI H, GUERMOUCHE B, MERZOUK H, DALI-SALHI M, MERZOUK SA, (2021)
Anti-diabetic and oxidative stress markers in men with type 2 diabetes mellitus.
International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. Vol. **13, Issue 1;**
January 2022.

COMMUNICATION INTERNATIONALE :

GUERMOUCHE B, LOUKIDI B, **RABEHI H**, BADI Z. Antidiabétiques et les paramètres du stress oxydatif chez des hommes atteints de diabète type 2. Congrès de la société Francophone du Diabète Mars, 2021.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE :	
I. Généralités sur le diabète	5
I.1. Définition du diabète	5
I.2. classification du diabète	5
I.3. Epidémiologie du diabète	6
I.4. Les facteurs de risque du diabète type 2	6
I.5. Physiopathologie du diabète type2	7
I.6. Complications associées au diabète type 2	9
II. Anomalies liés à l'hyperglycémie au cours du DT2	10
II.1. Anomalies lipidiques	10
II.2. Glycation non enzymatique des protéines.....	12
II.3. Stress oxydatif, systèmes antioxydants et et diabète	14
3.1. Définition du stress oxydatif	14
3.2. Radicaux libres.....	15
3.3. Défenses antioxydantes	17
3.3.1. Antioxydants enzymatiques.....	17
3.3.2. Antioxydants non enzymatiques.....	18
II.4. Stress oxydatif au cours du diabète.....	21
4.1. Métabolisme du glucose et la génèse des radicaux libres	21
4.1.1. Auto-oxydation du glucose.....	21
4.1.2. Augmentation de la voie de polyols	21
4.1.3. La formation des produits avancés de la glycation AGE	23
4.1.4. Voie de la protéine kinase (PKC).....	23
4.2. Marqueurs de stress oxydatif au cours du DT2.....	25
4.2.1. Peroxydation lipidique	25
4.2.2. Oxydation des protéines	25
4.2.3. Défenses antioxydantes au cours du DT2	26
III. Prise en charge du diabète type 2	27
1. Règles hygiéno-diétitiques	27
2. Traitements médicamenteux.....	30
2.1. Antidiabétiques oraux.....	30

2.2. Insulinothérapie.....	32
----------------------------	----

PATIENS ET METHODES :

1. Population étudiée	34
2. Evaluation du profil nutritionnel	35
2.1. Evaluation du statut socio-économique.....	35
2.2. Evaluation de la ration alimentaire.....	35
2.3. Estimation de la dépense énergétique.....	36
2.4. Education hygiéno-diétitique.....	36
3. Prélèvements sanguins.....	37
4. Analyses biochimiques	38
4.1. Dosage du glucose	38
4.2. Dosage de l'urée	38
4.3. Dosage de la créatinine.....	38
4.4. Séparation des lipoprotéines.....	38
4.5. Dosage du cholestérol total	39
4.6. Dosage des triglycérides.....	39
5. Marqueurs du statut oxydant	39
5.1. Dosage de l'anion superoxyde.....	39
5.2. Dosage du monoxyde d'azote (NO)	39
5.3. Détermination du Malondialdéhyde (MDA)	40
5.4. Détermination des protéines carbonylées (PC)	40
6. Marqueurs du statut antioxydant	41
6.1. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)	41
6.2. Dosage de la vitamine C.....	42
6.3. Dosage du glutathion réduit (GSH).....	42
6.4. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase.....	42
7. Analyse statistique.....	42

RESULTATS :

1. Caractéristiques de la population étudiée	44
2. Evaluation du statut socio-économique.....	44
3. Estimation de la consommation alimentaire et la dépense énegétique.....	44
3.1. Apport calorique total et consommation journalière en nutriments	46

3.2. Evaluation de la dépense énergétique.....	50
4. Paramètres biochimiques chez la population étudiée	51
4.1. Teneurs plasmatiques en glucose	51
4.2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine	52
4.3. Teneurs sériques en cholestérol total, C-HDL, C-LDL et C-VLDL	52
4.4. Evaluation du rapport d'athérogénéicité LDL- C / HDL- C.....	53
4.5. Teneurs sériques en triglycérides, TG-HDL, TG-LDL et TG-VLDL.....	58
5. Biomarqueurs du stress oxydatif	61
5.1. Statut oxydant	61
5.1.1. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en anion superoxyde	61
5.1.2. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote	61
5.1.3. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en Malondialdehyde.....	64
5.1.4. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées	64
5.2. Statut antioxydant	67
5.2.1. Pouvoir antioxydant total (ORAC).....	67
5.2.2. Teneurs en vitamine C plasmatique	67
5.2.3. Teneurs en glutathion réduit érythrocytaire.....	67
5.2.4. Activité érythrocytaire de l'enzyme antioxydante, la Catalase	69
DISCUSSION	71
CONCLUSION	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90
ANNEXES	119

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Systèmes naturels de défense antioxydante	20
Tableau 2 : Les différents types d'insuline	33
Tableau 3 : Caractéristiques de la population diabétique type 2 étudiée	34
Tableau 4 : Caractéristiques de la population diabétique type 2 hypertendue étudiée	35
Tableau 5 : Niveau socio-économique de la population étudiée.....	45
Tableau 6 : Apport énergétique et consommation journalière des nutriments.....	46
Tableau 7 : Consommation journalière en cholestérol et en fibres chez population étudiée.	48
Tableau 8 : Consommation journalière en sels minéraux et vitamines.....	49

Liste des Tableaux en annexes

Tableau A1 : Consommation alimentaire en glucides de la population étudiée.....	123
Tableau A2 : Consommation alimentaire en lipides de la population étudiée.....	123
Tableau A3 : Consommation alimentaire en sels minéraux de la population étudiée.....	124
Tableau A4 : Consommation alimentaire en vitamines de la population étudiée.....	124
Tableau A5 : La balance énergétique de la population étudiée.....	125
Tableau A6 : Paramètres biochimiques de la population diabétique type 2 étudiée.....	125
Tableau A7 : Cholestérol total et des lipoprotéines de la population diabétique étudiée.....	126
Tableau A8 : Triglycérides totaux et des lipoprotéines de la population étudiée.....	126
Tableau A9 : Marqueurs oxydants de la population diabétique type 2 étudiée.....	127
Tableau A10 : Marqueurs anti-oxydants de la population diabétique type 2 étudiée.....	128
Tableau A11 : Paramètres biochimiques de la population DT2 hypertendue étudiée.....	128
Tableau A12 : Cholestérol total et des lipoprotéines de la population DT2 hypertendue étudiée.....	129
Tableau A13 : Triglycérides totaux et des lipoprotéines des diabétiques hypertendus.....	129
Tableau A14 : Marqueurs oxydants de la population DT2 hypertendue étudiée.....	130
Tableau A15 : Marqueurs anti-oxydants de la population DT2 hypertendue étudiée.....	131

Liste des Figures

Figure 1 : Physiopathologie du diabète	8
Figure 2 : Complications du diabète.....	9
Figure 3 : Différentes étapes de glycation non enzymatique des protéines	13
Figure 4 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l’oxygène impliqué en biologie	16
Figure 5 : Interactions glucose et espèces oxygénées actives	22
Figure 6 : Mécanismes reliant l’hyperglycémie au stress oxydant.....	24
Figure 7 : Apport journalier en glucides simples et complexes	47
Figure 8 : Apport journalier en acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés.....	47
Figure 9 : Evaluation de l’apport énergétique total et la dépense énergétique.....	50
Figure 10 : Teneurs plasmatiques en glucose chez la population étudiée.....	51
Figure 11 : Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes DT2.....	54
Figure 12 : Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes DT2 hypertendus.	54
Figure 13 : Teneurs sériques en cholestérol total et des lipoprotéines chez les DT2	55
Figure 14 : Teneurs sériques en cholestérol total et des lipoprotéines chez les DT hypertendus	56
Figure 15 : Rapport d’athérogénicité chez la population étudiée	57
Figure 16 : Teneurs sériques en triglycérides totaux et des lipoprotéines chez les diabétiques type2	59
Figure 17 : Teneurs sériques en triglycérides totaux et des lipoprotéines chez les diabétiques type2 hypertendus.....	60
Figure 18 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en anion superoxyde chez la population étudiée.....	62

Figure 19: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote chez la population étudiée.....	63
Figure 20 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en Malondialdehyde chez la population étudiée.....	65
Figure 21 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez la population étudiée	66
Figure 22 : Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez la population étudiée	68
Figure 23 : Teneurs en vitamine C plasmatique chez la population étudiée	68
Figure 24 : Teneurs en glutathion réduit érythrocytaire chez la population étudiée	70
Figure 25 : Activité érythrocytaire de l'enzyme antioxydante la catalase	70

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADO : Antidiabétiques oraux
AET : Apport énergétique total
AG : Acides gras
AGEs: Advanced Glycation End Products
AGMI: Acides gras mono-insaturés
AGPI : Acides gras polyinsaturés
AGS : Acides gras saturés
ANC : Apports nutritionnels Conseillés
APO : Apolipoprotéines
CAT : Catalase
CE : Cholestérol Estérifié
CETP : Cholestérol protéine de transfert des esters
CL : Cholestérol Libre
CO₂ : Dioxyde de carbone
CT : Cholestérol total
Cu-ZnSOD: Superoxydes dismutases à cuivre-zinc
DEJ : Dépense énergétique journalière
DHA: Acide docosahexaénoïque
DNPH: Dinitrophénylhydrazine
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
EDTA: Acide éthylène diamine tétracétique
EOA: Espèces oxygénées activées
EPA : acide eicosapentaénoïque
ERN : Espèces réactives de l'azote
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
FID : Fédération Internationale du Diabète
GPx : Glutathion peroxydase
GSH: Glutathion réduit
GSHPX: Glutathion peroxydase
GSSG: Glutathion oxydé
GSSG-Red : Glutathion réductase
H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène
HbA1C : Hémoglobine glyquée
HCL: Acide chlorhydrique
HDL: Lipoprotéine de haute densité (High Density Lipoprotein)
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
IG : Index Glycémique
IMC : Indice de Masse Corporelle

L-CAT : Lécithine Cholestéryl Acyl Transférase
LDL: lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoprotein)
LH : Lipase hépatique
LPL : Lipoprotéine lipase
MCV : Maladies cardiovasculaires
MDA: Malondialdéhyde
Mn-SOD: Superoxydes dismutases à manganèse
MNT : Maladies non transmissibles
MTT: Thiazolyl bleu tétrazolium
NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NO: Monoxyde d'azote
NO₂⁻: Ion nitrite
NO₃⁻: Ion nitrate
NOS: NO synthase (nitric oxide synthase)
O²⁻: Anion superoxyde
OH°: Radical hydroxyle
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
ONOO⁻: Anion peroxydinitrite
ONOOH: Nitroperoxyde
ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity
PC : Protéines carbonylées
PKC: Protéine kinase C
PL : Phospholipides
PLTP : Phospholipid Transfer Protein
RL : Radicaux libres
RNS : Substances réactives à l'azote (Reactive azote substances)
ROO° : Radical peroxyde
ROOH: Hydroperoxydes
ROS: Substances réactives oxygénées (Reactive oxygen substances)
SOD: Superoxyde dismutase
TBA: Acide thiobarbiturique
TCA: Acide Trichloroacétique
TG : Triglycérides
VLDL : Lipoprotéine de très faible densité (Very Low Density Lipoprotein)

RESUME :

Le diabète est considéré comme un facteur de risque de santé publique. La fréquence du diabète de type 2 augmente dramatiquement dans le monde et aussi bien en Algérie. Dans le cas du diabète, différents traitements sont appliqués. Il est donc nécessaire de s'interroger sur les effets propres de chaque type de traitement sur le métabolisme et la balance rédox. Le but de cette étude est d'évaluer les effets de la metformine et de l'insuline sur les troubles métaboliques et les marqueurs de stress oxydatif chez les hommes algériens atteints de DT2 sans ou avec HTA afin de recommander le meilleur traitement qui peut minimiser les complications du diabète et de recommander ou non une combinaison entre la metformine et l'insuline.

Nous avons réalisé cette étude sur 165 hommes diabétiques avec ou sans HTA comparés à 30 hommes sains. Les habitudes alimentaires, la dépense énergétique journalière et les paramètres lipidiques ont été évaluées. La consommation alimentaire est estimée par le rappel des 24 heures suivi d'un enregistrement sur 3 jours. Des échantillons sanguins sont prélevés pour la détermination des paramètres biochimiques (glucose, urée, créatinine, cholestérol et triglycérides totaux et au niveau des lipoprotéines) et des marqueurs oxydatifs (anion superoxyde, oxyde nitrique, malondialdéhyde, protéines carbonylées, le pouvoir antioxydant total, vitamine C, catalase, glutathion).

Nos résultats révèlent que les patients diabétiques comparés aux sujets sains ont un apport calorique réduit avec une surconsommation de glucides simples et des acides gras polyinsaturés. Nos patients présentent une altération des taux de lipides (cholestérol, triglycérides, cholestérol- LDL) et des taux élevés de marqueurs intracellulaires pro-oxydants associés à de faibles concentrations d'anti-oxydants. Nos résultats montrent aussi que le traitement par l'insuline réduit davantage les paramètres lipidiques que la metformine ; de plus, le statut oxydant/antioxydant est devenu normal chez les patients traités par la metformine avec ou sans HTA.

De ce faite, la metformine, qui a inversé les changements redox associés au diabète, et l'insuline, qui améliore tous les profils lipidiques, devraient être prescrites en combinaison chez les patients atteints de diabète de type 2.

Mots clés : Diabète de type 2, Metformine, Insuline, altérations métaboliques, Stress oxydatif, Radicaux libres.

ABSTRACT :

Diabetes is considered a public health risk factor. The frequency of type 2 diabetes is increasing dramatically in the world as well as in Algeria. In the case of diabetes, different treatments are applied. It is therefore necessary to investigate the specific effects of each type of treatment on metabolism and redox balance. The aim of this study is to evaluate the effects of metformin and insulin on metabolic disorders and oxidative stress markers in Algerian men with T2DM without or with hypertension in order to recommend the best treatment that can minimize the complications of diabetes and to recommend or not a combination of metformin and insulin.

We conducted this study on 165 diabetic men with and without hypertension compared to 30 healthy men. Dietary habits, daily energy expenditure and lipid parameters were assessed. Food intake was estimated by 24-hour recall followed by a 3-day recording. Blood samples were collected for the determination of biochemical parameters (glucose, urea, creatinine, total cholesterol and triglycerides and lipoproteins) and oxidative markers (superoxide anion, nitric oxide, malondialdehyde, carbonylated proteins, total antioxidant capacity, vitamin C, catalase, glutathione).

Our results show that diabetic patients compared to healthy subjects have a reduced caloric intake with an overconsumption of simple carbohydrates and polyunsaturated fatty acids. Our patients have altered lipid levels (cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol) and elevated levels of intracellular pro-oxidant markers associated with low concentrations of antioxidants. Our results also show that insulin treatment reduces lipid parameters to a greater extent than metformin and that oxidant/antioxidant status became normal in patients treated with metformin with or without hypertension.

For this, metformin, which reversed the redox changes associated with diabetes, and insulin, which improves all lipid profiles, should be prescribed in combination in patients with type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes, Metformin, Insulin, Metabolic alterations, Oxidative stress, Free radicals.

ملخص:

يعتبر مرض السكري من عوامل الخطر على الصحة العامة. يتزايد انتشار مرض السكري من النوع 2 بشكل كبير في العالم وكذلك في الجزائر. في حالة مرض السكري ، يتم تطبيق علاجات مختلفة. لذلك من الضروري التحقيق في التأثيرات المحددة لكل نوع من أنواع العلاج على التمثيل الغذائي وتوازن الأوكسدة والاختزال. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم آثار الميتفورمين والأنسولين على الاضطرابات الأيضية وعلامات الإجهاد التأكسدي لدى الرجال الجزائريين الذين يعانون من مرض السكري النوع 2 بدون أو مع ارتفاع ضغط الدم من أجل التوصية بأفضل علاج يمكن أن يقلل من مضاعفات مرض السكري والتوصية أو عدم مزيج من الميتفورمين والأنسولين.

أجرينا هذه الدراسة على 165 رجلاً مصاباً بالسكري مع أو بدون ارتفاع ضغط الدم مقارنة بـ 30 رجلاً يتمتع بصحة جيدة. تم تقييم العادات الغذائية والنفقات اليومية للطاقة ومعلومات الدهون. تم تقدير تناول الطعام من خلال احصاء للاغذية المتناولة لمدة 24 ساعة متبوعاً بتسجيل لمدة 3 أيام. تم جمع عينات الدم لتحديد العوامل الكيميائية الحيوية (الجلوكوز واليوربا والكرياتينين والكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية) وعلامات التأكسد (أنيون الفائق وأكسيد النيتريك ومالونديالدهيد والبروتينات الكربونية والقدرة الكلية المضادة للأوكسدة وفيتامين ج والكاتالاز والجلوتاثيون) .

تظهر نتائجنا أن مرضى السكري مقارنة بالأشخاص الأصحاء لديهم كمية أقل من السرعات الحرارية مع الاستهلاك المفرط للكربوهيدرات البسيطة والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة. لاحظنا لدى مرضانا ارتفاع مستويات الدهون (الكوليسترول ، الدهون الثلاثية ، كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة) ومستويات مرتفعة من الواسمات المؤيدة للأوكسدة داخل الخلايا المرتبطة بتركيزات منخفضة من مضادات الأوكسدة. تظهر نتائجنا أيضاً أن العلاج بالأنسولين يقلل من معاملات الدهون إلى حد أكبر من الميتفورمين وأن حالة الأوكسدة / مضادات الأوكسدة أصبحت طبيعية في المرضى الذين عولجوا بالميتفورمين مع ارتفاع ضغط الدم أو بدون.

لهذا ، فإن الميتفورمين ، الذي عكس تغيرات الأوكسدة والاختزال المرتبطة بمرض السكري ، والأنسولين ، الذي يحسن جميع ملامح الدهون ، يجب أن يوصف معاً في مرضى السكري من النوع 2.

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع 2 ، الميتفورمين ، الأنسولين ، التغيرات الأيضية ، الإجهاد التأكسدي ، الجذور الحرة.

Introduction

Chaque année, environ 17,7 millions de personnes meurent de maladies cardiovasculaires, principalement liées à des maladies non transmissibles telles que le diabète ou l'hypertension (**Antanio et al., 2021**).

Le diabète est le principal facteur de risque de maladies cardiovasculaires, et les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le monde (**Lee et al., 2018**). La tension artérielle (TA) élevée est aussi un facteur de risque important de mortalité et d'incapacité, en particulier chez les personnes atteintes de diabète.

Les taux de mortalité chez les patients présentant une hypertension et de diabète sont 3 fois plus élevés que chez personnes saines (**ASPC, 2011**). La plupart (de 60 % à 80 %) des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de complications cardiovasculaires et jusqu'à 75 % des complications cardiovasculaires spécifiques ont été attribuées à une TA élevée (**Sower et al., 2001**).

Le nombre des personnes atteintes du diabète est passé de 422 millions en 2014 à 463 millions en 2019. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 8.5% en 2014 à 9.3% en 2019 (**FID, 2019**). Ces chiffres indiquent une augmentation des facteurs de risque associés tels que le surpoids ou l'obésité (**Flegal et al., 2013; Vistisen et al., 2014**). De plus, 1,5 millions de décès étaient directement dus au diabète et 2,2 millions de décès supplémentaires étaient attribués à l'hyperglycémie chronique.

Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique causée par des défauts de sécrétion ou d'action de l'insuline ou par ces deux anomalies apparentées. Ainsi, deux principaux types de diabète ont été identifiés : le diabète de type 1, anciennement appelé insulino-dépendant (DID), qui est causé par le manque absolu d'insuline après la destruction des cellules des îlots de Langerhans ; et le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est caractérisé par une sécrétion insuffisante d'insuline ou une résistance à l'insuline (**Dansky & Goldberg, 2007**).

La prévalence du diabète est en augmentation progressive dans le monde. En Algérie la prévalence du DT2 est de 14.4 % (**OMS, 2017**). L'augmentation de ce pourcentage est étroitement liée à des facteurs environnementaux tels que de mauvaises habitudes alimentaires et la sédentarité.

L'hyperglycémie chronique chez le diabétique peut entraîner des complications aiguës (acidocétose ou coma hypoglycémique) et des dommages à long terme, entraînant divers dysfonctionnements et défaillances d'organes tels que les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins. 70 % des décès des patients diabétiques de type 2 sont dus aux complications macrovasculaires. De plus, les troubles lipidiques, observés chez les patients diabétiques, jouent un rôle clé dans l'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires (**Antonio et al., 2021**).

L'hyperglycémie chronique entraîne aussi la glycation non enzymatique de la protéine, qui modifie sa structure et sa fonction, et participe aux complications dégénératives du diabète (**Heidland et al., 2001**). La survenue de complications à long terme du diabète est liée à la qualité du contrôle glycémique et donc à l'intensité de la glycation. La plupart des étapes de la glycation s'accompagnent d'un stress oxydatif, de sorte que l'ensemble du processus est souvent appelé glycoxydation (**Gillery, 2006**). L'état hyperglycémique chronique du diabète entraîne un stress oxydatif, qui se définit comme un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes, tels les radicaux libres et les peroxydes et leur élimination par les systèmes antioxydants (**Karolina et al., 2020**). La genèse du stress oxydatif semble être déclenchée par plusieurs mécanismes : l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la glycation des protéines et la formation de produits de glycosylation avancés (AGE) (**Nikole et al., 2021**). Toutes les étapes de la glycoxydation produisent des radicaux libres oxygénés. Certaines étapes sont communes et conduisent à la formation des mêmes composés que ceux produits par la peroxydation lipidique. Les produits de peroxydation lipidique, comme le dialdéhyde malonique (MDA) peut se fixer sur les protéines pour amplifier les lésions de glycoxydation (**Gillery, 2006**).

Parmi les nombreux processus intervenant dans la physiopathologie de l'hypertension, les lésions vasculaires dues au stress oxydatif sont particulièrement importantes. Dans l'hypertension, le stress oxydatif entraîne les lésions vasculaires qui favorise l'apparition de MCV (**Augusto et al., 2015**). De plus une production accrue de radicaux libres et une diminution de la défense antioxydante ont été observées dans le diabète de type 1 et de type 2 (**Ceriello et Motz, 2004 ; Kheirat et al., 2013**). Le stress oxydatif est associé à la survenue de complications microvasculaires et macrovasculaires associées au DT2 (**Nikole et al., 2021**).

Le principal facteur de risque de DT2 est une mauvaise hygiène de vie. Une alimentation trop grasse et trop sucrée, combinée à la sédentarité, mène à l'obésité qui constitue en elle-même un facteur majeur de risque de diabète.

La prise en charge du diabétique repose essentiellement sur l'adaptation d'un mode de vie sain (alimentation et activité physique) qui peut réduire le risque de MCV chez ces patients (**Buse et al., 2007**). Cependant, une alimentation riche en glucides à faible indice glycémique et pauvre en graisses peut réduire le poids, améliorant ainsi la sensibilité à l'insuline (**Nicholas et al., 2008**), le contrôle de la glycémie et le métabolisme des lipoprotéines. Elle réduit également le cholestérol des lipoprotéines de basse densité chez les patients atteints de diabète de type 2 (**Leonie et al., 2002**). De plus, la consommation d'un régime alimentaire riche en acides gras polyinsaturés oméga 3, principalement présents dans le poisson, peut améliorer le profil lipidique et l'état redox des patients diabétiques (**Jamoussi et al., 2014**). Par conséquent, la consommation de l'huile d'olive riche en acides gras monoinsaturés, améliore le profil lipidique, le contrôle glycémique et l'insulino-sensibilité chez les diabétiques (**Bezzina et Beriksi et al., 2014**). De même, pour réduire la glycémie à jeun, améliorer les lipides sanguins et le statut antioxydant, et réduire le stress oxydatif dans le DT2, la pratique d'une activité physique savère nécessaire (**Gordon et al., 2008**).

Cependant, choisir une alimentation saine et variée et pratiquer des activités physiques sont deux facteurs importants dans la prise en charge du DT2. Le recours au traitement médicamenteux est parfois nécessaire pour gérer cette maladie et minimiser ses complications. Une prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 intervient lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne permettent plus un équilibre glycémique satisfaisant.

Parmi les antidiabétiques oraux (ADO), la metformine est souvent le premier traitement hypoglycémiant proposé grâce à son effet sur l'insulinorésistance (IR) (**Kasper et al., 2019**). La metformine diminue la production hépatique de glucose, abaissant la glycémie à jeun, augmente l'absorption du glucose dans les tissus périphériques et réduit l'IR (**Chun-Yu et al., 2021**).

En outre, un traitement intensifié à l'insuline devient finalement nécessaire pour maintenir un contrôle glycémique adéquat chez la plupart des patients atteints de DT2 (**Inzucchi et al., 2012**), bien qu'il n'ait pas été prouvé que cette intervention réduise le risque de MCV

(**Hemmingsen et al., 2011 ; Bakh et al., 2017**). Chez les diabétiques traités par l'insuline, la glycémie à jeun et les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) étaient réduits par contre le poids augmentait (**Erin, 2021**).

La réduction de la TA chez les diabétiques par la pharmacologie est l'une des interventions médicales les plus efficaces pour prévenir la mortalité et l'incapacité. Des études randomisées contrôlées sur les traitements antihypertenseurs chez les diabétiques ont démontré des réductions substantielles dans les taux de décès, de maladies cardiovasculaires, de maladies de l'œil et de néphropathies, ainsi qu'une rapidité dans l'apparition des bienfaits (**Brenner et al., 2001 , Lewis et al.,2001**).

Cependant la détection et le traitement de l'hypertension chez le diabétique sont parmi les mesures les plus efficaces pour prévenir les complications tandis que l'utilisation des antihypertenseurs est une des façons les plus efficaces pour maintenir des niveaux cibles de TA (<130/80 mm Hg).

Plusieurs antihypertenseurs sont utilisés pour améliorer les taux de contrôle de l'hypertension chez les patients diabétiques tel que les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II. Ces derniers sont les plus recommandés chez les diabétiques afin de prévenir la néphropathie diabétique.

Cette étude a été entreprise afin de comparer les effets de la metformine et de l'insuline sur les troubles métaboliques et le statut redox chez des hommes algériens atteints de DT2 avec ou sans HTA, afin de sélectionner le meilleur traitement qui peut minimiser les complications du diabète et de recommander ou non une combinaison entre la metformine et l'insuline.

Avant la présentation des résultats, une revue de la littérature sur la définition du diabète, son épidémiologie, sa physiopathologie et ses complications est réalisée. De même, des données concernant l'origine du stress oxydatif ainsi que la prise en charge nutritionnelle et médicamenteuse du DT2 sont rapportées.

Revue bibliographique



I. Généralités sur le diabète :

I.1. Définition du diabète :

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne peut pas produire suffisamment d'insuline ou que le corps n'utilise pas correctement l'insuline (ADA, 2012).

Le diagnostic du diabète est défini par trois façons différentes, qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure (Alberti *et al.*, 1998) :

- Symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma) et glycémie quelle que soit l'heure $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L) (WHO, 2016),
- une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/L (1,26 g/L)
- une glycémie $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L), 2 h après une charge orale de 75 g de glucose.

I.2. Classification du diabète :

Les deux formes cliniques les plus répandues du diabète correspondent au : diabète de type 1 ou insulino-dépendant (DT1) et au diabète de type 2 ou non insulino-dépendant (DT2). Ils sont dus à deux mécanismes pathogéniques différents (ADA, 2014) :

1.2.1. Le diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 concerne entre 10 et 15 % des malades et progresse partout dans le monde avec un taux annuel de plus de 3% (Amartey *et al.*, 2015).

Précédemment appelé diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète juvénile, ce type apparaît le plus souvent avant l'âge de 30 ans et rarement chez les personnes plus âgées (Gourdi *et al.*, 2008).

Il s'agit d'une maladie auto-immune, caractérisée initialement par l'infiltration de l'île de Langerhans par les macrophages et les lymphocytes. Cela conduit à la destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques, ce qui conduit à une carence absolue et définitive en insuline (WHO, 2016).

1.2.2. Le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 (DT2), appelé aussi diabète non insulino dépendant (DNID) représente 80 à 90% des sujets atteints (WHO, 2016). Il est caractérisé par une insulino-résistance des tissus périphériques, associée à un déficit qualitatif et quantitatif de la

sécrétion pancréatique d'insuline (insulinopénie) en réponse au glucose. Le DT2 est provoqué par des facteurs génétiques, une alimentation déséquilibrée et le manque de l'activité physique. Plus de 90% de personnes en surpoids sont atteints de DT2 (OMS, 2016).

I.3. Epidémiologie du diabète :

Selon la fédération internationale du diabète (FID), la prévalence de diabète dans le monde est passée de 4,9% en 2000 à 9,3% en 2019, soit de 151 millions de diabétiques à 463 millions de diabétiques en 2019. Le taux est passé au triple par rapport à l'an 2000.

Selon les estimations de la FID, le diabète a tué 4.2 millions de personnes en 2019. Près de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Près de la moitié des décès par diabète se produisent chez les personnes de moins de 70 ans; 55% d'entre eux touchent des femmes.

Selon les enquêtes menées par les experts de la FID, le monde comptera 700 millions de diabétiques en 2045 (FID, 2019). En Algérie, la prévalence du DT2 est de 14.4% soit 4.5 millions de diabétiques (OMS, 2016). Selon la FID, la marge de progression est de 96%, le nombre des diabétiques en Algérie, risque de passer à 9 millions en 2045.

La prise en charge du diabète constitue un fardeau pour l'Etat Algérien, soit un coût global de plus de 57 milliards de dinars (Sellam, 2019). Un diabétique coûtait à l'état entre 100 et 150 dollars/an (Belhadj, 2009). La réduction de ces dépenses, passe essentiellement par la réduction des complications du diabète par une bonne prise en charge et un bon suivi

.

I.4. Les facteurs de risque du DT2:

Le risque d'avoir un diabète est lié à la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque chez la personne. Parmi ces facteurs, on cite :

I.4.1. L'obésité et les facteurs environnementaux :

En effet 70 à 80% des diabétiques de type 2 sont ou ont été obèses. L'obésité favorise l'apparition du DT2 (Goralski et Sinal, 2007). D'où l'intérêt de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) du patient. Lorsque l'IMC est supérieur à 30, le risque de développer le diabète est 10 fois plus élevé (FID, 2005 ; Grimaldi, 2004).

De plus, le rapport taille/hanche de l'individu est un facteur à prendre aussi en compte. Ce rapport permet d'apprécier la répartition des graisses. Lorsque la graisse est majoritairement localisée au niveau du tronc, on parle d'obésité androïde, et ce qui augmente l'insulinorésistance et le risque de DT2 et des maladies cardiovasculaires (**FID, 2019**). La sédentarité est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur. Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète.

I.4.2. L'hérédité :

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont. En effet, l'existence d'un père ou d'une mère atteints de diabète multiplie le risque de survenue de la maladie par deux. Pour les vrais jumeaux, si l'un des deux devient diabétique de type 2, il y a plus de 90 % de risque que le deuxième devienne également diabétique de type 2 (**Monnier et Colette, 2014**).

I.4.3. Autres facteurs :

Le risque de diabète de type 2 augmente avec l'âge (**Grimaldi, 2004**). Le diabète de type 2 apparaît le plus souvent après 50 ans, il est très fréquent chez les sujets âgés. Il touche 15% des plus de 85 ans (**FID, 2019**).

La prise de certains médicaments tel les statines peut induire une augmentation de la glycémie pour les patients traités et le risque de survenue d'un diabète de type 2 (**Buyschart, 2006**). La prise des neuroleptiques, peuvent aussi participer au déclenchement d'un DT2.

I.5. Physiopathologie du diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie caractérisée par deux anomalies : l'insulinopénie (altération de la sécrétion d'insuline) et l'insulinorésistance (la diminution de la sensibilité des cellules à l'insuline) (**Fig.1**). Cette maladie est asymptomatique et souvent découverte d'une façon fortuite par une prise de sang ou apparition de complication. Sous l'influence de l'obésité ou la sédentarité, la sensibilité à l'insuline des tissus cibles (muscle, foie et tissu adipeux) baisse (**Liang et al., 2016**). Ceci affecte le transport du glucose dans les muscles, le tissu adipeux et la production de glucose dans le

foie (gluconéogenèse). Par la suite, une demande accrue d'insuline résulte, les cellules du pancréas sécrétant de l'insuline produiront plus d'insuline (hyperinsulinémie) jusqu'à ce qu'elles ne répondent plus ou finissent par s'épuiser. Ensuite, la production d'insuline est insuffisante, provoquant ainsi une accumulation de glucose dans le sang (hyperglycémie).

Les anomalies de la sécrétion d'insuline observées chez les patients atteints du DT2 sont liés à des troubles des cellules β des îlots de Langerhans suite à leur exposition chronique à l'hyperglycémie (glucotoxicité) et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants (lipotoxicité) (Weir et Bonner, 2004). L'altération de l'insulinosécrétion se fait d'une façon irréversible et progressive parallèlement à l'ancienneté de la maladie (Fig.1).

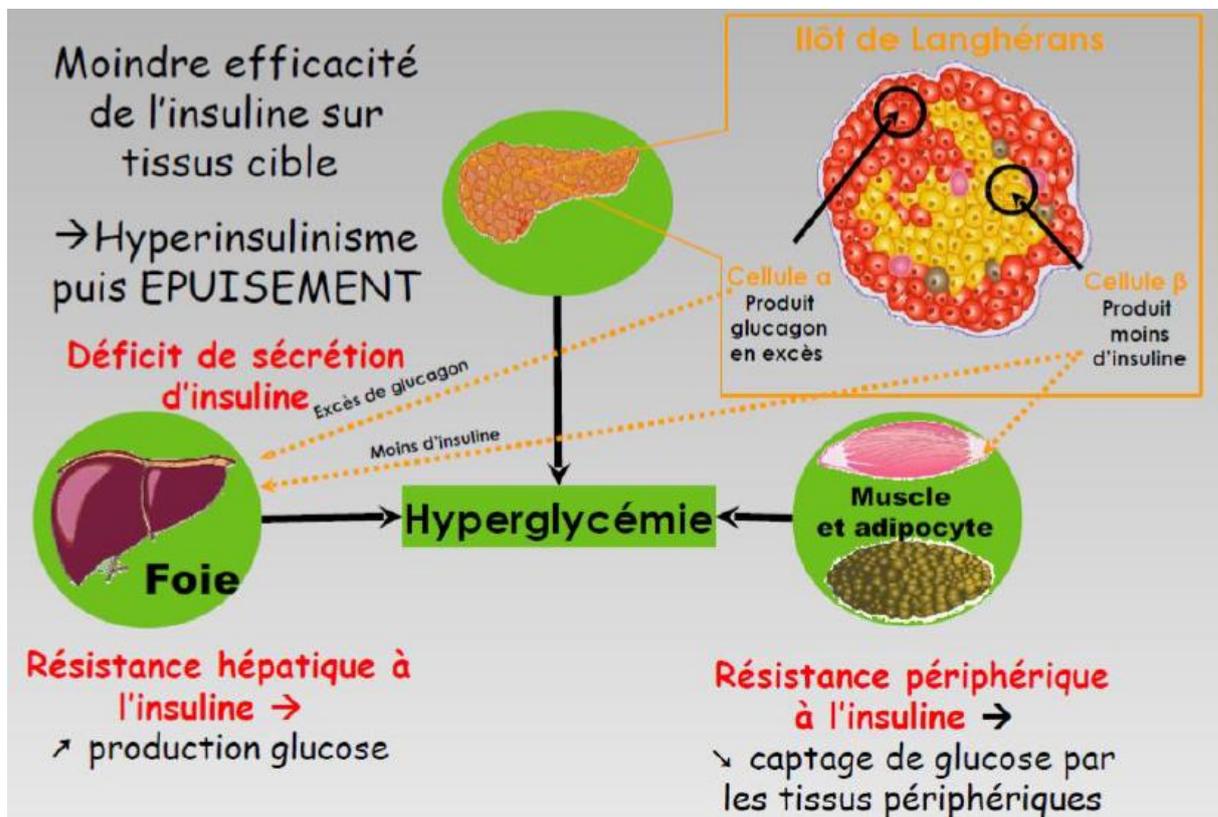


Figure 1 : Physiopathologie du diabète de type 2 (Bertrand, 2014)

I.6. Complications associées au DT2 :

Le diabète est une maladie grave qui peut entraîner des complications cardiovasculaires pouvant aller jusqu'au coma. Celles-ci sont causées par un traitement inapproprié, des maladies associées, le vieillissement ou des situations brutales (infections sévères, choc). De plus, le diabète est à l'origine de complications à long terme et peut être à l'origine d'un handicap sévère affectant gravement la qualité de vie (Decker, 2012).

Ces complications surviennent après 10 à 20 ans de déséquilibre glycémique. La maladie accélère en effet l'athérosclérose, à l'origine d'infarctus du myocarde, d'AVC ou d'artérites des membres inférieurs. En altérant également les microvaisseaux, le diabète est en outre à l'origine de rétinopathies (atteintes de la rétine entraînant un risque de déficience visuelle voire de cécité), de neuropathies périphériques, de néphropathies (insuffisances rénales), de maladies hépatiques (stéatose non alcoolique ou « maladie du foie gras ») ou de problèmes de cicatrisation. Il peut aussi participer à une neurodégénérescence (Fig.2).

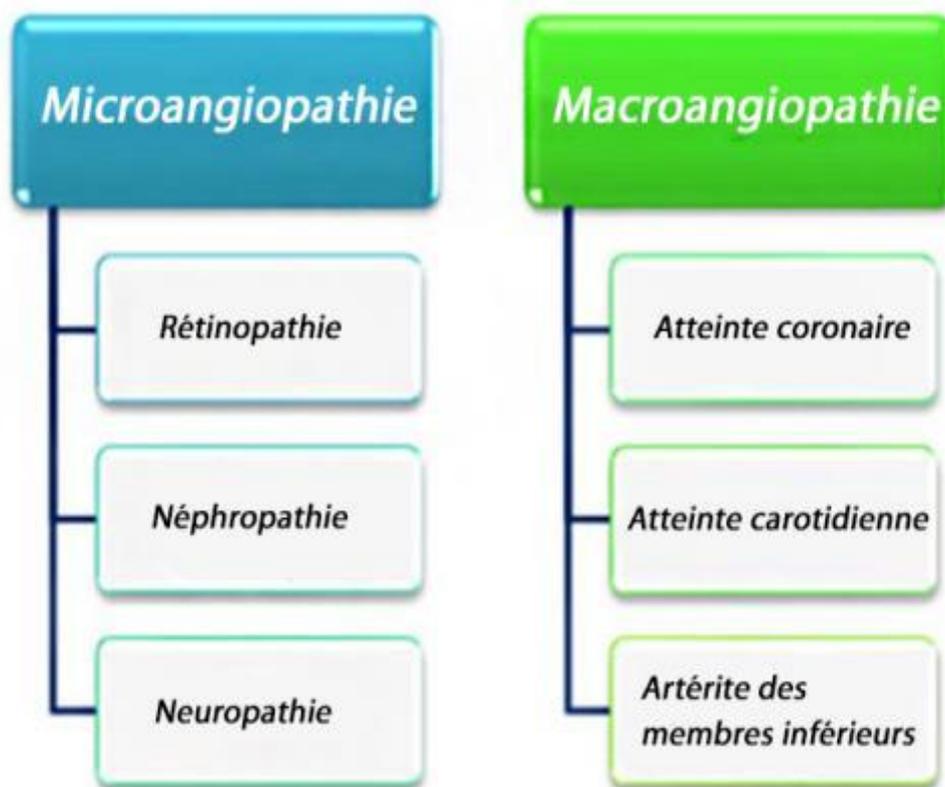


Figure 2 : Complications du diabète de type 2 (Kara Zaitri, 2019)

En effet, la destruction des cellules β -pancréatiques dans le diabète de type 1 et de type 2 réduit et inhibe la production d'insuline (**Girard, 2008**). Cela entraîne une glycémie élevée suite à l'incapacité du glucose à pénétrer dans les cellules. Cette hyperglycémie est accompagnée par la production de glucose au niveau du foie (gluconéogenèse) et la dégradation du glycogène. Cependant, malgré la présence de glucose, les cellules tendent à utiliser un autre substrat biologique pour produire de l'énergie. Dans ce cas, les acides gras et les acides aminés vont subir des réactions de désamination et de transamination pour entrer dans le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs). En parallèle, les acides gras libres subissent le cycle de la β -oxydation et lors de ce phénomène, il y a formation de corps cétoniques toxiques ce qui diminue considérablement le pH sanguin et provoque l'acidocétose. Cette dernière peut provoquer une hypotension, une altération de la fonction du muscle cardiaque, une vasodilatation cérébrale et parfois un coma fatal (**Auberval, 2010**). Au niveau rénal, l'hyperglycémie aboutit aussi à la non réabsorption du glucose par le tubule rénal ce qui entraîne la glycosurie, et une hyper-osmolarité extracellulaire. La polyurie et la polydipsie sont deux signes spécifiques de cette fuite qui peut engendrer un coma hyperosmolaire (**Auberval, 2010**).

L'apparition de ces complications repose sur le taux de toxicité du glucose qui se manifeste de différentes manières dont la glycation non enzymatique des protéines, les troubles lipidiques et le stress oxydatif (**Heidland et al., 2001**).

II. Anomalies métaboliques observées au cours du DT2 :

II.1. Anomalies lipidiques :

Les patients diabétiques sont considérés d'emblée comme étant à haut risque cardiovasculaire et la dyslipidémie est un des principaux facteurs de risques cardiovasculaires. L'association du diabète avec un autre facteur de risque comme la dyslipidémie potentialise le risque cardiovasculaire (**Kenneth et al., 2020**).

Le diabète de type 2 est caractérisé par des anomalies lipidiques. La résistance à l'insuline, l'adipocytokine et la carence relative en insuline jouent un rôle majeur dans les anomalies lipidiques observées au cours du diabète du type 2. Toutes ces anomalies lipidiques qualitatives et quantitatives sont athérogènes. Les anomalies quantitatives sont l'hypertriglycéridémie et la diminution du HDL-cholestérol. Les anomalies qualitatives comprennent essentiellement des VLDL de grandes tailles, un enrichissement des LDL et HDL en triglycérides, une oxydation des LDL et une glycation des apolipoprotéines.

L'hyperglycémie favorise la glycation des Apo lipoprotéines et l'oxydation des lipoprotéines. Les anomalies lipidiques observées au cours du diabète du type 2 jouent un rôle majeur dans le développement des lésions athéromateuses. En effet, les anomalies quantitatives des lipoprotéines sont retrouvées chez 65 à 80% des patients diabétiques de type 2. A titre d'exemple, plus de 66% des patients diabétiques de l'étude United Kingdom Prospective Study (UKPDS) présentaient un HDL-C diminué (**Turner et al., 1998**). La fréquence des anomalies qualitatives des lipoprotéines est encore plus élevée.

1.1 Au sein des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL) :

L'hypertriglycéridémie au cours du DT2 est essentiellement due à une augmentation de la taille des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et à un moindre degré à celle des IDL (**Taskinen, 1992**).

Un des mécanismes en cause dans l'hypertriglycéridémie du diabétique de type 2 est une augmentation de la production hépatique des VLDL, et plus particulièrement des VLDL1 (**Taskinen, 2003**) suite à une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres), à une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et éventuellement à une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte (**Malmström et al., 1998; Taskinen, 2003**). Une des conséquences de la carence insulinique observée au cours du diabète type 2, et un défaut d'activation de la LPL (Lipoprotéine lipase) ce qui est responsable de l'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides VLDL.

1.2 Au sein des LDL :

Bien que le taux plasmatique de LDL-cholestérol soit généralement normal au cours du DT2, en revanche, des modifications de son métabolisme sont observées. Les lipoprotéines de basse densité des patients diabétiques présentent un catabolisme plus lent, ce qui augmente leur temps de résidence plasmatique ce qui est susceptible de les rendre plus athérogènes et provoquer l'athérosclérose. Le ralentissement du catabolisme des LDL est lié à la diminution du nombre de récepteurs LDL provoquée par une carence en insuline (**Duvillard et al., 2003**).

En effet, l'insuline est un facteur induisant l'expression des récepteurs LDL (**Vergès, 2001**) et le traitement par insuline, chez les 69 diabétiques de type 2, restaure un nombre

normal de récepteurs LDL (**Duvillard et al., 2003**). Par ailleurs, il n'est pas exclu que les modifications qualitatives des LDL (telle que la glycation de l'apoB) puissent réduire leur affinité pour leur récepteur. Les particules LDL du patient diabétique de type 2 présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Il est retrouvé une prédominance de particules LDL de petite taille, denses, enrichies en triglycérides (LDL de classe B) (**Vergès, 2005**) dont le taux apparaît relié à l'hypertriglycéridémie et plus particulièrement à l'augmentation des VLDL1 (**Taskinen, 2003**). Les particules de LDL des patients diabétiques de type 2 sont denses, de petite taille et riches en triglycérides. En effet, l'augmentation des VLDL1 (sous-fraction des VLDL riches en triglycérides) stimule l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), facilitant ainsi le transfert des triglycérides des lipoprotéines riches en triglycérides vers les LDL (**Ferrières et al., 2009**).

1.3 Au sein des HDL :

Le DT2 est associé à une diminution du taux plasmatique d'HDL-cholestérol, prédominant sur la sous fraction HDL₂. La réduction du HDL-cholestérol est liée à l'accroissement de son catabolisme (**Duvillard et al., 2000**), en partie favorisé par une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL (**Golay et al., 1987**). L'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, observée au cours du DT2 favorise via la CETP le transfert des triglycérides vers les HDL. Ces dernières enrichies en triglycérides deviennent d'excellents substrats pour la lipase hépatique avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme. La diminution du taux plasmatique d'adiponectine pourrait aussi intervenir directement dans l'accélération du catabolisme des HDL (**Vergès et al., 2006**). Il est par ailleurs, observé des modifications qualitatives des particules HDL tel que leur enrichissement en triglycérides et la glycation de l'apoA1, susceptibles de réduire l'efficacité de la voie de retour du cholestérol, dans le diabète de type 2.

II.2 Glycation non enzymatique des protéines :

La glycation non-enzymatique des protéines ou La glycosylation est l'une des conséquences essentielles de l'hyperglycémie (**Philip et al., 2016**). Le glucose réagit de manière non enzymatique avec les groupements aminés des protéines, et les acides nucléiques à travers une série d'étapes pour former des bases de Schiff et des produits

d'Amadori, et finalement produire des AGE (produits avancés de glycation) (**Park et Jae, 2012**) (**Figure 3**).

-La formation de la base de Schiff est réalisée par combinaison de la fonction aldéhyde du glucose avec le résidu aminé de la protéine (principalement la lysine avec la fonction amine N-terminale). Le taux de formation est égal au taux de dissociation.

-Le réarrangement d'Amadori, atteignant un équilibre après quelques semaines. La constante de dissociation ne représentant que 1,6 % de la constante de formation.

Ces deux étapes aboutissent aux produits de glycation dits précoces et caractérisent les protéines de demi-vie brèves ou intermédiaires (**Park et Jae, 2012**), telle l'hémoglobine (**Fig.3-A**).

- L'accumulation lente et irréversible, par réarrangement, transfert d'hydrogène et formation d'intermédiaires très réactifs (déoxyglucosones), de produits terminaux de glycation ou produits de Maillard, caractérisant les protéines structurales de durée de vie prolongée, et dont les traits biochimiques principaux sont leur pigmentation brune, leur fluorescence, et leur implication dans la formation de liaisons croisées entre protéines (protein crosslinking) (**Fig.3-B**). La glycation des protéines peut s'accompagner d'un processus d'oxydation particulier appelé "glycoxydation" manifestement accentué par le stress oxydatif (**Heidland et al., 2001**).

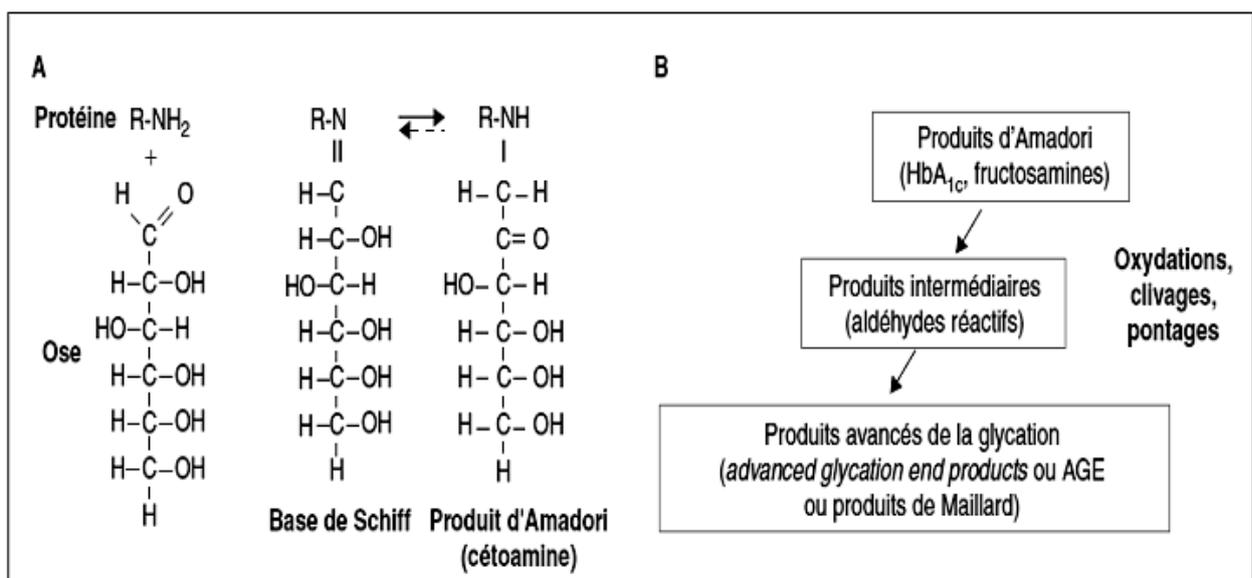


Fig. 3. Les différentes étapes de la glycation non enzymatique des protéines (Gillery, 2006)

II.3. Stress oxydatif, systèmes antioxydants et diabète :

3.1. Définition du stress oxydatif :

Le diabète sucré s'accompagne d'un stress oxydant impliqué dans l'aggravation de la maladie ainsi que dans l'apparition des complications chroniques liées à cette maladie. Notre organisme produit en permanence des espèces réactives de l'oxygène (ERO), parmi elles les radicaux libres mais un système efficace de défenses antioxydantes (vitamines, enzymes, oligoéléments) permet de réguler cette production afin de prévenir tout dégât cellulaire excessif (**Pincemail et al., 2004**).

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules lorsqu'elles sont soumises à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités anti- oxydantes (**Favier, 2006**).

Il se définit aussi comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les pro oxydants (ERO) et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles pour la cellule, mutation de l'ADN, destruction des protéines ou oxydation des lipides et du glucose (**Pham-Huy et al., 2008; Datta et al., 2015**). Que ça soit par une augmentation de la production d'oxydants (radicaux libres) et/ou par une diminution de la défense antioxydante (oligoéléments, vitamines, enzymes), le stress oxydatif engendra l'accumulation de radicaux libres causant des dommages oxydatifs aux macromolécules du tissu hôte (**Datta et al., 2015 ; Kožlik et al., 2015**). Ce déséquilibre peut être dû à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une surproduction endogène ou à une exposition à des facteurs environnementaux pro-oxydants (rayons ultraviolets, rayons gamma, tabac, médicaments, alcool, pollution atmosphérique, contact avec des agents cancérogènes, métaux toxiques) (**Fisher-Wellman et Bloomer, 2009 ; Pace et al., 2015**).

3.2. Radicaux libres :

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe et capables d'existence indépendante. L'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule eucaryote est 90% fournie par la chaîne respiratoire de la mitochondrie faisant intervenir des réactions d'oxydoréduction dont l'oxygène est l'accepteur final d'électron. L'oxygène est transformé en molécule d'eau et cela permet de générer de l'ATP (adénosine triphosphate), molécule à haut potentiel énergétique (**Auberval, 2010**), cependant une quantité de

l'oxygène (2 à 3%) n'est pas réduite en eau mais elle est déviée pour former des radicaux libres (RL) ou des espèces dérivées de l'oxygène très réactives (EOA) ou (ROS) (**Magder, 2006**). Les RL peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (**Jones, 2008**). Cette propriété rend les radicaux libres aptes à réagir avec différentes molécules, dont les composés cellulaires: lipides, protéines et acides nucléiques et engendrer de nombreux dommages cellulaires (**Haleng et al., 2007 ; Ohnishi et al., 2015**). Les principales sources d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote sont représentées dans la figure 4 (**Fig.4**).

- Les radicaux libres de l'oxygène (ROS) ou (ERO) issues de la réduction incomplète de l'oxygène (**Bouزيد et al., 2015**), sont des dérivés radicalaires dont le précurseur est l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle (OH^\cdot) et l'oxygène singulet 1O_2 , mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (**Ayaz et al., 2015 ; Li et al., 2015**). L'anion superoxyde O_2^- , peut provenir de plusieurs sources cellulaires. Il est formé après réduction de l'oxygène O_2 en présence d'un cofacteur NADPH. L'anion superoxyde est transformé en oxygène singulet et peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par le superoxyde dismutase. Le H_2O_2 relativement stable, peut diffuser à travers les membranes cellulaires en présence de métaux de transition tel que le Fe^{2+} et se transformer en un puissant oxydant le radical hydroxyle (OH^\cdot) selon la réaction de Fenton (**Ré et al., 2005**)

-Les espèces azotées actives (RNS) sont définies comme un sous groupe d'oxydants dérivés de l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO), l'anion peroxyde ($ONOO^-$) et le radical peroxyde (ROO^\cdot) (**Fig.4**) (**Johns et al., 2015 ; Weidinger et Kozlov, 2015**). Le radical superoxyde qui a une courte durée de vie, réagit avec le NO pour générer le peroxyde ($ONOO^-$). Le peroxyde va subir alors une réaction avec l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) qui le convertit en peroxyde d'hydrogène et oxygène singulet (**Figure 4**).

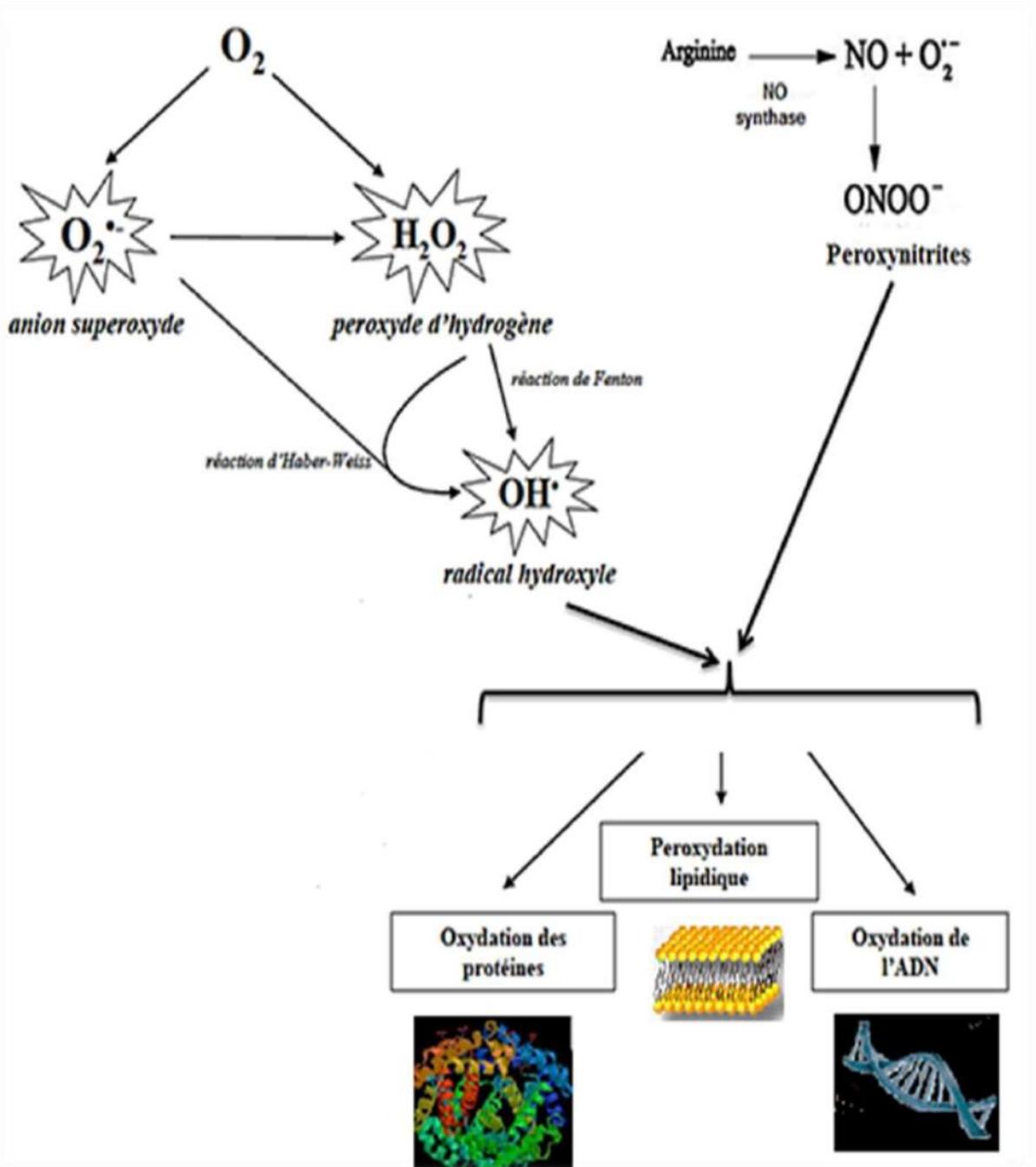


Figure.4 : Formation des radicaux libres (Afonso *et al.*, 2007).

3.3. Défenses antioxydantes :

L'équilibre entre les effets positifs et négatifs des ERO est donc particulièrement fragile. Notre organisme dispose de moyens protecteurs pouvant nous protéger contre les effets potentiellement destructeurs des EOA par des systèmes de défenses antioxydantes qui sont soit enzymatiques tel la superoxyde dismutase Cu ; Zn et Mn dépendante, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion reductase (**Chavan et Melinkeri., 2013**), soit non enzymatique tels que les vitamines E, C et β -carotène, ubiquinone, le glutathion, les polyphénols, les caroténoïdes et les protéines transporteuses du fer (transferrine, ferritine), principalement apportés par alimentation sous forme de légumes et fruits. Parallèlement, les oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium) sont des cofacteurs indispensables pour l'activité des enzymes antioxydantes (**Borut et Rok, 2014**).

3.3.1. Antioxydants enzymatiques :

Il y a trois enzymes majeurs qui possèdent une action directe sur les ROS dans l'organisme : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) (**Birben et al., 2012 ; Sfar et al., 2013**).

- **Superoxyde dismutase (SOD)**: La SOD est une métalloprotéine (**Ghisolfi-Marque et al., 2006**), qui permet l'élimination de l'anion superoxyde O_2^- , ou tout au moins de le maintenir à un niveau de concentration assez bas, par dismutation en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en une molécule d'oxygène (O_2) (**Lacan Bionov, 2001**) selon la réaction :



La SOD dépend de la présence d'oligo-éléments (Cu, Zn et Mn) pour fonctionner correctement (**Sanchez-Venega et al., 2009**).

-**Catalase (CAT)** : La catalase est une enzyme qui contient du fer. Elle est concentrée dans le foie et les érythrocytes. Elle réduit le peroxyde d'hydrogène en libérant de l'oxygène et de l'eau et leurs rôles est très important surtout en présence d'ions ferreux en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier (**Delattre et al., 2005; Rupeshkumar et al., 2012**).



- **Glutathion peroxydase (GPx)**: La GPx est localisée dans les milieux extracellulaires, le cytosol et les mitochondries. Ces enzymes réduisent le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes lipidiques en utilisant le glutathion réduit (GSH) sur lequel elles transfèrent l'oxygène, le transformant en glutathion oxydé (GSSG) (**Auberval, 2010**).

. Une diminution de l'activité de la GPx peut provenir d'un apport alimentaire trop faible en sélénium. Pour que cette réaction dure, il doit y avoir un taux constant de GSH, ce qui est rendu possible par la glutathion réductase (GR), enzyme qui régénère le glutathion en favorisant la conversion du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH) par l'oxydation de NADP⁺ (**Ramesh et al., 2012**), à l'aide du cofacteur NADPH sous forme réduite (NADPH, H⁺):



3.3.2. Antioxydants non enzymatiques

Les antioxydants non enzymatiques comprennent des molécules qui sont apportés par l'alimentation (exogènes) et autres molécules disponibles dans l'organisme (endogènes).

Parmi les antioxydants apportés par l'alimentation on retrouve :

la vitamine E, une substance liposoluble antioxydante majeure qui agit par rupture de la réaction en chaîne (peroxydation lipidique) au niveau des membranes cellulaires en détoxifiant les radicaux peroxydes (ROO[·]) et alcoxydes (RO[·]) grâce à leur caractère hydrophobe qui leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique (**Pincemail, 2004; Magosso et al., 2013**). **La vitamine E** a un rôle protecteur contre les maladies coronariennes. Sa consommation renforce la défense antioxydante en neutralisant les radicaux libres (**Pincemail, 2004**).

Les apports journaliers d' α -tocophérol sont de l'ordre de 10 mg. Une valeur de vitamine E inférieure à 7 – 8 mg/ml correspond à un risque modéré de déficience en cette vitamine dans l'alimentation. La Vit E se retrouve en quantité variable dans les huiles (soja, maïs, olive), lait et ses dérivés, les œufs et dans les noix et noisettes. Le γ -tocophérol est présent essentiellement dans l'huile de sésame (**Gorin et al., 2006**).

D'autres vitamines jouent un rôle d'agents réducteurs : la vitamine C (**Pincemil. et al., 2002**) ainsi que Le β Carotène précurseur de la vitamine A et qui à les mêmes fonctions que la vitamine E.

La vitamine C piège des EOA ce qui peut protéger divers substrats biologiques (protéines, acides gras, ADN) de l'oxydation. Elle régénère la vitamine et inhibe également la peroxydation lipidique. Ce qui confère à la vitamine C son pouvoir de réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires. Des concentrations plasmiqes élevées en Vitamine C sont corrélées avec une réduction des risques de maladies coronaires et de sténose (**Gale et al., 2001**). Elle n'est pas synthétisée par l'homme et sa concentration dépend de l'aport alimentaire (70 à 100mg/jour est recommandée) et des modifications du flux hépatique (**Haleng et al., 2007**).

La vitamine A : appartient à la famille des caroténoïdes. Le β -carotène, également appelé provitamine A, après hydrolyse hépatique, donne naissance à deux molécules de vitamine A. On la trouve dans plusieurs fruits et légumes tel que l'abricot, le melon, la carotte, les légumes verts (épinards, laitue...). Sa consommation réduit de 47% la survenue d'une cataracte (**Auberval, 2010; Peng et al., 2013**).

Les oligo-éléments sont également des éléments essentiels à l'activité des enzymes antioxydantes :

Le zinc : Le zinc protège les groupements thiols des protéines et joue un rôle structurel pour la superoxyde dismutase.

Le cuivre : est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, la cytochrome C oxydase, la dopamine β -hydroxylase. Lorsque sa concentration est élevée, Il peut devenir pro-oxydant en déclenchant de réactions de production d'EOA (réactions de Fenton) (**Haleng et al., 2007; Birden et al., 2012**).

Le Sélénium: il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx. Apporté par l'alimentation, le sélénium organique est lié à un acide aminé (la cystéine). Plusieurs études ont montré son rôle dans la protection de pathologies coronariennes (**Haleng et al., 2007**).

Les flavonoïdes : Il sont couramment consommés sous forme de fruits, légumes et boissons tel le thé (**D'Angelo et al., 2009**). Ils modulent l'activité de certaines enzymes et possèdent des propriétés antioxydantes (**Kumaran et Karunakaran, 2007**). En effet les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle fortement réactif et ils sont également capables de chélater les ions métalliques oxydants.

On ce qui concerne les antioxydants endogènes on retrouve :

Le glutathion Il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH) et joue un rôle crucial dans la défense antioxydante naturelle (**Ramesh et al., 2012**). Le glutathion (GSH) peut interagir directement avec les radicaux libres (ROS et RNS) ou comme un cofacteur d'enzymes comme la glutathion peroxydase (**Lushchak, 2011**)

L'albumine et L'acide urique sont aussi connus pour être des antioxydant (**Izzedine et al., 2011**).

Coenzyme Q10: Son caractère lipophile lui permet de s'insérer dans les membranes et les lipoprotéines. Son rôle essentiel s'avère dans l'inhibition de la peroxydation lipidique en synergie avec la vitamine E (**Pincemail, 2004**).

Le tableau suivant regroupe les différents systèmes de défense antioxydante [**Tableau1**].

Oxydant	Mécanisme de formation	Système protecteur
O_2^{\ominus} (anion superoxyde)	Enzymatique : NADPH oxydase réduction monoélectronique de O_2 , mitochondrie, ctocrome P450 xanthine oxdase.	SOD (superoxyde dismutase)
H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène)	Dismutation de O_2^{\ominus} (spontané ou par la SOD)	Catalase, Se-glutathion peroxydase (glutathin, réductase, G-6PDG).
OH° (radical hydroxyle)	Radiolyse de l'eau par réaction de H_2O_2 et O_2	Acide urique, vitamine C, glutathion, taurine.
1O_2 (oxygène singule)	Activation photochimique de O_2	Caroténoïdes.
RO_2^{\ominus} (radical peroxyde)	Formation contrôlée de RO_2^{\ominus} activé des cyclo-oxygénases et lipoxygénases.	Vitamine E (couplée à la vitamine C), ubiquinone
RO° (radicale alcoxyde)	Formation non contrôlée de RO° et RO_2^{\ominus}	
$ROOH$ (radical hydroperoxyde)		Se-glutathion peroxydase et glutathion

Tableau 1 : Systèmes naturels de défense antioxydante (**Favier, 2001**)

II.4. Stress oxydatif au cours du diabète :

Dans le diabète, il a été observé à la fois une augmentation de la production des radicaux libres et une diminution des défenses antioxydantes (Zhuang *et al.*, 2014). Ce stress oxydatif observé est dû à l'hyperglycémie chronique. Il est impliqué dans la physiopathologie des complications du diabète. Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de la production de radicaux libres : l'auto-oxydation du glucose, la glycation des protéines, la voie des polyols, surproduction de l'anion superoxyde au niveau mitochondrial et de la NAD(P) oxydase.

4.1. Métabolisme du glucose et la génèse des radicaux libres :

4.1.1. Auto-oxydation du glucose:

Le glucose s'oxyde en présence du Fer, permettant la formation d'un radical anionique qui peut réagir avec l'oxygène pour libérer des anions superoxydes mais aussi la formation d' α -cétoaldehyde (glycosal). Cette molécule se fixe rapidement sur les protéines dans lesquelles apparaît un résidu carboxyméthyl lysine (CML) (Fig.5). Ce dernier résidu capte facilement le cuivre, provoquant ainsi le déclenchement des réactions de type Fenton avec production de radicaux libres et augmentation accrue de la peroxydation lipidique. Ce mécanisme pourrait justifier la survenue des complications cardio-vasculaires chez les diabétiques (Wautier, 2007; Chong *et al.*, 2007 ; Haleng *et al.* , 2007).

4.1.2. Augmentation de la voie des polyols :

Lorsque la concentration en glucose est élevée, le fonctionnement de la glycolyse et la voie des pentose-phosphates est altéré. En effet, l'hexokinase, l'enzyme responsable de la phosphorylation du glucose, est saturée à des concentrations élevées en glucose (Favier, 2006). Suite à l'accumulation du glucose dans les tissus insulino-indépendants (rein, tissu neuronal, microvaisseaux rétinien), la voie des polyols est activée par laquelle le glucose est transformé en sorbitol. Cette voie fait intervenir deux enzymes : L'aldose réductase qui a comme cofacteur le (NADPH, H⁺), réduit le glucose en sorbitol et la sorbitol déshydrogénase qui oxyde le sorbitol en fructose en utilisant comme cofacteur (NAD) (Fig. 6).

L'accumulation de sorbitol et de fructose qui en résulte diminue les rapports de NADPH, H⁺/NADP⁺ et NAD⁺/NADH, H⁺. La modification du statut rédox peut altérer le fonctionnement de plusieurs enzymes antioxydantes tel le glutathion-réductase, l'ascorbate-réductase et la NO-synthase qui utilisent le NADPH comme cofacteur. De plus, la production accrue de fructose par cette voie peut stimuler la glycosylation

nonenzymatique des protéines (Magder, 2006). L'inhibition de cette voie réduit le stress oxydatif, prévient l'apparition des complications chez le diabétique (Yan, 2014), et évite l'accumulation de fructose impliquée dans le mécanisme de glycation, responsable de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).

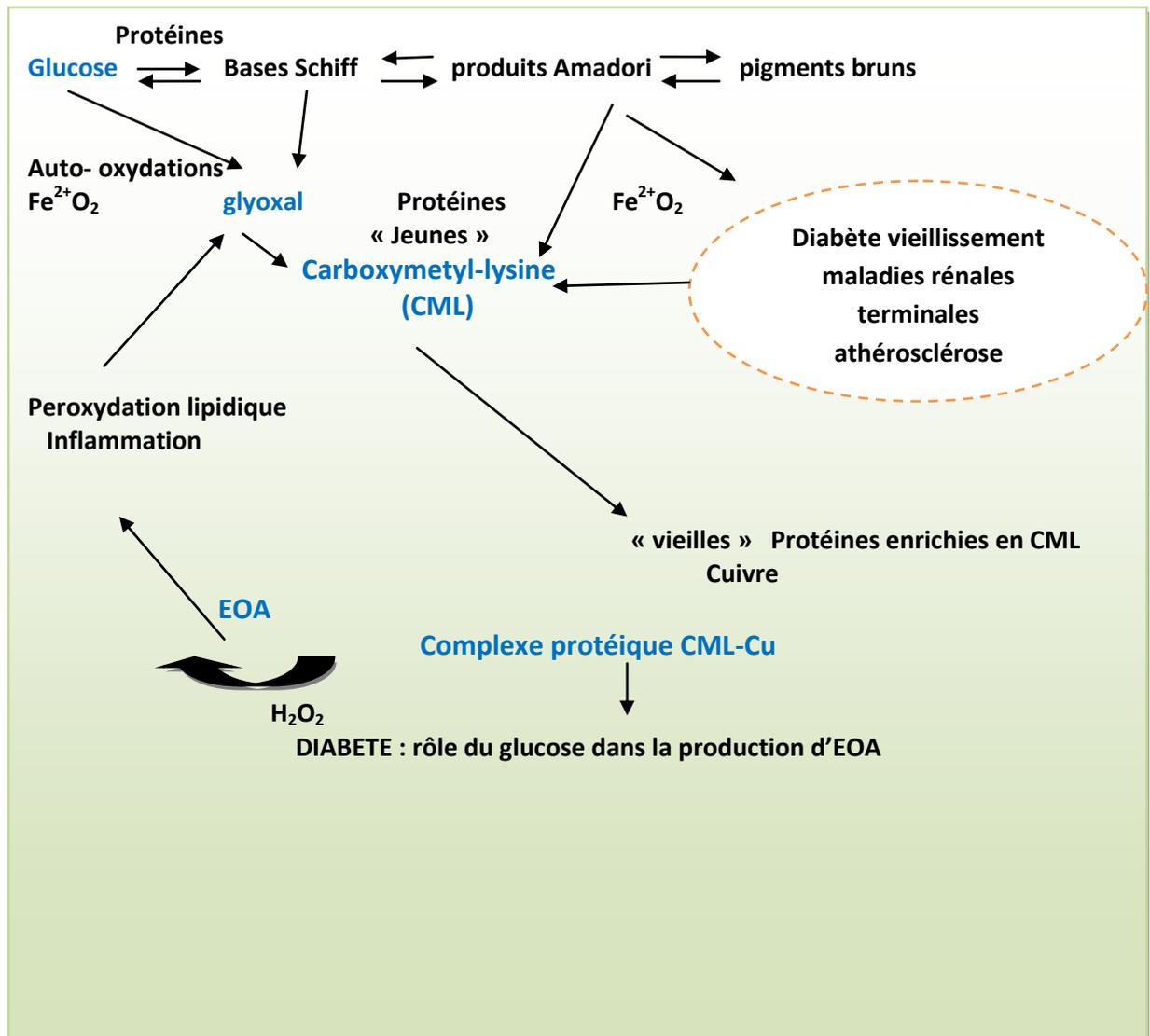


Figure 5. Interaction glucose – espèces oxygénées activées (Defraigne et Pincemail, 2008)

4.1.3. La formation des produits avancés de la glycation AGE :

Une des conséquences de l'hyperglycémie est la glycosylation non enzymatique des protéines. Cette glycation des protéines est une réaction covalente qui attache, sans l'intervention d'enzyme, des résidus glucose aux NH₂ libres des protéines, d'acides nucléiques et lipidiques. L'étape initiale de cette réaction se caractérise par la formation non enzymatique d'une liaison covalente entre le groupement carbonyle d'un sucre réducteur et le groupement amine libre d'un acide aminé qui conduit à la formation d'une base de Schiff, qui peut subir des réarrangements intramoléculaires, pour former des composés dicarboxylés (produits d'Amadori) (**Fig.5**). La déshydratation et/ou la condensation de ces composés donnent alors naissance aux produits de fin de glycation AGE (advanced glycation end products) (**Guillet C., 2010 ; Park et Jae, 2012**).

Ces AGE forment un groupe hétérogène de molécules qui modifient non seulement la fonction de certaines protéines comme la protéine glyquée mais forment aussi des agents qui se lient à d'autres protéines, tel le collagène et autres protéines de la matrice extracellulaire dont les fonctions se trouvent ainsi altérées avec des conséquences délétères sur les tissus vasculaires, cardiaques et rénaux (**Dali-Youcef., 2010**).

4.1.4. Voie de la protéine kinase C (PKC):

La chaîne respiratoire mitochondriale est le principal site de production de l'anion superoxyde, cette production est accrue en présence de fortes concentrations de glucose et d'acides gras. Au niveau cellulaire, le glucose et les acides gras en excès active la protéine C (PKC) induisant une production mitochondriale accrue d'EOA ce qui active la protéine C (PKC). La PKC contribue aux anomalies des flux sanguins locaux, consécutives à la diminution de NO• (facteur vasodilatateur) et/ou la libération d'endothéline-1 (facteur vasoconstricteur). Le monoxyde d'azote (NO) perd alors ses propriétés physiologiques (vasodilatation) et réagit avec l'anion superoxyde pour former des peroxynitrites (**Fig.6**). ce qui favorise l'apparition d'une vasoconstriction par altération des cellules endothéliales (**Haleng et al., 2007; Kinoshita et al., 2008**).

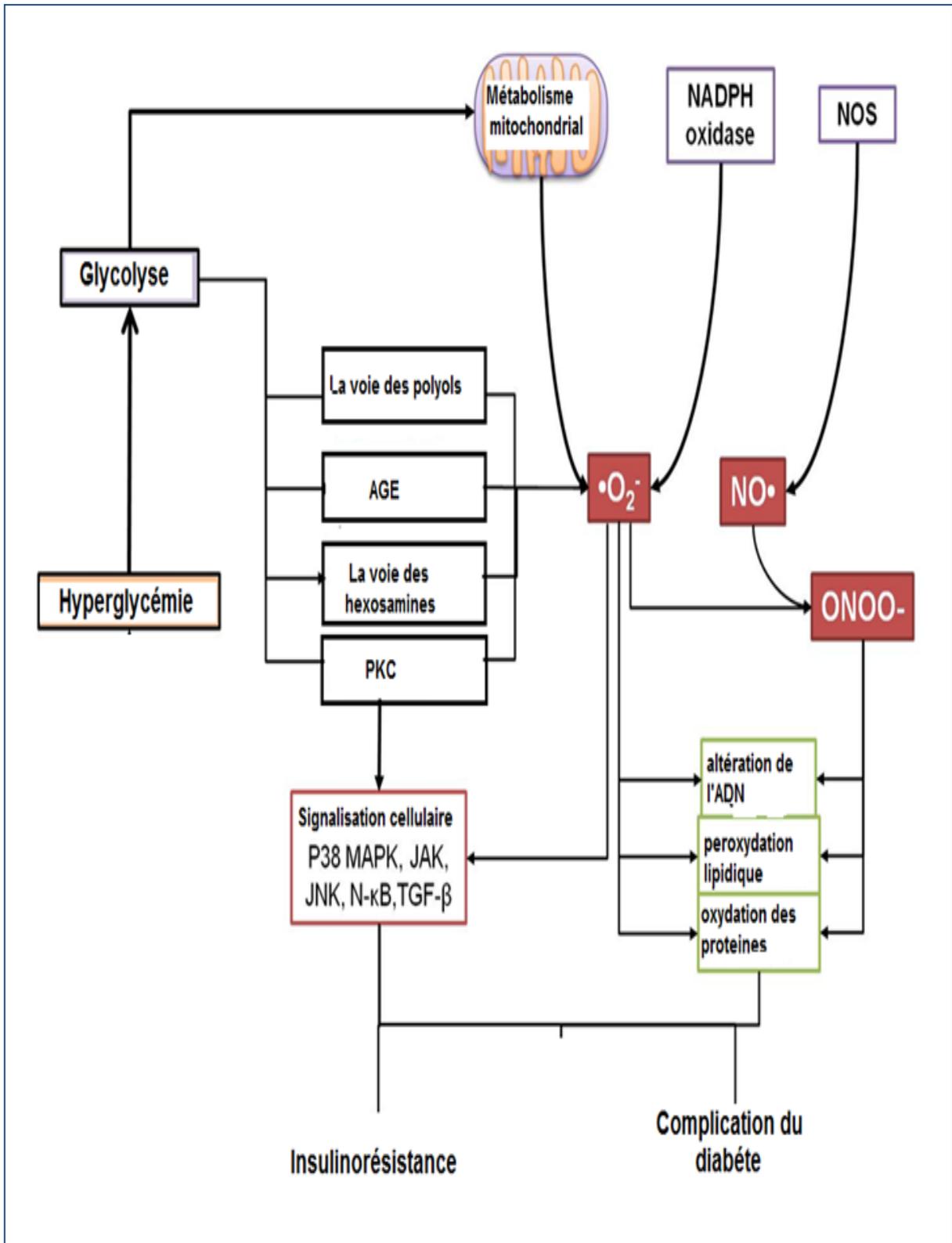


Figure 6. Mécanismes reliant l'hyperglycémie au stress oxydant (Morales-González et al., 2014)

4.2. Marqueurs du stress oxydatif au cours du diabète de type 2 :

Dans le diabète, il a été observé à la fois une augmentation de la production des radicaux libres et une diminution des défenses antioxydantes, conduisant à une augmentation des marqueurs du stress oxydant (**Zhuang *et al.*, 2014**).

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés lors de l'oxydation des lipides (**Favier, 2003**). Trois types de marqueurs sont classiquement utilisés pour évaluer un stress oxydant. Ce sont les marqueurs de la peroxydation lipidique et protéique, le pouvoir anti-oxydant du plasma et les systèmes de défense anti-oxydants.

4.2.1. La peroxydation lipidique :

Plusieurs études ont mis en évidence l'augmentation du taux des produits de peroxydation lipidique (diène conjugués, hydroperoxydes d'acides gras et le malondialdéhyde, dans le plasma des diabétiques (**Ceriello et Motz, 2004**). Ces produits sont issus de la peroxydation des lipides, principalement les acides gras polyinsaturés. Ces lipides ont subi une attaque radicalaire, par le radical hydroxyle (OH^\bullet) qui est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Ce dernier sera transformé en radical diène conjugué au contact d'un autre acide gras (**Michael et Brent, 2017**). Les peroxydes continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhyde, 4-hydroxynonanal) (**Sampath *et al.*, 2010**). Plusieurs études ont mis en évidence l'augmentation du taux des produits de peroxydation lipidique (diène conjugués, hydroperoxydes d'acides gras et le malondialdéhyde, dans le plasma des diabétiques (**Wei *et al.*, 2009**).

4.2.2. Oxydation des protéines :

Au cours du stress oxydant, les protéines subissent des altérations, telles que fragmentation, oxydation des chaînes latérales des amino-acides (histidine, proline, le tryptophane, cystéine et tyrosine) et formation de liaisons croisées entre protéines. Ces protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, récepteur...) et ne deviennent plus sensibles à l'action des protéases alors les cellules sont incapables d'éliminer ces protéines oxydées accumulées, ce qui conduit aux dégâts protéiques observés dans le diabète (**Aishwarya *et al.*, 2021**). L'hyperglycémie chronique

induit une augmentation de l'oxydation des protéines chez les DT2 (**Cakatay, 2005**). Les deux principaux marqueurs biologiques de l'oxydation des protéines sont la formation de carbonyles protéinés et de groupes nitrotyrosines. Les carbonyles protéinés sont formés lorsque les espèces réactives de l'oxygène attaquent les résidus d'acides aminés (**Wang et al., 2015**). La formation de nitrotyrosines est due au peroxyde d'azote hautement toxique, produit par la réaction du monoxyde d'azote et de l'anion superoxyde (**Aishwarya et al., 2021**). Certaines études ont montré que les teneurs plasmatiques en carbonyles et en AGE sont élevées au cours du DT2 mal équilibré (**Cakatay, 2005 ; Park et Jae, 2012**).

4.2.3. Défenses anti oxydantes au cours du DT2:

Un lien très étroit existe entre le stress oxydatif et le diabète, résultant d'une production radicalaire accrue associée à l'hyperglycémie et à une diminution des défenses antioxydantes (**Zhuang et al., 2014**). La plupart des études effectuées au cours du DT1, soit au cours du DT2, mettent en évidence une diminution significative du pouvoir antioxydant total du plasma (**Kassab et al., 2003**). En outre, il est rapporté que chez les patients diabétiques présentant un mauvais équilibre, la superoxyde dismutase des globules rouges présente des niveaux élevés de glycosylation, entraînant une perte d'activité enzymatique (**Biri et al., 2006**). Le statut anti-oxydant total, l'activité de SOD érythrocytaire, l' α -tocophérol, le zinc sont diminués, au cours du diabète (**Kassab et al., 2003**). Plusieurs auteurs décrivent une diminution de l'activité de la catalase érythrocytaire chez les diabétiques (**Merzouk et al., 2004 ; Dennouni et Dali-sahi, 2015**). Les taux plasmatiques de la vitamine C sont aussi abaissés dans DT2 (**Violi et Cangemi, 2005**). D'autres travaux montrent une diminution du taux cellulaire du glutathion, principal antioxydant hydrosoluble dans les cellules, chez les patients diabétiques (**Biri et al., 2006**). Une diminution de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) chez les DT2 par rapport à une population normale (**Kesavulu et al., 2000**), a été notée.

III. Prise en charge du DT2 :

III.1. Règles hygiéno-diététiques :

Les mesures hygiéno-diététiques sont toujours les premiers indiquées dès la détection du diabète type 2. Une bonne prise en charge du diabète permet de normaliser la glycémie, et d'éviter ou minimiser les complications dégénératives du DT2 (**Mannuci et al., 2009**). Ces mesures hygiéno-diététiques peuvent corriger les facteurs de risque vasculaire associés en corrigeant une dyslipidémie, en normalisant la pression artérielle et en contrôlant le poids (**Kulkarni et al., 1998; Franz et al., 2010; Pastors et al., 2002**). La surveillance de l'alimentation d'un diabétique aide à prévenir les fluctuations importantes de la glycémie et à prévenir les complications du diabète. Le bilan lipidique du sang peut être amélioré en réduisant l'apport alimentaire en acides gras saturés (AGS) et en cholestérol, ainsi qu'en augmentant l'apport en fibres et l'activité physique (**Buse et al., 2007 ; FID, 2019**), alors qu'une alimentation mal équilibrée associée à la sédentarité contribue à près de 30% de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies non transmissibles, tel que le diabète (**Franz et al., 2010; Pastors et al., 2002**). La thérapie diététique et l'activité physique améliorent l'insulino-sensibilité et le profil lipidique, et réduisent l'hyperglycémie postprandiale. La diéto-thérapie est particulièrement indiquée pour lutter contre le surpoids et l'obésité, alors que l'activité physique réduit l'adiposité viscérale (**Schlienger, 2016**).

L'alimentation de la personne diabétique est une alimentation normale, régulière et bien répartie sur la journée. Elle doit être adaptée aux besoins nutritionnels du malade en évitant la dénutrition. L'alimentation du diabétique doit être équilibrée entre les 3 repas quotidiens et comporter des glucides (environ 50% à 55% de l'apport énergétique total), des lipides (30% à 35%), des protéines (15%).

Les glucides doivent provenir d'aliments à faible indice glycémique comme le riz, les pâtes, le pain et les légumes secs (**Foussard et Salle, 2004**). Les légumes verts, les fruits non pressés et les céréales complètes sont très recommandés, faisant peu monter la glycémie et apportant des nutriments essentiels à l'organisme. Les aliments riches en glucides peuvent être analysés en fonction de leur indice glycémique, et leur teneur en fibres.

Lors d'un diabète, la consommation d'aliments à indice glycémique bas est toujours bénéfique pour l'équilibre glycémique qui se traduit par une baisse de la glycémie postprandiale (**Wolever et al., 2008**). Les aliments à faible indice glycémique améliorent

donc le profile lipidique du diabétique en diminuant le taux de cholestérol LDL ainsi que le poids (**Heilbronn et al., 2002**). De plus, une réduction de 0,4% de l'hémoglobine glyquée HbA1c est observée chez des diabétiques consommant une alimentation à faible indice glycémique (**James et al., 2016**). Cependant, La consommation de quantités élevées de glucides raffinés dans les aliments et les boissons augmente le risque de dyslipidémie (**Ruxton et al., 2010; Welsh et al., 2010**).

Le fructose, un sucre naturel retrouvé dans les fruits ou fabriqué industriellement, a un effet moins prononcé que le sucre sur la glycémie. il est conseillé aux personnes diabétiques parce qu'il ne stimule pas la sécrétion d'insuline, consommé dans les fruits, les légumes et les végétaux il ne représente que 3 à 4% de l'apport énergétique. Chez les animaux, des données indiquent que la consommation excessive de fructose entraîne une résistance à l'insuline, l'altération de la tolérance au glucose et l'hypertension. Ces constatations inquiétantes ne sont néanmoins pas confirmées de façon claire chez l'homme (**Basciano et al., 2005; Miller et Adeli, 2008**).

La consommation d'édulcorants n'est pas encouragée et devrait être limitée aux patients diabétiques pour minimiser les montées excessives de la glycémie en période postprandiale (**Monnier et Colette, 2010**).

Les fibres alimentaires sont des glucides non digestibles, présents naturellement dans les aliments végétaux. Elles jouent des rôles dans la régularisation de la fonction gastro-intestinale et la diminution du taux de cholestérol ainsi que ceux de la glycémie. Elles contribuent également au sentiment de satiété ce qui diminue l'apport énergétique et permet la gestion du poids. On distingue deux formes de fibres : solubles (visqueuses) et insolubles. Ce sont les fibres solubles qui ont un effet bénéfique sur l'hyperglycémie postprandiale et du cholestérol. Les fibres insolubles facilitent le transit intestinal (**Kaczmarczyk et al., 2012**).

L'apport quotidien en fibres varie, selon l'âge et le sexe, de 25 à 39 g/j en général (**IOM, 2006 ; Nöthling et al., 2008 ; Withney et Rady Rolfes, 2008**). Les principales sources de fibres sont les légumes et fruits ainsi que les produits céréaliers, les légumineuses et les noix. Les besoins quotidiens en fibres totales constituent, selon les données scientifiques, une protection contre les maladies cardiovasculaires et le diabète. Plusieurs études ont montré que la consommation d'une alimentation riche en fibres (50g/j) diminue la glycémie chez les diabétiques de type 1 et diminue l'hyperinsulinémie, la glycémie et les lipides au cours du DT2 (**Franz et al., 2010**).

Les besoins en protéines chez les diabétiques sont similaires à ceux des sujets non diabétiques et équivalent de 0.8 g/kg/j. L'apport protéique doit être situé entre 15% à 20% de la ration calorique quotidienne. De plus, la consommation de protéines animales en quantité élevée s'accompagne d'un apport élevé en graisses qui nuit à la réduction pondérale (**Foussard et Salle, 2004**). La quantité et la qualité de l'apport en protéines doivent être optimisées pour répondre aux besoins en acides aminés essentiels, ce qui nécessite une surveillance clinique et biologique adéquate de l'état nutritionnel de l'individu atteint de diabète et de maladies cardiovasculaires (**Papakonstantinou et Zampelas, 2010**).

Les besoins en lipides : La prévention de la survenue des maladies cardiovasculaires chez les diabétiques nécessite un apport lipidique limité à 25-30% de l'apport énergétique total (AET), avec une réduction de l'apport en (AGS) et en acides gras trans (<7% de l'AET), et en cholestérol (<200 mg/j) (**ADA, 2018**). Les valeurs recommandées sont de 5 à 10% d'acides gras saturés et 20 à 25% d'acides gras insaturés. Un apport alimentaire riche en acides gras saturés et acides gras trans, conjugué à la consommation accrue de sel et de sucre, représentent les principaux facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires qui seront réduites par une alimentation riche en fruits et légumes et pauvre en graisses saturées (**Ignarro et al., 2007**).

Des études épidémiologiques ont démontré qu'une supplémentation en acides gras polyinsaturés (1,08 mg/j d'EPA et 720mg/j de DHA), à longues chaînes de type oméga-3 a des effets bénéfiques sur les triglycérides, le cholestérol-HDL, la peroxydation lipidique et les enzymes antioxydantes, ce qui peut contribuer à diminuer la survenue des complications vasculaires du diabète (**Kesavulu et al., 2002**). Les acides gras oméga-3 semblent avoir deux effets bénéfiques ; l'un est d'améliorer le bilan lipidique du sang des patients diabétiques en abaissant les triglycérides sériques et en augmentant le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité HDL, et le second est de réduire la peroxydation lipidique et de renforcer les défenses antioxydantes. l'état redox, d'où l'intérêt de manger du poisson, principale source de ces acides gras, 2 à 3 fois par semaine (**Mozaffarian et al., 2011**).

De même, une alimentation riche en acides gras mono-insaturés améliore le profil lipidique et le contrôle glycémique chez les diabétiques en améliorant l'insulino-sensibilité (**Paniagua et al., 2007**). Plusieurs études ont montré que le Régime Méditerranéen joue un

rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaires (**Knoops et al., 2004**). Il est caractérisé par un apport alimentaire riche en fibres et en lipides végétaux tel que l'huile d'olive et pauvre en acide gras trans avec une faible consommation d'alcool (**Schulze et al., 2007**). En effet, des études indiquent que la meilleure alimentation pour prévenir la prise de poids, l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires est une alimentation pauvre en graisse et en boissons sucrées en privilégiant les fibres, les céréales et les protéines (**Astrup A, 2005**).

L'activité physique : Associée à des règles alimentaires spécifiques, la pratique d'une activité physique régulière est indispensable (marche, vélo, natation...). Avec une activité physique modérée de 150 minutes au minimum par semaine (**Buse et al., 2007**) ou de 30 minutes par jour, est recommandée (**OMS,2016**), le risque de maladies cardiovasculaires est réduit chez le diabétique.

L'activité physique permet de diminuer les besoins en insuline et l'insulino-résistance, de diminuer le taux de triglycérides par augmentation des récepteurs aux LDL et d'augmenter la dépense énergétique. En plus de son rôle dans la perte du poids et l'équilibre glycémique (**Zeqiri et al., 2007**), elle réduit le facteur du risque cardiovasculaire et le taux de mortalité (**Bianchi et al., 2008**). L'activité physique est un facteur clé dans le contrôle du diabète, elle augmente la sensibilité à l'insuline (**Haskell et al., 2007**). Cependant, pour un patient diabétique de type 1, l'exercice physique ne doit pas être intense car il augmente le risque d'hypoglycémie. L'activité physique diminue la graisse viscérale, augmente le HDL-cholestérol et diminue les triglycérides, diminue la pression artérielle, augmente l'insulinosensibilité (**Holten et al., 2004**), et améliore le statut antioxydant (**Lazarevic et al., 2006**). Si ces mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes pour équilibrer la glycémie après six mois, une médication doit être débutée. Cependant, le diabétique doit continuer de suivre une bonne hygiène de vie alimentaire et sportive, en même temps. Si cela s'avère insuffisant, l'insuline doit être utilisée.

III.2. Traitement médicamenteux :

Une prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 intervient lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne permettent plus un équilibre glycémique satisfaisant

2.1. Antidiabétiques oraux :

Il existe cinq classes principales d'antidiabétiques oraux (ADO):

- **Les biguanides.** Leur action principale est de diminuer la production hépatique de glucose en freinant la néoglucogenèse. Ils favorisent également l'action périphérique de l'insuline sans stimuler l'insulinosécrétion. Les biguanides n'entraînent pas de prise de poids. Au contraire, ils peuvent même contribuer à la perte de poids ou à la stabilité pondérale, lorsqu'ils sont associés à d'autres traitements du diabète favorisant une prise de poids.

Les biguanides exercent également leurs effets sur le métabolisme lipidique. La metformine est un biguanide recommandé en première ligne dans le DT2. Il a une action normoglycémiant en réduisant la néoglucogenèse hépatique. Ainsi, la metformine réduit l'augmentation de la lipémie consécutive à un régime riche en cholestérol (**Hemmingsen et al., 2012**). Cet effet peut être causé par une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol et, dans une moindre mesure, des triglycérides. Il agit également au niveau de la synthèse des lipides au niveau hépatique, intestinal et aortique. Ainsi, la metformine diminue la synthèse des triglycérides et des phospholipides au niveau hépatique, ce qui supprime les surcharges lipidiques induites par un régime enrichi en lipides, elle entraîne une diminution modérée de la production d'ATP dans les cellules du foie, mais suffisante pour réduire le flux de la production. D'autre part les chercheurs ont découverts un effet à long terme de la metformine en modulant l'AMPK, elle pourrait améliorer la stéatose hépatique (**Foretz M et al., 2007**). Elle atténue l'hyperglycémie post prandiale.

- **Les sulfamides** ils sont hypoglycémiant sont indiqués dans le diabète non insulino-requérant. Ils agissent principalement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans. Les sulfonylurées se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules β . Ils régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane et l'entrée de calcium dans les cellules β . L'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose. Au niveau hépatique, après 3 à 6 mois d'utilisation, les sulfamides inhibent la néoglucogénèse et la glycogénolyse induite par le glucagon, favorise l'augmentation de la synthèse du glycogène et de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production de glucose. Au niveau musculaire, les sulfamides augmentent l'effet stimulant de l'insuline sur la glycogène synthase.

- **Les glinides** tel que le répaglinide (Novonorm®), sont des composés hypoglycémiant important par le même mécanisme d'action que les sulfamides. Leur administration se fait dans les 15 minutes avant les repas car leur pic d'activité est atteint en 1heure. Le

répaglinide peut être associé à la metformine en cas de diabète insuffisamment contrôlé par monothérapie.

Ils sont également des insulinosécréteurs. Ils améliorent l'équilibre du diabète en agissant sur la glycémie postprandiale en augmentant la sécrétion postprandiale d'insuline. On note une amélioration significative de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale après un mois et demi de traitement. Par contre, aucune différence significative n'est observée sur le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides.

- **Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase** qui ralentissent la digestion des sucres (glucides complexes). Ils agissent sur les entérocytes de l'intestin grêle en ralentissant la digestion et l'absorption des glucides. Ainsi, le miglitol ® provoque une diminution de la glycémie post-prandiale chez les patients atteints de DT2.

- **Les thiazolidinediones (ou glitazones)** qui améliorent la sensibilité à l'insuline en réduisant la résistance à l'insuline et améliorent la fonction β -cellulaire du pancréas. Ils peuvent faire diminuer l'HbA1c de 1 à 1,5 %. Leurs effet sur les lipides est favorable par augmentation du HDL-cholestérol et diminution des triglycérides. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol peuvent augmenter mais avec augmentation de la proportion des particules plus larges, moins denses et moins athérogènes.

2.2. L'insulinothérapie : Elle se présente sous différentes formes d'administration (cartouche, flacon) mais la plus commune est le stylo injecteur. L'insuline en injection est utilisée comme traitement du diabète pour les diabétiques de type 1 et de type 2 insulino-dépendant. C'est ce qu'on appelle l'insulinothérapie. Elle peut également être prescrite, dans certains cas et de façon temporaire, aux femmes atteintes de diabète gestationnel. Chez le diabétique de type 2, l'insulinothérapie devient nécessaire après une certaine évolution de la maladie, lorsque l'insuline n'est plus produite en quantité suffisante par le pancréas (insulinopénie) malgré les traitements oraux et les mesures hygiéno-diététiques (Tielmans *et al.*, 2007). On peut classer les insulines en 4 catégories en fonction de leurs durées d'action:

Insulines rapides	Insulines retard ou intermédiaires	Insulines lentes
Délai d'action : 15 min Durée d'action : 2-5h	Délai d'action : 15-30 min Durée d'action : 12-20h	Délai d'action : 1-4h Durée d'action : 24h
Humalog® Novarapid®	Humalox mix 25®, 50® Novomix 30®, 50®, 70® Insuman Comb 15®, 25®, 50®	Insulatard® Lantus® Levemir®

Tableau 2 : Les différents types d'insulines

Quand, les mesures d'hygiène de vie et de diététique sont insuffisantes pour faire baisser la tension artérielle, un traitement médicamenteux est mis en place chez les patients diabétiques hypertendus. Il peut faire appel à plusieurs familles de médicaments. Cinq classes d'antihypertenseurs sont privilégiées : les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II. Ces médicaments ont montré leur efficacité pour prévenir les accidents cardiovasculaires chez les personnes hypertendues. Le plus souvent, des inhibiteurs de l'angiotensine II sont prescrit pour les diabétiques afin d'éviter la néphropathie diabétique.

Patients & Méthodes

1. Population étudiée :

L'étude porte sur des diabétiques type 2, adultes et volontaires, de sexe masculin.

Trois populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- hommes témoins sains (n=30) sans toute pathologie métabolique et normo glycémiques (glycémie inférieure à 1,26),
- hommes diabétiques type2 (n=90) divisés en 3 groupes : sans traitement, sous metformine ou sous insuline.
- hommes diabétiques type 2 et hypertendus (n=75) divisés en trois groupes : sans traitement, sous metformine ou sous insuline.

Les populations sont informées sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement (formulaire en annexe). Tous les résultats nutritionnels et sanguins leur sont remis, à la fin de l'étude.

Les patients diabétiques traités sont recrutés au niveau de la Maison du Diabétique (Polyclinique de Sidi Shaker) Tlemcen. Les diabétiques obèses (IMC>30) ou ayant autre maladie métabolique, ainsi les patients recevant un traitement pouvant affecter le métabolisme des lipides, la fonction rénale ou hépatique ainsi que n'importe quel traitement pouvant perturber les paramètres pris en compte et influencer le stress oxydatif lors de cette étude, sont exclus. Les sujets témoins sont des volontaires recrutés dans la même région et en même temps que les patients diabétiques. Ils appartiennent à des classes d'âge similaires à ceux des diabétiques. Pour recueillir les informations suivantes : âge, taille, poids, tension artérielle et indice de masse corporelle (IMC), un interrogatoire minutieux est mené auprès des patients diabétiques et des témoins. Les caractéristiques de la population recrutée sont données dans le Tableau 3 et 4. Toutes les personnes recrutées dans cette étude diabétiques ou témoins, ont répondu aux questionnaires alimentaires.

Tableau 3. Caractéristiques de la population diabétique type 2 étudiée

Caractéristiques	Contrôle	DT2 sans traitement	DT2 sous Metformine	DT2 sous insuline
Nombre (n)	30	30	30	30
Age (ans)	53 ± 3	52 ± 2	54 ± 3	56 ± 4
IMC (Kg/m ²)	22,49±1,23 ^c	27,06±1,89 ^a	25,83±1,85 ^b	25,94±1,60 ^b
Durée de traitement (ans)	-	-	7±3	5±1
TAS (mm Hg)	124±5,25	130±8,25	127±7,11	120,43±526
TAD (mm Hg)	76,53±4,55	84,35±5,79	80,43±5,38	86,32±5,12

Tableau 4. Caractéristiques de la population diabétique type 2 hypertendue étudiée

Caractéristiques	Contrôle	DT2+HTA sans traitement	DT2+HTA sous Metformine	DT2+HTA sous insuline
Nombre (n)	30	25	25	25
Age (ans)	53 ± 3	51 ± 4	54 ± 3	57 ± 5
IMC (Kg/m ²)	22,49±1,23 ^b	26,97±0,86 ^a	25,81±1,45 ^a	26±1,12 ^a
Durée de traitement (ans)	-	-	8±2	7±1
TAS (mm Hg)	124±5,25 ^b	135,56±6,65 ^a	124,91±4,81 ^b	120,10±5,6 ^b
TAD (mm Hg)	76,53±4,55 ^b	85,66±4,94 ^a	80,31 ±4,67 ^b	83,80±3,69 ^a

Les valeurs sont des moyennes ± SD. IMC ; indice de masse corporelle ; TAD, pression artérielle diastolique ; TAS, pression artérielle systolique ; HTA, hypertension artérielle. La comparaison statistique entre les quatre groupes (contrôle, DT2 avec ou sans HTA sans traitement, DT2 avec ou sans HTA traité par la metformine et DT2 avec ou sans HTA traité par l'insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post-hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour P < 0,05, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

2. Evaluation du profil nutritionnel :

2.1. Evaluation du statut socio-économique :

L'enquête socio-économique permet de recueillir des renseignements sur le niveau de vie, l'activité professionnelle, le niveau scolaire, le type de logement, la taille de ménage et l'activité physique de la population étudiée.

2.2. Estimation de la ration alimentaire :

L'évaluation de la ration alimentaire est réalisée grâce à un questionnaire alimentaire regroupant la consommation alimentaire du patient au cours de 3 jours incluant un week-end, précédé par le rappel des 24 heures. Le questionnaire détaillé de l'enquête nutritionnelle est donné en annexes.

Le questionnaire a pour but de préciser la nature, la composition et la quantité des aliments consommés au cours des différents repas. Divers contenants et instruments culinaires (cuillère, tasse, bol, assiette) ont été utilisés pour l'estimation des apports quantitatifs des différents aliments. La table de composition des aliments est ensuite utilisée pour convertir ces apports en énergie (Souci *et al.*, 2000). La consommation quotidienne des participants en macronutriments et micronutriments majeurs a été estimée à l'aide d'un programme

nutritionnel intégrant la composition des différents types d'aliments (REGAL, Windows, France). Selon les résultats de l'enquête alimentaire, les aliments consommés sont convertis en énergie et en nutriments par l'utilisation d'un logiciel intégrant la composition des aliments consommés (REGAL PLUS).

L'enquête alimentaire permet d'estimer :

- L'apport énergétique journalier ;
- La consommation quotidienne globale de protéines, de glucides ainsi que les sucres simples et les sucres complexes et de lipides.
- La répartition des acides gras saturés, mono insaturés, polyinsaturés.
- La consommation journalière globale de cholestérol ;
- La consommation de fibres alimentaires.
- L'apport en vitamines et minéraux ;

2.3. Estimation de la Dépense énergétique :

La dépense énergétique journalière des patients a été calculée en fonction du poids, de l'âge ainsi que la nature de leurs activités pendant 24 heures.

On peut calculer la dépense énergétique fractionnaire (DEF) en Mjoulés à partir du métabolisme de base et le niveau d'activité physique (NAP) de la table du coût énergétique, selon l'équation suivante : $DEF = (MB \times NAP \times TEMPS) / 24h$.

L'équation de BLACK (1997), permet de calculer la dépense énergétique au repos (DER, ou métabolisme de base, MB) dans le cadre d'une évaluation des besoins énergétiques. MB dépend de la taille (T), du poids (P), de l'âge (A) et du sexe.

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

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

L'addition des dépenses énergétiques fractionnaires calculées représente la dépense énergétique journalière (DEJ). Un coefficient de correction est pris en considération si l'IMC > 22. Coefficient de correction = $1 - [(IMC - 22) \times 0,01]$.

2.4. Education hygiéno-diététique :

L'éducation nutritionnelle fait partie du traitement du diabète. Les patients ont été informés de l'importance d'une alimentation saine dans la prévention des complications macrovasculaires et microvasculaires, en particulier les complications cardiovasculaires. Le bon choix des aliments et les méthodes de cuisson sont deux facteurs à prendre en compte, ainsi que la fréquence de consommation des aliments en tenant en considération l'index glycémique de ces aliments. Les conseils nutritionnels donnés aux patients

diabétiques sont similaires aux conseils donnés aux sujets témoins. Ils dépendent aussi des résultats de l'enquête alimentaire de chaque patient permettant ainsi de corriger quelques fausses croyances nutritionnelles tel s'interdire complètement la consommation des fruits. L'objectif global de ces conseils est d'améliorer la santé des participants en favorisant une alimentation bien équilibrée et variée. L'apport recommandé doit être réparti comme suit : 50 à 55 % de glucides (glucides) ; 30 à 35 % de lipides ; 10 à 15 % de protéines.

Une alimentation diversifiée doit inclure toutes les catégories d'aliments : des glucides à index glycémique faible ou moyen ; des fibres alimentaires et des antioxydants.

Il est conseillé de consommer 5 fruits et légumes par jour, 3 sortes de produits laitiers par jour, viande/œuf 1 à 2 fois par jour ; du poisson au moins 2 portions par semaine. Il est recommandé aussi de faire de l'exercice régulièrement (marcher au moins 30 minutes par jour) et avoir un poids idéal en favorisant la perte du poids lorsqu'il y a un surpoids, ce qui permet de réduire l'insulinorésistance et bien équilibrer le taux plasmatique du glucose. Il est recommandé d'utiliser un glucomètre pour surveiller la glycémie afin d'éviter les fluctuations de la glycémie (hypoglycémie et hyperglycémie).

3. Prélèvements sanguins :

Les prélèvements sanguins sont effectués le matin, après 12 heures de jeûne, au niveau de la veine du pli du coude des personnes recrutées. Le sang prélevé est récupéré dans des tubes à EDTA et des tubes secs préalablement numérotés et étiquetés. Les tubes à EDTA sont ensuite centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min pour séparer le plasma du culot cellulaire. Le plasma est prélevé pour le dosage des paramètres biochimiques, la vitamine C et la détermination des paramètres du statut Redox. Les dosages du glucose et de la vitamine C se font le jour même du prélèvement. Le culot restant est lavé avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis lysé par addition de deux volumes d'eau distillée glacée et incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Les débris cellulaires sont ainsi éliminés par centrifugation à 4000 t/min pendant 15 min et le lysat érythrocytaire est ensuite récupéré pour le dosage des marqueurs du statut oxydant/antioxydant.

Après coagulation, les tubes secs sont centrifugés à 6000t/min pendant 15 min, le sérum est récupéré par la suite pour la précipitation des lipoprotéines et le dosage des paramètres lipidiques.

4. Analyses biochimiques :

4.1. Dosage du glucose

Le glucose plasmatique est déterminé par une méthode enzymatique et colorimétrique (Kit Sigma, St Louis, MO, USA) en présence de la glucose-oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration du glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait à 505 nm.

4.2. Dosage de l'urée :

L'urée est le produit final de la dégradation des protéines et des acides aminés.

L'urée plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique et enzymatique (Kit SPINREACT). En présence de l'uréase, l'urée produit de l'ammonium (NH_4^+) et le CO_2 . Les ions d'ammonium vont réagir avec le salicylate et l'hypochlorite et former un composé indophénol de coloration verte. La coloration obtenue est proportionnelle à la quantité de l'urée présente dans l'échantillon. L'absorption est mesurée à 580 nm.

4.3. Dosage de la créatinine

La méthode de dosage de la créatinine est colorimétrique (Kit SPINREACT).

La créatinine forme avec l'acide picrique, en milieu basique, un complexe coloré en jaune, mesuré à une longueur d'onde égale à 500 nm et l'absorbance du complexe formé est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

4.4. Séparation des lipoprotéines plasmatiques :

La séparation des lipoprotéines est réalisée par précipitation selon la méthode de **Burstein et al. (1970, 1989)**. A pH neutre, les poly-anions (sulfate, héparine et acide phosphotungstique), en présence de cations divalents, peuvent piéger les lipoprotéines formant ainsi des complexes insolubles (lipopoly-anions-cations). Les agents précipitants utilisés diffèrent selon la densité des lipoprotéines à séparer. L'utilisation du même réactif à des doses différentes permet de précipiter sélectivement les lipoprotéines. En premier, les lipoprotéines de faible densité (VLDL et LDL) sont précipitées par du phosphotungstate et chlorure de magnésium MgCl_2 et ensuite celles de haute densité (HDL) par du sulfate

dextran et $MgCl_2$. Le culot contenant les fractions LDL est solubilisé grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon citrate disodique et chlorure de sodium NaCl.

4.5. Dosage du cholestérol total

Le dosage du cholestérol du sérum et des lipoprotéines est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Sigma, St Louis, MO, USA). Les esters de cholestérol sont hydrolysés par l'enzyme cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par l'enzyme cholestérol oxydase en Δ^4 cholestérone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence d'une peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée est mesurée à 505 nm et est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon.

4.6. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont déterminés par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit Sigma, St Louis, MO, USA) au niveau du sérum et des lipoprotéines. Après hydrolyse des triglycérides, par des lipases en glycérol et acides gras libres, le glycérol est phosphorylé et oxydé aboutissant à la formation du peroxyde d'hydrogène. Le complexe coloré, est une quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-amino-antipyrine et de 4-chlorophenol sous l'action catalytique de la peroxydase. La détermination de la concentration des triglycérides se fait à une longueur d'onde égale à 505 nm.

5. Marqueurs du statut oxydant :

5.1. Dosage de l'anion superoxyde

La méthode d'**Auclair et Voisin (1985)** utilisée pour le dosage de l'anion superoxyde, repose sur la réduction de nitro blue tetrazolium (NBT) en monoformazon, en présence des radicaux superoxydes. La couleur jaune obtenue est mesurée à 550 nm. Les concentrations en anion superoxyde sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction : $\epsilon = 21,1 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

5.2. Dosage du monoxyde d'azote (NO)

Selon **Guevara et al (1998)**, la formation du NO est évaluée de manière indirecte par la détermination des concentrations de nitrites (NO_2^-) et de nitrates (NO_3^-) constituant les produits de la dégradation oxydative du NO. En effet le NO réagit rapidement avec des

molécules telles que l'oxygène ou l'anion superoxyde pour donner des nitrites et des nitrates.

Les nitrites et les nitrates sont dosés par la réaction de Griess dite réaction de diazotation qui s'effectue en deux étapes : les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylènediamine) donnant un colorant azoïque qui absorbe la lumière à 540 nm. L'échantillon déprotéinisé est incubé à 37 °C avec l'acide sulfanilique dissous dans HCl puis avec la N-naphtyléthylènediamine. La déprotéinisation est réalisée par le sulfate de zinc. La réaction de Griess permet uniquement la mesure des nitrites. Les nitrates devront être préalablement réduits en nitrites pour leur quantification. La transformation des nitrates en nitrites est basée sur une réaction de réduction par les granules de cadmium, régénérés dans une solution de CuSO₄ dans un tampon glycine-NaOH à pH 9,7. La concentration ainsi mesurée représente la somme des nitrites et des nitrates. Les concentrations en NO sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction molaire : $\epsilon = 38 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

5.3. Détermination du Malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est évalué par la méthode de **Draper et Hadley (1990)**. Il est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant, constitué en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ; $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$.

5.4. Détermination des protéines carbonylées (PC)

Les taux en protéines carbonylées (PC), marqueurs de l'oxydation protéique, sont mesurés selon la méthode de **Levine et al. (1990)** par la réaction au 2-4 dinitrophénylhydrazine (DNPH) qui aboutit à la formation de la dinitrophényl hydrazone colorée. Les concentrations des groupements carbonylés sont déterminées par lecture à des longueurs d'onde de 350 et 375 nm, exprimées en nmol/mg protéines et calculées en utilisant le coefficient d'extinction des PC : $\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$.

6. Marqueurs du statut antioxydant :

6.1. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

L'évaluation du pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux libres (ORAC, Oxygen Radical Absorbance Capacity) selon la méthode de **Blache et Prost (1992)**, repose sur l'estimation de la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres in vitro en présence du plasma. Cette méthode est basée sur le suivi en fonction du temps de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres. Il s'agit d'une suspension d'hématies exposée à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées et standardisées.

Sachant que tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse, ainsi l'hémolyse se fait graduellement en fonction du temps. La mesure, toutes les 10 minutes, de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm permet de suivre la cinétique de l'hémolyse.

L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant, vitamine E (Trolox) ou vitamine C (acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libres dans le milieu d'incubation en assurant la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire et l'hémolyse. La courbe de cinétique de lyse des globules rouges est donc déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps.

Le plasma contient plusieurs systèmes de défenses antioxydantes permettant ainsi la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges est aussi observé. Le pouvoir antioxydant total du plasma représente donc la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres générés in vitro et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaquées, donc indirectement, ralentir l'augmentation de la densité optique à 450 nm.

Afin de quantifier le pouvoir antioxydant total, on utilise des antioxydants purifiés (Trolox, vitamine C) à concentrations connues permettant l'étalonnage. L'hémolyse est donc suivie dans un intervalle de temps allant de 2 à 6 heures. Les densités optiques (DO) sont lues toutes les 10 minutes à 450 nm. L'ORAC de chaque échantillon est calculé en mesurant la surface nette de protection sous courbe cinétique de l'hémolyse par la formule suivante :

$$\text{ORAC échantillon} = (S_{\text{blanc}} - S_{\text{échantillon}}) / (S_{\text{blanc}} - S_{\text{antiox}})$$

Où S= Aire calculée sous la courbe cinétique de l'hémolyse ; Antiox= Trolox (1 µM) ou Vitamine (2µM).

6.2. Dosage de la vitamine C

Le dosage de la vitamine C est réalisé selon la méthode de **Roe et Kuether (1943)** utilisant le réactif de Folin (DTC) et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (TCA 10%) et centrifugation, le surnageant est incubé pendant 3 heures à 37° en présence du réactif de coloration Folin ciocalteau dilué. La réaction est stoppée par ajout d'acide sulfurique. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. La lecture se fait à 520 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

6.3. Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH), au niveau du lysat érythrocytaire est déterminé selon la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH en libérant l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Le TNB à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à 13,6 mM⁻¹.cm⁻¹.

6.4. Détermination de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

L'activité enzymatique de la catalase, au niveau du lysat érythrocytaire, est mesurée selon **Aebi (1974)**, par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène. En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Après incubation de 5 min, 1 ml du réactif titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂. L'activité de la catalase est exprimée en U/min/ml ou en U/mg de protéine.

7. Analyse statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart type. L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (version 4.1, Statsoft, Paris, France). La comparaison entre deux groupes (diabète versus témoin) est réalisée par le test « t » de Student. Les multiples comparaisons sont réalisées par le test ANOVA one-way. Cette analyse est complétée par le test de la différence significative minimale (LSD, least

significant difference) afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres en exposant différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Résultats

1. Caractéristiques de la population étudiée (Tableau 3 et 4) :

La population sélectionnée pour participer à ce travail de doctorat présente des similitudes concernant certaines caractéristiques. En effet, chez tous les groupes, l'âge est compris entre 50 et 62 ans, et l'évaluation de l'indice de masse corporelle (IMC) montre (Tableau 3 et 4) que l'IMC était significativement plus élevé chez les DT2 sans traitement et les DT2 traités par insuline et metformine avec ou sans hypertension par rapport aux sujets témoins. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le DT2 sous metformine et le DT2 sous insuline pour l'IMC ($P > 0,05$) pour les deux populations. La pression artérielle (systolique, SBP et diastolique, DBP) ne différait pas significativement entre les quatre groupes des diabétiques type 2 sans HTA (Tableau 3). Alors, chez les diabétiques hypertendus sans traitement, la tension artérielle est significativement élevée par rapport aux groupes traités et les témoins (Tableau 4). Une réduction significative de la tension artérielle systolique est observée chez les DT2 traités comparé aux non traités. Chez les DT2 traités par la metformine, la TAD diminue significativement par rapport aux traités par l'insuline.

2. Evaluation du statut socio-économique :

L'enquête socio-économique réalisée auprès de la population diabétique et les témoins a permis de constater que la majorité des patients (70%) sont sans activité professionnelle comparés aux témoins (12%). De plus 26% des patients DT2 sont analphabète, 26% sont d'un niveau primaire et seuls 48% ont atteint un niveau moyen ou supérieur, alors que 69% des individus témoins ont un niveau supérieur.

Les résultats révèlent également que la plupart des patients DT2 font parti de familles nombreuses où le nombre de personnes est supérieur à 4. Le pourcentage des diabétiques recrutés à revenu global moyen est de 57%, alors chez les témoins, il atteint les 83%.

L'enquête rapporte aussi que 65% de la population DT2 ont une activité physique moyenne caractérisée essentiellement par la marche et les tâches ménagères, tandis que les témoins 95% ont une activité physique intense (Tableau 5).

3. Estimation de la consommation alimentaire et la dépense énergétique :

L'estimation de la ration alimentaire et la dépense énergétique est réalisée sur les 3 populations : témoins, DT2 et DT2 hypertendus. Les patients traités et non traités sont groupés dans les populations malades.

Tableau 5. Niveau socio-économique des populations étudiées.

		Témoins	Groupe DT2
Activité professionnelle	Avec	88%	30%
	Sans	12%	70%
Niveau scolaire	Analphabète	3%	26%
	Primaire	7%	26%
	Moyen	21%	38%
	Supérieur	69%	10%
Habitation	Appartement	25%	53%
	Semi-collective	8%	17%
	Maison de maître	9%	9%
	Villa	58%	21%
Taille de ménage	Moins de 4 personnes	41%	15%
	Supérieur à 4 personnes	59%	85%
Activité physique	Faible	0%	12%
	Moyenne	5%	65%
	Intense	95%	23%
Revenu global	Faible	17%	43%
	Moyen	83%	57%

3.1. Apport calorique total et consommation journalière en nutriments et micronutriments (Tableau 6, 7, 8).

L'estimation de la ration alimentaire chez les patients diabétiques et les témoins est réalisée grâce aux enquêtes nutritionnelles basées sur la technique du rappel des 24 heures. Chez les hommes diabétiques avec ou sans HTA, l'apport calorique total exprimé en Kcal/jour montre une diminution significative vis-à-vis les témoins sains. La consommation alimentaire journalière est significativement élevée chez les diabétiques par rapport aux diabétiques hypertendus.

Tableau.6. Apport énergétique et consommation journalière des nutriments chez la population étudiée.

	Témoins	DT2	DT2+ HTA
Energie (Kcal/jour)	1997,68 ± 53,87 ^a	1820,64 ± 54,36 ^b	1790,04 ± 21,72 ^c
Protéines (%)	19,05 ± 1,66 ^a	18,24 ± 0,96 ^a	12,86 ± 1,35 ^b
Glucides totaux (%)	52,69 ± 2,28 ^a	53,16 ± 3,04 ^a	47,90 ± 4,11 ^b
Lipides totaux (%)	28,26 ± 2,26 ^b	28,60 ± 2,11 ^b	39,24 ± 3,60 ^a

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les trois groupes (Témoins, DT2, DT2 hypertendu) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c) sont significativement différentes pour P < 0,05.

Sur le plan qualitatif, la consommation des protéines est significativement supérieure chez les témoins et les diabétiques par rapport aux diabétiques hypertendus. De même, l'apport journalier en glucides, s'avère plus important chez les patients DT2 et les témoins comparés aux DT2 hypertendus. Pas de différence significative entre les diabétiques et les témoins pour l'apport lipidique (P<0.05) alors que les diabétiques hypertendus consomment plus de lipides.

Les apports glucidique, protéique et lipidique se rapprochent de ceux des apports recommandés pour les DT2 et les témoins et sont différents significativement entre les diabétiques et les diabétiques hypertendus. Une augmentation significative de 11% de l'apport en lipides est notée chez les patients diabétiques avec hypertension.

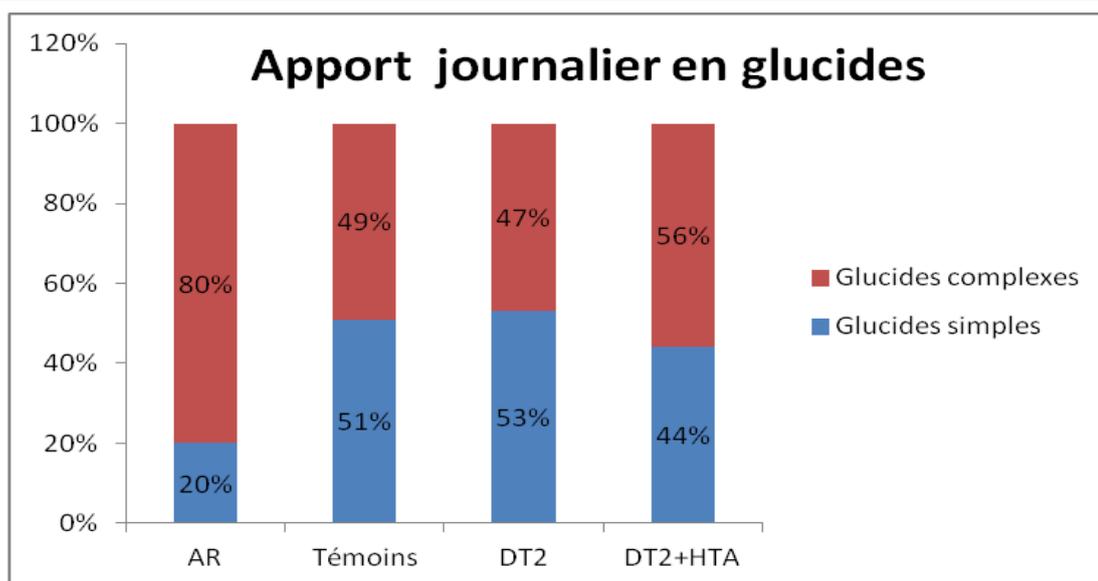


Figure 7 : Apport journalier en glucides simples et complexes (Perlemuter *et al.*, 2006) Apports recommandés AR.

La consommation des sucres simples s'avère plus importante comparée aux apports nutritionnels, particulièrement chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

Par ailleurs, l'apport en glucides complexes est plus élevé chez les diabétiques hypertendus par rapport aux témoins et les DT2 (Fig.7).

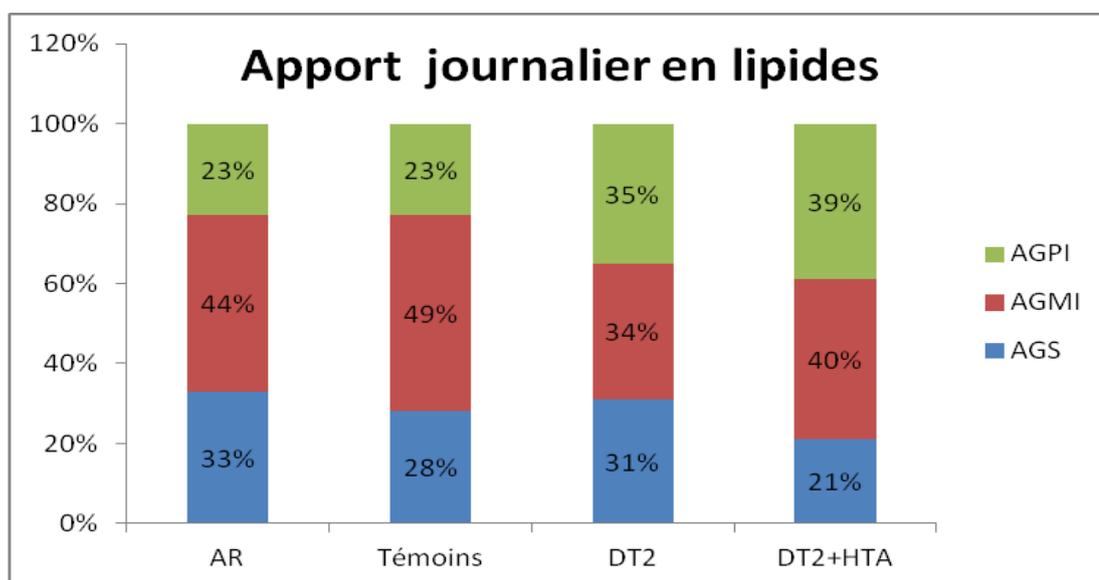


Figure 8 : Apport journalier en acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés (Perlemuter *et al.*, 2006) Apports recommandés AR.

Cette enquête alimentaire témoigne d'une augmentation significative des taux de consommation des lipides totaux, des AGPI (**Figure 8**) chez les diabétiques hypertendus et d'une réduction significative des AGMI chez les hommes diabétiques type2 ($P < 0,002$, $P < 0,0001$, $P < 0,001$ respectivement).

La consommation journalière des acides gras mono-insaturés est supérieure aux valeurs recommandées chez les témoins, alors celle en AGPI est similaire aux AR.

De plus, les apports alimentaires en cholestérol et en fibres sont significativement augmentés chez les témoins comparés aux diabétiques et diabétiques hypertendus ($P < 0,001$) (**Tableau 7**).

Tableau 7. Consommation journalière en cholestérol et fibres chez la population étudiée

	Témoins	DT2	DT2 +HTA
Cholestérol (mg)	238,32±25,22 ^a	112,51±20,98 ^b	138,06±23,66 ^b
Fibres (gr)	32,74±3,98 ^a	20,48±6,36 ^b	18,61±5,77 ^b

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les trois groupes (Témoins, DT2, DT2 hypertendu) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c) sont significativement différentes pour $P < 0,05$.

L'apport alimentaire en micronutriments révèle aussi des altérations chez les patients diabétiques type 2 avec ou sans HTA. En effet, la consommation en sodium, magnésium et potassium est significativement élevée chez les témoins comparés aux DT2 et DT2 hypertendus ($P < 0,0001$, $P < 0,0001$, $P < 0,001$ respectivement), alors que celle en calcium est significativement diminuée chez les DT2 hypertendus par rapport aux témoins et les DT2.

Par ailleurs, la quantité de la vitamine A consommée par les diabétiques est significativement diminuée par rapport aux témoins et diabétiques hypertendus ($P < 0,0001$), tandis que les taux de consommation de la vitamine B12 et les folates sont augmentés chez les témoins par rapport aux diabétiques avec ou sans HTA ($P < 0,005$, $P < 0,002$ respectivement) et celle en Vit E plus élevée chez les DT2 sans HTA par rapport aux témoins et les DT2 hypertendus ($P < 0,001$).

L'apport en vitamine C est approximativement identique entre les témoins, les diabétiques et les diabétiques hypertendus.

Tableau 8. Consommation journalière en sels minéraux et vitamines chez la population étudiée

	Témoins	DT2	DT2 +HTA
Sels Minéraux			
Sodium (mg)	3679,7±265,3 ^a	2003,2±498,5 ^b	1905,48±370,79 ^b
Magnésium (mg)	303,45±27,41 ^a	221,61±21,32 ^b	176,74±23,68 ^c
Potassium (mg)	3740,62±113,6 ^a	2181,33±83,96 ^b	2064±96,40 ^b
Calcium (mg)	651,86±38,98 ^a	644,70±88,68 ^a	470,09±65,16 ^b
Fer (mg)	13,94±1,00	15,74±2,99	14,22±1,64
Vitamines			
Vit A (UI)	2705±26,09 ^a	1896,25±32,50 ^c	2346,10±32,70 ^b
Vit E (mg)	19,25±1,43 ^b	28,97±5,16 ^a	14,73±1,63 ^c
Vit C (mg)	141,20±6,51	147,71±18,44	141,38±10,90
Vit B12 (ug)	11,42±1,90 ^a	2,51±0,86 ^b	2,35±0,49 ^b
Folate (ug)	358,55±24,19 ^a	318,22±48,00 ^a	237,04±61,63 ^b

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les trois groupes (Témoins, DT2, DT2 hypertendu) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c) sont significativement différentes pour P < 0,05.

3.2. Evaluation de la dépense énergétique :

L'enquête réalisée auprès des patients a permis de montrer que l'activité physique chez les hommes diabétiques et les hommes diabétiques hypertendus, est caractérisée essentiellement par la marche et les tâches ménagères (7.76 MJ/24h et 6.77 MJ/24h, respectivement), alors chez les témoins en plus des taches ménagères, la pratique d'une activité sportive s'avère indispensable entraînant ainsi une dépense énergétique de 8,13 MJ/24h. L'étude statistique a ainsi montré une diminution significative de la dépense énergétique chez les diabétiques hypertendus comparés aux témoins et les DT2 ($P < 0,002$). Cependant, la balance énergétique (AET/DEJ) est négative ($DEJ > AET$) chez les diabétiques type2 alors qu'aucune différence significative n'est observée entre les DT2 avec ou sans HTA et les témoins. (Fig.9)

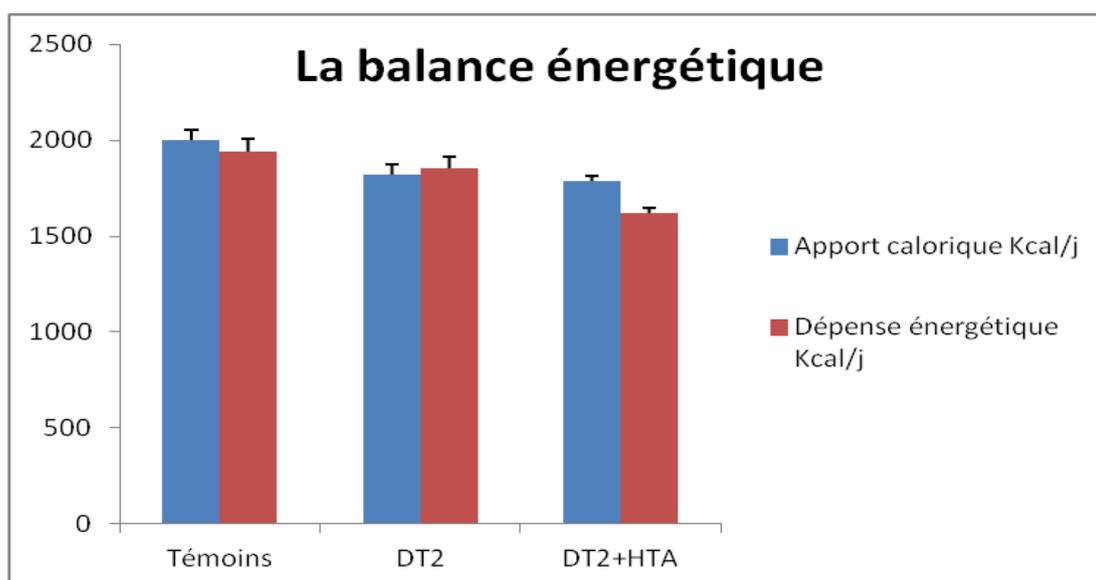


Figure.9 : Evaluation de l'apport énergétique total et de la dépense énergétique journalière

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les trois groupes (Témoins, DT2, DT2 +HTA) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c) sont significativement différentes pour $P < 0,05$.

4. Paramètres biochimiques :

4.1. Teneurs en glucose plasmatique :

Pour les niveaux de glucose plasmatique, on observe une augmentation significative chez les diabétiques sans traitement, les DT2 sous metformine et les DT2 sous insuline avec ou sans HTA, comparés aux sujets témoins sains. Les concentrations de glucose chez les DT2 et les DT2 hypertendus traités diminuent significativement par rapport aux sujets sans traitement ($P < 0,0001$) (**Fig.10**). Le traitement par l'insuline s'avère réduire significativement la glycémie comparée à la metformine chez les DT2 sans HTA.

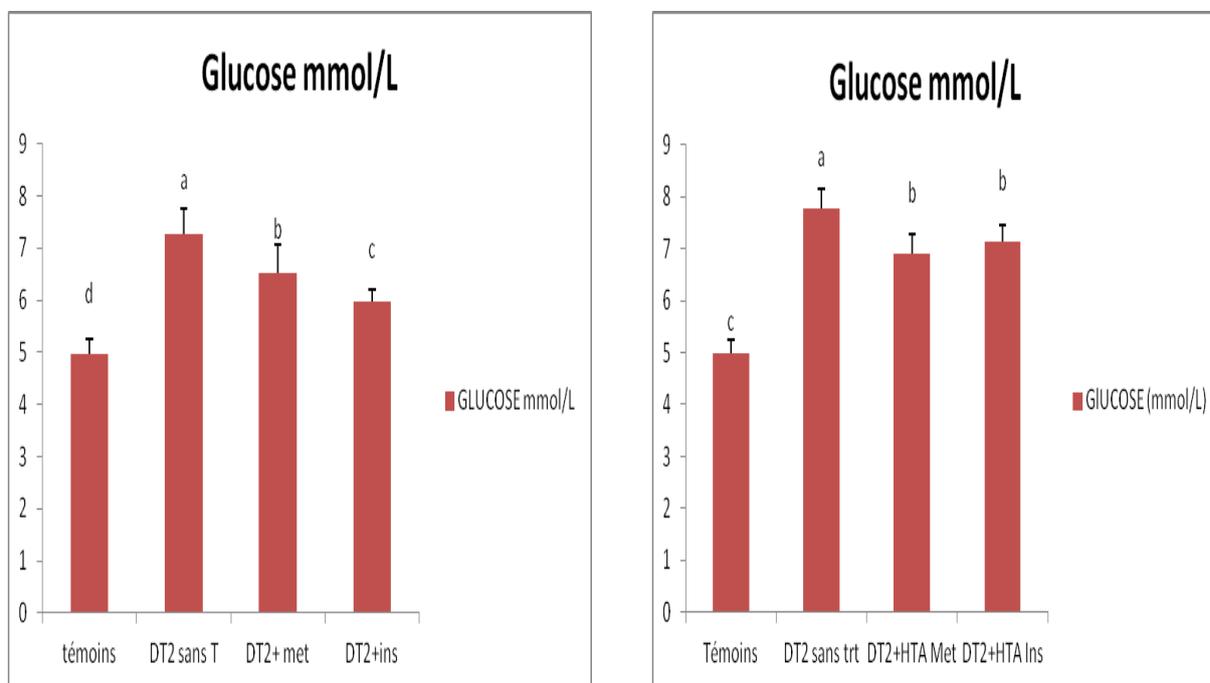


Figure 10 : Teneurs plasmatiques en glucose chez la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

4.2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine :

On n'enregistre aucune variation significative du taux de l'urée entre les hommes diabétiques traités et les hommes diabétiques non traités, avec ou sans HTA. Par ailleurs, les valeurs de l'urée sont significativement élevées chez les DT2 sans HTA comparés à leurs témoins (**Fig.11**). La teneur en créatinine est significativement diminuée chez les diabétiques sous traitement avec ou sans HTA comparés aux sujets non traités ($P < 0,001$, $P < 0,003$ respectivement). Cependant, la concentration de la créatinine est significativement augmentée chez les patients non traités comparés aux patients traités et aux témoins. Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée entre les groupes sous metformine et ceux sous insuline (**Fig.12**).

4.3. Teneurs sériques en cholestérol total, C-HDL, C-LDL et C-VLDL :

1. Le cholestérol total :

Les patients diabétiques sans traitement et les DT2 sous metformine ont des taux sériques en cholestérol total significativement les plus élevés, par rapport au groupe témoin et au groupe traité par insuline. Cependant, le traitement à l'insuline semble réduire significativement le taux de cholestérol comparé à la metformine chez les DT2 sans HTA ($P < 0,0001$) (**Fig.13**).

Par ailleurs, chez les diabétiques hypertendus non traités, on observe une augmentation significative du taux du cholestérol total par rapport aux témoins et les diabétiques hypertendus traités ($P < 0,004$) (**Fig.14**).

2. Les lipoprotéines :

Les concentrations du cholestérol des lipoprotéines étaient nettement différentes dans les trois groupes étudiés : les témoins, les DT2 sans traitement et les DT2 traités (**Fig.13**). Les quantités de C- LDL étaient significativement plus élevées dans le DT2 sans traitement par rapport au DT2 traité par la metformine ou l'insuline et par rapport au contrôle. Les concentrations de C- LDL et C-VLDL étaient significativement diminuées dans le DT2 avec insuline par rapport au DT2 avec metformine. Par ailleurs, les concentrations de C-HDL étaient significativement plus élevées dans les cas de DT2 avec metformine et de

DT2 avec insuline par rapport aux sujets témoins et aux DT2 sans traitement. Cependant, aucune différence significative n'est enregistrée entre les DT2 sous metformine et les DT2 sous insuline pour le C- HDL.

Pour les diabétiques hypertendus traités, le taux de cholestérol total est significativement diminué comparés au groupe sans traitement, alors qu'aucune différence significative n'est observée entre le groupe traité par l'insuline, le groupe traité par la metformine et les témoins. Au niveau des fractions, le taux du C-LDL est plus élevé chez les sujets non traités alors qu'il ne diffère pas entre les diabétiques hypertendus traités par la metformine et ceux traités par l'insuline. Par ailleurs, le traitement du DT2 par l'insuline, semble améliorer significativement la teneur en C-HDL chez les patients diabétiques hypertendus comparés aux traités par la metformine et les non traités (**Fig.14**). Cependant, le taux du C-VLDL est plus élevé avec le traitement par la metformine comparé au traitement à l'insuline ($P < 0,005$).

4.4. Evaluation du rapport d'athérogénicité C-LDL/C-HDL :

L'évaluation des rapports d'athérogénicité C-LDL/C-HDL, ne montre aucune différence significative entre les DT2 traités par la metformine et ceux traités par insuline avec ou sans hypertension.

Par ailleurs, les taux de rapport C-LDL /C-HDL sont significativement plus bas chez les diabétiques type 2 traités, avec ou sans hypertension, que dans les groupes témoin et sans traitement ($P < 0,001$) (**Fig.15**). Le rapport d'athérogénicité le plus élevé est enregistré chez les sujets diabétiques non traités avec ou sans hypertension.

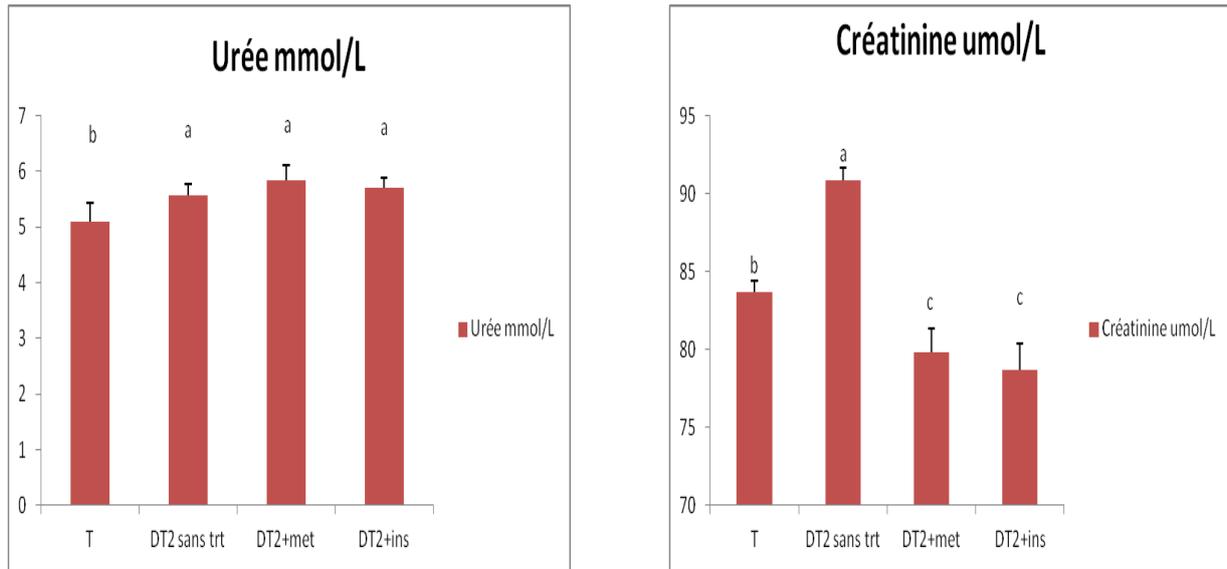


Figure.11 : Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes diabétiques.

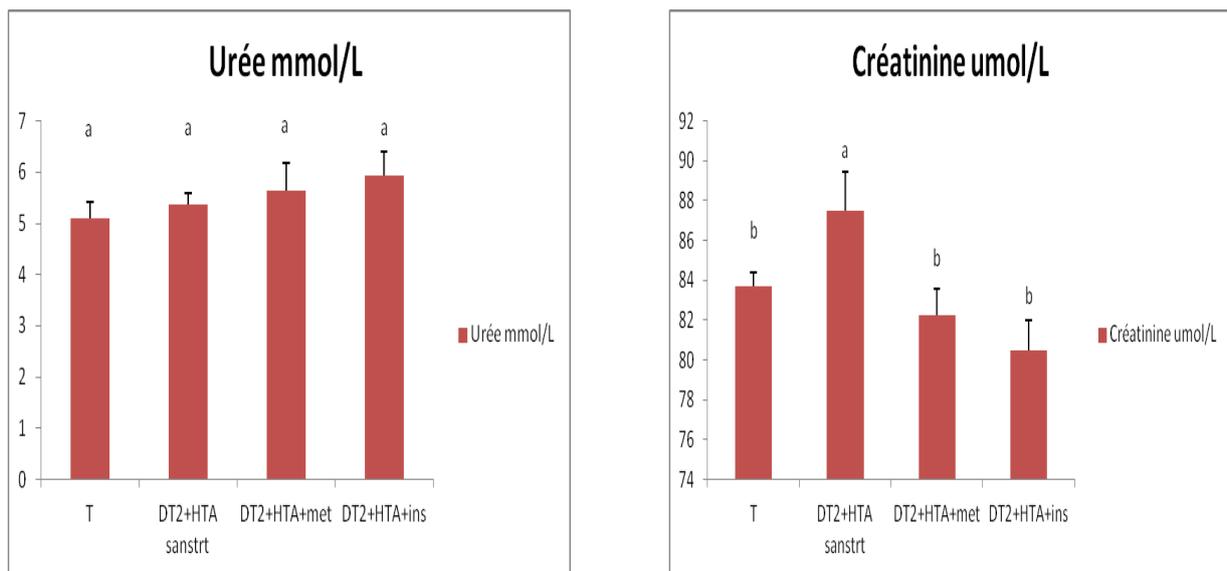


Figure.12 : Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes diabétiques hypertendus

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

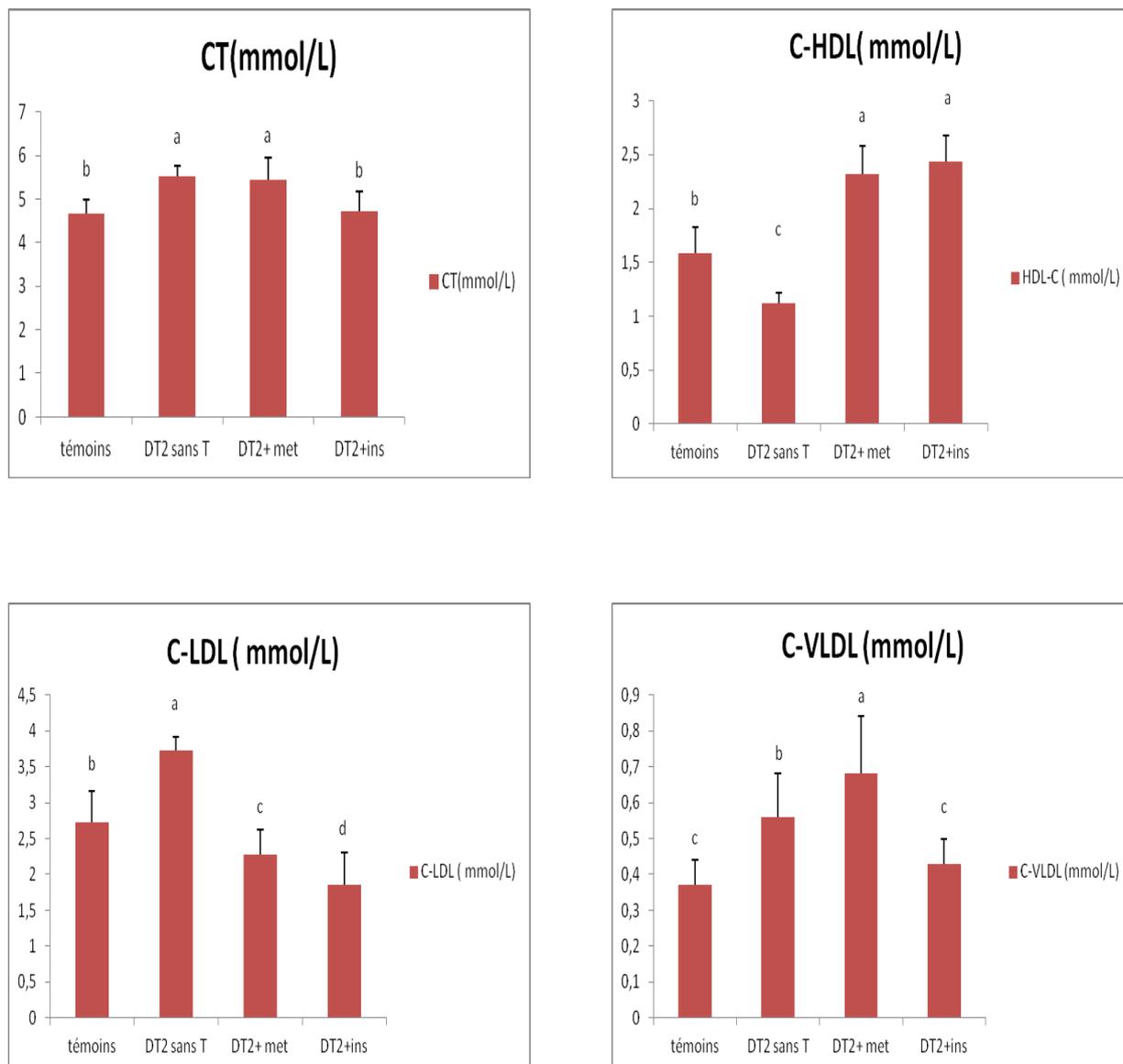


Figure.13 : Teneurs sériques en cholestérol total et des lipoprotéines chez les diabétiques type2.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

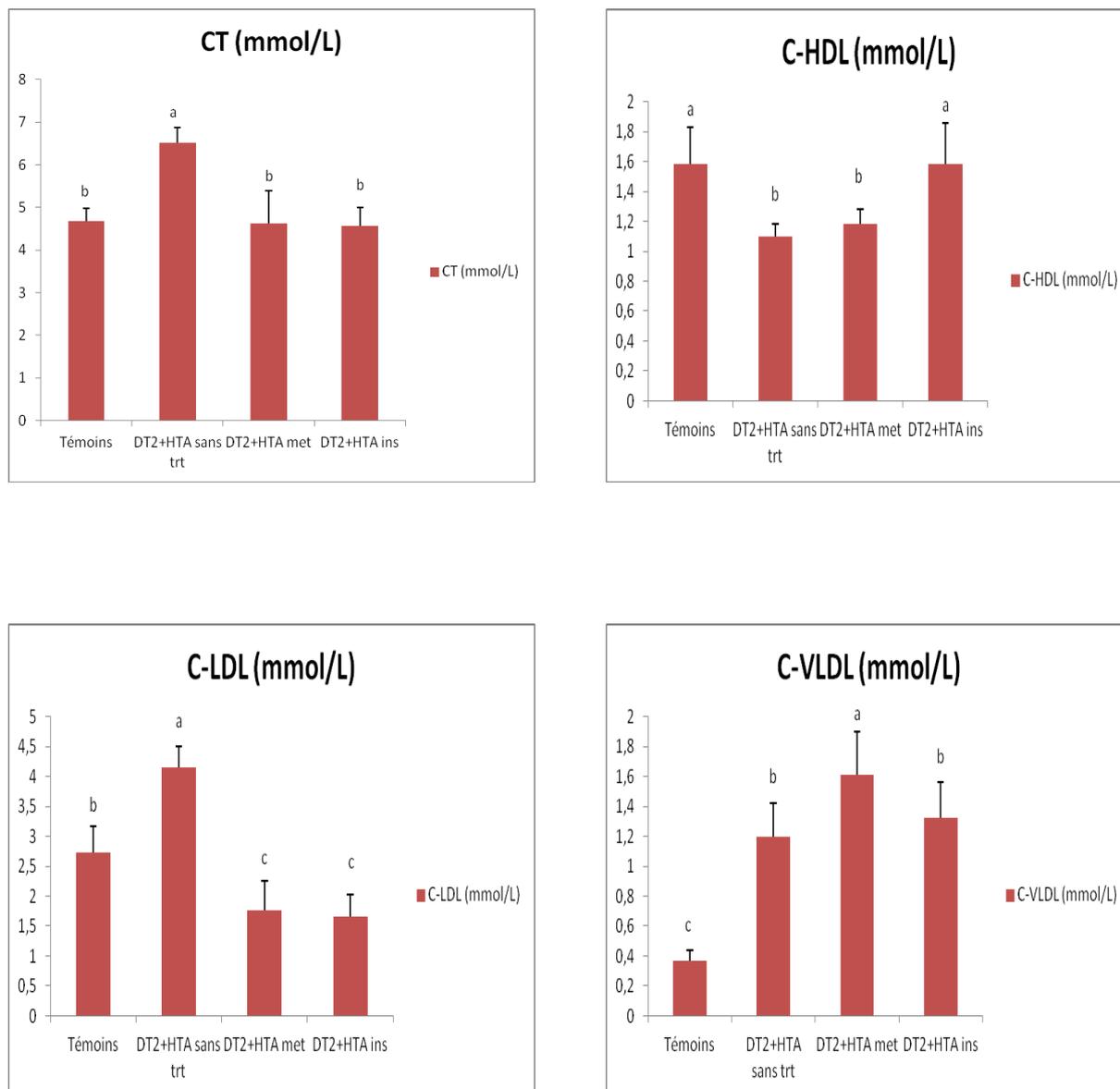


Figure.14 : Teneurs sériques en cholestérol total et des lipoprotéines chez les diabétiques type 2 hypertendus.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

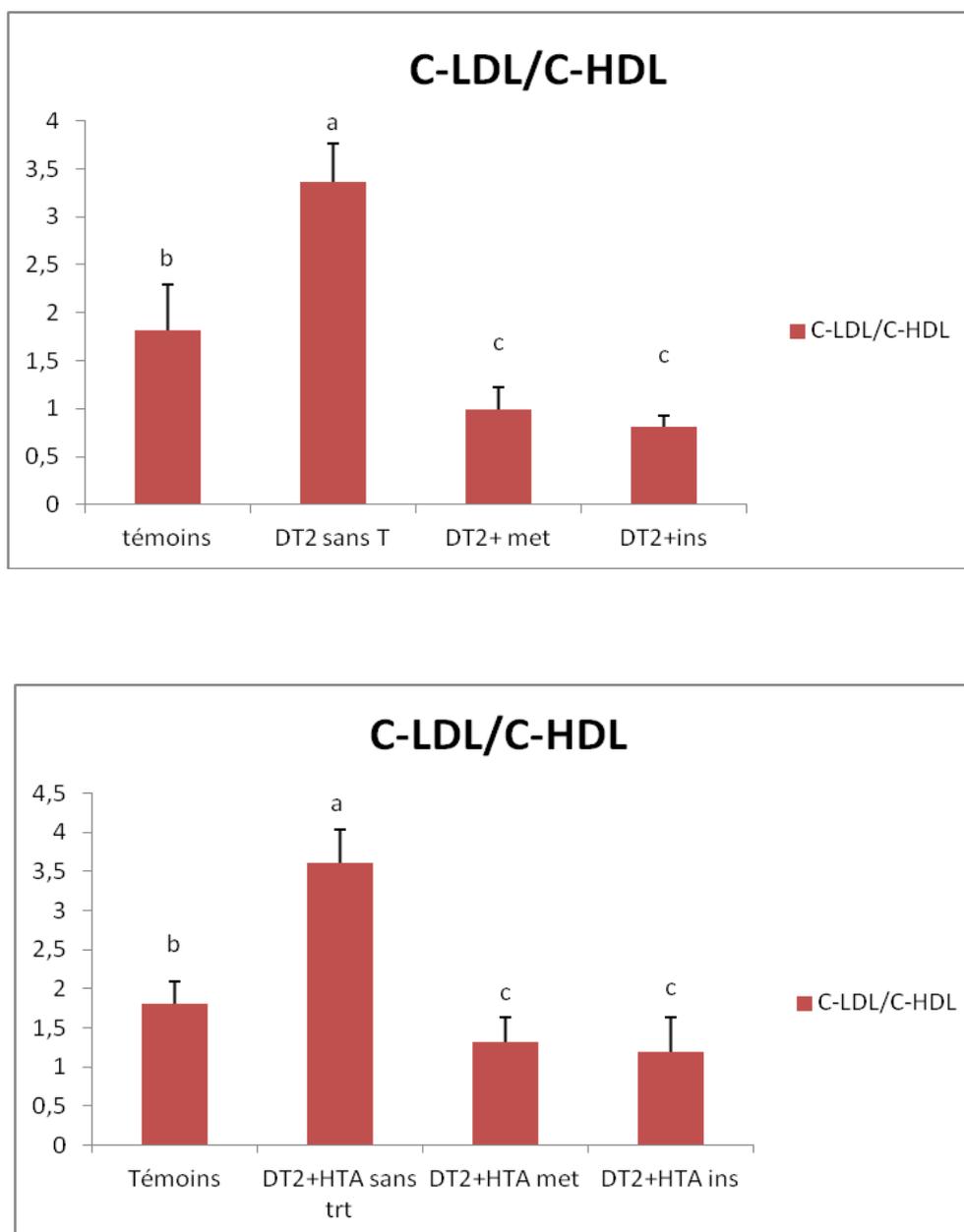


Figure.15. : Rapport d'athérogénéité chez la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

4.5. Teneurs sériques en triglycérides, TG-HDL, TG-LDL et TG-VLDL :

1. Les triglycérides :

Les résultats ne révèlent aucune différence significative du taux des triglycérides entre les diabétiques sous metformine et ceux sous insuline. Cependant, les taux de triglycérides les plus élevés étaient observés chez les sujets DT2 sans traitement. La metformine et l'insuline réduisent significativement la concentration des triglycérides chez les hommes atteints de DT2 ($P < 0,05$) (**Fig.16**). De même, le traitement de nos diabétiques hypertendus et diabétiques sans HTA par l'insuline ou la metformine réduit significativement le taux des TG comparés aux sujets non traités. Par contre, le taux de triglycérides ne diffère pas entre les diabétiques hypertendus traités par la metformine et ceux traités par l'insuline, (**Fig.17**).

2. Les lipoprotéines :

Les teneurs en triglycérides au niveau des HDL chez les DT2 sous metformine sont significativement élevées par rapport aux groupes témoins, DT2 sans traitement et DT2 sous insuline. Par ailleurs, aucune différence significative n'est enregistrée entre les diabétiques sous metformine et les DT2 sous insuline pour les valeurs des triglycérides au niveau des LDL et VLDL. Cependant le taux le plus élevé de triglycérides au niveau des LDL est observé chez le groupe DT2 sans traitement. Les LDL des diabétiques traités sont moins riches en triglycérides que celles des DT2 non traités ($P < 0,002$) (**Fig.16**).

Chez les diabétiques hypertendus, une réduction significative du taux TG-HDL est enregistrée chez les patients traités par la metformine ou l'insuline par rapport aux témoins et les non traités ($P < 0,001$).

Au niveau des LDL, les teneurs en triglycérides ne montrent aucune différence significative entre les groupes témoins, traités et non traités, chez la population hypertendue. Par ailleurs, une réduction significative des TG-VLDL a été observée chez les diabétiques hypertendus traités par l'insuline par rapport aux sujets traités par la metformine ($P < 0,006$) (**Fig.17**).

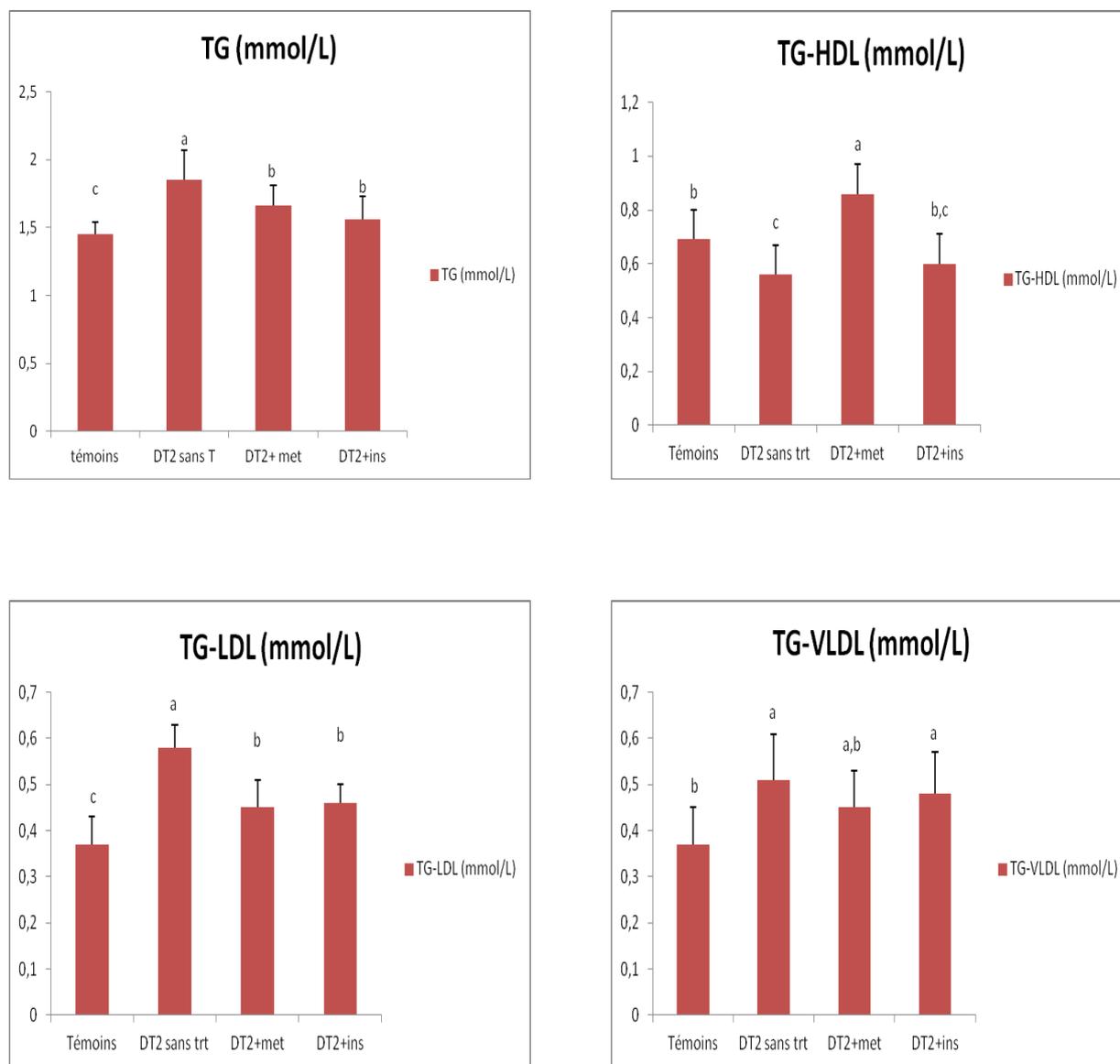


Figure.16 : Teneurs sériques en triglycérides totaux et des lipoprotéines chez les diabétiques type2.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

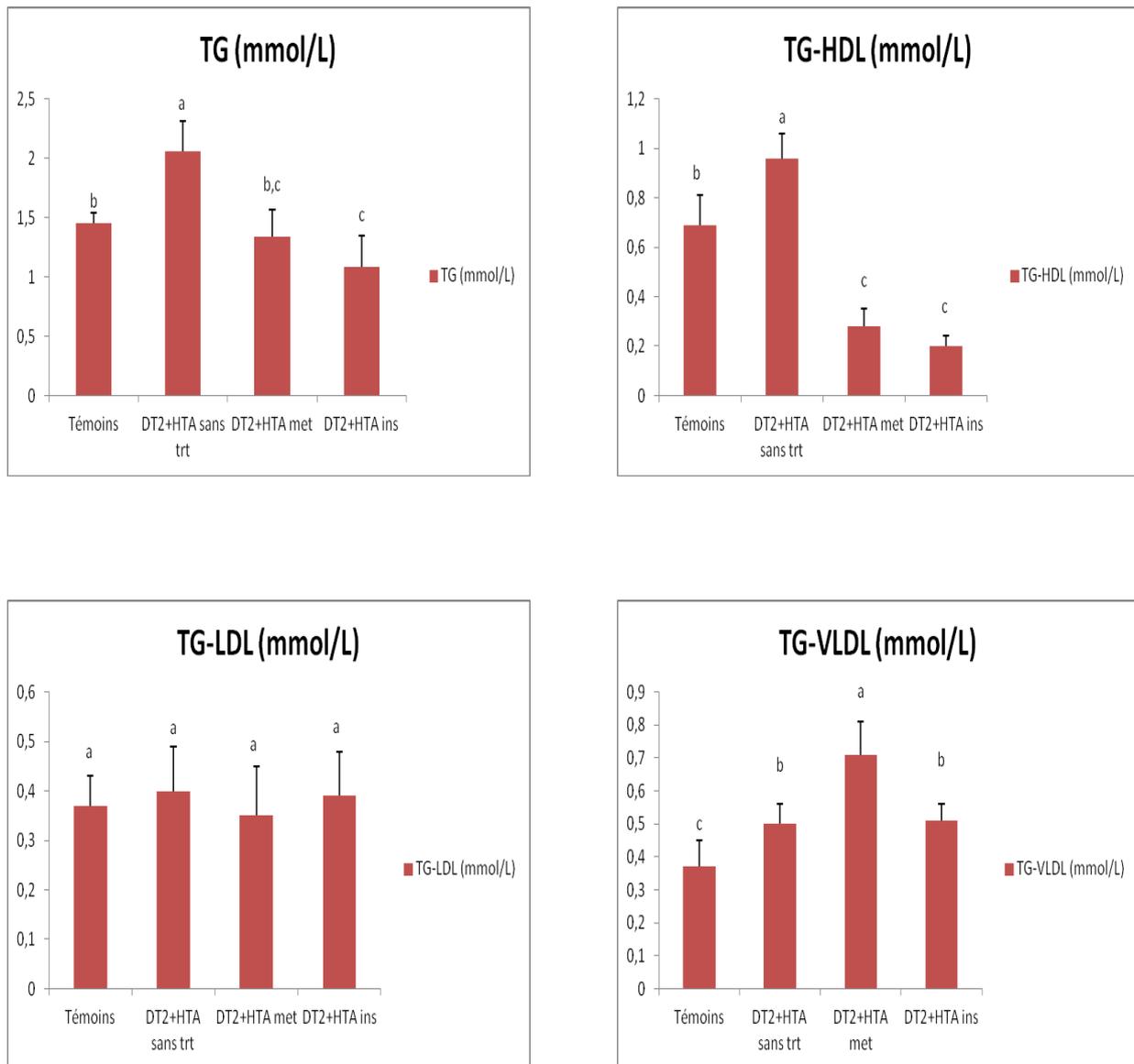


Figure.17 : Teneurs sériques en triglycérides totaux et des lipoprotéines chez les diabétiques type2 hypertendus.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

5. Biomarqueurs du stress oxydatif :

5.1. Statut oxydant :

5.1.1. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en anion superoxyde :

L'étude statistique a démontré une différence significative du taux de l' O_2^- au niveau du plasma et du lysat, entre les quatre groupes : témoins, DT2 non traités, DT2 traités par la metformine et les DT2 traités par l'insuline. Les niveaux érythrocytaires et plasmatiques en anion superoxyde étaient significativement plus élevés dans le DT2 avec metformine et le DT2 avec insuline par rapport au DT2 sans traitement et aux contrôles ($P < 0,0001$, $P < 0,001$ respectivement) (**Fig.18**). Le niveau le plus élevé d' O_2^- érythrocytaire a été observé dans le DT2 avec insuline, alors qu'aucune différence significative n'est enregistrée entre les DT2 sous metformine et DT2 sous insuline pour le superoxyde au niveau plasmatique. Pour les groupes DT2 avec hypertension traités et non traités, les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en superoxyde sont significativement élevées par rapport au groupe contrôle, alors qu'aucune différence significative n'est enregistrée entre le groupe sous metformine et le groupe sous insuline.

5.1.2. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote :

Pour le NO érythrocytaire et plasmatique, une différence significative a été observée entre le DT2 sous metformine et le DT2 sous insuline ($P < 0,0001$). Les niveaux de NO érythrocytaires les plus élevés ont été observés dans le DT2 traité par l'insuline par rapport au DT2 traités par la metformine, DT2 sans traitement et aux contrôles. Cependant, aucune différence significative de NO n'a été observée entre le DT2 avec metformine et le DT2 sans traitement. Au niveau plasmatique, le taux le plus augmenté du NO est enregistré chez les DT2 traité par la metformine. Chez la population diabétique hypertendue, aucune différence significative n'est observée entre le groupe traité par la metformine et le groupe traité par l'insuline pour le NO plasmatique et érythrocytaire. Cependant, les teneurs en NO érythrocytaires sont significativement réduites chez les traités par rapport aux non traités. Au niveau plasmatique le taux du NO augmente significativement chez les hommes diabétiques hypertendus traités comparés aux non traités et aux contrôles ($P < 0,0001$) (**Fig.19**).

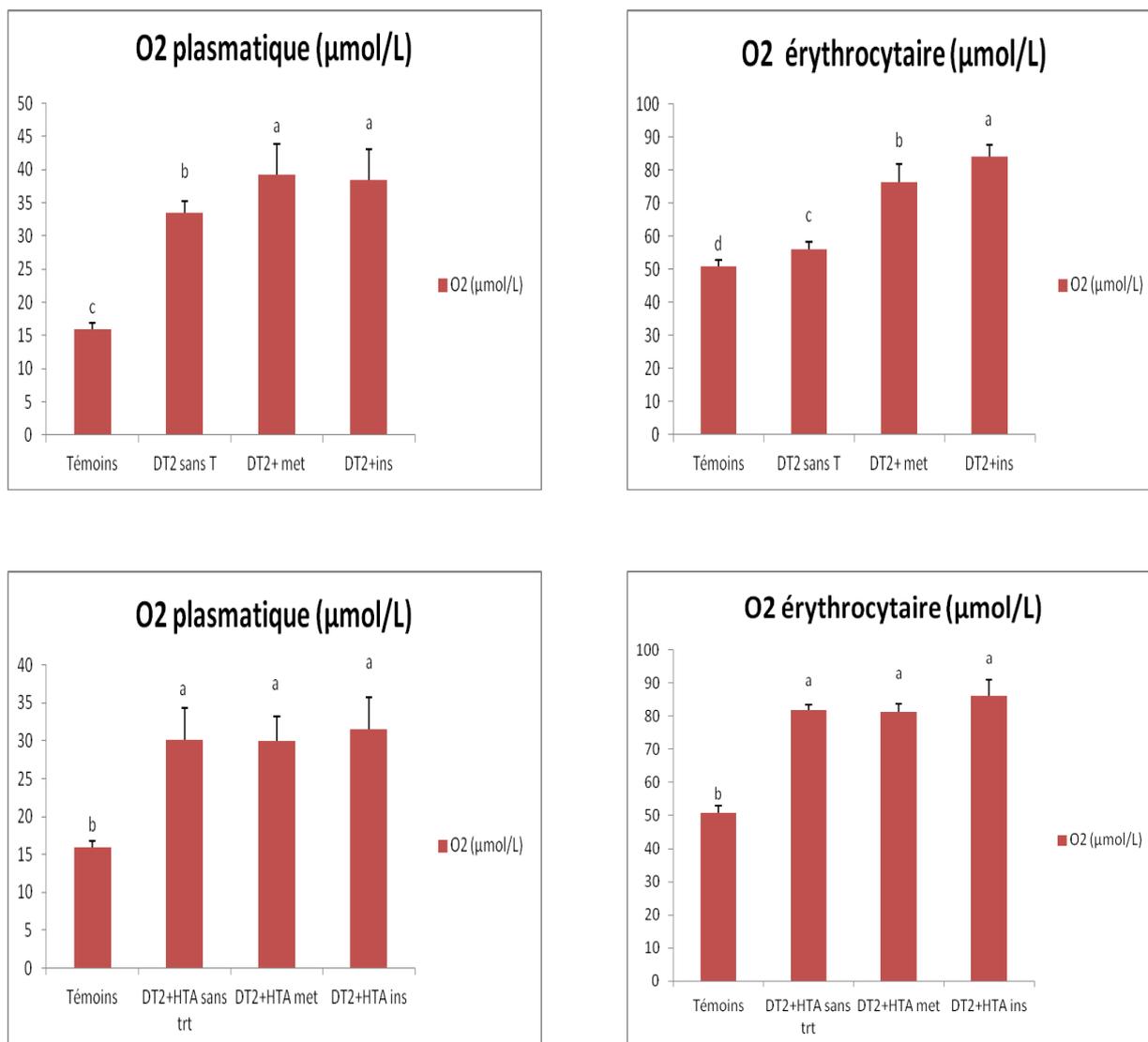


Figure. 18 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en anion superoxyde (O_2^-) chez la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

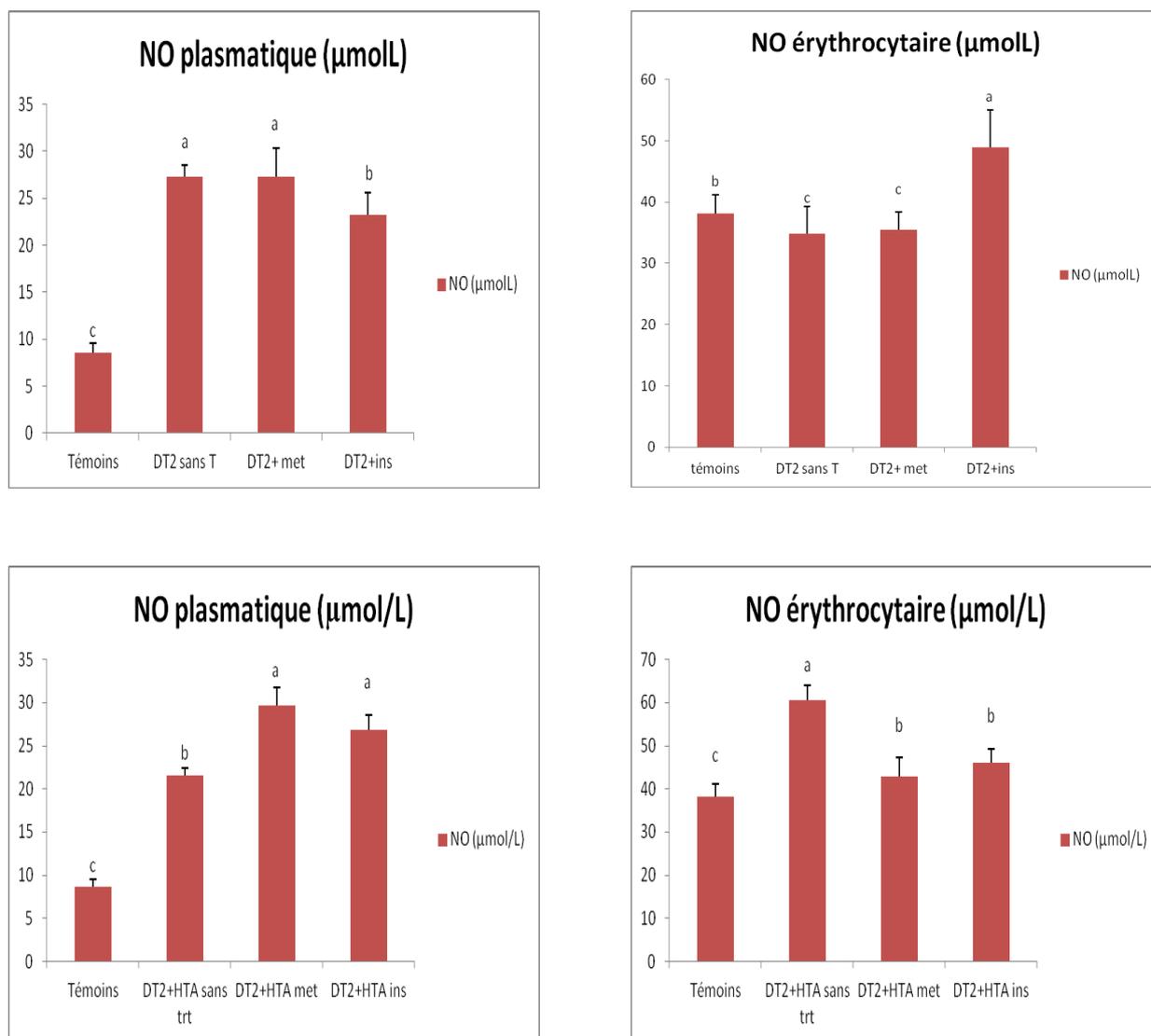


Figure. 19 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d’azote (NO) chez la population étudiée

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d’un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l’ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

5.1.3. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en Malondialdéhyde :

Les taux érythrocytaires de MDA étaient plus élevés chez tous les patients diabétiques, traités par la metformine ou l'insuline et non traités par rapport aux hommes témoins, mais les valeurs des hommes DT2 sans traitement étaient les plus élevées au niveau plasmatique et érythrocytaire (ANOVA $P < 0,0002$ et $P < 0,0001$, respectivement) (**Fig.20**). Les teneurs plasmatiques en MDA diffèrent significativement entre les DT2 sous metformine et les DT2 sous insuline. Cependant, le traitement par l'insuline entraîne une réduction significative du MDA plasmatique comparé à la metformine chez les DT2 sans hypertension.

Alors, chez les diabétiques hypertendus, le traitement par la metformine ou l'insuline, diminue les teneurs plasmatiques et érythrocytaires de MDA ($P < 0,007$, $P < 0,005$ respectivement). Cependant, au niveau érythrocytaire, le taux de MDA est significativement réduit chez les DT2 hypertendus sous insuline comparés aux DT2 hypertendus sous metformine et les sujets sans traitement (**Fig.20**). Le taux du MDA érythrocytaire est significativement minimisé avec le traitement par insuline que par la metformine, chez les DT2 hypertendus.

5.1.4. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en Protéines carbonylées :

Le taux des protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires était plus élevé chez le DT2 sans traitement et le DT2 traité par la metformine ou par l'insuline par rapport aux cas témoins ($P < 0,0001$, $P < 0,0006$ respectivement) et diminuait significativement avec les deux traitements par rapport au DT2 sans traitement sans atteindre les valeurs contrôles.

L'étude statistique a révélé aussi une diminution du taux des carbonyles plasmatiques et érythrocytaires chez les DT2 hypertendus traités par rapport aux non traités ($P < 0,004$, $P < 0,006$ respectivement). De même, aucune différence significative n'est observée pour les CP érythrocytaires et plasmatiques, entre les diabétiques hypertendus sous metformine et les diabétiques hypertendus sous insuline (**Fig.21**).

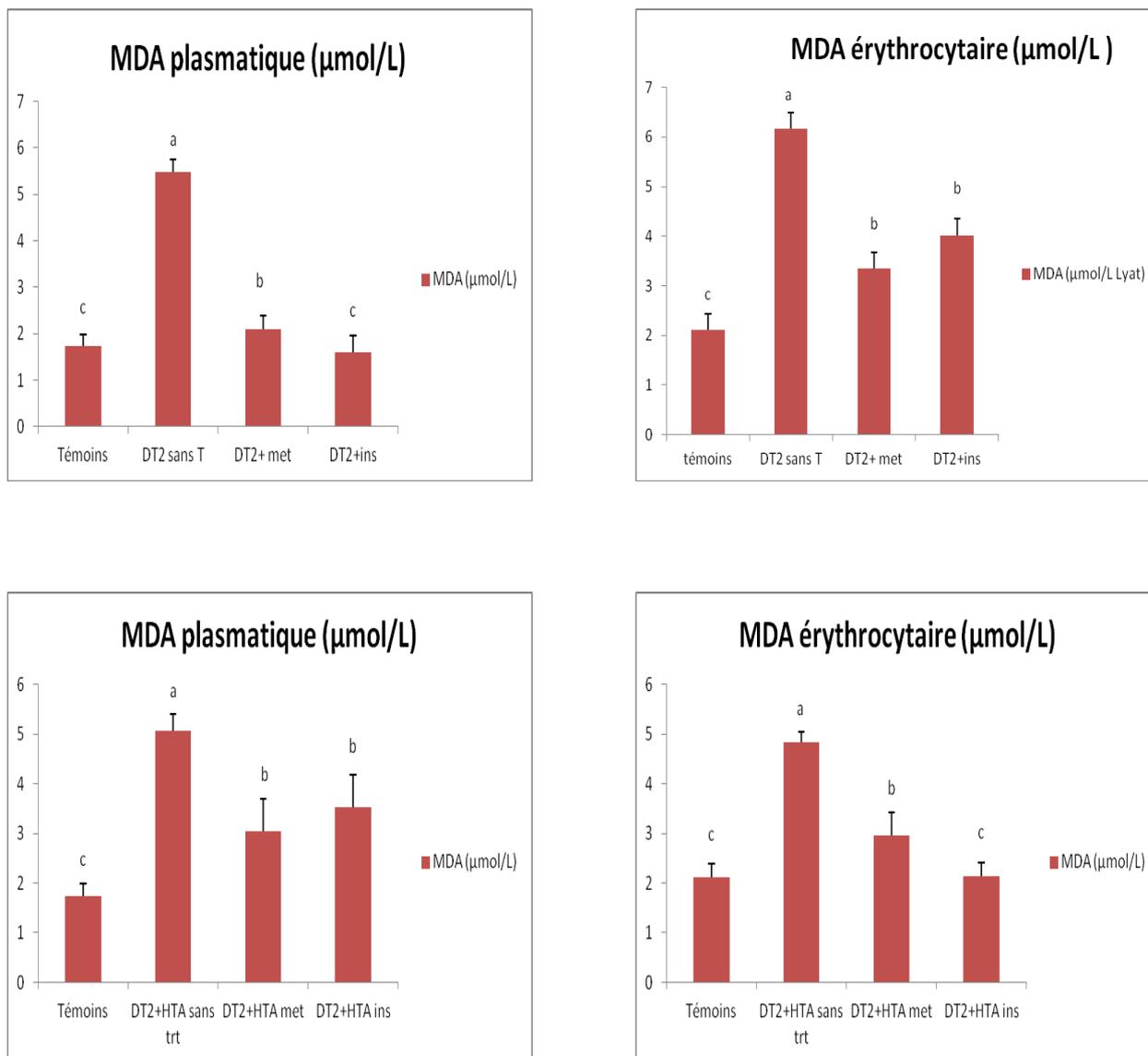


Figure.20 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en Malondialdéhyde (MDA) chez la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

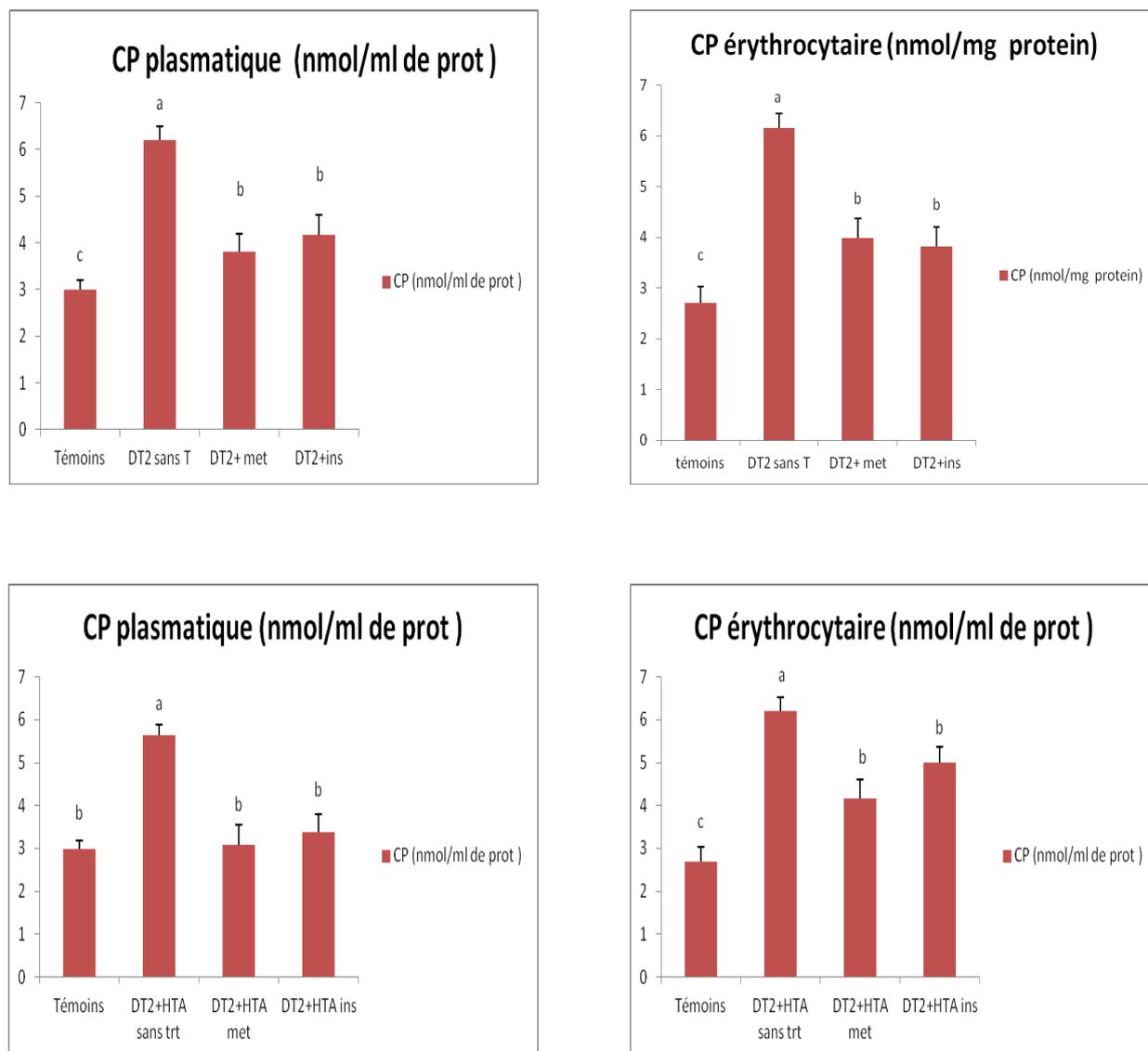


Figure.21 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en Protéines carbonylées (CP) chez la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

5.2. Statut antioxydant :

5.2.1. Pouvoir antioxydant total (ORAC) :

Le statut antioxydant total du plasma (ORAC) était significativement plus faible dans le groupe DT2 sans traitement par rapport aux témoins. Les valeurs ont eu tendance à augmenter dans les deux groupes traités mais il n'y a pas de différence significative entre le groupe sous metformine et le groupe sous insuline (**Fig.22**).

De plus, l'étude statistique a révélée une augmentation significative du pouvoir antioxydant total chez les diabétiques hypertendus traités par l'insuline comparés aux non traités et ceux traités par la metformine ($P < 0,002$).

5.2.2. Teneurs en vitamine C plasmatique :

Les niveaux de vitamine C étaient significativement plus faibles dans le DT2 sans traitement avec ou sans hypertension par rapport aux groupes témoins et patients traités. Cependant, les niveaux de Vit C étaient significativement plus augmentés dans le DT2 sans HTA traité par la metformine par rapport au DT2 traité par l'insuline ($P < 0,0001$) (**Fig.23**). Par contre, les diabétiques hypertendus sous insuline présentent des valeurs significativement élevées en vitamine C comparés aux DT2 hypertendus sous metformine ($P < 0,001$).

5.2.3. Teneurs en glutathion réduit érythrocytaire (GSH)

Les valeurs du GSH érythrocytaire étaient significativement plus faibles dans le cas du DT2 sans traitement par rapport aux sujets témoins et aux DT2 traités ($P < 0,001$). Par ailleurs, aucune différence significative des activités érythrocytaires du GSH n'a été observée entre les patients DT2 traités par metformine et ceux traités par l'insuline. Cependant, le traitement par l'insuline ou la metformine améliore les valeurs érythrocytaires du GSH chez les DT2 sans HTA.

L'étude statistique a révélée aussi une diminution significative du glutathion réduit érythrocytaire chez les diabétiques hypertendus traités comparés aux non traités et aux témoins. Cependant, le taux du GSH le plus réduit est observé chez les diabétiques hypertendus sous insuline (**Fig.24**).

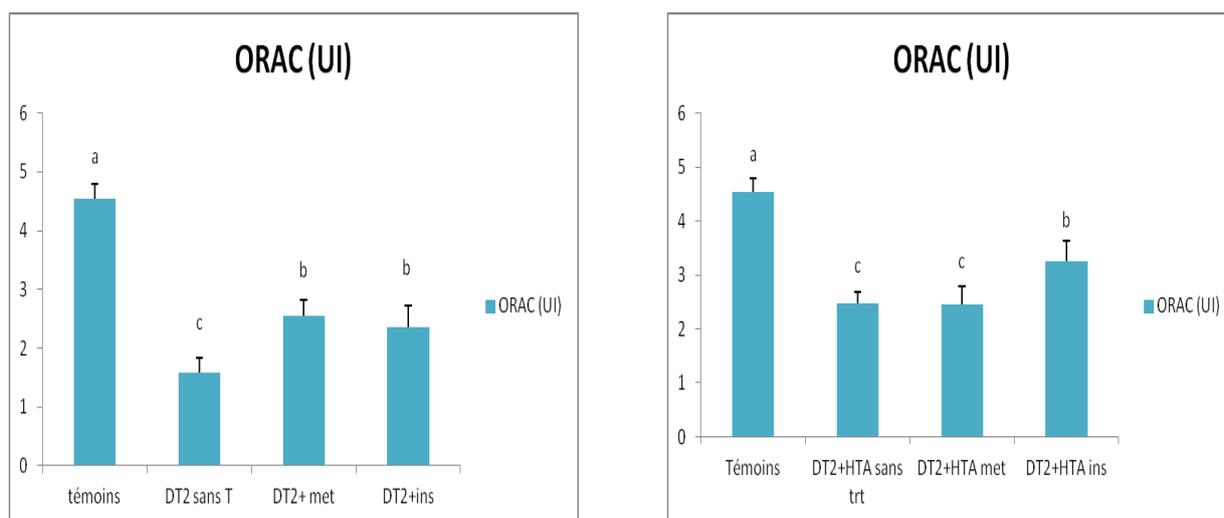


Figure.22 : Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez la population étudiée.

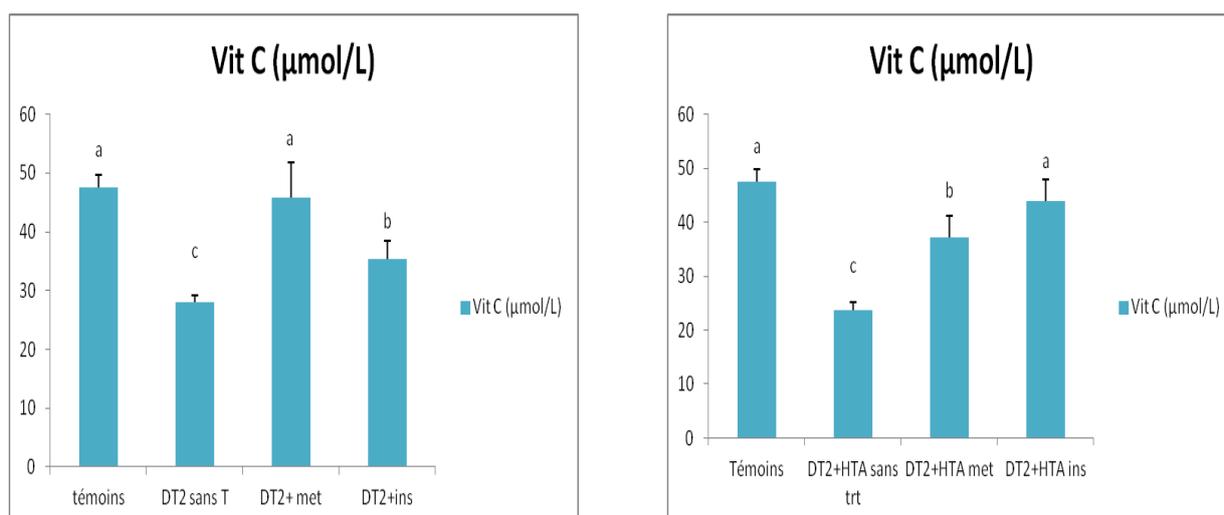


Figure.23 : Teneurs en vitamine C plasmatique chez la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

5.2.4. Activité érythrocytaire de l'enzyme antioxydante catalase :

L'activité de la catalase érythrocytaire était nettement différente dans les groupes étudiés, les DT2 et les DT2 hypertendus.

Elle était significativement plus faible dans le cas des patients DT2 sans traitement et des DT2 traités par la metformine et l'insuline par rapport aux contrôles ($P < 0,0001$).

Les médicaments contre le diabète ont induit une augmentation significative des activités de la catalase chez les diabétiques sans HTA, mais sans atteindre les valeurs des témoins. Aucune différence significative de l'activité de la catalase n'est observée entre les patients traités par l'insuline et ceux traités par la metformine. Chez les DT2 hypertendus, les valeurs érythrocytaires de la catalase ne diffèrent pas entre les patients traités et les non traités et restent significativement diminuées comparées aux contrôles ($P < 0,006$) (**Fig.25**).

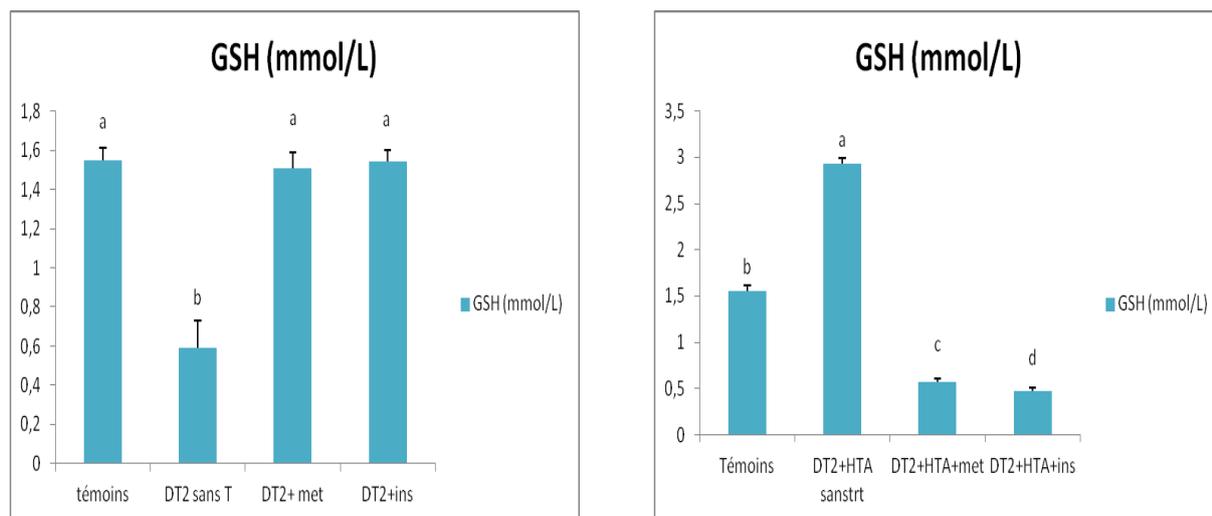


Figure.24 : Teneurs en glutathion réducté érythrocytaire (GSH) chez la population étudiée.

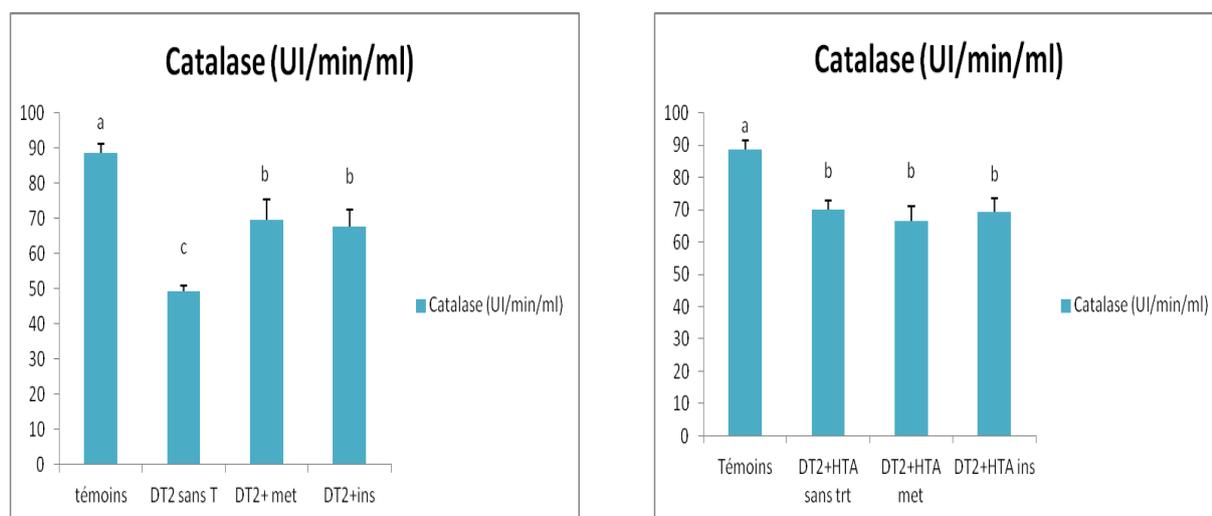


Figure.25 : Activité érythrocytaire de l'enzyme antioxydant la Catalase

Les valeurs sont des moyennes \pm SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

Discussion

Le diabète sucré est en expansion continue dans le monde. C'est un important facteur de risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

La fédération internationale de diabète (**FID, 2019**) le déclare comme une pathologie pandémique qui menace la santé mondiale. Dernièrement, l'Atlas de la FID mentionne que la prévalence de cette maladie chronique dans le monde est passée à 9,3%, soit 463 millions de diabétiques en 2019. Le taux est passé de simple au double par rapport à l'an 2000 qui était de l'ordre de 4,9% soit 151 millions de patients. L'OMS prévoit 622 millions de diabétiques dans le monde d'ici 2040 (**OMS, 2016**).

En Algérie la prévalence de l'hyperglycémie à jeun égale ou supérieure à 1,26 g/L, est estimée à 14,4%, soit au total plus de 4,5 millions de diabétiques, si l'on tient compte de la marge de progression annoncée par le FID et qui est de 96%, ce taux risque de passer de simple au double en 2045.

En Algérie, de gros efforts doivent être encore déployés pour améliorer la prévention, les diagnostics et la qualité des soins pour prévenir les graves complications du diabète qui risquent d'être fatales.

Il est important de porter une attention particulière aux mesures hygiéno-diététiques qui restent l'une des bases fondamentales de la prise en charge des diabétiques 2 (**Inzucchi et al., 2012**). D'autre part, plusieurs traitements sont utilisables selon l'état d'avancement de la maladie tel que les différents antidiabétiques oraux et l'insulinothérapie.

L'objectif de ce travail de doctorat est de comparer les effets de la metformine à ceux de l'insuline sur les troubles métaboliques et les marqueurs du stress oxydatif chez des hommes algériens atteints de DT2 avec ou sans hypertension, afin de sélectionner le meilleur traitement qui peut minimiser les complications du diabète et de recommander ou non une combinaison entre la metformine et l'insuline.

Cette étude nous a permis d'obtenir une description des apports nutritionnels et de dépenses énergétiques, des caractéristiques anthropométriques et d'évaluer le niveau socio-économique, les paramètres biochimiques et les marqueurs du stress oxydatif chez des hommes diabétiques type2 avec ou sans hypertension de la Wilaya de Tlemcen.

Ces patients n'étaient pas obèses, car leur indice de masse corporelle (IMC) était inférieur à 30. L'évaluation de l'IMC de la population étudiée montre que l'IMC était significativement plus élevé chez les DT2 sans traitement et les DT2 traités par insuline et metformine par rapport aux sujets témoins. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le DT2 sous metformine et le DT2 sous insuline pour l'IMC. L'indice de masse corporelle chez nos patients avec ou sans HTA a significativement diminué après leur

traitement avec l'insuline et le traitement par la metformine, comparés aux non traités. Les valeurs de l'IMC des témoins sont de $22,49 \pm 1,23$. Ceci reflète un bon équilibre glucidique chez cette population témoin. En effet, une perte de poids de 5% chez les diabétiques de type 2 est associée à une diminution de l'insulino-résistance, de la glycémie et de la pression artérielle (**Klein et al., 2004**).

Chez les personnes diabétiques, la tension artérielle devrait être inférieure à 130/80 mm Hg (**Stone et al., 2018**). Notre groupe des DT2 sans hypertension présente des chiffres tensionnels normaux et ne dépassent pas les valeurs usuelles de la pression artérielle. Alors, chez les hommes diabétiques hypertendus non traités recrutés, les valeurs tensionnelles sont supérieures aux normes (130/80 mm Hg) et significativement élevées comparés aux témoins et aux patients traités. L'hypertension artérielle est une véritable bombe à retardement, elle est un facteur contribuant à plusieurs complications du diabète (**Kelly et al., 2012**). En entraînant un vieillissement précoce de tous les vaisseaux sanguins du corps, elle favorise l'athérosclérose et peut conduire à un infarctus, un accident vasculaire cérébral (thrombose cérébrale ou AVC) ou à l'insuffisance cardiaque ou rénale (néphropathie).

Les recommandations internationales soulignent de plus en plus l'importance d'intégrer l'éducation thérapeutique dans la stratégie de traitement des maladies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle, car les médicaments seuls ne sont pas toujours suffisants. L'objectif derrière une intervention nutritionnelle est d'améliorer la qualité de vie, la santé physiologique, ainsi que de prévenir le risque de complications associées au DT2 (**Sievenpiper et al., 2018**). Si les traitements s'avèrent indispensables pour prévenir les complications les plus graves, une bonne hygiène de vie permet de limiter les risques de maladies cardiovasculaires (**Inzucchi et al., 2012**).

L'alimentation influe directement sur l'équilibre glycémique et l'équilibre pondéral, d'où l'intérêt de surveiller les apports nutritionnels journaliers des diabétiques, la qualité et la quantité des nutriments. L'alimentation du diabétique doit être équilibrée et adaptée à son état physiologique (activité physique, croissance). Elle doit aussi limiter les périodes d'hyperglycémie post-prandiale qui contribuent aux complications microvasculaires, notamment oculaires, rénales, et neurologiques, mais aussi les hypoglycémies excessives (**Inzucchi et al., 2012, Sievenpiper et al., 2018**).

L'estimation de la ration alimentaire en termes de consommation journalière de nutriments et micronutriments et l'analyse des paramètres biochimiques chez la population diabétique à étudier, permet l'amélioration des conditions d'hygiène de vie chez les diabétiques. La réalisation de l'enquête alimentaire a permis d'estimer les apports quantitatifs et qualitatifs et de corriger les éventuelles erreurs commises avec des conseils hygiéno-diététiques adaptés. Par conséquent, l'objectif de notre enquête alimentaire est de caractériser l'état nutritionnel des patients diabétiques ainsi que leur comportement alimentaire en les comparant à des témoins sains.

Dans notre étude, l'estimation de l'apport journalier calorique total exprimé en Kcal/jour montre une différence significative chez les diabétiques type 2 vs les témoins et les DT2 avec HTA. Nos données indiquent que la quantité globale de l'alimentation des diabétiques est inférieure à celle des témoins.

Cette diminution des apports énergétiques est due à l'ancienne croyance que l'alimentation du diabétique doit être constituée d'une série d'interdits et de restrictions justifiant le terme de « régime », faisant du sujet diabétique un être à part dans la famille, exclu de beaucoup d'activités conviviales (**Slama, 2008**). De plus, le niveau socio économique de la population étudiée influence leur mode de vie et le type de l'alimentation consommée. Nos résultats ont révélé que la majorité des patients recrutés vivent au sein de familles nombreuses ou le nombre de personnes dépasse 4 avec 57% de patients à revenu moyen.

Alors que l'alimentation du diabétique se rapproche de celle recommandable à un sujet normal de même âge, de même sexe, ayant la même activité physique et soucieux de rester en bonne santé.

Nos patients recrutés avaient des fausses convictions alimentaires, ils réduisaient leurs consommations alimentaires, ce qui justifie la diminution significative des apports énergétiques par rapport aux témoins sains. En effet, l'enquête alimentaire a aussi révélé des apports plus diminués de glucides totaux et de protéines ainsi que de faibles apports de graisses saturées, chez les hommes diabétiques hypertendus comparés aux diabétiques sans HTA et les témoins.

Il est maintenant reconnu que l'alimentation des diabétiques doit contenir un apport glucidique adéquat (50% de l'AET). Un apport glucidique trop élevé est à l'origine de l'augmentation de la glycémie, de l'insulinémie et des concentrations des triglycérides, ce qui accélère l'apparition des maladies cardiovasculaires et d'autres complications macrovasculaires et microvasculaires du diabète (**Kopp, 2006**). Dans notre étude, l'apport

glucidique journalier ne diffère pas entre les témoins et les diabétiques, et se rapproche des apports recommandés (50%). En revanche, l'apport glucidique est significativement élevé chez les DT2 par rapport aux diabétiques hypertendus.

L'apport journalier glucidique de la population diabétique étudiée est marqué par la surconsommation des glucides simples au détriment des glucides complexes. Chez nos patients avec ou sans HTA, l'apport en glucides simples est supérieur aux apports recommandés. Cet excès en sucres simples observé chez les patients malades, justifie leurs taux élevés de la glycémie comparés aux témoins. Une analyse épidémiologique a décelé une relation étroite entre la prévalence du diabète et la disponibilité de sucres dans l'alimentation (**Bassu et al., 2013**).

Les glucides simples peuvent faire partie du régime alimentaire d'un diabétique, par la consommation de fruit et légumes. Il est conseillé que la quantité de glucides simples ajoutés (sucre blanc, boissons sucrées...) ne dépasse pas 10% des apports glucidiques totaux. Les glucides simples sont à éviter en dehors des repas principaux.

Les résultats montrent aussi que l'apport en glucides complexes est inférieur aux apports recommandés pour un diabétique. Ces glucides complexes sont essentiellement riches en fibres apportés sous forme d'aliments riches en amidon (riz, féculents, pain, pâtes).

Chaque glucide possède une réponse glycémique et insulinémique spécifiques. Il est donc important de tenir compte de ces propriétés. Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, les aliments à indice glycémique faible sont privilégiés pour les diabétiques. Il est à noter que la consommation d'un aliment à index glycémique élevé comparée à la consommation d'un aliment à index glycémique (IG) bas conduit toujours à l'augmentation de la glycémie et la réponse insulémique (**Schlienger, 2019**). La consommation des aliments à faible IG réduit l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 0,5% (**Jenkins et al., 2008**) et la glycémie postprandiale chez les diabétiques (**Barclay et al., 2008 ; Riccardi et al., 2008 ; Wolever et al., 2008**).

La consommation de glucides complexes à faible indice glycémique (FIG) permet une meilleure régulation de la glycémie dans le temps (**Brand-Miller et al., 2003 ; Thomas et Elliott, 2010 ; Goff et al., 2013**), ceci est due à leur digestion lente et espacée dans le temps. Il est à noter qu'une alimentation à FIG est régulièrement associée à une alimentation élevée en fibres (**Jenkins et al., 2008**).

Les fibres alimentaires font aussi partie des glucides complexes non digérés et non absorbés, mais contrairement à l'ensemble des autres glucides, elles n'ont pas d'impact sur la glycémie.

Elles sont indispensables à la stimulation du transit intestinal et à la diminution du taux du cholestérol en facilitant son élimination (**Kaczmarczyk et al., 2012**) et constituent une protection contre les maladies cardiovasculaires et le diabète (**Barclay et al., 2008**). On note une diminution significative de la consommation de fibres alimentaires chez les diabétiques avec ou sans HTA en comparaison avec leurs témoins et aux besoins quotidiens en fibres (25 à 39g/j). En général, une alimentation variée et riche en glucides à indice glycémique faible ou modéré, en fibres, fruits et légumes et pauvre en viandes et en glucides à indice glycémique fort est recommandée (**Morris et Wylie-Rosett, 2010**).

Par ailleurs, nous avons remarqué chez les DT2 et les DT2 hypertendus un apport de cholestérol inférieur à celui recommandé par la littérature (300mg/jour). Ceci suggère indirectement qu'il ya eu un apport faible de graisses saturées chez ces deux groupes. Plusieurs travaux ont souligné l'extrême relation entre l'apport en graisses saturées, la cholestérolémie et le risque d'athérosclérose (**Anses, 2011**).

Globalement, l'apport en lipides de nos patients DT2 sans HTA et témoins paraît normal entre 30 à 35% de graisses, alors que chez les diabétiques hypertendus, il est significativement augmenté. Plusieurs études ont montré que les graisses alimentaires augmentent fortement les concentrations de glucose, par conséquent les besoins en insuline sont accrus, ce qui affecte le contrôle glycémique des patients diabétiques (**Wolpert et al., 2013**).

L'augmentation de l'apport en AGMI suite à la consommation de l'huile d'olive, principale source d'acide oléique augmente l'apport lipidique chez les témoins. L'huile d'olive améliore la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique et régule les taux de glucose et de cholestérol dans le sang chez les diabétiques (**Ros, 2003 ; Violi et al., 2015**). L'apport en AGMI chez les DT2 hypertendus se rapproche des valeurs recommandées, alors que chez les DT2 sans HTA est très réduit.

L'apport en AGPI est supérieur aux apports recommandés chez les patients recrutés. L'effet de la consommation d'une alimentation riche en AGPI sur le profil lipidique est similaire à celui d'une alimentation riche en AGMI (**Tapsell et al., 2004**).

Dans notre étude, chez le groupe diabétique hypertendu, l'apport en AGS est inférieur aux AR et significativement diminué par rapport aux témoins et les DT2. De plus, plusieurs travaux précédents montrent qu'une alimentation mal équilibrée et riche en acides gras saturés avec consommation accrue de sel et de sucre contribuent à l'augmentation des complications associées au diabète, à l'hypertension artérielle et à la mortalité. Ces facteurs

de risque sont réduits par une alimentation riche en fruits et légumes et pauvre en graisses saturées et en glucides (**Meneton et al., 2006 ; Frisoli et al., 2011**).

D'autres études réalisées auprès des diabétiques ont montré l'effet des acides gras à longue chaîne de la famille ω -3 sur la réduction de la survenue des MCV (**Mozaffarian et Wu, 2011**), et l'augmentation de la sensibilité à l'insuline (**Russo, 2009**).

L'apport protéique doit être optimisé pour répondre aux besoins en acides aminés essentiels, n'empêche qu'une surveillance clinique et biologique adéquate de l'état nutritionnel de l'individu atteint de diabète et de maladies cardiovasculaires est nécessaire (**Papakonstantinou et Zampelas, 2010**).

Chez nos patients diabétiques et témoins, l'apport en protéines est significativement supérieur à celui des DT2 hypertendus et conforme aux normes internationales recommandées (15%-20%).

L'excès de protéines est un facteur de risque pour le développement des néphropathies et peut entraîner, via l'augmentation de la sécrétion de glucagon, un effet hyperglycémiant. Certaines études réalisées auprès d'une population normale et diabétique, montrent que le glucose produit après l'ingestion des protéines, n'augmente pas la glycémie mais améliore la réponse insulinémique (**Franz et al., 2010**), et augmente la satiété (**Inserm, 2012**).

Par ailleurs, l'enquête alimentaire a révélé aussi une consommation modérée de sodium chez les patients diabétiques recrutés. L'apport quotidien du sodium recommandé est de 2000 mg/j mais selon les régions, les recommandations varient de 2000 à 2300 mg/jour. Bien que les résultats de cet apport de sodium chez les diabétiques soient proches de ceux des DT2 hypertendus, on déduit que dans notre pays la population témoins suit un régime riche en sodium généralement défini comme tout régime dans lequel l'apport quotidien de sodium dépasse la valeur de 2000 mg/j. Environ 75 % des apports en sel provient des aliments transformés. La consommation de plats très salés doit donc être limitée : le sodium entraîne une augmentation de la tension artérielle, ce que les personnes diabétiques doivent éviter, car l'hypertension peut entraîner des AVC, des crises cardiaques et des problèmes rénaux.

Nos résultats montrent aussi une différence significative de l'apport quotidien en vitamine E entre les trois groupes. Les DT2 consomment plus de Vit E que les diabétiques hypertendus et les témoins ce qui leur confère une défense antiradicalaire importante.

La supplémentation en vitamine E permet d'améliorer les effets de l'insuline et l'équilibre glycémique, ce qui se traduit par l'abaissement de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée

(**Manzella et al., 2001 ; Khabaz et al., 2009**). Elle conduit aussi à une diminution de la peroxydation lipidique plasmatique et de l'oxydabilité des LDL (**Therond et al., 2000**).

Par ailleurs, l'enquête alimentaire ne révèle aucune différence significative de l'apport quotidien en vitamine C chez les trois groupes. Cette vitamine C confère aux patients une défense contre l'attaque radicalaire en régénérant la vitamine E. La vitamine C par sa capacité anti-oxydante, agit sur les radicaux libres en empêchant leur effet néfaste sur les vaisseaux sanguins tout en inhibant la peroxydation lipidique. Elle régule l'activité NAD(P) H oxydase et la production de ROS ainsi que les enzymes anti-oxydantes comme la SOD et le GSH (**Lu et al., 2005**).

Le bêta-carotène est un puissant antioxydant. Sa consommation chez notre population diabétique est significativement réduite, alors qu'elle neutralise l'un des radicaux libres les plus toxiques : l'oxygène singulet. Elle empêche ainsi l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (**Rissanen et al., 2003**).

En effet, une alimentation saine et variée aide à maintenir un poids santé, ainsi qu'une glycémie relativement stable tout au long de la journée. De même, la pratique régulière d'une activité physique permet également de maintenir ce poids de santé ou aide à éliminer les kilos superflus le cas échéant.

Plusieurs études ont montré l'importance de l'activité physique dans l'entretien du diabète (**ADA, 2018 ; Hayes et Kirska, 2008**). La majorité des patients ont une activité physique moyenne caractérisée par la marche (trajet à pied) et les tâches ménagères. Cependant l'évaluation de la dépense énergétique réalisée auprès de la population étudiée a permis de montrer que la balance énergétique est négative ($DEJ > AET$) chez les DT2. Ceci est justifié par l'augmentation de l'activité physique (marche ≈ 3 h/j). La dépense énergétique est diminuée significativement chez les DT2 hypertendus comparée aux DT2 mais reste toujours proche de la valeur des apports nutritionnels journaliers de ce groupe. Une activité physique régulière est bénéfique pour la santé et la prévention de nombreuses maladies (**Nuria, 2015**). L'exercice physique augmente l'activité de nos mitochondries et notre métabolisme oxydatif. Il augmente aussi les capacités cellulaires à gérer les radicaux libres (**Done, 2016**).

Après l'analyse des résultats de l'enquête alimentaire et la dépense énergétique de nos patients, plusieurs conseils nutritionnels leur ont été donnés afin de les aider à maintenir un bon équilibre glycémique et améliorer leur état de santé. Toutefois, il ne faut pas perdre de vue que chaque patient est différent et la mise en place de mesures hygiéno-diététiques

doit être adaptés en fonction des objectifs du patient concerné et suivi dans le temps par un spécialiste.

L'activité physique doit être encouragée. Sa place est aussi importante que celle de l'alimentation. L'activité physique dans la prise en charge du diabète de type 2 (DT2) est un élément fondamental pour lutter contre la maladie et ses complications cardiovasculaires et dégénératives, influençant fortement la qualité de vie du patient **(Mann et Truswell, 2017)**.

Les programmes d'activités physiques doivent être adaptés en fonction des capacités individuelles des patients et des niveaux de complications, de leurs besoins et attentes **(Walter et Vinet, 2020)**. En plus, la sédentarité est classée comme un facteur de risque du diabète et des maladies cardiovasculaires **(Carré, 2010)**. Elle accentue l'insulino-résistance au niveau musculaire **(OMS, 2013)**. Selon plusieurs études, La pratique d'une activité physique, tel que le yoga, diminue la glycémie à jeun, le cholestérol total et la peroxydation lipidique et augmente l'activité de l'enzyme antioxydante SOD chez les DT2 **(Gordon et al., 2008, Carlos et al., 2018)**.

Les experts recommandent l'activité physique pour les patients DT2 comme un traitement de première intention, avec un volume hebdomadaire de 2,5 heures à des intensités modérées à fortes et en associant des exercices d'endurance et de renforcement musculaire **(Walther et Vinet, 2020)**.

Donc pour obtenir une glycémie proche de la normale, il faut trouver un équilibre entre les apports alimentaires et l'activité physique d'une part, et l'insuline (endogène ou exogène) et les antidiabétiques oraux d'autre part. La modification du régime alimentaire est la clé de la prise en charge du diabète **(Sievenpiper et al., 2018)**.

Les personnes diabétiques doivent consommer une quantité adéquate de glucides à indice glycémique bas et en quantités régulières, réparties sur la journée (3-4 repas par jour) et une variété de fruits et de légumes colorés **(Sievenpiper et al., 2018)**.

Pour les personnes traitées par antidiabétiques oraux et/ou insuline, la quantité et le type de glucides doivent être synchronisés avec le dosage des médicaments et l'heure de prise afin d'assurer un bon contrôle glycémique et d'éviter les complications. En effet, l'augmentation des apports en acides gras oméga 3 contribuerait à la prévention des maladies cardiovasculaires **(Jamoussi, 2014)**.

Ces conseils doivent être adaptés et pertinents pour la personne diabétique comme pour sa famille. Ces conseils doivent tenir compte des besoins physiques, de l'état de santé, de la culture, des croyances et des préférences de la personne souffrant de diabète de type 2 (**ADA, 2018**) aussi de sa volonté de changer ses habitudes et de faire des efforts pour améliorer sa qualité de vie ainsi de son niveau socio-économique. Un travail d'équipe est en effet nécessaire pour atteindre les objectifs liés à la nutrition.

D'autre part, le diabète peut induire de multiples modifications des lipides, des lipoprotéines et du statut oxydant/antioxydant. Dans notre étude, nous évaluons l'effet de la metformine et de l'insuline sur les paramètres biochimiques et les paramètres du stress oxydatif chez des hommes diabétiques avec ou sans hypertension, de la Wilaya de Tlemcen.

Les résultats de ce travail indiquent que le traitement par la metformine et l'insuline est efficace dans le contrôle du diabète car une réduction significative des taux de glucose plasmatique a été observée chez les patients atteints de DT2 avec ou sans HTA par rapport aux patients non traités. De plus, chez les diabétiques non hypertendus, l'insuline s'avère avoir un effet hypoglycémiant plus important par rapport à la metformine. La metformine réduit l'hyperglycémie sans risque d'hypoglycémie contrairement à d'autres antidiabétiques comme les sulfonylurées et l'insuline. Pour cette raison, elle est considérée comme un agent anti hyperglycémique le plus recommandé. La metformine améliore également la sensibilité à l'insuline, entraînant une réduction de la résistance à l'insuline et une diminution des concentrations plasmatiques de cette hormone (**Bailey & Campbell, 2007**). L'effet de la metformine sur la glycémie est attribué à une diminution de la production hépatique de glucose (**McIntyre et al., 1991**) et à une augmentation du transport du glucose dans les cellules musculaires (**Zhou et al., 2001**). D'autre part, Les insulines diminuent la glycémie par une double action, soit en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier par le muscle squelettique et par le tissu adipeux ou en inhibant la production hépatique du glucose. Nos résultats obtenus concordent avec les résultats d'études précédentes (**Rosca et al., 2012 ; Ting et al., 2021**).

Le dosage des taux plasmatiques de la créatinine et de l'urée permet d'évaluer l'état de la fonction rénale. Dans notre étude, le taux de l'urée est élevé chez tous les diabétiques type 2 comparés aux témoins sains. Alors, les teneurs plasmatiques en urée ne révèlent aucune différence significative chez les diabétiques hypertendus traités en comparaison avec les

non traités et restent des valeurs normales, reflétant ainsi une fonction rénale normale. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude **Monnier et Colette (2010)** qui montrent que les taux plasmatiques de l'urée restent inchangés, signe d'une fonction rénale normale chez les diabétiques. Par ailleurs, le traitement par la metformine ou l'insuline réduit les teneurs en créatinine chez les diabétiques hypertendus et les DT2 sans HTA, comparés aux non traités. Chez les DT2 hypertendus traités, les valeurs plasmatiques de la créatinine sont identiques aux valeurs témoins se traduisant par une bonne fonction rénale. La metformine est souvent arrêtée chez les patients dont la fonction rénale diminue en raison d'inquiétudes sur un risque de complication, bien que sa sécurité d'emploi a été confirmée dans la maladie rénale légère et modérée (**Christienne et al., 2019**).

Les anomalies lipidiques et lipoprotéiques observées au cours du DT2 ont également une responsabilité importante dans l'augmentation du risque cardiovasculaire (**ADA, 2012 ; Fernando et al., 2012**). En effet, le risque cardiovasculaire est de 2 à 3 fois supérieur à celui de la population non diabétique et les anomalies lipidiques jouant un rôle primordial dont l'hypertriglycémie, la diminution du HDL-C, l'abondance des VLDL, un enrichissement des LDL-C et HDL-C en triglycérides, l'oxydation des LDL et la glycation des apolipoprotéines et sont athérogènes (**Taleb, 2016**).

Le contrôle de ces anomalies lipidiques chez le diabétique est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux dans la prévention des complications cardiovasculaires. Dans notre travail de doctorat, les traitements par la metformine et l'insuline s'avèrent modifier ces anomalies lipidiques observées au cours du diabète type 2.

Nos résultats ont montré que les DT2 non traités avec ou sans HTA, présentent une hypertriglycémie et une diminution du HDL-C avec un LDL-C élevé ce qui concorde avec les résultats de travaux précédents (**Shah, 2019 ; Ting et al., 2021 ; Azarpazhooh et al., 2021 ; Hirano et al., 2021**). De plus, les hommes atteints de DT2 traités à l'insuline, présentent une diminution du cholestérol total sérique et du cholestérol LDL et cholestérol VLDL par rapport aux DT2 traités à la metformine. Chez les diabétiques hypertendus, le traitement du diabète par l'insuline ou la metformine, réduit le taux cholestérol total et le cholestérol LDL par rapport aux hommes non traités et les témoins. L'insuline réduit aussi le taux du cholestérol VLDL et améliore le taux du cholestérol HDL comparé à la metformine chez les DT2 avec HTA.

Notre étude montre aussi que le traitement du DT2 avec la metformine réduit le cholestérol LDL par rapport aux DT2 non traités et ce ci est en accord avec les études précédentes (**Alexey et al., 2019 ; Shokrpour et al., 2019 ; Geerling et al., 2014**). Plusieurs études ont démontré la relation linéaire entre les taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire (**Larosa et al., 2005**).

D'autres anomalies lipidiques qualitatives (VLDL enrichies en cholestérol et triglycérides, des LDL et des HDL enrichies en triglycérides, une augmentation de l'oxydation des LDL, une glycation des apolipoprotéines) participent également au risque cardiovasculaire.

De plus, la metformine a également un effet élevant sur le cholestérol HDL et un effet atténuant sur les triglycérides chez nos patients atteints de diabète de type 2, contrairement aux résultats des études précédentes (**Michiel et al., 2002**).

D'autres études antérieures ont démontré que le traitement par la metformine entraîne une diminution significative du cholestérol sérique (**Van et al., 2018**) et n'a aucun effet sur les taux sériques de cholestérol HDL, ni sur les taux sériques de triglycérides (**Ponssen et al., 2000, Wulffelé et al., 2004**) contrairement à nos résultats obtenus. . Dans une autre étude, il a été indiqué que la metformine pourrait jouer un rôle majeur dans la réduction du cholestérol sanguin .

De même, selon (**Miller et al., 2008**), les patients dont les taux de triglycérides sont élevés, ont un risque de décès, d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronaire aigu 56% supérieur à celui des patients qui avaient des taux normaux de triglycérides.

Nos résultats révèlent aussi que le traitement par la metformine et l'insuline réduit les niveaux de triglycérides et le rapport athérogène LDL-C/HDL-C chez les DT2 avec ou sans HTA par rapport aux diabétiques non traités. Ceci est en faveur de la diminution d'apparition des complications macrovasculaires sous la metformine (**Adiaan et al., 2009 ; Aroda et al., 2017**). Des modifications lipidiques similaires ont été observées précédemment avec la metformine (**Alexey et al., 2019**). Contrairement à d'autres études (**Griffin et al., 2017**) qui constatent que la metformine réduit le risque de mortalité de 16 %, mais qu'elle peut également augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral jusqu'à 48 %. D'autre part, les VLDL de nos diabétiques non hypertendus, sont riches en triglycérides comparés aux témoins. Aucun traitement utilisé dans cette étude n'a pu corriger cette anomalie contrairement aux LDL, ou les traitements ont pu réduire les triglycérides comparés aux non traités. De plus, l'insuline rend les particules de HDL

moins riche en triglycérides comparé à la metformine chez les diabétiques sans HTA. Alors, chez les DT2 hypertendus, le taux de triglycérides au niveau des HDL est réduit chez les patients traités comparés aux non traités et l'insuline diminue les TG des VLDL comparée à la metformine sans atteindre les valeurs témoins. Ceci est en faveur de la réduction du risque cardiovasculaire chez la population diabétique (**Taleb, 2016 ; EASD, 2019**).

L'insuline apparaît réduire la production de VLDL, non seulement en diminuant le taux des acides gras libres dans la circulation, limitant ainsi les substrats nécessaires à la formation des VLDL, mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte (**Malmstrom et al., 1998**). Paradoxalement, lors d'un diabète, il existe du fait de l'insulinorésistance, une perte de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de VLDL1 (**Taskinen et al., 1998**).

Dans cette étude, nos résultats ont démontré les bienfaits de la metformine et de l'insuline sur les profils lipidiques et lipoprotéiques chez les diabétiques de type 2. Le traitement par l'insuline a réduit le cholestérol total et des LDL comparé à la metformine et a diminué le taux des triglycérides, et a augmenté le HDL-C chez les diabétiques non hypertendus comparé aux non traités. Par ailleurs, quand le diabète type 2 est associé à une hypertension, le traitement par l'insuline et la metformine réduit le cholestérol total, C-LDL, les triglycérides, les TG-HDL ainsi le rapport d'athérogénéité. Cependant, l'insuline a diminué aussi les TG et le cholestérol des VLDL et a amélioré le C-HDL par rapport à la metformine.

D'autre part, le diabète sucré s'accompagne d'un stress oxydant impliqué dans l'aggravation de la maladie ainsi que dans l'apparition des complications chroniques liées à cette maladie. Plusieurs études ont montré que l'augmentation des niveaux de triglycérides et de sucre dans le sang contribue à augmenter le stress oxydatif (**Yaribeygi et al., 2020**).

Le stress oxydatif dans le diabète est induit par une diminution du système de défense antioxydante et/ou par une augmentation de la production de ROS associée à l'hyperglycémie (**Ayaz et al., 2015**). L'auto-oxydation du glucose entraîne une augmentation de la production de radicaux libres et une augmentation de la peroxydation lipidique, ce qui pourrait expliquer pourquoi le diabète est souvent associé à des complications cardiovasculaires (**Yan, 2014 ; Gerbet et Rutter, 2017 ; Philip et al., 2017**). L'hyperglycémie chronique induit également une augmentation de l'oxydation des protéines dans le diabète de type 2 (**Alhagh et al., 2021**). L'altération de la structure des

protéines augmente leur susceptibilité à la protéolyse et diminue leur fonction biologique, ce qui accélère les complications du diabète (**Ceriello et Motz, 2004**). L'évaluation des marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant (l'anion superoxyde, le monoxyde d'azote, le malondialdéhyde, les protéines carbonylées) et des marqueurs antioxydants (la vitamine C, la catalase, glutathion GSH) chez les patients diabétiques permet d'établir le lien entre le diabète et le stress oxydatif.

Nos résultats démontrent une forte association entre les concentrations plasmatiques de glucose et les paramètres de stress oxydatif.

Dans notre étude, l'évaluation de ces paramètres a permis de comparer les effets de la metformine et de l'insuline sur les marqueurs du stress oxydatif chez des hommes diabétiques avec ou sans hypertension de la wilaya de Tlemcen.

Nos résultats ont montré que les patients atteints de DT2 présentaient des niveaux élevés de marqueurs intracellulaires pro-oxydants (O_2^- et CP) et de faibles concentrations d'antioxydants (vitamine C et catalase). Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans des études précédentes (**Leticia et al., 2020 ; Roma et Jean-Cristophe, 2020**).

Nos résultats montrent une diminution significative de l'anion superoxyde et du NO érythrocytaires chez les diabétiques de type 2 traités par la metformine par rapport aux diabétiques de type 2 traités par l'insuline.

Le stress oxydatif, qui s'accompagne d'une diminution du rapport $NADPH, H^+ / NADP^+$ dans les cellules, cofacteur essentiel à la synthèse du monoxyde d'azote à partir de la L-arginine, est responsable de la diminution de la production de NO (**Brydon et al., 2018**). Ainsi, la diminution de la production de NO dans le diabète, est à l'origine de l'altération de la vasodilatation endothéliale (**Piccoto et al., 2010**) contribuant à une morbidité cardiovasculaire accrue. D'autre part, la surproduction de NO est associée à diverses conditions inflammatoires, y compris le diabète (**Pitocco, 2010 ; Brydon et al., 2018**). Le rôle du NO dans la pathogenèse des maladies n'est toujours pas clair. Une altération de la biodisponibilité du NO est susceptible de jouer un rôle important dans le dysfonctionnement endothélial, facteur commun de l'hypercholestérolémie, de l'athérosclérose et de l'hypertension (**Bonnefont-Rousselot et al., 2002**).

L'hyperglycémie peut être à l'origine d'un dysfonctionnement endothélial, ce dernier est aussi la première étape du processus d'athérosclérose. Dans ce cas, le NO qui est synthétisé à partir d'un substrat, la L-arginine, perd ses propriétés physiologiques et devient très

toxique par sa réaction instantanée avec les espèces oxygénées actives (EOA). Le métabolisme du NO peut également être altéré par une production anormale d'anions superoxydes (O_2^-) résultant d'une concentration élevée de glucose intracellulaire. Au niveau cellulaire, le glucose et les acides gras libres en excès induisent une production mitochondriale accrue d'EOA. La mitochondrie constitue le site majeur de la production cellulaire d'EAO, 80 % de l'anion superoxyde provenant de la chaîne respiratoire (**Pitocco et al., 2010 ; Oguntibeju, 2019**). Cette production est indissociable du processus respiratoire et elle est fortement modulée par les conditions environnementales ; elle varie notamment selon l'intensité du métabolisme énergétique (**Defraigne et Pincemail, 2008**). L'anion superoxyde (O_2^-) est une espèce réactive de l'oxygène qui réagit rapidement avec l'oxyde nitrique (NO) dans le système vasculaire pour produire le peroxynitrite (**Al-nimer et al., 2010, Anida et al., 2020**), ce dernier à haute dose a des effets destructeurs sur les biomolécules comme les protéines (**Sanz-Cameno et al., 2002**) et favorise l'apparition d'une vasoconstriction (**Defraigne et Pincemail., 2008**).

Dans notre étude, les niveaux plasmatiques de NO ont diminué dans le groupe DT2 avec insuline par rapport au groupe metformine et au groupe DT2 sans traitement, ceci serait dû à un meilleur contrôle glycémique induisant la réduction du stress oxydatif.

Dans ce travail, les diabétiques hypertendus présentent des niveaux élevés de ces deux marqueurs pro-oxydants (NO, O_2^-) au niveau érythrocytaire et plasmatique par rapport aux témoins ce qui reflète un état de stress oxydatif élevé et une augmentation de la formation du peroxynitrite qui altèrent nombreuses molécules biologiques (**Sanz-Cameno et al., 2002**).

Chez cette population diabétique hypertendue, le traitement par l'insuline ou la metformine semblent réduire le taux érythrocytaire du NO et l'augmenter au niveau plasmatique par rapport aux non traités.

De plus, chez les DT2 avec ou sans hypertension, traités à l'insuline ou à la metformine, de faibles niveaux érythrocytaires et plasmatiques de (MDA et CP) ont été observés par rapport aux diabétiques sans traitement, ces résultats sont en bon accord avec ceux rapportés dans des études antérieures (**Grindel et al., 2016**). Chez les diabétiques sous insuline, le taux plasmatique du MDA est significativement réduit comparé aux diabétiques sous metformine et se rapproche de la valeur témoin. De même, chez la population diabétique hypertendue recrutée, le traitement par insuline réduit le taux du MDA érythrocytaire comparé à la metformine. Plusieurs études ont démontré qu'un meilleur

contrôle de la glycémie réduit la production de radicaux, ce qui explique également la diminution de la peroxydation lipidique (**Wright et al., 2006**). Dans notre étude, les marqueurs d'oxydation des protéines, tels que les carbonyles au niveau intracellulaire et plasmatique, montrent une diminution significative chez les diabétiques avec ou sans HTA, traités par l'insuline et la metformine par rapport aux non traités. Cette diminution est corrélée à la baisse de la glycémie chez les diabétiques traités par l'insuline et la metformine. Ceci est en accord avec une étude qui rapporte qu'un bon contrôle glycémique diminue les niveaux plasmatiques de carbonyles dans le diabète de type 2 (**Alhagh et al., 2021**).

Pour se défendre des effets délétères des radicaux libres, l'organisme humain possède une variété de système de neutralisation des ROS. Ces systèmes antioxydants sont soit des enzymes qui catalysent la conversion des molécules pro-oxydantes ou des molécules qui captent rapidement les ROS.

Dans notre étude, nous avons mesuré aussi certains marqueurs de défense antioxydante : taux de vitamine C, activité catalase, biomarqueurs du stress oxydatif : le pouvoir antioxydant total plasmatique (ORAC) et glutathion réduit. Les valeurs de ces antioxydants (vitamine C, catalase, GSH) étaient plus élevées chez les diabétiques traités pour le DT2 par rapport aux diabétiques non traités. L'ORAC était significativement plus faible chez les diabétiques non traités que chez les témoins et les traités, en faveur d'un stress oxydatif chez ces patients. Ces résultats sont en accord avec les précédents (**Courderot-Masuyer et al., 2000 ; Therond et al., 2000 ; Pieri et al., 2001**). Des données antérieures ont démontré une forte association entre un mauvais contrôle glycémique et l'épuisement de la défense antioxydante protectrice dans le diabète sucré (**Brownlee 1994 ; Maxwell et al., 1997 ; Bonnefont-Rousselot et al., 2000 ; Merzouk et al., 2003**). De plus, la réduction de l'ORAC chez ces patients non traités est associée à l'augmentation des taux d'hydroperoxydes. Ces anomalies sont relativement liées au déséquilibre glycémique alors que l'amélioration du contrôle glycémique est un facteur bénéfique pour diminuer le stress oxydatif (**Merzouk et al., 2004**).

Nos données révèlent aussi que le pouvoir antioxydant total s'est amélioré avec le traitement par l'insuline ou la metformine sans atteindre les valeurs témoins chez les DT2. Pour les diabétiques hypertendus, le traitement par l'insuline augmente le taux de l'ORAC et de la vitamine C par rapport à la metformine. Nos résultats ont démontré des niveaux

plasmatiques élevés de vitamine C chez les DT2 sous metformine par rapport à l'insuline, ceci peut être en faveur de sa diminution d'utilisation suite à la réduction du stress oxydatif dans ce groupe.

Le statut de la vitamine C dépend de l'interaction entre l'apport alimentaire de cette vitamine et les concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose (**Abraham et Kappas, 2005**).

L'augmentation de la vitamine C peut s'expliquer par l'augmentation de la concentration de glutathion facteur essentiel pour la régénération enzymatique de l'acide ascorbique à partir du déhydro-ascorbate (**Cammisotto et al., 2021**).

Par ailleurs, la catalase est l'enzyme spécialisée dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène et sa transformation en oxygène et en une molécule d'eau. Nos résultats révèlent une activité catalase érythrocytaire significativement accrue chez les patients diabétiques traités par rapport aux patients non traités qui peut se traduire par la diminution de son utilisation suite à la réduction du stress oxydatif. Chez les diabétiques hypertendus traités, les valeurs de la catalase restent inchangées comparées aux non traités et diminuées par rapport aux témoins.

Les valeurs les plus faibles de l'activité de la catalase ont été observées chez les DT2 sans HTA non traités. Ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs auteurs qui décrivent une diminution de l'activité de la catalase érythrocytaire chez les diabétiques (**Merzouk et al., 2004 ; Djelti et al., 2015**). Les traitements par la metformine et l'insuline augmentent les activités de la catalase mais sans atteindre les valeurs de contrôle. Ceci peut s'expliquer par la réduction de la concentration de glucose dans le plasma qui réduit le stress oxydatif.

Le glutathion réduit joue un rôle à divers niveaux dans la lutte contre le stress oxydant. Il a une forte capacité de donneur d'électrons combinée à une concentration intracellulaire élevée qui lui confère un grand pouvoir de réduction. Le glutathion est le principal antioxydant soluble dans les cellules avec de fortes propriétés enzymatiques de cofacteur (**Xepapadaki et al., 2020**).

Nos résultats montrent une augmentation significative des niveaux de GSH érythrocytaires chez les patients diabétiques traités par rapport aux diabétiques non traités, en faveur d'une amélioration de la défense antioxydante et réduction de la production des radicaux libres. Chez les diabétiques hypertendus, la metformine augmente aussi le GSH comparée à

l'insuline. Les valeurs faibles du GSH érythrocytaire observées chez les diabétiques non traités vis-à-vis de leurs témoins sont peut-être liées à son utilisation accrue lors du stress oxydatif. Elles peuvent aussi être due à la diminution de sa synthèse chez les diabétiques, vu la consommation réduite en protéines. De plus, des taux faibles en GSH sont généralement associés à des activités faibles de l'enzyme glutathion peroxydase suite probablement à une diminution des niveaux de sélénium selon l'étude de **özenç et al. (2015)**. L'étude a révélée aussi une forte diminution des taux de GSH chez les diabétiques hypertendus traités par rapport aux non traités ce ci peut être expliqué par son utilisation comme cofacteur pour la régénération de la vitamine C (**Vittoria et al., 2021**).

En général, après le traitement diabétique, on constate une diminution des oxydants et une augmentation des antioxydants, ce qui a conduit à une amélioration globale du stress oxydatif. Les traitements à la metformine et à l'insuline, augmentent les activités antioxydantes ce qui aide à éliminer les radicaux libres et à prévenir l'oxydation des lipides et des protéines chez les DT2. Des résultats précédents similaires ont été montrés chez des patients atteints de DT2 traités par la metformine (**Mahrouf et al., 2006, Ouslimani et al., 2005**) et par l'insuline (**Seghrouchni et al., 2002**).

La compilation de l'ensemble de ces observations, démontre les effets bénéfiques de la metformine sur l'amélioration du statut oxydatif et de l'insuline sur la correction du profil lipidique chez nos patients diabétiques ce qui valide la combinaison de ces deux traitements pour prévenir les complications liées à cette maladie.

Conclusion

Le diabète est considéré comme un facteur de risque de santé publique. Le diabète sucré qui est caractérisé par une hyperglycémie due à un déficit de sécrétion de l'insuline ou de résistance cellulaire à l'insuline, est associé à de nombreux troubles métaboliques. C'est une maladie insidieuse qui s'installe sans crier gare et passe longtemps inaperçue. Elle peut prendre différentes formes de la plus bénigne à la plus grave. Les conséquences de cette maladie peuvent être très dramatiques pour la santé. Le coût de la prise en charge d'un diabétique en Algérie est élevé, d'où l'intérêt de minimiser les complications liées au diabète. Quant à l'hypertension, elle constitue un fardeau en plus qui aggrave l'intensité du stress oxydatif déjà enregistré et accélère l'apparition des complications dégénératives du diabète type 2.

Ce dernier peut être un facteur de risque important pour d'autres maladies tel les MCV. Quand les règles hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes pour limiter les risques de cette maladie, les traitements sont bien sûr indispensables pour prévenir les complications les plus graves et réduire les dépenses publiques en santé concernant ce fardeau économique.

En effet, l'incidence du diabète sucré ne cesse de progresser dans tous les pays du monde et de ce fait, les recherches en cours ont principalement pour objectif de permettre la prévention de la maladie dans les années à venir et de mettre en place une prise en charge adaptée.

Dans cette étude de doctorat, notre objectif était d'évaluer les effets de metformine et l'insuline sur les altérations métaboliques et le statut rédox chez les diabétiques hommes de la wilaya de Tlemcen, afin de suggérer ou non une combinaison entre les deux traitements. Nous avons tout d'abord mené auprès de la population diabétique sélectionnée une enquête nutritionnelle qui a révélé leurs habitudes alimentaires.

Les résultats de l'étude biochimique ont montré une diminution de la glycémie chez les patients diabétiques traités avec ou sans HTA comparés aux non traités. Des taux élevés de TG, de CT et C-LDL et réduit en C-HDL ont été observés chez les non traités.

Nous avons également pu montrer l'installation d'un stress oxydatif suite à l'instabilité glycémique et à ces perturbations métaboliques. Les teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées sont augmentées chez les diabétiques non traités par rapport aux traités par metformine ou insuline. En revanche, le taux plasmatique de la vitamine C, ainsi que les activités enzymatiques antioxydantes de la catalase sont diminués chez la population diabétique étudiée par rapport aux témoins. La diminution du taux de glucose

plasmatique chez les sujets atteints de DT2 traités entraîne une réduction certaine de la production des radicaux libres.

La metformine et l'insuline présentent des effets bénéfiques sur les lipides plasmatiques et les marqueurs du stress oxydatif, chez les patients diabétiques avec ou sans HTA présentant des anomalies lipidiques plasmatiques préexistantes et un déséquilibre du statut redox.

Ces changements dans le statut redox sont probablement dus à une diminution de la production de ROS suite à l'amélioration des taux de glucose et des lipides.

En outre, l'insuline améliore le profil lipidique chez les DT2, améliore quelques paramètres du stress oxydatif tels la vit C et l'ORAC chez les diabétiques hypertendus et la metformine inverse fortement les modifications redox associées au diabète. Cependant, le statut redox demeure altéré chez les patients diabétiques non traités qui restent exposés au stress oxydant.

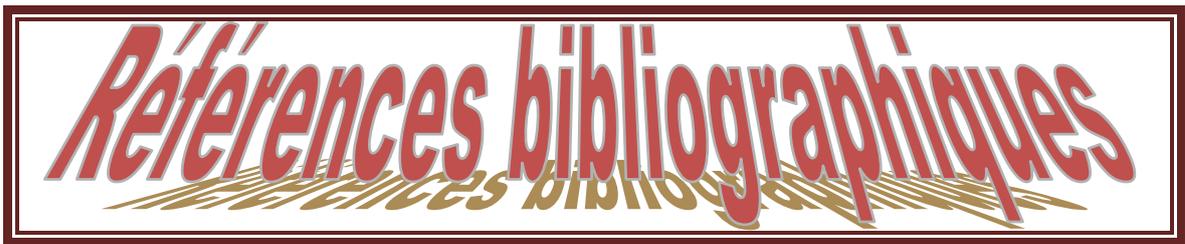
En conclusion, l'association de la metformine et de l'insuline peut aider à corriger le statut oxydatif et les troubles lipidiques observés chez les patients diabétiques avec ou sans HTA et prévenir les complications à long terme du diabète de type 2.

Nous proposons à cet égard, ces démarches dans les perspectives de ce travail et préconisons à cet effet :

- ✓ Une prise en charge totale incluant une alimentation saine et équilibrée, une activité physique modérée à intense.
- ✓ De plus, une supplémentation en antioxydants phénoliques vu leurs propriétés anti-oxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et anti carcinogènes.
- ✓ Le choix thérapeutique convenable au patient et permettant d'atteindre les objectifs tracés et souhaités
- ✓ Le recours à d'autres molécules médicamenteuses après l'étude de leurs effets sur le développement de la maladie et ses complications.

✓

Références bibliographiques



- Abraham NG, Kappas A (2005). Heme oxygenase and the cardiovascular renal system. *Free Radic Biol Med.* 39: 1-25.
- ADA (Américain Diabetes Association) (2008). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 31(1): S55-S60.
- ADA (American Diabetes Association) (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 37(Supplement 1): S81-S90.
- ADA (American Diabetes Association) (2012). Executive summary standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 35(1): S4-S10.
- ADA (Association Diabetes Association) (2004). Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care.* 27: S36-S46.
- ADA (Association Diabetes Association) (2009). DIABETES CARE, VOLUME 32, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2009. Standards of Medical Care in Diabetes.
- ADA (American Diabetes Association) (2018), Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care.* Volume 41 (suppl. 1): pages S38-S50.
- ADA American Diabetes Association (2008). Nutrition Recommendations and Interventions for diabetes. *Diabetes Care.* 31(Suppl1): S61-S78.
- ADA (American Diabetes Association) (2009). Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care.* Vol 32, Suppl 1, 2009.
- ADA (American Diabetes Association) (2004): Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care.* 27 (Suppl.1): S58-S62, 2004.
- ADA (American Dietetic Association) (2008): Type 1 and Type 2 diabetes evidence-based nutrition practice guidelines for adults.
- Adriaan Kooy, MD, PhD; Jolien de Jager, MD; Philippe Lehert, PhD; Daniël Bets, MSc; Michiel G. Wulffele', MD, PhD; Ab J. M. Donker, MD, PhD; Coen D. A. Stehouwer, MD, PhD (2009). Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. (REPRINTED) *ARCH INTERN MED/ VOL 169 (NO. 6).*
- Aebi H (1974). Catalase. In *methods of enzymatic analysis.* 2 nd EG Bergmeyer Verlagchimie Gmmbb Weinheim. 2: 673-684.
- Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme.* 74: 636-43.

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC) (2011). Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: hypertension in Canada. Ottawa, ON: Agence de la santé publique du Canada; 2010. Accessible à: www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/ccdss-snsmc-2010/index-eng.php. Accédé le 13 juillet 2011.
- Aishwarya R Vaidya, Nina Wolska, Dina Vara, Reiner K Mailer, Katrin Schröder, Giordano Pula (2021). Diabetes and Thrombosis: A Central Role for Vascular Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 10(5): 706.
- Alberti KG, Zimmet PJ (1998). Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and complications of diabetes mellitus provisional report of Awho Consultation. *Diabet Med*. 15(7): 539-553.
- Alexey V. Zilov, Sulaf Ibrahim Abdelaziz, Afaf AlShammary, Ali Al Zahrani, Ashraf Amir, Samir Helmy Assaad Khalil, Kerstin Brand, Nabil Elkafrawy, Ahmed A.K. Hassoun, Adel Jahed, Nadim Jarrah, Sanaa Mrabeti and Imran Paruk (2019). Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev*. 35(7): e3173.
- Alhagh E, Gorgich C, Parsaie H, Yarmand S, Baharv F and Sarbishegi M (2021). Long-Term administration of metformin ameliorates age-dependent oxidative stress and cognitive function in rats. *Behav Brain Res*. 113343
- Al-nimer M S M, Al-obaidi S A -H, Al-dulaimi K S (2010). Serum nitric oxide and peroxy nitrite levels in adult sero-positive rheumatoid arthritis treated with disease modifying antirheumatic drugs: A preliminary report. *Turk. J. Med. Sci.*, 40: 191-197.
- Amartey NAA, Nsiah k, Mensah FO (2015). Plasma levels of uric acid, urea and creatinine in diabetics who visit the clinical Analysis Laboratory (Can-Lab) at Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana. *J Clinical and Diagnostic Research*. 2: BC05-BC09.
- Anida Velagic, Chengxue Qin, Owen L. Woodman, John D. Horowitz, Rebecca H. Ritchie and Barbara K. Kemp-Harper (2020). A Novel Strategy to Circumvent Diabetes Associated Impairments in Nitric Oxide Signaling. *Front Pharmacol*. 11: 727.
- ANSES (2011). Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. <http://www.anses.fr/Documents/NUT2006sa0359Ra.pdf>
- Antonio Ceriello, Francesco Praticchizzo (2021). Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol*. 7: 20(1).

- Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP et al (2017). Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*.
- Astrup A (2005). The role of dietary fat in obesity. *Semin Vasc Med*. 5(1): 40-7.
- Auberval N (2010). Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. Thèse de doctorat. Ecole doctorale des sciences de la vie et de la santé : Physiologie et biologie des organismes-populations-interactions. Université de Strasbourg. 258p.
- Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue-tetrazolium reduction. In: Greenwald RA. *Handbook of Methods for oxygen radical Research*. Boca Raton: CRC Press. 123-132p.
- Audrey Carrière, Anne Galinier, Yvette Fernandez, Maria-Carmen Carmona, Luc Pénicaud et Louis Casteilla (2006). Les espèces actives de l'oxygène : *le yin et le yang* de la mitochondrie. *Médecine Sciences*. 22: 47–53.
- Augusto C, Montezano Ph, Maria Dulak, Lis MSc, Sofia Tsiropoulou PhD, Adam Harvey PhD, Ana M.Briones PhD, Rhian M, Touyz MD (2015). Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies. *Canadian Journal of Cardiology*. Volume 31, Issue 5, Pages : 631-641.
- Ayaz A, Agarwal A, Sharma R, Arafa M, Elbardisi H, Cui Z (2015). Impact of precise modulation of reactive oxygen species levels on spermatozoa proteins in infertile men. *Clin Proteomics*. 12: 4-8.
- Azarpazhooh MR, Najafi F, Darbandi M, Kiarasi S, Oduyemi T and Spence JD (2021) Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio: a clue to metabolic syndrome, insulin resistance, and severe atherosclerosis. *Lipids* 2021. Doi: 10.1002/lipd.12302.
- Bailey C, Campbell I (2007). *Metformin: the gold standard. A scientific handbook*. Chichester, UK : Wiley, 288 p.
- Bakh N. A., Cortinas A. B., Weiss M. A., Langer R. S., Anderson D. G., Gu Z., Dutta S., Strano M. S (2017). Glucose-responsive insulin by molecular and physical design. *Nat. Chem*. 9: 937–943.
- Barclay, A. W., Petocz, P., McMillan-Price, J., Flood, V. M., Prvan, T., Mitchell, P., & Brand-Miller, J. C. (2008). Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *The American journal of clinical nutrition*. 87(3): 627-637.

- Basciano H, Federico L, Adeli K (2005). Fructose, insulin resistance and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)*. 2(1): 5p.
- Basu S, Yoffe P, Hills N, Lutig RH (2013). The relationship of sugar to population level diabetes prevalence: An econometric analysis of repeated cross sectional data. *PloS One*. 8(2): e57873.
- Belhadj MA(2009). Journées Internationales de diabétologie de Constantine.Université Mentouri Constantine. Faculté de medecine, 2009.
- Benahmed A (2014). Intérêt d'évaluer les règles hygiéno-diététiques chez le sujet algérien ayant un syndrome métabolique Diabète – Paris 2014. A33. *Diabetes Metab*. 40: A31-A110.
- Bertrand LIOGER (2014). Physiopathologie du diabète de type 2. Faculté de Médecine de Tours.
- Bezzina et Bereksi (2014). L'impact de l'alimentation sur les paramètres biochimiques et les complications chez le diabétique type2 de la ville de Sidi Bel Abbes, Algérie *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Volume 28, Supplement 1, Page : S122.
- Bianchi C, Penno G, Miccoli R, Del Prato S (2008). Primary prevention of cardiovascular disease in people with dysglycemia. *Diabetes Care*. 31 (Suppl.2): S208-S214.
- Birden E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ*. 5(1): 9-19.
- Biri A, Onan A, Devrim E, Babacan F, Kavutcu M, Durak I (2006). Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta*. 27: 327–32.
- Blache D, Prost M (1992). Free radical attack : Biological test for human resistance capability. In proceeding of the collegue Park of Chemical Analysis Laboratory. Nasa, Washington : 82-98.
- Bonnefont R, Beaudoux JL, Delattre J, Legrand A, Peynet J, Therond P (2004). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée.*Ann Pharm* 62: 147-157.
- Bonnefont-Rousselot D., Bastard J. P., Jaudon M. C., Delattre J (2000). Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab*. 26: 163-176.
- Borut P, Rok F (2014). The protective role of antioxidants in the defence against ros/rns mediated environmental pollution. *Oxid Med Cell Longev*. 14: 67-68.

- Bourgou S, Ksouri R, Bellila A, Skandrani I, Falleh H, Marzouk B (2008). Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *Comptes Rendus Biologies*. 33(1): 48-55.
- Bouzid MA, Edith Filaire, Alan McCall, Claudine Fabre (2015). Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update *Sports Medicine*. volume 45, pages: 1245–1261.
- Brand-Miller, J., Hayne, S., Petocz, P., & Colagiuri, S. (2003). Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes care*. 26(8): 2261-2267.
- Bravi MC, Pietrangeli P, Laurenti O, Basili S, Cassone-Faldetta M, Ferri C, De Mattia G (1997). Polyol pathway activation and glutathione redox status in non-insulin-dependent diabetic, patients. *Metabolism*. 46: 1194-1198.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 345(12): 861–9.
- Brownlee M (2005). The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. *Diabetes*. 2: 105-111.
- Brownlee M. (1994). Glycation and diabetic complication. *Diabetes* 43, 836—841.
- Bruckert E (1994). Les hypertriglycédémies. John Libbey Eurotext (Ed). Paris: 172p.
- Burstein M, Fine A, Atger V, Wirbel E, Girard-Globa A (1989). Rapid method for isolation of two purified subfraction of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium choride precipitation. *Biochem*. 71: 741-746.
- Burstein M, Scholnick HR & Morfin R (1970). Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J.Lipid.Res*. 11: 583-595.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ (2007). Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 115: 114-126.
- Buysschaert M, Hermans MP (1998). Critères révisés et nouvelle classification des diabètes sucrés. *Louvin Med*. 117: 1-6.

- Buyschart M (2006). Diabétologie clinique. 3 ème. Edition. Paris : De Boeck université. P : 16-17-18-23-135 (180).
- Cakatay U (2005). Protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Diabetes & metabolism* .ISSN 1262-3636. vol. 31, no 6: 551-557.
- Cammisotto V, Nocella C, Bartimoccia S, Sanguigni V, Francomano D, Sciarretta S, Pastori D, Peruzzi M, Cavarretta E, D'Amico A, Castellani V, Frati G, Carnevale R and SMiLe Group (2021). The Role of Antioxidants Supplementation in Clinical Practice: Focus on Cardiovascular Risk Factors. *Antio (Basel)*. 10(2): 14.
- Cao G., Alessio H. M., Cutler R. G. (1993). Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 14: 303—311.
- Carré F (2010). L'activité physique dans la prévention de la maladie coronaire. *Ann Cardiol Angéiol.* 59 : 380-384.
- Carlos Poblete-Aro, Javier Russell-Guzmán, Pablo Parra, Marcelo Soto-Muñoz, Bastián Villegas-González, Cristián Cofré-Bola-Dos, Tomás Herrera-Valenzuela (2018). Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Rev.méd.Chile.* vol.146 no.3.
- Ceriello A (2006). Oxidative stress, insulin resistance and cardiovascular disease. *Oxidative stress, disease and cancer*. Ed KK Singh, Imperial College Press, NY, USA. 537-556.
- Ceriello A (2008). Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension *Diabetes Care.* 31(Suppl 2): S181-S184.
- Ceriello A, dello Russo P, Amstad P, Cerutti P (1996). High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. *Diabetes.* 45 : 471-7.
- Ceriello A, Motz E (2004). Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24: 816-823.
- Ceriello, A; Quagliaro, L; Piconi, L, et al (2004). Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes.* 53: 701–10.

- Chavan VU, Melinkeri RR (2013). Study of protein carbonyl group, nitric oxide and MDA (index of lipid peroxidation) as biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Natl J Community Med.* 4(2): 294-9.
- Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza JA, Cannon RO, Wang Y, Katz A, Levine M, Quon MJ (2006). High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *Am.J.physiol. Heart Circ. Physiol.* 290 (1): 137-145.
- Chong Z, Maiese K, Yan C (2007). Mechanistic insights into diabetes mellitus and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 14: 1729–1738.
- Christian A. Gleissner, Elena Galkina, Jerry L. Nadler, and Klaus Ley (2007). Mechanisms by which diabetes increases cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech,* 4(3): 131–140.
- Christianne Roumie (2019). Système de soins des vétérans américains à Nashville (Tennessee) et ses collègues. Diabète et fonction rénale diminuée : la metformine meilleure que les sulfonylurées au niveau cardiovasculaire. Publié le mardi 24 septembre 2019 dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.
- Chun-Yu Lin, Chun-Hsin Wu, Chung-Yuan Hsu, Tien-Hsing Chen, Ming-Shyan Lin, Yu-Sheng Lin, Yu-Jih Su (2021). Reduced Mortality Associated With the Use of Metformin Among Patients With Autoimmune Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12: 641-635
- Cloos PA, Christgan S (2004). Post-translational modifications of proteins: implications for aging, antigen recognition, and autoimmunity. *Biogerontology.* 5: 139-158.
- Collard J (2014). Les marqueurs biologiques du stress oxydant.
- Courderot-Masuyer C., Lahet J. J., Verges B., Brun J. M., Rochette L (2000). Ascorbyl free radical release in diabetic patients. *Cell. Mol. Biol.* 46 : 1397-1401.
- Dali-Youcef N (2010). Les produits de fin de glycation des protéines (AGEs) et leur récepteur en pathologie: Advanced glycated end products and their receptor: Implications in pathology. *Médecine des Maladies Métaboliques.* Volume 4, Issue 6, Pages : 623-632.
- Daneman D (2006). Type 1 diabetes. *Lancet.* 367(9513): 847-858.

- Dansky H M, Goldberg IJ (2007). Effects of diabetes on murine lipoproteins and vascular disease. *Curr Drug Targets*. 8(11): 1196-202.
- D'Angelo S, Morana A, Salvatore A, Zappia V, Galletti P (2009). Protective effect of polyphenols from *Glycyrrhiza glabra* against oxidative stress in Caco-2 cells. *J Med Food*. 12(6): 1326-1333.
- Darmon M, (2008). L'équilibre nutritionnel. Concepts de base et nouveaux indicateurs. Inserm. Lavoisier. ISBN. 978-1067.
- Datta R, Alfonso-García A, Cinco R, Gratton E (2015). Fluorescence lifetime imaging of endogenous biomarker of oxidative stress. *Sci Rep*. 20: 9848-9849.
- Decker M (2012). Fonction rénale et diabète : Actualités Diabétologie Pratique (article mis en ligne le 1/06/2012).
- De Moffarts B, Kirschvink N, Pincemail J, Lekeux P (2005). Impact physiologique et pathologique du stress oxydant chez le cheval. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 149(1) : 1-9.
- Defraigne JO, Pincemail J (2008). Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Rev Med Liège*. 63: 10-19.
- Delattre J, Beaudeau J-L, Bonnefont-Rousselot D (2005). Radicaux libres et stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques. Première édition. Lavoisier. Paris. 547p.
- Delattre J, Garde S M, Jore D (2001). Stress oxydant et diabète sucré : Stress oxydant et diabète sucré = Oxidative stress and diabetes mellitus : Oxidative stress and diabetes mellitus. *Journal de la Société de biologie* ISSN 1295-0661. vol. 195, no4 : 375-376.
- Demosthenes B. Panagiotakos, PhD, Natalia Tzima, MD, Christos Pitsavos, MD, PhD, Christina Chrysohoou, MD, PhD, Antonis Zampelas, PhD, Dimitris Toussoulis, MD, PhD, Christodoulos Stefanadis, MD, PhD (2007). The Association between Adherence to the Mediterranean Diet and Fasting Indices of Glucose Homeostasis: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Nutrition*. Vol. 26, No. 1 : 32–38.
- Dennouni Medjati N, Dali-Sahi M (2015). P132 Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2, chez une population de l'extrême-ouest algérien. *Diabetes & Metabolism*. Volume 41, Supplement 1 : Page A66.
- Djellali Fatima, Haciane Ferroudja, et Madji Ryma (2019). Le Profil Lipidique Chez Le Diabétique Type Deux.

- Djelti F, Merzouk H, Merzouk SA, Narce M (2015). In vitro effects of oil's fatty acids on T cell function in gestational diabetic pregnant women and their newborns. *Journal Diabetes*. 7(4): 512-522.
- Done AJ (2016). Nr f2 mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biol*. 10: 191-199.
- Draper HH, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 186: 421-482.
- Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M (2001). Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest*. 108(9): 1341-8.
- Duvillard L, Florentin E, Lizard G, Petit JM, Galland F, Monier S (2003). Cell Surface Expression of LDL Receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is Normalized by insulin Therapy. *Diabet Care*. 26: 1540-1544.
- Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Vergès B (2000). Inefficiency of insulin therapy to correct apolipoprotein A-I metabolic abnormalities in non insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 152: 229-237.
- EASD (2019). Recommandations sur le diabète - Convergences et divergences - Le point de vue du cardiologue. *CARDIO-DIABÉTOLOGIE*. 25 OCT 2019.
- Erin St Onge 1 (2021). Diabetes: Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes. 504: 22-27.
- Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al (2006). Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors : a randomized trial. *Ann Intern Med*. 145: 1-11.
- Fausto Ciccacci, Noorjehan Majid, Sandro Petrolati, Mustafa Agy, Cacilda Massango, Stefano Orlando, Giovanni Guidotti, Paola Scarcella, Maria Cristina Marazzi (2021). Hypercholesterolemia and related risk factors in a cohort of patients with diabetes and hypertension in Maputo, Mozambique. *Pan Afr Med J*. 38: 102.
- Favier A (2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*. 5: 108-115.
- Favier A (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 64(6): 390-396.
- Favier A (2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*. 5: 108-115.
- Favier A (2001). Les systèmes antioxydants, Ed.M.Guéna. p8-27.

- Fédération internationale du diabète (FID) (2013). Atlas du diabète de la FID. 6^{ème} édition. 44- 45.
- Fédération internationale du diabète (FID) (2005). Journée mondiale du diabète : la moitié des amputations chez les diabétiques pourraient être évitées. Communiqué de presse commun OMS/FDI/61.
- Fédération internationale du diabète (FID) (2019). Journée mondiale du diabète : la moitié des amputations chez les diabétiques pourraient être évitées. Communiqué de presse commun OMS/FDI/61.
- Fernando MAG, Guedes AD, Rocco ER (2012). Heterogeneous behavior of lipids according to HbA1c levels undermines the plausibility of metabolic syndrome in type 1 diabetes : data from a nation multicenter survey. *Cardiovasc Diabetol.* 11: 156-163.
- Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J (2009). Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis* 2009. 102 (4) : 239-301.
- Fisher-Wellman K, Bloomer RJ (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic Medicine.* 8: 1-25.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index (BMI) categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* (309): 71-82.
- Foretz M, Hébard S, Leclerc J, Viollet B (2008). O31 Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine. *Diabetes & Métabolism.* Vol 34 supp 3. p119.
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC (2002). International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr.* 76: 5–56.
- Foussard F, Salle A (2004). Nutrition et diabète. *Nutrition clinique et métabolisme.* 92-102.
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C (2010). The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J AM Diet Assoc.* 110(12): 1852-1889.
- Frisoli TM, Schmitter RE, Grodzicki T, Messerli FH (2011). Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J.* 32 (24): 3081-3087.
- Gale C, Ashurst H, Powers H, Martin CN (2001). Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *Am j Clin Nut.* 74(3): 402-408.

- Geerling JJ, Boon MR and van der Zon GC, van den Berg SA and van den Hoek AM (2014). Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice. *Diabetes*. 63(3): 880-91.
- Gerber PA and Rutter GA (2017). The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 26(10): 501-18.
- Gillery P (2001). Produits avancés de glycation (AGE), radicaux libres et diabète. *J Soc Biol*. 195: 387-390.
- Gillery P (2006). Oxidative stress and protein glycation in diabetes mellitus. *Annales de Biologie Clinique. Revue générale*. 64(4): 309-314.
- Gillery P, Dumont G, Vassault A (1998). Evaluation of glycohemoglobin assays in France by national quality control surveys. *Diabetes Care*. 21: 265-270.
- Girard J (2008). Institut Cochin, département endocrinologie Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2 Médecine des maladies métaboliques. suppl (1) : s 16- 19.
- Giugliano D, Ceriello A, and Esposito K (2008). Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*. 87(suppl): 217S–22S.
- Goff, L. M., Cowland, D. E., Hooper, L., & Frost, G. S. (2013). Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 23(1) : 1-10.
- Golay A, Zech L, Shi MZ (1987). High density lipoprotein (HDL) metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turns over using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab*. 65: 512-518.
- Goralski KB, Sinal CJ (2007). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol*. 85: 113-132.
- Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, Young R, Fraser YP, Zamoraz EM, Alexander-Lindo RL, and R Irving R (2008). Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC Complement Altern Med*. 8: 21.
- Gougeon R, Styhler K, Morais JA, Jones PJ, Marliss EB (2000). Effects of oral hypoglycemic agents and diet on protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 23: 1-8.

- Gourdi P, Hanaire H, Mathis A, Martini J, (2008). Le diabète et ces complications, diabétologie. Module 14. Decm. 3. Faculté de médecine Université Paul Sabatier. Toulouse France. www.médecine.upstlse.fr. Mars.2010.
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ (2017) Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*.
- Grimaldi A (2004). EMC Référence diabète de type 2.
- Grimaldi A (2003). EMC référence diabète de type 2.
- Grindel A, Guggenberger B, Eichberger L, Pöppelmeyer C, Gschaider M, Tosevska A, Mare G, Briskey D, Brath H and Karl-Heinz Wa (2016). Oxidative Stress, DNA Damage and DNA Repair in Female Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *PLoS One*. 11(9): e0162082.
- Guevara I, Iwanejko J, Ddemińska-Kieć A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P (1998). Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta*. 274: 177-188.
- Guillet C (2010). Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 24 : 109-114.
- Habib Yaribeygi, Thozhukat Sathyapalan, Stephen L. Atkin, and Amirhossein Sahebkar (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020: 8609213.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liège*. 62: 628-638.
- Halliwell B (1995). Antioxidant characterization: Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*. 49 (10): 1341-1348.
- Hanna A, Woo V, Dawson KG, Stewart B (2003). Pharmacothérapie du diabète de type 2. Comité d'expert des lignes directives de pratique clinique. Association canadienne du diabète : S42-S47.
- Haskell Wl, Lee I, Pate RR, Powel KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thomson PD, Bauman A (2007). Physical activity and public health: update recommendation for adults from the American College of sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 116:1081-1093.
- Hatch GE (2010). Pollution and Oxidative Stress in Schoolchildren. *Indian Pediatr*. 47(3) : 233-239.

- Haubursin CH, Buysschaert M (2001). Apports nutritionnels de patients diabétiques de type 1 et 2 Belges. *International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. 56(2): 91-95.
- Hayes C, Kirska A (2008). Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J Am Diet Assoc*. 108: S19-S23.
- Heidland A, Sebekovak, Schinzel R (2001). Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *Am J Kidney Dis*. 38: S100-S106.
- Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM (2002). The effect of high- and low-glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control. *J Am Coll Nutr*. 21(2): 120-127.
- Hemmingsen B, Lund S S, Gluud C et al (2011). Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. 2011; *BMJ*. 343: d6898.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J (2012). Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 344: e1771.
- Hirano T, Kodera R, Hirashima T, Suzuki N, Aoki E, Hosoya M, Oshima T, Hayashi T, Koba S, Ohta M, Satoh N and Ito Y (2021). Metabolic properties of lowdensity lipoprotein (ldl) triglycerides in patients with type 2 Diabetes, Comparison with Small Dense LDL-Cholesterol. *J Atheroscler Thromb*. Doi: 10.5551/jat.62789
- Hodge JE (1955). The Amadori rearrangement. *Adv Carbohydr Chem*. 10: 169-205.
- Holten M.K., Zacho M, Gaster M., Juel C., Wojtaszewski J.F. and Dela F (2004). Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 53: 294–305.
- Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M (2002). Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 25: 148-198.
- Huet O, Duranteau J (2008). Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *ELSEVIER*. 17: 387-392.
- Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C (2007). Nutrition, physical activity and cardiovascular disease: An update. *Cardiovasc Res*. 73(2): 326-340.

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB (2012). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes; a patient centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 55: 1577–1596.
- Izzedine Hassan et Gilbert Deray (2011). Acide urique et fonction rénale. *Revue du Rhumatisme*. Volume 78, Supplement 3 : Pages S134-S141.
- IOM (2006) (Institute Of Medecine). Apports nutritionnels de reference. National Academies Press. Washington.
- Jain SK, McVie R (1994). Effect of glycemic control, race (white versus black) and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism*. 43: 306-9.
- James, M.L, Green, L, Amiel, S.A, Choudhary, P (2016). Evaluation of the effect of carbohydrate intake on postprandial glucose in patients with type 1 diabetes treated with insulin pumps, *J Diabetes Sci Technol*. 10: 1287-1293.
- Jamoussi H, Chaabouni S, Gammoudi A, Mahjoub F, Ounaissa K, Berriche O, Amrouche Ch et Blouza S (2014). Apports spontanés en acides gras oméga3 chez des diabétiques de type2 tunisiens, *OCL*. 21(5) A501. Service de nutrition, diabétologie et maladies métaboliques, Institut national de nutrition et de technologie alimentaire de Tunis, Tunisie.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Golf DV (1981). Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*. 34: 362-366.
- Jenkins, D. J., Kendall, C. W., McKeown-Eyssen, G., Josse, R. G., Silverberg, J., Booth, G. L., ... & Banach, M. S. (2008). Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: A randomized trial. *JAMA*, 300(23) : 2742-2753.
- Johns M, Fyalka R, Shea JA, Neumann WL, Rausaria S, Msengi EN, Imani Nejad M, Zollars H, McPherson T, Schober J, Wooten J, Kwon G (2015). SR-135, Peroxynitrite Decomposing Catalyst, Enhances β -cell Function and Survival. *Arch Biochem Biophys*. 29: 10-16.
- Jones DP (2008). Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 295: 849-868.
- Justin L, Rains S, Jain K (2011). Oxidative Stress, Insulin Signaling And Diabetes. *Free Radic Biol Med*. 50: 567-575.

- Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG (2012). The health benefits of dietary fiber. Beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism*. 61(8): 1058-1066.
- Kangralkar, VA, Patil, SD, Bandivadekar, RM (2010). Oxidative stress and diabetes: a review *Int J Pharm Appl*. 1(1): 38-45.
- Kara-zaitri Y (2019). Docteur gynécologue obstétricien. Tlemcen. Complications du diabète. Macro-angiopathie diabétique.
- Karolina Jakubczyk, Karolina Dec, Justyna Kałduńska, Dorota Kawczuga, Joanna Kochman, Katarzyna Janda (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*. 48(284): 124-127.
- Kasper S Madsen, Pernille Kähler, Lise Katrine Aronsen Kähler, Sten Madsbad, Filip Gnesin, Maria-Inti Metzendorf, Bernd Richter, Bianca Hemmingsen, and Cochrane (2019). Metabolic and Endocrine Disorders Group Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. (4): CD012368.
- Kasper S Madsen, Yuan Chi, Maria-Inti Metzendorf, Bernd Richter, Bianca Hemmingsen (2019). Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. P12 (12).
- Kassab, S. Laradi, S. Ferchichi, A. Omezzine, B. Charfeddine, H. Ammar, L. Chaieb and Miled (2003). Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2 Oxidative stress parameters in type 2 diabetes mellitus. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. Volume 18, Issue 2 : 79-85.
- Kelly Putnam, Robin Shoemaker, Frederique Yiannikouris, and Lisa A (2012). Cassis The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 302(6): H1219–H1230.
- Kenneth R. Feingold et al (2020). Role of Glucose and Lipids in the Atherosclerotic Cardiovascular Disease of Patients with Diabetes. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.2020 Aug 4.
- Kesavulu M. M., Giri R, Kameswara Rao B, Apparao Ch (2000) Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes & metabolism*. vol. 26, no5: 387-392.

- Kesavulu M.M, Kameswararao B, Apparao CH, Kumar E.G.T.V, Harinarayan C.V (2002). Effect of ω -3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*. Vol 28, N° 1 pp. 20-26.
- Khabaz M, Rashidi M, Kaseb F, Afkhami-Ardekan M (2009). Effect of Vitamin E on Blood Glucose, Lipid Profile and Blood Pressure in Type 2 Diabetic Patients. *Iranian J of diabetes and Obesity*. 1(1): 10-15.
- Kheirat F, Merzouk H, Boudilmi N, Merzouk SA, Malti A, Narce M (2013). Oxidative stress biomarkers in diabetic mothers and their newborns. *Annals of Biological Research*. 4: 73-80.
- Kinoshita H, Matsuda N, Kaba H (2008). Roles of phosphatidylinositol 3- Kinase-Akt and NADPH oxidase in adenosine 5'-triphosphate-sensitive K⁺channel function impaired by high glucose in the human artery. *Hypertension*. 52: 507–513.
- Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Roseu J, Kulkarni K, Clark NG (2004). Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 27: 2067-2073.
- Klein, R, Myers, C.E, Lee, KE (2015). Oxidized low-density lipoprotein and the incidence of proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema determined from fundus photographs. *JAMA Ophthalmol*. 133: 1054-1061.
- Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. The HALE project. *JAMA*. 292: 1433-9.
- Kopp W (2006). The atherogenic potential of dietary carbohydrate. *Prev Med*. 42: 336–42.
- Koźlik J, Przybyłowska J, Mikrut K (2015). Selected oxidative stress markers in gynecological laparoscopy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 10(1): 92–100.
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 106: 2747-2757.
- Kulkarni K, Castle G, Gregory R, (1998). Nutrition practice guidelines for type 1 diabetes mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. *J Am Diet Assoc*. 98(1): 2–70.

- Kumaran A, Karunakaran RJ (2007). In vitro antioxydant activities of methanol extracts of five *Phyllanthus* species from India. *LWT Food Sci Technol.* 40(2): 344-352.
- Lacan Bionov D (2001). Oxydants/Antioxydants: un équilibre important. 4p.
- Larosa JC, Grundy SM, Waters DD et al (2005). Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 352: 1425-1435.
- Lazarevic G, Antic S, Cvetkovic T, Vlahovic P, Tasic I and Stefanovic V(2006). A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 32(6): 583-90.
- Lee A K, Warren B, Lee C, McEvoy J W, Matsushita K, Huang E, Richey Sharrett A, Coresh J Selvin E (2018). The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 41(1): 104-111.
- Lee KL, Yoon EH, Lee HM, Hwang HS, Park HK (2013). Relationship between food-frequency and glycated hemoglobin in Korean diabetics: Using data from the 4th Korea national health and nutrition examination survey. *Korean J Fam Med.* 33: 280-286.
- Lee JY et Lee SH (2018).Telemedicine Cost-Effectiveness for Diabetes Management: A Systematic Review. *Diabetes Technol.* 20(7): 492-500.
- Leonie K. Heilbronn, BSc, Manny Noakes, PhD and Peter M. Clifton, MD, PhD (2002). The Effect of High- and Low-Glycemic Index Energy Restricted Diets on Plasma Lipid and Glucose Profiles in Type 2 Diabetic Subjects with Varying Glycemic Control. *Journal of the American College of Nutrition.* Vol. 21, No. 2 : 120-127.
- Leticia P Roma, Jean-Christophe Jonas (2020). Nutrient Metabolism, Subcellular Redox State, and Oxidative Stress in Pancreatic Islets and β -Cells. *J Mol Biol.* 432(5): 1461-1493.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods, Enzymol.* 186: 464-78.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 345(12): 851–60.

- Li C (2017). Effects of one week fasting therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome –a randomized controlled explorative study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.
- Li D, Zhang Y, Liu Y, Sun R, Xia M (2015). Purified Anthocyanin Supplementation Reduces Dyslipidemia, Enhances Antioxidant Capacity, and Prevents Insulin Resistance in Diabetic Patients. *The Journal of Nutrition*. Volume 145, Issue 4 : Pages 742–748,
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL & Randall RJ (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J.Biol. Chem.* 193: 256-275.
- Lu Q, Björkhem I, Wretling B, Diczfalussy U, Henriksson P et Freyschuss A (2005). Effect of ascorbic acid on microcirculation in patients with Type II diabetes: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Clinical science (London, England : 1979)*. 108 : 507.
- Lushchak VI (2011). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of Amino Acids*. 2012: 1-26.
- Maaroufi A, Jbilou M, Faouzi M. A, El Kabbaj S, Tijane M (2006). Effet de la metformine sur l'oxydation in vitro des LDL. *Biologie & Santé*. vol. 6, n° 1.
- Magder S (2006). Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Cru Care*. 10: 208-216.
- Magosso E, Ansari MA, Gopalan Y, Shuaib IL, Wong JW, Khan NA, Abu Bakar MR, Ng BH, Yuen KH (2013). Tocotrienols for normalisation of hepatic echogenic response in nonalcoholic fatty liver: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*. 12(1): 166p.
- Mahrouf M, Ouslimani N, Peynet J, Djelidi R, Couturier M, Therond P, Legrand, J-L, Beaudeau A (2006). Metformin reduces angiotensin-mediated intracellular production of reactive oxygen species in endothelial cells through the inhibition of protein kinase C. *Biochem Pharmacol*. 14;72(2): 176-83.
- Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, Shepherd J, Taskinen MR (1998). Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes*. 47 : 779-787.
- Mann JJ, De Leeuw I, Hermansen K, et al (2004). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 14: 373–94.

- Mann, J. et Truswell, A (2017). *Essentials of Human Nutrition*, 5e édition, Oxford University Press : Oxford, Royaume-Uni.
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N (2009). Prevention of cardiovascular disease through glyceemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19(9): 604-612.
- Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G (2001). Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 73: 1052–1057.
- Mariël F. van Stee, Albert A. de Graaf and Albert K. Groen (2018). Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovasc Diabetol.* Page: 17: 94
- Maxwell S. R., Thomason H., Sandler D., LeGuen C., Baxter M. A., Thorpe G. H., Jones A. F., Bartet A. H. (1997). Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 27 : 484-490
- McIntyre HD, Ma A, Bird DM (1991). Metformin increases insulin sensitivity and basal glucose clearance in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Aust N Z J Med.* 21:714.
- Meneton P, Ménard J, Bourget-Massari A, Point C, Truffe-Bonnal P (2006). Hypertension artérielle, alimentation et mode de vie : état des lieux et pistes pratiques. *Les synthèses du programme National nutrition-santé.* Page : 28-37.
- Merzouk S, Hichami A, Sari A, Madani S, Merzouk H, Yahia Berrouiguet A, LenoirRousseaux JJ, Chabane Sari N, Khan NA (2004). Impaired oxidant/antioxidant status and ldl-fatty acid composition are associated with increased susceptibility to peroxidation of LDL in diabetic patient. *Gen Physiol Biophys.* 23: 387-399.
- Merzouk S., Hichami A., Madani S., Merzouk H., Berrouiguet A. Y., Prost J., Moutairou K., Chabane-Sari N., Khan N. A. (2003). Antioxidant status and levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatography in diabetic subjects with multiple complications. *Gen. Physiol. Biophys.* 22 : 15-27.
- Michael M Gaschler, Brent R Stockwell (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 482(3): 419-425.
- Miller A, Adeli K (2008). Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 24(2): 204-209.

- Miller M, Cannon CP, Murphy SA et al (2008). PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 51: 724-730
- Mira, J.P. (2008). L'albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur. *Réanimation.* 3: 7-9.
- Monnier L, Colette C (2010). Les édulcorants : effets métaboliques et sur la santé. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 4(5): 535-542.
- Monnier L, Colette C (2014). *Diabétologie.* Elsevier Masson SAS : p21.
- Monnier L., Slama G., Vialettes B., Ziegler O (1995). ALFEDIAM Recommandations. *Nutrition et Diabète. Diabetes&Metabolism.* 21 : 207-17.
- Morales González E, Contreras I, Estrada JA (2014). Effet of iron deficiency on the expression of insulin-like growth factor-II and its receptor in neuronal and glial cells. *Neurologia.* 29: 408- 415.
- Morris SF, Wylie-Rosett J (2010). Medical nutrition therapy: A key to diabetes management and prevention. *Clinical Diabetes.* 28: 12-18.
- Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS (2005). Fish intake and risk of incident heart failure. *J AM Coll Cardiol.* 45: 2015-2021.
- Mozaffarian D., Wu J.H. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58: 2047-2067.
- Nicholas P. Hays, Pietro R. Galassetti, and Robert H. Coker (2008). Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Current Role of Lifestyle, Natural Product, and Pharmacological Interventions. *Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Current Role of Lifestyle, Natural Product, and Pharmacological Interventions. Pharmacol Ther.* 118(2): 181–191.
- Nikole J Byrne, Namakkal S Rajasekaran, E Dale Abel, Heiko Bugger (2021). Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med.* 169: 317-342.
- Nöthling Ute, Schulze M, Weikert C, Boeing H, Yvonne T van, Bamia C, Benetou V, Lagiou P, Krogh V Beulens J, Peeters P, Halkjaer J, Tjonneland A, Tumino R, Panico S, Masala G, Clavel-Charpelon F, Blandine de Lauzon et al (2008). Intake of Vegetables, Legumes, and Fruit, and Risk for All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality in a European Diabetic Population. *J.Nutr.* 138: 775-781.

- Nuria G (2015). Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res.* 18: 57-89.
- Oguntibeju OO (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 11(3): 45–6.
- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG (1993). Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest ;* 91: 2546-51.
- Ohnishi S, Murata M, Ida N, Oikawa S, Kawanishi S (2015). Oxidative DNA damage induced by metabolites of chloramphenicol, an antibiotic drug. *Free Radic Res.* 13: 1-23.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2013). Critères de diagnostic et classification de l'hyperglycémie décelée pour la première fois pendant la grossesse. Genève. Suisse. 10-11.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé) (2016). Genève. Rapport mondial sur le diabète. 56 p.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé) (2018). Journée mondiale du diabète 2017 au Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique à Brazzaville : rapport illustré p6.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé) (2016). Genève. Rapport mondial sur le diabète. 56 p.
- OMS (Organisation mondiale de la santé) (2002). Diabète : Le coût du diabète. Aide mémoire n°236 : 1-3.
- Ouslimani N, Peynet J, Bonnefont-Rousselot D, Thérond P, Legrand A, Beaudoux JL (2005). Metformin decreases intracellular production of reactive oxygen species in aortic endothelial cells. *Metabolism.* 54(6): 829-34.
- Ozenç S, Saldır M, Sari E, Cetin kaya S, Babacan O, Fidancı K, Sayal A, Balamtekin N(2015). Selenium, zinc and copper levels and their relation with HbA1c status in children type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes in Developing countries.* 35(4): 514-518.
- Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Ulnakalamba CB (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol.* 4(4): 46-57.
- Paniagua J.A, Gallego de la Sacristana A, Romero II, Vidal-Puig IA, Latre J.M, Sanchez E, Perez-Martinez IP, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F (2007). Monounsaturated Fat–Rich Diet Prevents Central Body Fat Distribution and Decreases

- Postprandial Adiponectin Expression Induced by a Carbohydrate-Rich Diet in Insulin-Resistant Subjects. *Diabetes Care*. vol. 30 , 7 : 1717-1723.
- Paniagua JA, de la Sacritana AG, Sanchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al (2007). MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 response in insulin-resistant subjects. *Jam Coll Nutr*. 26: 434-44.
 - Papakonstantinou E, Zampelas A (2010). The effect of dietary protein intake on coronary heart disease risk, *J Hum Nutr Diet*. 23: 183-189.
 - Park CH, Jae WK (2012). Effect of Advanced Glycation End Products on Oxidative Stress and Senescence of Trabecular Meshwork Cells. *Korean J Ophthalmol*. 26: 123–131.
 - Peng HC, Chen YL, Ho PY, Yang SS, Hu JT, Yang SC (2013). The antiapoptotic effects of different doses of β -carotene in chronic ethanol-fed rats. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2(3): 132-141.
 - Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *IJBS*. 4(2): 89-96.
 - Philip Newsholme, Vinicius Fernandes Cruzat, Kevin Noel Keane, Rodrigo Carlessi, Paulo Ivo Homem de Bittencourt Jr (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J*. 473 (24): 4527-4550.
 - Philipp A Gerber, Guy A Rutter (2017). The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 26(10): 501-518.
 - Pieri C., Testa R., Marra M., Bonfigli A. R., Manfrini S., Testa I (2001). Age dependent changes of serum oxygen radical scavenger capacity and haemoglobin glycosylation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Gerontology*. 47: 88-92
 - Pincemail J (2004). Comment évaluer votre état de stress oxydant? *J Santé*. P 2-4
 - Pincemail J, Lecomte J, Collart E, Castiaux JP (2002). Stress oxydant, antioxydants et exercice physique, *Vaisseaux, Cœur, Poumons*. 6: 1-3.
 - Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini S A, Zuppi C, Ghirlanda (2010). Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud*. Spring. 7(1): 15-25.
 - Ponsse H, DJan Willem Frederik Elte, PhD Philippe , Lehert PharmDJan, Pieter Schouten (2000). Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* .Volume 22 : Pages 709-718.

- Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A (2004). Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 80: 1012–1018.
- Rajneesh Prajapat, Ijen Bhattacharya, Anupam Jakhalia (2017). Effet combiné de la dose de vitamine C et E sur les patients diabétiques de type 2. *Advances in Diabetes and Metabolism.* 5(2): 21-25.
- Ramesh T, Kim SW, Sung JH, Hwang SY, Sohn SH, Yoo SK, Kim SK (2012). Effect of fermented *Panax ginseng* extract (GINST) on oxidative stress and antioxidant activities in major organs of aged rats. *Exp Gerontol.* 47(1): 77-84.
- Ramprasad Gadi, MD, and Frederick F. Samaha, MD (2007). Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports.* 7: 228–234.
- Ré DB, Nafia I, Nieoullon A, Kerkerian L, Had-Aissouni L (2005). Stress oxydatif cérébral : les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamine ? Implications sur la survie neuronale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 24: 502-509.
- Riccardi, G., Rivellese, A. A., & Giacco, R. (2008). Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes-. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 87(1) : 269S-274S.
- Rissanen TH, Voutilainen S, Nyyssonen K, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT (2003). Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr.* 77:133-8.
- Roe J H, Kuether C A (1943). The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2, 4-dinitrophenylhydrazine derivatives of dehydroascorbic acid. *J Biol Chem.* 147: 399-407.
- Roma LP and Jean-Christophe J (2020). Nutrient Metabolism, Subcellular Redox State, and Oxidative Stress in Pancreatic Islets and β -Cells. *J Mol Biol.* 432(5): 461-93
- Ros E (2003). Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 78(suppl):617-255.
- Ruggiero-Lopez D, Wiernsperger N (1999). Reaction of Metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation and product formation. *J. Biochem pharmacol.* 1, 58 (11) : 1765-73.

- Rupeshkumar M, Kavitha K, Basu SK (2012). Antioxidant and Hepatoprotective Effect of flavanone from *Cardiospermum halicacabum* N. against Acetaminophen induced Hepatotoxicity in Rats. *Journal of Pharmacy Research*. 5(1): 544-547.
- RUSSO G.L. (2009). Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical Pharmacology*. 77: 937-946.
- Ruxton CH, Gardner EJ, McNulty HM (2010). Is sugar consumption detrimental to health? A review of the evidence 1995-2006. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 50(1): 1-19.
- Sachon C, Masseboeuf N, Grimaldi A (2007). Alimentation et insulinothérapie fonctionnelle. *Médecine des maladies métaboliques*. 1: 26–32.
- Sampath P, Achuthan R, Mahdi O, Nalini S (2010). Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 610: 403-417.
- Sanchez-Venegas JR, Dinamarca J, Moraga AG, Gidekel M (2009). Molecular characterization of a cDNA encoding Cu/Zn superoxide dismutase from *Deschampsia Antarctica* and its expression regulated by cold and UV stresses. *BMC Research Notes*. 2: 1-7.
- Santilli, F; Cipollone, F; Mezzetti, A, et al (2004). The role of nitric oxide in the development of diabetic angiopathy. *Horm Metab Res*. 36:319–35.
- Schlienger J-L (2019). Modifications thérapeutiques du mode de vie et prévention cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. Volume 13 : 27-35.
- Schlienger J-L (2016). La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 10(2) : 101-106.
- Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H (2007). Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes; a prospective study and meta-analysis. *Arch intern Med*. 167-956-65.
- Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A (2002). Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clinica Chimica Acta*. Volume 321 : 89-96.
- Sellam Y (2019). Pharmacien Maître-assistant à l'Université d'Alger 1. Président de la Société Algérienne des Affaires Réglementaires et de Pharmacoéconomie. : Prise en

charge du diabète et ses complications : Une économie de 1,28 milliard de dinars/an avec la nouvelle classe d'antidiabétiques.

- Sfar S, Bousoffara R, Sfar MT et Kerkeni A (2013). Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutr J*, vol. 12, n° 1, p.18.
- Shah P.K (2019). Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.* 28:468–472.
- Sharma A, Kharb S, Chugh SN, Kakkar R, Singh GP (2000). Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E supplementation in diabetic patients. *Metabolism.* 49: 160-162.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 87: 4-14.
- Shokrpour M, Foroozanfard F, Ebrahimi FA, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A and Asemi Z (2019). Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 35(5): 406-11.
- Sievenpiper, J. L., Chan, C. B., Dworatzek, P. D., Freeze, C., Williams, S. L (2018). Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Nutrition Therapy. *Canadian journal of diabetes.* 42: S64-S79.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L (2001). Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia.* 44: 129-146.
- Slama G (2008). Conseil diététique aux diabétiques. *Cah. Nutr. Diét.* 3-43.
- Souci SW, Fachmann W et Kraut H (2000). La comparaison des aliments. Tableaux des valeurs nutritives. 6ème édition CRC Press. Medpharm Scientific publishers. 5-1182.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED (2001). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 37(4): 1053.
- Stone, J. A., Houlden, R. L., Lin, P., Udell, J. A., Verma, S (2018). Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Cardiovascular Protection in People With Diabetes. *Canadian journal of diabetes.* 42: S162-S169.
- Taleb S (2016). Inflammation in atherosclerosis. *Arch. Cardiovasc.* 109: 708–715.
- Tapsell L C, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Baré M, Kennedy M (2004). Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-

- total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 27(12): 2777-83.
- Taskinen MR, Smith (1998). Lipid disorders in NIDDDM: implications for treatment. *J Intern Med*. 244: 361-370.
 - Taskinen MR (2003). Diabetic Dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 46: 733-49.
 - Taskinen MR (1992). Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*. 41(suppl. 2): 1 -7.
 - Therond P., Bonnefont-Rousselot D., Davit-Spraul A., Conti M., Legrand A. (2000). Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 3 : 373-384.
 - Thomas, D. E., & Elliott, E. J. (2010). The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *British journal of nutrition*. 104(6) : 797-802.
 - Tielmans A., LaloI-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T., Pierre-Jean Guillausseau (2007). Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie) *Presse Medicale*. 36: 269–78
 - Ting Yin, Jia-Xing Zhang, Fa-Xuan Wang, Jian-Hua Zhao, Yu Zhao, Lan Liu, Xiu-Ying Liu, Yu-Hong Zhang, Yi Zhao (2021). The Association between Sarcopenic Obesity and Hypertension, Diabetes, and Abnormal Lipid Metabolism in Chinese Adults. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 14: 1963-1973.
 - Tsutomu H, Rieko K, Takeshi H, Natsuko S, Ema Aoki, Mitsuru Hosoya, Taito Oshima, Toshiyuki Hayashi, Shinji Koba, Motoko Ohta, Noriyuki Satoh, Yasuki Ito (2021). Metabolic Properties of Lowdensity Lipoprotein (LDL) Triglycerides in Patients with Type 2 Diabetes, Comparison with Small Dense LDL-Cholesterol. *J Atheroscler Thromb*.
 - Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al (1998). Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 316(7134): 823-828.
 - Turrens J.F (1997). Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain *Bioscience Reports*. 17: 3-8.
 - Ullah A, Khan A, Khan I (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-a concise reviews *Saudi Pharm J*. 24(5): 547-553.

- Van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB (2002). Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 25(3): 417-424.
- Van SMF, de Graaf AA and Albert K (2018). Groen.Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovasc Diabetol*. 17: 94.
- Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F (2006). Adiponectin is an important determinant of apoA-1 catabolism. *Arterio-scler Thromb Vasc Biol*. 26: 1364-1369.
- Vergès B (2001). Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes& Metabolism*. Vol 27 n° 2. p92-287.
- Vergès B (2005). New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabet Metab*. 31: 429-39.
- Vergès B (2009). Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. *Fundam Clin Pharmacol*. 23(6): 681-5.
- Violi F, Cangemi R (2005). Antioxidants and cardiovascular disease. *Curr Opin. Investing Drugs*. 6: 895-900.
- Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Angelico F, Bartimoccia S, Nocella C, Cangemi R, Petruccioli A, Monticolo R, Pastori D, Carnevale R (2015). Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes*. 20;5: e172.
- Vistisen D, Witte DR, Tabac AG, Herder C, Brunner EJ, Kivimäki M, Færch K (2014). Patterns of obesity development before the diagnosis of type 2 diabetes: The Whitehall II cohort study. *PloS Med*. 11(2): 1001602.
- Vittoria Cammisotto, Cristina Nocella, Simona Bartimoccia, Valerio Sanguigni, Davide Francomano, Sebastiano Sciarretta, Daniele Pastori, Mariangela Peruzzi, Elena Cavarretta, Alessandra D'Amico, Valentina Castellani, Giacomo Frati, Roberto Carnevale, and SMiLe Group (2021). The Role of Antioxidants Supplementation in Clinical Practice: Focus on Cardiovascular Risk Factors. *Antioxidants (Basel)*. 10(2): 14
- Walther A.Vinet (2020). Traitement et prévention du diabète de type 2 par l'activité physique : recommandations 2019 de l'expertise collective de l'insermExpertise

Collective Inserm: Activité Physique: Prévention et traitement des maladies chroniques. Nutrition Clinique et Métabolisme. Volume 34, Issue 1, Pages 49-50.

- Wang Z, Wang Y, Liu H, Che Y, Xu Y (2015). Age-related variations of protein carbonyls in human saliva and plasma: Is saliva protein carbonyls an alternative biomarker of aging? *Age Dordr.* 37: 81-97.
- Wautier MP, Massin P, Guillausseau PJ (2007). N (carboxymethyl) lysine as a biomarker for microvascular complications in type2 diabetes patients. *Diabetes Metab.* 29: 44-52.
- Wei J, Zeng C, Gong Q, Yang H, Xialo L, Lei G, Yang T (2015). The association between dietary selenium intake and diabetes: a coss-sectional study among midde-aged and older adults. *Nutrition Journal.* 14(18): 1-6.
- Wei W, Liu Q, Tan Y, Liu L, Li X, Cai L (2009). Oxidantive stress, diabetes and diabetic complications. *Hemoglobin.* 33: 370-377.
- Weidinger A et Kozlov A (2015). Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules.* 5(2): 472-484.
- Weir GC, Bonner-Weir S (2004). Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes.* 53 Suppl 3: S16-21.
- Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie CV, Vos MB (2010). Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA.* 303(15): 1490-1497.
- WHO (World Health Organization) (2016). Rapport mondiale sur le diabète. Genève.
- Withney E, Rady Rolfes S (2008). *Understanding Nutrition.* 11ème edition, Thomson Learning. 96p.
- Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C , Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, Leiter LA, Mheux P, Rabasa-Lhoret R, Rodger NW, Ryan EA (2008). The Canadian Trial of Carbohydrates inDiabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 87(1): 114-125.
- Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM (2013). Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 36: 810-816.

- Wolters M, Hermann S, Golf S, Katz N, Hahn A (2006). Selenium and antioxidant.vitamin status of elderly German women. *Eur J Clin Nutr.* 60(1): 85-91.
- Wright E, Jr, JL Scism-Bacon, and LC Glass (2006). Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract.* 60(3): 308–314.
- Wulffelé MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT (2004). The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of internal medicine.*
- Xepapadaki E., Zvintzou E., Kalogeropoulou C., Filou S., Kypreos K.E (2020). The Antioxidant Function of HDL in Atherosclerosis. *Angiology.* 71: 112–121.
- Yan L (2014). Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress. *J Diabetes Res.* 14: 1-11.
- Yang J (2014). Enhanced skeletal muscle for effective glucose homeostasis. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 121: 133-163.
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL and Sahebkar A(2020). Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020: 8609213.
- Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y (2000). *Free radicals in chemistry, Biology and Medicine*, Ed.Oica International, Londres.
- Yunsheng Ma, Barbara C. Olendzki, R.D., M.P.H., Andrea R. Hafner, B.S., David E. Chiriboga, M.D., M.P.H., Annie L. Culver, B.S.Pharm., Victoria A. Andersen, R.D., M.S., Philip A. Merriam, M.S.P.H., and Sherry L. Pagoto (2006). Low-carbohydrate and high-fat intake among adult patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Nutrition.* 22(11-12): 1129–1136.
- Zeqiri S, Ylli A, Zeqiri N (2007). The effect of physical activity in glycemia in patients with diabetes mellitus. *Med Arh.* 61(3): 146-9.
- Zhou G, Myers R, Li Y et al (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformine action. *J Clin Invest.* 108: 1167-74.
- Zhuang T, Han H, Yang Z (2014). Iron, Oxidative Stress and Gestational Diabetes. *Nutrients.*6:3968–3980.

Annexes

CONSENTEMENT

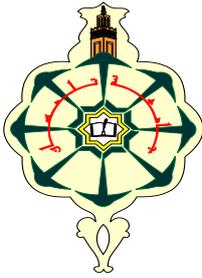
Je soussigné,

Madame/Mademoiselle, Monsieur

Après avoir pris connaissance des objectifs et des méthodologies relatifs au projet intitulé :
Anthropobiochimie d'une population atteinte de diabète sucré dans l'Ouest Algérien :
Tlemcen, sous la responsabilité de M^{me} BOUAZZA Fatima Zohra, doctorante à
l'université de Tlemcen, en collaboration avec L' EPSP de Tlemcen polyclinique de Sidi
Chaker de Tlemcen et le laboratoire de Recherche «Physiologie, Physiopathologie et
Biochimie de la Nutrition sous la direction du P^f. MERZOUK Hafida (Université
de Tlemcen, Algérie).

J'accepte de participer à ce projet, en répondant aux différents questionnaires et en
fournissant un prélèvement sanguin.

Signature



**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

Université de Tlemcen Abou Bekr Belkaid

Faculté des Sciences, Département de Biologie

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA NUTRITION

Fiche d'identification du patient

Date du début de l'étude :

Nom :

Code :

Prénom :

Origine :

Age :

Adresse :

Sexe :

Profession :

Poids :

Médecin traitant :

Taille :

Prélèvement effectué le :

IMC :

Type de diabète

L'ancienneté de la maladie

Traitement en cours

Dernier bilan biologique

Régime diététique

Antécédents familiaux :

Diabète

Dyslipidémies

Obésité

Autres artériopathies

Association pathologique :

Dyslipidémies

Obésité

Maladie cardiovasculaire

HTA (PAS & PAD)

Trouble endocrinien :

Autre : (.....)

Questionnaire alimentaire (24 heures)

Code :

Nom & Prénom :

Date : / /

Petit déjeuner		
Déjeuner		
Goûter		
Diner		
Grignotage		

	Témoins	DNID	DNID +HTA	Anova P
Glucides totales (gr)	263,13±20,11 ^a	241,32±56,80 ^a	212,56±50,44 ^b	0,03
Glucides simples (gr)	132,98±6,85 ^a	127,60±6,67 ^a	92,64±8,60 ^b	0,001
Glucides complexes (gr)	129,50±5,39 ^a	105,03±8,63 ^b	119,26±7,31 ^a	0,02

Tableau A1 : Consommation alimentaire en glucides de la population étudiée.

	Témoins	DNID	DNID +HTA	Anova P
Lipides totaux (gr)	62,31±4,72 ^b	56,44±6,75 ^b	76,88±4,03 ^a	0,002
AGS (acides gras saturés) (gr)	17,32±1,90	17,18±2,96	16,39±5,55	0,856
AGMI (acides gras mono insaturés) (gr)	30,63±2,92 ^a	19,02±5,19 ^b	29,67±2,60 ^a	0,001
AGPI (acides gras polyinsaturés) (gr)	14,34±1,34 ^c	19,93±1,44 ^b	28,94±1,14 ^a	0,0001

Tableau A2 : Consommation alimentaire en lipides de la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les trois groupes (Témoins, DT2, DT2 +HTA) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c) sont significativement différentes pour $P < 0,05$.

	Témoins	DNID	DNID +HTA	Anova P
Sodium (mg)	3679,70±265,3 ^a	2003,20±498,50 ^b	1905,48±370,79 ^b	0,0001
Magnésium (mg)	303,45±27,41 ^a	221,61±21,32 ^b	176,74±23,68 ^b	0,0001
Phosphore (mg)	1083,99±96,82 ^a	991,70±164,93 ^a	910,74±220,73 ^a	0,369
Potassium (mg)	3740,62±113,60 ^a	2181,33±83,96 ^b	2064,01±96,40 ^b	0,001
Calcium (mg)	651,86±38,98 ^a	644,7±88,68 ^a	470,09±65,16 ^b	0,0001
Fer (mg)	13,94±1,01	15,74±2,99	14,22±1,64	0,215

Tableau A3 : Consommation alimentaire en sels minéraux de la population étudiée.

	Témoins	DNID	DNID +HTA	Anova P
Retinol (ug)	419,63±8,07 ^a	210,87±7,08 ^b	177,51±6,35 ^c	0,0001
B-carotène eq	2705,02±26,09 ^a	1896,25±32,50 ^c	2346,10±32,70 ^b	0,0001
Vit D (ug)	10,83±0,94 ^a	2,21±0,47 ^b	2,73±0,27 ^b	0,001
Vit E (mg)	19,25±1,43 ^b	28,97±5,16 ^a	14,73±1,63 ^c	0,001
Vit C (mg)	141,20±6,51	147,71±18,44	141,38±10,90	0,510
Thiamine (mg)	1,29±0,18 ^a	0,98±0,17 ^b	0,83±0,15 ^b	0,001
Riboflavine (mg)	1,51±0,16 ^a	1,38±0,30 ^a	0,95±0,28 ^b	0,003
Niacine (mg)	16,38±0,85 ^a	12,58±2,92 ^b	12,22±1,77 ^b	0,005
Vit B6 (mg)	2,52±0,19 ^a	1,62±0,27 ^b	1,31±0,21 ^b	0,003
Vit B12 (ug)	11,42±1,90 ^a	2,51±0,86 ^b	2,35±0,49 ^b	0,005
Folate (ug)	358,55±24,19 ^a	318,22±48,01 ^a	237,04±61,63 ^b	0,002

Tableau A4 : Consommation alimentaire en vitamines de la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les trois groupes (Témoins, DT2, DT2 +HTA) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c) sont significativement différentes pour $P < 0,05$.

	Témoins	DNID	DNID +HTA	Anova P
Apport calorique (Kcal/24h)	1997,68±53,87 ^a	1820,64±54,36 ^b	1790,04±21,72 ^c	0,0001
Dépense énergétique (Kcal/24 h)	1941,31±67,10 ^a	1854,56±56,6 ^a	1618,10±31,37 ^b	0,002
Balance énergétique	1,03±0,07	0,98±0,13	1,11±0,26	0,100

Tableau A5 : La balance énergétique de la population étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les trois groupes (Témoins, DT2, DT2 +HTA) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c) sont significativement différentes pour $P < 0,05$.

	Témoins	DT2 sans trt	DT2+ met	DT2 +ins	Anova P
Glucose (mmol/L)	4,98±0,27 ^c	7,27±0,49 ^a	6,52±0,54 ^b	5,96±0,24 ^c	0.0001
Urée (mmol/L)	5,10±0,33 ^b	5,57±0,21 ^a	5,84±0,28 ^a	5,70±0,18 ^a	0,004
Créatinine (umol/L)	83,70±0,70 ^b	90,84±0,82 ^a	79,82±1,50 ^{b,c}	78,68±1,70 ^c	0,001

Tableau A6 : Paramètres biochimiques de la population diabétique type 2 étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

	Témoins	DT2 sans trt	DT2+ met	DT2 +ins	Anova P
Cholestérol total (mmol/L)	4,67±0,31 ^b	5,53±0,22 ^a	5,45±0,50 ^a	4,72±0,46 ^b	0.0001
C-VLDL (mmol/L)	0,37±0,07 ^c	0,56±0,12 ^b	0,68±0,16 ^a	0,43±0,07 ^c	0,005
C-LDL (mmol/L)	2,72±0,44 ^b	3,72±0,20 ^a	2,28±0,34 ^c	1,85±0,45 ^d	0.0001
C-HDL (mmol/L)	1,58±0,25 ^a	1,12±0,10 ^c	2,32±0,26 ^b	2,44±0,24 ^b	0.0001
C-LDL/C-HDL	1,81±0,48 ^b	3,37±0,39 ^a	0,99±0,23 ^c	0,81±0,12 ^c	0.0001

Tableau A7 : Cholestérol total et des lipoprotéines de la population diabétique type 2 étudiée.

	Témoins	DT2 sans trt	DT2+ met	DT2 +ins	Anova P
TG (mmol/L)	1,45±0,09 ^c	1,85±0,22 ^a	1,66±0,15 ^b	1,56±0,17 ^b	0.0400
TG-VLDL (mmol/L)	0,37±0,08 ^b	0,51±0,10 ^a	0,43±0,08 ^{a, b}	0,48±0,09 ^a	0,001
TG-LDL (mmol/L)	0,37±0,06 ^c	0,58±0,05 ^a	0,42±0,06 ^b	0,46±0,04 ^b	0,002
TG-HDL (mmol/L)	0,69±0,12 ^b	0,56±0,12 ^c	0,81±0,07 ^a	0,60±0,11 ^{b, c}	0,003

Tableau A8 : Triglycérides totaux et des lipoprotéines de la population diabétique type 2 étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour P < 0,05, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

	Témoins	DT2 sans trt	DT2+ met	DT2 +ins	Anova P
O₂ (umol/L) plasma	15,98±0,85 ^c	33,44±1,81 ^b	39,21±4,72 ^a	38,38±4,64 ^a	0,001
O₂ (umol/L) lysat	50,91±2,01 ^d	56,17±2,16 ^c	76,27±5,53 ^b	84,10±3,62 ^a	0,0001
NO (umol/L) plasma	8,60±0,94 ^c	27,26±1,21 ^a	27,31±2,98 ^a	23,19±2,43 ^b	0,0001
NO (umol/L) lysat	38,16±3,06 ^b	34,82±4,41 ^c	35,42±2,92 ^c	48,93±6,05 ^a	0.0001
Protéines carbonyls (nmol/ml de prot) plasma	2,99±0,20 ^c	6,20±0,30 ^a	3,82±0,38 ^b	4,18±0,41 ^b	0,0001
Proteines carbonyls (nmol/ml de prot) lysat	2,7±0,33 ^c	6,15±0,29 ^a	3,98±0,40 ^b	3,82±0,38 ^b	0.0006
MDA (umol/L) Plasma	1,73±0,26 ^c	5,48±0,28 ^a	2,10±0,29 ^b	1,60±0,37 ^c	0,0002
MDA (umol/L) lysat	2,11±0,27 ^c	6.17±0,26 ^a	3,35±0,45 ^b	4,02±0.33 ^b	0.0001

Tableau A9 : Marqueurs oxydants de la population diabétique type 2 étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

	Témoins	DT2 sans trt	DT2 + met	DT2 +ins	Anova P
ORAC UI	4,54±0,26 ^a	1.58±0,25 ^c	2,55±0,27 ^b	2,35±0,38 ^b	0.0001
Vit C (umol/L)	47,48±2,25 ^a	27,92±1,28 ^c	45,88±5,87 ^a	35,36±3,12 ^b	0.0001
GSH (mmol/L) lysate	1,55±0,06 ^a	0,59±0,14 ^b	1,51±0,08 ^a	1,54±0,06 ^a	0.0010
Catalase (UI/mn/ml) lysate	88,73±2,57 ^a	49,21±1,62 ^c	69,60±5,92 ^b	67,58±4,86 ^b	0.0001

Tableau A10 : Marqueurs anti-oxydants de la population diabétique type 2 étudiée

	Témoins	DT2 /HTA sans trt	DT2/HTA+ met	DT2/HTA+ins	Anova P
Glucose (mmol/L)	4,98±0,27 ^c	7,78±0,36 ^a	6,91±0,37 ^b	7,14±0,22 ^b	0,0001
Urée (mmol/L)	5,10±0,33	5,38±0,21	5,65±0,53	5,94±0,47	0,090
Créatinine (umol/L)	83,70±0,70 ^b	87,49±1,97 ^a	82,22±1,34 ^b	80,45±1,55 ^b	0,003

Tableau A11 : Paramètres biochimiques de la population diabétique hypertendue étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 sans traitement, DT2 sous metformine et DT2 sous insuline) et (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour P < 0,05, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

	Témoins	DT2 /HTA sans trt	DT2/HTA+ met	DT2/HTA+ins	Anova P
Cholestérol total (mmol/L)	4,67±0,31 ^b	6,52±0,34 ^a	4,62±0,77 ^b	4,57±0,42 ^b	0,004
C-VLDL (mmol/L)	0,37±0,07 ^c	1,20±0,22 ^b	1,61±0,29 ^a	1,32±0,24 ^b	0,005
C-LDL (mmol/L)	2,72±0,44 ^b	4,15±0,35 ^a	1,76±0,50 ^c	1,66±0,36 ^c	0,005
C-HDL (mmol/L)	1,58±0,25 ^a	1,10±0,08 ^b	1,18±0,10 ^b	1,58±0,28 ^a	0,006
C-LDL/C-HDL	1,81±0,28 ^b	3,61±0,43 ^a	1,32±0,32 ^c	1,19±0,44 ^c	0,001

Tableau A12 : Cholestérol total et des lipoprotéines de la population diabétique type 2 hypertendue étudiée.

	Témoins	DT2 /HTA sans trt	DT2/HTA+ met	DT2/HTA+ins	Anova P
TG (mmol/L)	1,45±0,09 ^b	2,06±0,25 ^a	1,34±0,23 ^{b, c}	1,08±0,27 ^c	0,007
TG-VLDL (mmol/L)	0,37±0,08 ^c	0,50±0,06 ^b	0,71±0,10 ^a	0,51±0,05 ^b	0,006
TG-LDL (mmol/L)	0,37±0,06	0,40±0,09	0,35±0,10	0,37±0,09	0,180
TG-HDL (mmol/L)	0,69±0,12 ^b	0,96±0,10 ^a	0,28±0,07 ^c	0,20±0,04 ^c	0,001

Tableau A13 : Triglycérides totaux et des lipoprotéines de la population diabétique hypertendue étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

	Témoins	DT2 /HTA sans trt	DT2/HTA+ met	DT2/HTA+ins	Anova P
O2 (umol/L) plasma	15,98±0,85 ^b	30,18±4,18 ^a	29,95±3,22 ^a	31,56±4,13 ^a	0,006
O2 (umol/L) lysate	50,91±2,01 ^b	81,87±1,57 ^a	81,34±2,50 ^a	86,19±4,77 ^a	0,007
NO (umol/L) plasma	8,60±0,94 ^c	21,61±0,81 ^b	29,62±2,09 ^a	26,79±1,73 ^a	0,0001
NO (umol/L) lysate	38,16±3,06 ^c	60,62±3,31 ^a	42,97±4,36 ^b	46,08±3,10 ^b	0,0001
P carbonyls (nmol/ml de prot plasma)	2,99±0,20 ^b	5,65±0,24 ^a	3,09±0,46 ^b	3,38±0,42 ^b	0,004
Proteines carbonyls (nmol/ml de prot lysate)	2,70±0,33 ^c	6,21±0,31 ^a	4,66±0,44 ^b	5,00±0,38 ^b	0,006
MDA (umol/L) lysate	2,11±0,27 ^c	4,84±0,21 ^a	2,95±0,48 ^b	2,14±0,26 ^c	0,005
MDA (umol/L) Plasma	1,73±0,26 ^c	5,07±0,33 ^a	3,04±0,66 ^b	3,53±0,66 ^b	0,007

Tableau A14 : Marqueurs oxydants de la population diabétique hypertendue étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

	Témoins	DT2 /HTA sans trt	DT2/HTA+ met	DT2/HTA+ins	Anova P
ORAC UI	4,54±0,26 ^a	2,47±0,21 ^c	2,46±0,33 ^c	3,26±0,38 ^b	0,002
Vit C (umol/L)	47,48±2,25 ^a	23,64±1,61 ^c	37,13±4,32 ^b	43,82±4,16 ^a	0,0001
GSH (mmol/L) lysate	1,55±0,06 ^b	2,93±0,06 ^a	0,57±0,04 ^c	0,47±0,04 ^d	0,0001
Catalase (UI/mn/ml) lysate	88,73±2,57 ^a	70,10±2,62 ^b	66,63±4,47 ^b	69,38±4,18 ^b	0,006

Tableau A15 : Marqueurs anti-oxydants de la population diabétique hypertendue étudiée.

Les valeurs sont des moyennes ± SD. La comparaison statistique entre les quatre groupes (Témoins, DT2 hypertendus sans traitement, DT2 hypertendus sous metformine et DT2 hypertendus sous insuline) a été effectuée par un test ANOVA à sens unique suivi d'un test post hoc de Tukey. Les valeurs de chaque paramètre avec des exposants différents (a, b, c, d) sont significativement différentes pour $P < 0,05$, comme déterminé par l'ANOVA à sens unique et le test de moindre signification. Valeurs P pour le test ANOVA.

ملخص:

يعتبر مرض السكري من عوامل الخطر على الصحة العامة. يتزايد انتشار مرض السكري من النوع 2 بشكل كبير في العالم وكذلك في الجزائر. في حالة مرض السكري، يتم تطبيق علاجات مختلفة. لذلك من الضروري التحقيق في التأثيرات المحددة لكل نوع من أنواع العلاج على التمثيل الغذائي وتوازن الأوكسدة والاختزال. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم آثار الميتفورمين والأنسولين على الاضطرابات الأيضية وعلامات الإجهاد التأكسدي لدى الرجال الجزائريين الذين يعانون من مرض السكري النوع 2 بدون أو مع ارتفاع ضغط الدم من أجل التوصية بأفضل علاج يمكن أن يقلل من مضاعفات مرض السكري والتوصية أو عدم بمزيج من الميتفورمين والأنسولين.

أجرينا هذه الدراسة على 165 رجلاً مصاباً بالسكري مع أو بدون ارتفاع ضغط الدم مقارنة بـ 30 رجلاً يتمتع بصحة جيدة. تم تقييم العادات الغذائية والنفقات اليومية للطاقة ومعلومات الدهون. تم تقدير تناول الطعام من خلال احصاء للاغذية المتناولة لمدة 24 ساعة متبوعاً بتسجيل لمدة 3 أيام. تم جمع عينات الدم لتحديد العوامل الكيميائية الحيوية (الجلوكوز واليوريا والكرياتينين والكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية) وعلامات التأكسد (أنيون الفائق وأكسيد النيتريك ومالونديالدهيد والبروتينات الكربونية والقدرة الكلية المضادة للأكسدة وفيتامين ج والكاتلاز والجلوتاثيون).

تظهر نتائجنا أن مرضى السكري مقارنة بالأشخاص الأصحاء لديهم كمية أقل من السرعات الحرارية مع الاستهلاك المفرط للكربوهيدرات البسيطة والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة. لاحظنا لدى مرضانا ارتفاع مستويات الدهون (الكوليسترول، والدهون الثلاثية، كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة) ومستويات مرتفعة من الواسمات المؤيدة للأكسدة داخل الخلايا المرتبطة بتركيزات منخفضة من مضادات الأكسدة. تظهر نتائجنا أيضاً أن العلاج بالأنسولين يقلل من معاملات الدهون إلى حد أكبر من الميتفورمين وأن حالة الأكسدة / مضادات الأكسدة أصبحت طبيعية في المرضى الذين عولجوا بالميتفورمين مع ارتفاع ضغط الدم أو بدون.

لهذا، فإن الميتفورمين، الذي عكس تغيرات الأكسدة والاختزال المرتبطة بمرض السكري، والأنسولين، الذي يحسن جميع ملامح الدهون، يجب أن يوصف معاً في مرضى السكري من النوع 2.

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع 2، الميتفورمين، الأنسولين، التغيرات الأيضية، الإجهاد التأكسدي، الجذور الحرة

Abstract :

Diabetes is considered a public health risk factor. The frequency of type 2 diabetes is increasing dramatically in the world as well as in Algeria. In the case of diabetes, different treatments are applied. It is therefore necessary to investigate the specific effects of each type of treatment on metabolism and redox balance. The aim of this study is to evaluate the effects of metformin and insulin on metabolic disorders and oxidative stress markers in Algerian men with T2DM without or with hypertension in order to recommend the best treatment that can minimize the complications of diabetes and to recommend or not a combination of metformin and insulin.

We conducted this study on 165 diabetic men with and without hypertension compared to 30 healthy men. Dietary habits, daily energy expenditure and lipid parameters were assessed. Food intake was estimated by 24-hour recall followed by a 3-day recording. Blood samples were collected for the determination of biochemical parameters (glucose, urea, creatinine, total cholesterol and triglycerides and lipoproteins) and oxidative markers (superoxide anion, nitric oxide, malondialdehyde, carbonylated proteins, total antioxidant capacity, vitamin C, catalase, glutathione).

Our results show that diabetic patients compared to healthy subjects have a reduced caloric intake with an overconsumption of simple carbohydrates and polyunsaturated fatty acids. Our patients have altered lipid levels (cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol) and elevated levels of intracellular pro-oxidant markers associated with low concentrations of anti-oxidants. Our results also show that insulin treatment reduces lipid parameters to a greater extent than metformin and that oxidant/antioxidant status became normal in patients treated with metformin with or without hypertension.

For this, metformin, which reversed the redox changes associated with diabetes, and insulin, which improves all lipid profiles, should be prescribed in combination in patients with type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes, Metformin, Insulin, Metabolic alterations, Oxidative stress, Free radicals.

Résumé :

Le diabète est considéré comme un facteur de risque de santé publique. La fréquence du diabète de type 2 augmente dramatiquement dans le monde et aussi bien en Algérie. Dans le cas du diabète, différents traitements sont appliqués. Il est donc nécessaire de s'interroger sur les effets propres de chaque type de traitement sur le métabolisme et la balance rédox. Le but de cette étude est d'évaluer les effets de la metformine et de l'insuline sur les troubles métaboliques et les marqueurs de stress oxydatif chez les hommes algériens atteints de DT2 sans ou avec HTA afin de recommander le meilleur traitement qui peut minimiser les complications du diabète et de recommander ou non une combinaison entre la metformine et l'insuline.

Nous avons réalisé cette étude sur 165 hommes diabétiques avec ou sans HTA comparés à 30 hommes sains. Les habitudes alimentaires, la dépense énergétique journalière et les paramètres lipidiques ont été évaluées. La consommation alimentaire est estimée par le rappel des 24 heures suivi d'un enregistrement sur 3 jours. Des échantillons sanguins sont prélevés pour la détermination des paramètres biochimiques (glucose, urée, créatinine, cholestérol et triglycérides totaux et au niveau des lipoprotéines) et des marqueurs oxydatifs (anion superoxyde, oxyde nitrique, malondialdéhyde, protéines carbonylées, le pouvoir antioxydant total, vitamine C, catalase, glutathion).

Nos résultats révèlent que les patients diabétiques comparés aux sujets sains ont un apport calorique réduit avec une surconsommation de glucides simples et des acides gras polyinsaturés. Nos patients présentent une altération des taux de lipides (cholestérol, triglycérides, cholestérol- LDL) et des taux élevés de marqueurs intracellulaires pro-oxydants associés à de faibles concentrations d'anti-oxydants. Nos résultats montrent aussi que le traitement par l'insuline réduit davantage les paramètres lipidiques que la metformine ; de plus, le statut oxydant/antioxydant est devenu normal chez les patients traités par la metformine avec ou sans HTA.

De ce fait, la metformine, qui a inversé les changements redox associés au diabète, et l'insuline, qui améliore tous les profils lipidiques, devraient être prescrites en combinaison chez les patients atteints de diabète de type 2.

Mots clés : Diabète de type 2, Metformine, Insuline, altérations métaboliques, Stress oxydatif, Radicaux libres.

