

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Djillali LIABES de Sidi-Bel-Abbès
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie

Thèse

de Doctorat 3^{ème} Cycle

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biotoxicologie et Santé Publique

Présentée par :

Zakiya HADJ-BENALI

**Impacts de l'exposition à la fumée du tabac, de
l'alimentation et de l'excès de poids corporel sur le risque
d'athérogénicité chez les patients diabétiques de type 2
de sexe masculin**

Soutenue le :

Membres de jury

M ^{me} DEMMOUCHE Abbassia	Professeur; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; Présidente
M ^{me} MEKKI Khedidja	Professeur; Université Oran I; Examinatrice
M ^{me} MEZIANI Samira	MCA; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; Examinatrice
M ^r DIAF Mustapha	MCA; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; Directeur de thèse
M ^r KHALED Méghit Boumediene	Professeur; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; Co-directeur de thèse

Année Universitaire : 2020-2021

Résumé

Contexte : Il est admis par les professionnels de santé et les chercheurs que le diabète de type 2 (DT2) est une maladie grave qui provoque de multiples désordres métaboliques. Le patient atteint de DT2 néglige souvent le fait que sa confrontation à plusieurs facteurs tels que le tabagisme, surpoids/obésité et l'alimentation peut aggraver le risque d'avoir des complications liées au DT2, notamment les maladies cardiovasculaires et l'athérosclérose. Récemment, l'utilisation des ratios lipidiques dits indices d'athérogénécité, devient un outil très puissant et cohérent dans l'évaluation du risque athérogène chez les patients atteints de DT2.

Objectif : L'objectif principal de la présente thèse est d'étudier les effets de quelques facteurs de risque, à savoir, l'exposition à la fumée du tabac, l'alimentation et l'excès de poids corporel sur les indices d'athérogénécité (ratios des lipides et des apolipoprotéines sériques) chez des patients diabétiques de type 2.

Patients et Méthodes : Notre étude expérimentale s'est déroulée dans deux villes (*Sidi-Bel-Abbès* et *Chlef*) situées dans la région nord-ouest de l'Algérie. Pendant 30 mois (Avril 2018 à Octobre 2020), un total de 200 patients DT2 de sexe masculin (92 fumeurs et 108 non-fumeurs), réparti en trois classes de corpulences ; [les patients de poids normal (n = 57), les patients en surpoids (n = 89) et les patients obèses (n = 54)] ont été étudiés. Les paramètres anthropométriques ; le poids, la taille, le tour de taille et l'indice de masse corporelle ont été mesurés. Les éléments du bilan sanguin, à savoir ; la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée (HbA1c), le profil lipidique (cholestérol total « CT », les lipoprotéines de haute densité « HDL », les lipoprotéines de faible densité « LDL » ainsi que les triglycérides « TG » et les apolipoprotéines « apo A1 et apo B ») ont été évalués. Les ratios lipidiques et les ratios des apolipoprotéines ont fait l'objet d'une comparaison et une analyse entre les différents groupes de patients selon les facteurs de risque étudiés. Un questionnaire structuré, portant sur les habitudes de vie, et un journal alimentaire de trois jours, pour évaluer l'apport alimentaire de chaque patient, ont été utilisés. Les traitements statistiques et les analyses des carnets alimentaires ont été réalisés, respectivement, par les programmes SPSS 20.0 et NutriSurvey 2007.

Résultats : 200 patients adultes de sexe masculin atteints de diabète de type 2 ont été inclus dans l'étude expérimentale. L'âge moyen de l'ensemble des participants est de $59,62 \pm 9,612$ ans (Min. 27 ans et Max. 88 ans). Aucune différence significative par rapport aux paramètres anthropométriques n'a été notée entre les deux groupes de fumeurs et non-fumeurs. Nous

avons enregistré une différence très significative de la pression diastolique entre les sujets en surpoids et les sujets obèses ($p=0,006$). Les apports alimentaires en principaux nutriments énergétiques, en vitamines et en sels minéraux n'étaient pas statistiquement différents ni entre les deux groupes de fumeurs et non-fumeurs ni entre les trois classes de corpulences à l'exception des apports en vitamines C ($p=0,025$) et E ($p=0,029$) qui étaient élevés chez les non-fumeurs en surpoids et/ou obèses. Concernant les paramètres biochimiques, une valeur significativement élevée de glycémie à jeun a été observée chez les fumeurs normaux pondéraux ($p=0,016$) comparativement aux non-fumeurs. Un taux significativement élevé d'HbA1c a été enregistré chez les non-fumeurs obèses ($p=0,047$). La comparaison des taux des paramètres biochimiques entre les trois classes de corpulences (poids normal, surpoids et obésité) a divulgué des différences significatives par rapport aux triglycérides ($p=0,030$) et aux apolipoprotéines A1 ($p=0,033$). Les évaluations des ratios lipidiques et les ratios des apolipoprotéines non pas dévoilées des différences statistiquement significatives ni entre les deux groupes de fumeurs et non-fumeurs, ni entre les trois classes de corpulences, bien que, la majorité des valeurs étaient supérieures chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. La régression logistique binaire entre les facteurs de risque essentiels associés aux principaux indices d'athérogénicité (les ratios CT/HDL, LDL/HDL, TG/HDL et ApoB/ApoA1) a révélé des résultats distincts ; le rapport CT/HDL est plus influencé par l'âge (entre 40 à 60 ans) des patients (OR : 1,230 [1,118-1,890], $p = 0,049$), la durée de diabète de 3 à 4 ans (OR : 8,580 [1,120-65,702], $p = 0,039$) et le taux d'LDL > 0,8 g/L (OR : 0,077 [0,026-0,231], $p < 0,001$). Le ratio LDL/HDL est significativement lié au taux d'LDL > 0,8 g/L (OR : 0,044 [0,018-0,110], $p < 0,001$). Le taux morbide (>0,7) du rapport ApoB/ApoA1 est significativement associé à un âge de diabète supérieur à 4 ans (OR : 9,833 [1,945-49,715], $p = 0,006$). Cependant, aucune association statistiquement significative n'a été dévoilée pour le rapport TG/HDL avec les facteurs de risque étudiés.

Conclusion : Le diabète de type 2 et ces complications cardiovasculaires, et principalement l'athérosclérose, nécessitent un suivi particulier. Les ratios lipidiques et les rapports des apolipoprotéines constituent de bons prédicteurs et indices dans la prise en charge et l'accompagnement du traitement des patients atteints de diabète de type 2 à haut risque. Toutefois, ces indices sont sous l'influence de plusieurs autres facteurs associés notamment le poids corporel, en tant que facteur physiologique, et le tabagisme et l'alimentation comme facteurs environnementaux.

Mots clés : Diabète de type 2, Athérosclérose, Tabagisme, Alimentation, Excès de poids corporel, Indices d'athérogénicité.

المُلخَص

الخلفية: من المقبول لدى الأخصائيين الصحيين والباحثين أن السكري من النوع الثاني هو مرض خطير يسبب اضطرابات استقلابية متعددة. غالبًا ما يتجاهل مريض السكري حقيقة أن مواجهة العديد من العوامل مثل التدخين وزيادة الوزن / السمنة والنظام الغذائي يمكن أن يزيد من خطر حدوث المضاعفات المرتبطة بمرض السكري، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين. أصبح استخدام نسب الدهون المعروفة باسم مؤشرات تصلب الشرايين أداة قوية ومتسقة في تقييم مخاطر تصلب الشرايين لدى مرضى السكري من النوع الثاني .

الأهداف: الهدف الرئيسي من هذه الأطروحة هو دراسة آثار بعض عوامل الخطر مثل التعرض لدخان التبغ والنظام الغذائي ووزن الجسم الزائد على مؤشرات تصلب الشرايين (نسب دهون المصل والبروتينات الدهنية) لدى مرضى السكري من النوع 2.

المرضى وطرق الدراسة: تمت دراستنا التجريبية في ولايتين (سيدي بلعباس و شلف) تقعان في المنطقة الشمالية الغربية من الجزائر. أجريت الدراسة على مدى 30 شهرًا (أبريل 2018 إلى أكتوبر 2020)، تم العمل على ما مجموعه 200 مريض بالسكري من النوع الثاني من الذكور (92 مدخنًا و 108 غير مدخنين)، مقسمين إلى ثلاث فئات [المرضى ذوي الوزن الطبيعي (ن = 57) ، المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن (ن = 89) ومرضى السمنة (ن = 54)]. لدراسة المعلمات الأنثروبومترية، تم قياس الوزن والطول ومحيط الخصر ومؤشر كتلة الجسم. قمنا بفحص عناصر الدم التالية: سكر الدم الصائم ، الهيموجلوبين السكري (HbA1c) ، الدهون (الكوليسترول الكلي "CT" ، البروتينات الدهنية عالية الكثافة "HDL" ، البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة "LDL" وكذلك الدهون الثلاثية "TG" والبروتينات الدهنية "apo A1 و apo B"). تمت مقارنة نسب الدهون ونسب البروتينات الدهنية وتحليلها بين مجموعات مختلفة من المرضى وفقًا لعوامل الخطر المدروسة. تم كذلك استخدام استبيان منظم ، يغطي عادات نمط الحياة ، ومذكرات طعام لمدة ثلاثة أيام ، لتقييم كمية الطعام التي يتناولها كل مريض. تم إجراء المعالجة والتحليلات الإحصائية لمذكرات الطعام، على التوالي، من خلال برنامجي SPSS 20.0 و NutriSurvey 2007.

النتائج: تم تضمين 200 مريض من الذكور البالغين المصابين بالسكري من النوع 2 في الدراسة التجريبية، وكان متوسط عمر جميع المشاركين 59.62 ± 9.612 سنة (الحد الأدنى 27 عامًا والحد الأقصى 88 عامًا). لم يلاحظ أي اختلاف في المعايير الأنثروبومترية بين مجموعتي المدخنين وغير المدخنين. سجلنا فرقًا كبيرًا جدًا في الضغط الانبساطي بين الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة ($p=0.006$). لم يكن العائد الغذائي من المغذيات الطاقوية الرئيسية والفيتامينات والمعادن مختلفًا إحصائيًا لا بين مجموعتي المدخنين وغير المدخنين ولا بين فئات الجسم الثلاثة باستثناء الفيتامينات ج ($p=0.025$) و هـ

($p=0.029$) التي كانت عالية لدى المرضى أصحاب الوزن الزائد و / أو السمنة غير المدخنين. فيما يتعلق بالمعايير البيوكيميائية ، لوحظ ارتفاع في نسبة السكر في الدم أثناء الصيام لدى المدخنين ذوي الوزن الطبيعي ($p=0.016$) مقارنة بغير المدخنين. تم تسجيل مستوى مرتفع بشكل ملحوظ من HbA1c لدى غير المدخنين الذين يعانون من السمنة المفرطة ($p=0.047$). أظهرت مقارنة مستويات المعلمات البيوكيميائية بين فئات الجسم الثلاثة (الوزن الطبيعي ، زيادة الوزن والسمنة) فروق ذات دلالة إحصائية مقارنة بالدهون الثلاثية ($p=0.030$) والبروتينات الدهنية A1 ($p=0.033$). لم تكشف تقييمات نسب الدهون ونسب البروتينات الدهنية عن فروق ذات دلالة إحصائية سواء بين مجموعتي المدخنين وغير المدخنين ، أو بين فئات الجسم الثلاثة ، على الرغم من أن غالبية القيم كانت أعلى لدى المدخنين نسبيًا. أظهر اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي بين عوامل الخطر الأساسية المرتبطة بمؤشرات تصلب الشرايين الرئيسية (نسب CT / HDL و LDL / HDL و TG / HDL و ApoB / ApoA1) نتائج مميزة ؛ تتأثر نسبة CT / HDL بشكل أكبر بعمر المرضى (بين 40 إلى 60 عامًا) (نسبة الأرجحية: 1.230 [1.118-1.890] ، $p=0.049$) ، ومدة مرض السكري من 3 إلى 4 سنوات (OR: 8.580 [1.120 -65.702] ، $p=0.039$) ومستوى $LDL > 0.8$ جم / لتر (OR: 0.077 [0.026-0.231] ، $p < 0.001$). ترتبط نسبة LDL / HDL بشكل كبير بمستوى $LDL > 0.8$ جم / لتر (أو: 0.044 [0.018-0.110] ، $p < 0.001$). يرتبط المعدل المرضي (< 0.7) لنسبة ApoB / ApoA1 بشكل كبير بعمر مرض السكري أكبر من 4 سنوات (نسبة الأرجحية: 9.833 [1.945-49.715] ، $p=0.006$). ومع ذلك ، لم يتم العثور على ارتباط ذي دلالة إحصائية لنسبة TG / HDL مع عوامل الخطر المدروسة.

الخلاصة : يتطلب مرض السكري من النوع 2 ومضاعفاته القلبية الوعائية، وتصلب الشرايين بشكل أساسي، مراقبة خاصة. تعد نسب الدهون ونسب البروتينات الدهنية مؤشرات جيدة في الإدارة والرعاية الداعمة للمرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 عالي الخطورة. ومع ذلك ، تتأثر هذه المؤشرات بالعديد من العوامل الأخرى المرتبطة بما في ذلك وزن الجسم ، كعامل فسيولوجي ، والتدخين والنظام الغذائي كعوامل بيئية.

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع 2 ، تصلب الشرايين ، التدخين ، النظام الغذائي ، الوزن الزائد ، مؤشرات تصلب الشرايين.

Abstract

Background: It is recognized by health professionals and researchers that type 2 diabetes (T2D) is a serious disease that causes multiple metabolic disorders. Patient with T2D often overlooks the fact that his confrontation with several factors such as smoking, overweight/obesity, and diet can increase the risk of developing T2D-related complications, including cardiovascular disease and atherosclerosis.

Recently, the use of lipid ratios, known as atherogenicity indices, is becoming a very powerful and consistent tool in the assessment of atherogenic risk in patients with T2D.

Objective: The main objective of the present thesis is to study the effects of some risk factors, namely, exposure to tobacco smoke, diet and excess body weight on atherogenicity indices (serum lipid and apolipoprotein ratios) in T2D patients.

Patients and methods: Our experimental study took place in two cities (*Sidi-Bel-Abbes* and *Chlef*) located in the northwest region of Algeria. During 30 months (April 2018 to October 2020), a total of 200 male T2D patients (92 smokers and 108 nonsmokers), divided into three body corpulence classes; [normal weight patients (n = 57), overweight patients (n = 89), and obese patients (n = 54)] were studied. Anthropometric parameters; weight, height, waist circumference and body mass index were measured. The elements of the blood test, namely; fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), lipid profile (total cholesterol "TC", high density lipoproteins "HDL", low density lipoproteins "LDL" as well as triglycerides "TG" and apolipoproteins "apo A1 and apo B") were assessed. Lipid ratios and apolipoprotein ratios were compared and analyzed between the different patients' groups according to the studied risk factors. A structured lifestyle questionnaire and a three-day food diary to assess each patient's food intake were used. Statistical processing and analysis of the food diaries were carried out, respectively, by the SPSS 20.0 and NutriSurvey 2007 programs.

Results: 200 adult male T2D patients were included in the experimental study. The mean age of all participants was 59.62 ± 9.612 years (Min 27 years and Max 88 years). No significant differences in anthropometric parameters were noted between the two groups of smokers and nonsmokers. We recorded a highly significant difference in diastolic pressure between overweight and obese subjects ($p=0.006$). Dietary intakes of major energy nutrients, vitamins and minerals were not statistically different between the two groups of smokers and nonsmokers, nor between the three body types, with the exception of intakes of vitamins C ($p=0.025$) and E ($p=0.029$), which were high in the overweight and/or obese nonsmokers. Regarding biochemical parameters, a significantly elevated fasting blood glucose value was

observed in normal weight smokers ($p=0.016$) compared to nonsmokers. Significantly elevated HbA1c was recorded in obese nonsmokers ($p=0.047$). The comparison of the levels of biochemical parameters between the three corpulence classes (normal weight, overweight and obese) disclosed significant differences with regard to triglycerides ($p=0.030$) and apolipoprotein A1 ($p=0.033$). Evaluations of lipid ratios and apolipoprotein ratios did not reveal statistically significant differences between the two groups of smokers and nonsmokers, nor between the three corpulence classes, although the majority of the values were higher in smokers than in nonsmokers. Binary logistic regression test between the essential risk factors associated with the main atherogenicity indices (the TC/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, and ApoB/ApoA1 ratios) revealed distinct results; the TC/HDL ratio was more influenced by patients' age (between 40 and 60 years) (OR: 1.230 [1.118–1.890], $p=0.049$), diabetes duration of three to four years (OR: 8.580 [1.120–65.702], $p=0.039$), and LDL level >0.8 g/L (OR: 0.077 [0.026–0.231], $p<0.001$). The LDL/HDL ratio was significantly related to LDL >0.8 g/L (OR: 0.044 [0.018–0.110], $p<0.001$). Morbidly high (>0.7) ApoB/ApoA1 ratio was significantly associated with a diabetes duration greater than four years (OR: 9.833 [1.945–49.715], $p=0.006$). However, no statistically significant association was revealed for the TG/HDL ratio with the studied risk factors.

Conclusion: Type 2 diabetes and its cardiovascular complications, especially atherosclerosis, require special monitoring. Lipid ratios and apolipoprotein ratios are good predictors and indices in the management and treatment support of T2D patients with high-risk. However, these indices are influenced by several other associated factors including body weight as a physiological factor and smoking and diet as environmental factors.

Keywords: Type 2 diabetes, Atherosclerosis, Smoking, Diet, Excess body weight, Atherogenicity indices.

Table des matières

Dédicaces

Remerciements

Résumé	I
ملخص.....	III
Abstract.....	V
Table des matières	VII
Liste des tableaux.....	XIII
Liste des figures.....	XIV
Liste des abréviations.....	XVI
Introduction.....	1

Rappels Bibliographiques

Chapitre 1 Diabète de type 2

1.1 Généralités.....	4
1.1.1 Définition du diabète sucré	4
1.1.2 Critères de diagnostic	4
1.1.3 Épidémiologie.....	6
1.2 Types de diabète sucré.....	9
1.2.1 Définition du diabète de type 1.....	9
1.2.2 Définition du diabète de type 2.....	10
1.2.3 Définition du diabète gestationnel	11
1.2.4 Autres types spécifiques de diabète	11
1.3 Physiopathologie du diabète de type 2.....	11
1.3.1 L'insulino-résistance (IR).....	13
1.3.2 Défauts de l'insulino-sécrétion.....	19
1.3.3 Les anomalies de l'insulino-sécrétion	20
1.4 Facteurs de risques.....	23
1.4.1 Facteur génétique	23
1.4.2 Facteurs environnementaux	24
1.5 Complications	26
1.5.1 Maladies cardiovasculaires	27
1.5.2 Rétinopathie	27
1.5.3 Néphropathie	28

1.5.4 Neuropathie diabétique	28
1.5.5 Cancers	29
1.6 Traitements	29
1.6.1 Traitements non pharmacologiques	29
1.6.2 Traitements pharmacologiques	30
Chapitre 2 Athérosclérose	
2.1 Définition de l'athérosclérose	32
2.2 Critères de diagnostic de l'athérosclérose	32
2.2.1 Ultrasonographie	33
2.2.2 Tomodensitométrie	33
2.2.3 Angiographie par résonance magnétique	34
2.2.4 Angiographie	34
2.2.5 Imagerie ultrasonore intravasculaire	34
2.2.6 Angioscopie.....	34
2.3 Données épidémiologiques	34
2.3.1 Dans le monde	34
2.3.2 En Algérie	35
2.4 Physiopathologie de l'athérosclérose.....	37
2.4.1 Les lipoprotéines	37
2.4.2 Les apolipoprotéines	41
2.4.3 Les indices d'athérogénéité.....	42
2.4.4 Structure normale de l'artère.....	43
2.4.5 Mécanisme de l'athérosclérose.....	45
2.5 Facteurs de risques.....	52
2.5.1 Facteur génétique	52
2.5.2 Facteurs environnementaux	53
2.6 Traitements de l'athérosclérose.....	57
2.6.1 Approche médicamenteuse	58
2.6.2 La chirurgie	60
Chapitre 3 Athérosclérose & diabète : les déterminants liés au mode de vie	
3.1 Dyslipidémie chez le patient diabétique de type 2	64
3.1.1 Généralités	64
3.1.2 Épidémiologie	65
3.1.3 Physiopathologie	66
3.2 Le tabagisme et la dyslipidémie diabétique	75
3.2.1 Généralités	75
3.2.2 Composition chimique de la fumée de tabac.....	77
3.2.3 Tabagisme et la dyslipidémie chez le patient DT2	78

3.3 L'alimentation et la dyslipidémie diabétique	80
3.3.1 Généralités	80
3.3.2 Composants des aliments	81
3.3.3 Effet de l'alimentation sur le profil lipidique des diabétiques de type 2	82
3.4 Surpoids et obésité (excès de poids corporel) et dyslipidémie diabétique	85
3.4.1 Définition	85
3.4.2 Prévalence	85
3.4.3 Effet de l'excès du poids sur le profil lipidique des diabétiques de type 2	88
3.4.4 Traitements	90

Partie Expérimentale

Chapitre 4 Patients et Méthodes

4.1 Objectif de l'étude	93
4.2 Organisation de l'enquête	93
4.2.1 Description et localisation de l'étude	93
4.2.2 Durée et étapes de l'étude	95
4.3 Sélection des participants	96
4.3.1 Critères d'inclusion	96
4.3.2 Critères d'exclusions	96
4.4 Composition de l'échantillon	97
4.4.1 Recrutement des patients	97
4.5 Paramètres anthropométriques	98
4.6 Mesure de la pression artérielle	99
4.7 Prélèvement et d'analyse du sang	99
4.7.1 Évaluation du métabolisme des glucides	99
4.7.2 Bilan Lipidique	100
4.8 Recueil des données par questionnaires	102
4.8.1 Identification du patient	102
4.8.2 Données socioprofessionnelles	102
4.8.3 Alimentation et hygiène de vie	102
4.8.4 Questions sur le diabète	102
4.9 Évaluation de la consommation alimentaire	102
4.10 Analyses statistiques	103
4.10.1 Test <i>t</i> d'échantillons indépendants	103
4.10.2 Test de Khi-2	104
4.10.3 Tests non paramétriques	104
4.10.4 Odds Ratio	104
4.11 Calcul des rations alimentaires	105

Chapitre 5 Résultats et Interprétations

5.1 Paramètres anthropométriques et pressions artérielles	107
5.1.1 Comparaison des paramètres anthropométriques	107
5.1.2 Comparaison des pressions artérielles	109
5.2 Données recueillies par questionnaires	111
5.2.1 Statut marital	111
5.2.2 Niveau d'étude.....	113
5.2.3 Statut professionnel.....	114
5.2.4 L'âge du diabète	115
5.2.5 Évaluation de l'activité physique	116
5.2.6 Antécédents familiaux du diabète de type 2.....	117
5.2.7 Types de traitements antidiabétiques	118
5.3 Analyse des carnets alimentaires.....	119
5.3.1 Apport énergétique total	119
5.3.2 Évaluation des apports énergétiques en principaux nutriments	120
5.3.3 Évaluation des apports alimentaires en acides gras polyinsaturés et en cholestérol	123
5.3.4 Évaluation des apports alimentaires en principales vitamines	125
5.3.5 Évaluation des apports alimentaires en sels minéraux	130
5.4 Étude des paramètres biochimiques.....	134
5.4.1 Évaluation des paramètres biochimiques selon le statut tabagique	134
5.4.2 Évaluation des paramètres biochimiques selon les classes de corpulence.....	137
5.4.3 Évaluation des ratios lipidiques	138
5.5 Étude des facteurs de risque associé aux indicateurs d'athérosclérose.....	140
5.5.1 Facteurs de risques associés au ratio cholestérol total/HDL	140
5.5.2 Facteurs de risques associés au ratio LDL/HDL	142
5.5.3 Facteurs de risques associés au ratio TG/HDL.....	143
5.5.4 Facteurs de risques associés au ratio Apo B/Apo A1	145
Discussion générale	146
Conclusion.....	169
Références bibliographiques.....	172
Annexe	

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1.1 Critères de diagnostic du pré diabète et du diabète	06
Tableau 1.2 Estimations mondiales de l'Atlas du diabète de la FID, 2015 et 2040	07
Tableau 1.3 Médicaments qui peuvent induire le diabète	12
Tableau 2.1 Nombre total de décès dus à des maladies cardiovasculaires en 1990 et 2017 et évolution en pourcentage, étude sur la charge mondiale de morbidité, région du Maghreb, 1990–2017	36
Tableau 2.2 Répartition des décès par maladies non transmissibles selon la cause	36
Tableau 2.3 Les classes des lipoprotéines	38
Tableau 3.1 Changements clés dans le métabolisme des lipoprotéines dans le DT2	71
Tableau 3.2 Consommation de tabac fumé et non fumé en Algérie	76
Tableau 3.3 Exemples de composants toxiques dans la fumée de tabac (parmi plus de 4 000 substances chimiques identifiées)	78
Tableau 5.1 Comparaison des caractéristiques anthropométriques entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leur classe de corpulence	107
Tableau 5.2 Comparaison des caractéristiques de base entre les trois groupes de corpulence	108
Tableau 5.3 Comparaison des pressions artérielles systolique et diastolique entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leur corpulence	109
Tableau 5.4 Comparaison des pressions artérielles entre les trois groupes de corpulence	109
Tableau 5.5 Évaluation de la pratique d'activité physique par chaque groupe de patients	116
Tableau 5.6 Évaluation des antécédents familiaux de diabète de type 2 dans chaque groupe de patients	117
Tableau 5.7 Comparaison du type de traitement antidiabétique entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leur corpulence	118
Tableau 5.8 Comparaison de l'apport énergétique total entre les fumeurs et les non-fumeurs dans chaque groupe de patients	119
Tableau 5.9 Distribution des principaux nutriments énergétiques selon le statut tabagique dans les trois groupes de corpulence	120
Tableau 5.10 Comparaison entre les principaux nutriments énergétiques consommés par les trois groupes de patients	122

Tableau 5.11 Distribution de la consommation des acides gras polyinsaturés et de cholestérol selon le statut tabagique	123
Tableau 5.12 Comparaison des apports en acides gras polyinsaturés et en cholestérol entre les trois groupes de patients en fonction de leur corpulence	123
Tableau 5.13 Distribution des principales vitamines consommées selon le statut tabagique	125
Tableau 5.14 Comparaison des apports en vitamines entre les trois groupes de patients en fonction de leur classe de corpulence	126
Tableau 5.15 Distribution des principaux sels minéraux consommés selon le statut tabagique	130
Tableau 5.16 Comparaison des apports en sels minéraux entre les trois groupes de patients en fonction de leur corpulence	131
Tableau 5.17 Distribution des principaux paramètres biochimiques mesurés à jeun selon le statut tabagique	134
Tableau 5.18 Distribution des taux d'hémoglobine glyquée et des apolipoprotéines selon le statut tabagique	136
Tableau 5.19 Comparaison des paramètres biochimiques entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence	137
Tableau 5.20 Comparaison des ratios lipidiques traditionnels entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence	138
Tableau 5.21 Comparaison des ratios des apolipoprotéines entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence	139
Tableau 5.22 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport cholestérol total/HDL	140
Tableau 5.23 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport LDL/HDL	142
Tableau 5.24 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport TG/HDL	143
Tableau 5.25 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport Apo B/Apo A1	145

Liste des figures

	Page
Figure 1.1 Estimation du nombre total d'adultes (20–79 ans) vivant avec le diabète sucré, en soulignant les trois premiers pays ou territoires pour le nombre d'adultes atteints de diabète sucré (20–79 ans) en 2015.	08
Figure 1.2 Les stades de la physiopathologie du diabète de type 2	13
Figure 1.3 La structure chimique de l'insuline et de ses analogues : (a) insuline humaine ; (b) insuline lispro ; (c) insuline glargine ; (d) insuline aspart ; (e) insuline detemir ; (f) insuline glulisine ; et (g) insuline degludec.	15
Figure 1.4 Graphique du cycle de l'insuline.	17
Figure 1.5 Un modèle simplifié sur l'insulino-résistance.	19
Figure 1.6 Phase précoce de l'insulinosécrétion après administration intraveineuse de glucose : diminution dans l'intolérance au glucose (IGT) et disparition chez des diabétiques de type 2 (DT2).	21
Figure 1.7 Évolution de l'insulinosécrétion dans le DT2.	22
Figure 1.8 Estimation du nombre total d'adultes (20–79 ans) atteints de diabète en 2019.	24
Figure 1.9 Les complications du diabète de type 2.	27
Figure 1.10 Thérapie antihyperglycémique pour le diabète de type 2 : recommandations générales.	31
Figure 2.1 Les manifestations cliniques de l'athérosclérose.	33
Figure 2.2 Structure des lipoprotéines	38
Figure 2.3 La composition et l'organisation de la molécule de l'HDL et de l'LDL	39
Figure 2.4 La composition et l'organisation des molécules de VLDL et des Chylomicrons	40
Figure 2.5 Structure de la paroi d'une artère normale	43
Figure 2.6 Initiation de la lésion athérosclérotique	46
Figure 2.7 Progression de la plaque	48
Figure 2.8 Plaque rompue	49
Figure 2.9 Plaque avec érosion	50
Figure 2.10 Mécanisme par lequel l'hypertension contribue au dysfonctionnement endothélial	55
Figure 2.11 Traitement d'une artère coronaire bloquée ("sténosée") par ATP	61
Figure 2.12 Endartériectomie	62
Figure 3.1 Voie de la lipoprotéine endogène	69
Figure 3.2 Dyslipidémie athérogène et modifications du métabolisme des lipoprotéines associées au DT2	70

Figure 3.3 Interaction entre le métabolisme de l'HDL et les lipoprotéines riches en triglycérides	73
Figure 3.4 Utilisation du tabac dans le monde. Estimation du nombre et du pourcentage de fumeur	76
Figure 3.5 Prévalence de l'obésité chez les adultes de 20 ans et plus, par sexe et par âge : États-Unis, 2017-2018	86
Figure 4.1 Définition NSDUH standard de la variable du tabagisme actuel.	94
Figure 4.2 Définition NSDUH modifiée de la variable du tabagisme actuel.	95
Figure 5.1 Description de la population étudiée	106
Figure 5.2 Répartition des patients en fonction de leur statut marital	111
Figure 5.3 Répartition en pourcentage des patients en fonction de leur niveau d'éducation	113
Figure 5.4 Relation entre le statut professionnel, l'âge et le statut tabagisme selon la corpulence des patients	114
Figure 5.5 Répartition des patients selon la durée du diabète	115

Liste des abréviations

ABCA1: ATP–Binding Cassette A1
ACEi: Angiotensin–Converting–Enzyme inhibitors
ADA : American Diabetes Association
AGL : Acides Gras Libre
AGNE : Acide Gras Non Estérifié
AGPI : Acides Gras Polyinsaturés
CHE: Cholinesterase
AHA: American Heart Association
AKt : Protéine Kinase B
Ang II: Angiotensin II
APO: Apolipoprotein
Apo A1: Apolipoprotien A1
Apo B: Apolipoprotein B
ASA: Acetylsalicylic Acide
ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ATP : Angioplastie Transluminale Percutanée
ATPase : enzyme hydrolyse ou synthétise les molécules d’adénosine triphosphate
BARI–2D: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BAS: Bile Acid Sequestrant
CD36: Cluster of Differentiation 36
CDCP: Centers of Disease Control and Prevention
CE: cholesteryl ester
CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein
CHOD: Cholesterol Oxidase
ChREBP: Carbohydrate–Responsive–Element–Binding Protein
CKD: Chronic Kidney Disease
CO : Carbon monoxide
COPII : Coat Protein Complexe II
CT: Cholestérol Total
DASH: Diet Approaches to Stop Hypertension
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
DE : Dysfonctionnement Endothélial
DPP4 : Dipeptidyl Peptidas–4
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2

EDHF: Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor
EDTA: Éthylènediaminetétraacétique
eNOS: endothelium Nitric Oxide Synthase
ER: Endoplasmic Reticulum
ET-1: Endothelin-1
FC: Free Cholesterol
FGF: Fibroblast Growth Factor
FTE: Fumée de Tabac Environnemental
GBD: Global Burden of Disease
GIP: Gastrique Inhibitor Polypeptide
GLDH: glutamate déshydrogénase
GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1
GLUT-4: Transporteur de Glucose-4
GOD : glucose oxidase
GP : Glycémie plasmatique
GPj : Glycémie plasmatique à jeun
GPO : glycérophosphate déshydrogénase
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : High Density Lipoprotein
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HMG-COA: Hydroxyméthylglutarate-COA
HPS: Heart Protection Study
ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule
ICP : Intervention Coronarienne Percutanée
IDF: International Diabetes Federation
IDL: Intermediate Density Lipoprotein
IEC: International Expert Committee
IGF-1: Insulin Growth Factor-1
IHD: Ischemic Heart Disease
IL-6 : Interleukine-6
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSR: Insulin Receptor
IR: Insulino-resistance
IRS: Insulin Receptor Substrats
LDL: Low Density Lipoprotein
LDLR: Low Density Lipoprotein Receptor
LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV outcome Results
LOX1: Lectin-Like Ox- LDL Receptor 1
LP (a) : Lipoprotein (a)

LPL : Lipoprotein Lipase
MAP : Maladies Artérielles périphériques
MCP-1 : Monocyte Chemiotactic Protein
MCV : Maladies cardiovasculaire
MNT : Maladies Non Transmissible
MRC : Maladies Rénale Chronique
MTTP : Microsomal Triglyceride Transfer Protein
NATS: National Adult Tobacco Survey
NGSP: National Glycohemoglobin Standard Program
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NHS: Nurses' Health Study
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
nLDL: naturel LDL
NNK: Nicotine-derived Nitrosamine Ketone
NNN: N'-Nitrosornicotine
NO: Nitric Oxide
NSDUH-M: National Survey on Drug Use and Health-Modified
NSDUH-S: National Survey on Drug Use and Health-Standard
OGTT : Orale Glucose Tolerance Test
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAC : Pontage Aortocoronarien
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAd: Peripheral artery disease
PAS : Pression Artérielle Systolique
PC : Phosphatidylcholine
PCSK9 : Protéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
PDGF: Platelet-Derived Growth Factor
PGI2: Prostaglandine I2
pH : Potentiel Hydrogène
PI3K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase
PL : Phospholipides
POD: Peroxidase
PTB: Phosphotyrosine Binding
PTP-1B: Protéine-Tyrosine Phosphatase 1B
RPG: Random Plasma Glucose
SdLDL: Small dense LDL
Ser/thr: Serine/threonine
SMC: Smooth Muscle Cells

SR-A1/II: Macrophages Scavenger Receptor Class AI type II
SR-BI: Scavenger Receptor Class B type I
TG: Triglycerides
TNF- α : Tumoral Necrosis Factor
TT : Tour de Taille
TXA2 : Thromboxane A2
Tyr: Tyrosine
TZD: Thiazolidinediones
UC: Unestirified Cholestérol
UE: Union Européen
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
Up4A: Uridine adenosine tetraphosphate
USRDS: United States Renal Data Système
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VIH : Virus d'immunodéficience Humaine
VLDL: Very Low Density Lipoprotein
VSMC: Vascular Smooth Muscle Cells

Introduction

Introduction

Le nombre de personnes atteintes de diabète est en constante augmentation, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimant qu'il y avait 422 millions d'adultes atteints de diabète dans le monde en 2014 (OMS, 2019). En l'absence d'interventions pour stopper l'augmentation du diabète, il y aura au moins 629 millions de personnes vivant avec le diabète d'ici 2045 (IDF, 2017).

Il existe plusieurs types de diabète, le diabète de type 2 (DT2) est le type le plus répandu, il est subi par la majorité des patients diabétiques (environ 90–95%) (Artasensi *et al.*, 2020). Le DT2 a longtemps été désigné comme un diabète non insulino-dépendant, ou diabète de l'adulte caractérisé par une résistance à l'insuline, qui pourrait progressivement s'aggraver jusqu'à une résistance absolue (Saisho, 2014).

L'insuline est une hormone anabolisante importante, et sa carence entraîne diverses anomalies métaboliques au niveau des protéines, des lipides et des glucides (Poznyak *et al.*, 2020). Ces anomalies métaboliques provoquées par les désordres insulino-dépendants dans le DT2 favorisent l'augmentation du risque athérosclérotique.

L'athérosclérose se développe à la suite d'un processus en plusieurs étapes qui aboutit finalement à une maladie cardiovasculaire (MCV) associée à une morbidité et une mortalité élevées (Poznyak *et al.*, 2020).

En plus des défauts métaboliques rencontrés chez le patient diabétique de type 2, il est exposé à plusieurs facteurs de risque qui augmentent de plus le risque athérosclérotique.

La fumée de tabac, l'alimentation et l'excès de poids corporel sont parmi ces facteurs de risque connus par leurs effets qui aggravent la santé du patient diabétique. Il a été démontré que le tabagisme est un facteur de risque important pour la mortalité toutes causes confondues, ainsi que pour la mortalité due aux MCV et aux maladies coronariennes chez les

diabétiques (Chang, 2012). Les fumeurs meurent en moyenne 8 à 10 ans plus jeunes que les non-fumeurs, l'âge étant pris en compte dans la plupart des analyses de régression multiple (Chang, 2012).

La clé de la gestion du DT2 consiste à atteindre et à maintenir un poids corporel normal et à faire des choix alimentaires plus sains. Les nutritionnistes ont indiqué que la nutrition est très importante dans la gestion du diabète, non seulement le type d'aliment, mais aussi la quantité de nourriture qui influence le taux de sucre dans le sang (Sami *et al.*, 2017). Malgré la prévalence élevée du DT2, les patients ne comprennent toujours pas l'importance du régime alimentaire dans la gestion du diabète. Diverses études ont documenté une prévalence accrue des troubles alimentaires et des symptômes de désordres alimentaires chez les patients atteints de DT2 (Sami *et al.*, 2017). La plupart de ces études ont porté sur le trouble de la frénésie alimentaire, en raison de sa forte corrélation avec l'obésité (Carr-Hill *et al.*, 2005).

L'épidémie mondiale d'obésité et de DT2 se propage selon des rapports actualisés de l'OMS, l'obésité a presque doublé dans le monde depuis 1990 (OMS, 2013). L'obésité et le diabète sont étroitement liés (Parmae, 2018). Il a été rapporté que 86 % des adultes atteints de DT2 sont en surpoids ou obèses ; 52 % souffrent d'obésité et 8,1 % d'obésité morbide (Daousi *et al.*, 2006).

Le profil lipidique du patient diabétique de type 2 est connu par une augmentation des taux de triglycérides (TG), de cholestérol total (CT), des lipoprotéines de faible densité (LDL) et d'apolipoprotéine B (Apo B), avec une diminution du taux des lipoprotéines de haute densité (HDL) et d'apolipoprotéine A1 (Apo A1). L'exposition à ces facteurs de risque aggrave cet état de santé et augmente le risque d'athérosclérose.

À partir des paramètres lipidiques classiques, des ratios lipidiques peuvent être utilisés. Même si les paramètres lipidiques restent apparemment normaux, ces ratios représentent des

alternatives diagnostiques permettant d'évaluer le risque athérogène chez le patient diabétique de type 2 et de prédire le risque de développer des événements cardiovasculaires.

L'objectif des travaux de la présente thèse est d'étudier les effets de quelques facteurs de risque, à savoir, l'exposition à la fumée du tabac, l'alimentation et l'excès de poids corporel sur les indices d'athérogénicité (ratios des lipides et des apolipoprotéines sériques) chez des patients diabétiques de type 2 de sexe masculin.

Le protocole de l'étude a pris lieu au niveau de deux villes du Nord-ouest algérien ; *Sidi-Bel-Abbès* et *Chlef*. L'enquête consiste en une comparaison entre deux groupes de patients diabétiques fumeurs et non-fumeurs répartis selon trois classes de corpulence (poids normal, surpoids et obésité).

Rappels Bibliographiques

Chapitre 1

Diabète de type 2

1.1 Généralités	4
1.2 Types de diabète sucré	9
1.3 Physiopathologie du diabète de type 2	11
1.4 Facteurs de risques	23
1.5 Complications	26
1.6 Traitements	29

Chapitre 1.

Diabète de type 2

1.1 Généralités

1.1.1 Définition du diabète sucré

Le terme diabète décrit un groupe de troubles métaboliques caractérisés et identifiés par la présence d'une hyperglycémie en l'absence de traitement, comprend des défauts de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline, ou des deux, et des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines (OMS, 2019).

Les personnes atteintes de diabète sont également plus à risque d'autres maladies, y compris le cœur, maladie artérielle et cérébrovasculaire périphérique, obésité, cataractes, maladie hépatique grasse non-alcoolique et aussi plus exposé à certaines maladies infectieuses, comme la tuberculose, ainsi qu'à de multiples complications à long terme notamment la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie (OMS, 2019).

1.1.2 Critères de diagnostic

On peut diagnostiquer le diabète en fonction des critères de la glycémie plasmatique, soit la glycémie plasmatique à jeun (GPJ) ou la glycémie plasmatique de 2 heures (GP de 2 heures) au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de 75 g, ou des critères d'hémoglobine glyquée « HbA1c » (ADA, 2014) (IEC,2009).

Selon l'Association Américaine de diabète « ADA » en 2019 :

GPJ \geq 126mg/dl (7.0mmol/l). Le jeûne est défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins 8 h où ;

GP de 2h \geq 200mg/dl (11.1 mmol/l). Pendant l'HGPO. L'essai doit être effectué selon la méthode décrite par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS », en utilisant une charge de glucose contenant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans l'eau ou ;

HbA1c \geq 6.5% (48mmol/l). Le test doit être effectué dans un laboratoire utilisant une méthode certifiée par le NGSP et normalisée selon le test DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) où ;

Chez un patient présentant des symptômes classiques d'hyperglycémie ou de crise hyperglycémique, une glycémie plasmatique aléatoire de plus de 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

Les mêmes tests peuvent être utilisés pour dépister et diagnostiquer le diabète et pour détecter les personnes atteintes de prédiabète, il est peut-être détecté à n'importe quel stade du spectre des scénarios cliniques : chez les personnes apparemment à faible risque qui subissent un test de glycémie, chez les personnes dont le test est fondé sur l'évaluation du risque de diabète et chez les patients symptomatiques (ADA, 2019).

L'OMS et d'autres organismes comme l'ADA ont récemment approuvé l'utilisation de l'HbA1c pour le diagnostic du diabète, avec une limite de 48 mmol/mol (6,5 %). Ce test a l'avantage de ne pas nécessiter un échantillon à jeun, mais la disponibilité de laboratoires normalisés et le coût sont des considérations dans certains contextes (Forouhi & Wareham, 2018).

Lorsqu'on utilise l'HbA1c pour diagnostiquer le diabète, il est important de reconnaître que l'HbA1c est une mesure indirecte de la glycémie moyenne et de prendre en considération d'autres facteurs qui peuvent avoir un impact sur la glycation de l'hémoglobine indépendamment de la glycémie, y compris le traitement du virus de l'immunodéficience humaine « VIH » (Eckhardt *et al.*, 2012) (Kim *et al.* 2009), l'anémie ou une hémoglobinopathie, état de grossesse, des antécédents génétiques et même l'âge du patient.

Tableau 1.1 Critères de diagnostic du pré diabète et du diabète (ADA, 2015)

	Normal	Prediabètes	Diabètes
A1C	≤5.6%	5.7–6.4%	≥6.5%
FPG	≤99 mg/dL	100–125mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)	≥126 mg/dL
OGTT*	1313≤139 mg/dL	100–140–199 mg/dl (7.8–11.0)	≥200 mg/dL
RPG**	RPG		≥200mg/dL

* En absence d'hyperglycémie non équivoque, les résultats doivent être confirmés par des tests répétés.

** Diagnostic uniquement chez un patient présentant des symptômes classiques d'hyperglycémie ou de crise hyperglycémique.

RPG, glucose plasmatique aléatoire.

1.1.3 Épidémiologie

a. Dans le monde

Le diabète sucré est une maladie qui est en augmentation spectaculaire et représente un risque de mortalité dans le monde. Il a été enregistré que seulement en 2012 au moins 1,5 million de décès induits par le diabète (OMS, 2016) en plus, l'étude de la charge mondiale de morbidité 2013 a identifié le diabète sucré (toutes les formes) comme la neuvième cause majeure de réduction de l'espérance de vie (GBD, 2015).

Le nombre de personnes atteintes de diabète est en constante augmentation, l'OMS estimant qu'il y avait 422 millions d'adultes atteints de diabète dans le monde en 2014 (OMS, 2019).

La prévalence ajustée selon l'âge chez les adultes est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014, la plus forte hausse ayant été enregistrée dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire par rapport aux pays à revenu élevé (OMS, 2016).

Le tableau 1.2 résume l'estimation des patients diabétiques en 2015 et en 2040. La Fédération Internationale du Diabète (IDF) a estimé qu'un adulte sur 11 âgé de 20 à 79 ans (415 millions d'adultes) souffrait de diabète sucré dans le monde en 2015, cette estimation devrait passer à 642 millions d'ici 2040, et les plus fortes hausses proviendront des régions qui

connaissent des transitions économiques entre les niveaux de revenu faible et moyen (IDF, 2015).

De plus, la IDF estime que 1,1 million d'enfants et d'adolescents âgés de 14 à 19 ans sont atteints de diabète de type 1 (DT1), et il y aura au moins 629 millions de personnes vivant avec le diabète d'ici 2045 (IDF, 2017). Parmi les adultes âgés de 20 à 79 ans en 2017, il y'avait environ 425 millions de cas (8,8%) de diabète (Cho *et al.*, 2018).

Tableau 1.2 Estimations mondiales de l'Atlas du diabète de la FID, 2015 et 2040 (OMS, 2016).

	2015	2040
Total world population	7.3 billion	9.0 billion
Adult population (20–79 years old)	4.72 billion	6.16 billion
Child population (0–14 years old)	1.92 billion	–
Diabetes (20–79 years)	2015	2040
Global prevalence	8.8% (7.2– 11.4%)	10.4% (8.5–13.5%)
Number of people with diabetes	415 million	642 million
Number of deaths due to diabetes	5.0 million	–
Health expenditure due to diabetes (20–79 years)	2015	2040
Total health expenditure, R=2* 2015 USD	673 billion	802 billion
Hyperglycaemia in pregnancy (20–49 years)	2015	2040
Proportion of live births affected	16.2%	–
Number of live births affected	20.9 million	–
Impaired glucose tolerance (20–79 years)	2015	2040
Global prevalence	6.7% (4.5–12.1%)	7.8% (5.2–13.9%)
Number of people with impaired glucose tolerance	318 million	481 million
Type 1 diabetes (0–14 years)	2015	2040
Number of children with type 1 diabetes	542.000	–
Number of newly diagnosed cases each year	86.000	–

Il a été estimé qu'en 2015, 415 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans étaient atteints de diabète sucré dans le monde, et qu'environ 46,5 % d'entre eux vivaient dans trois pays : la Chine, l'Inde et les États-Unis (figure 1.1) (Zheng, 2017).

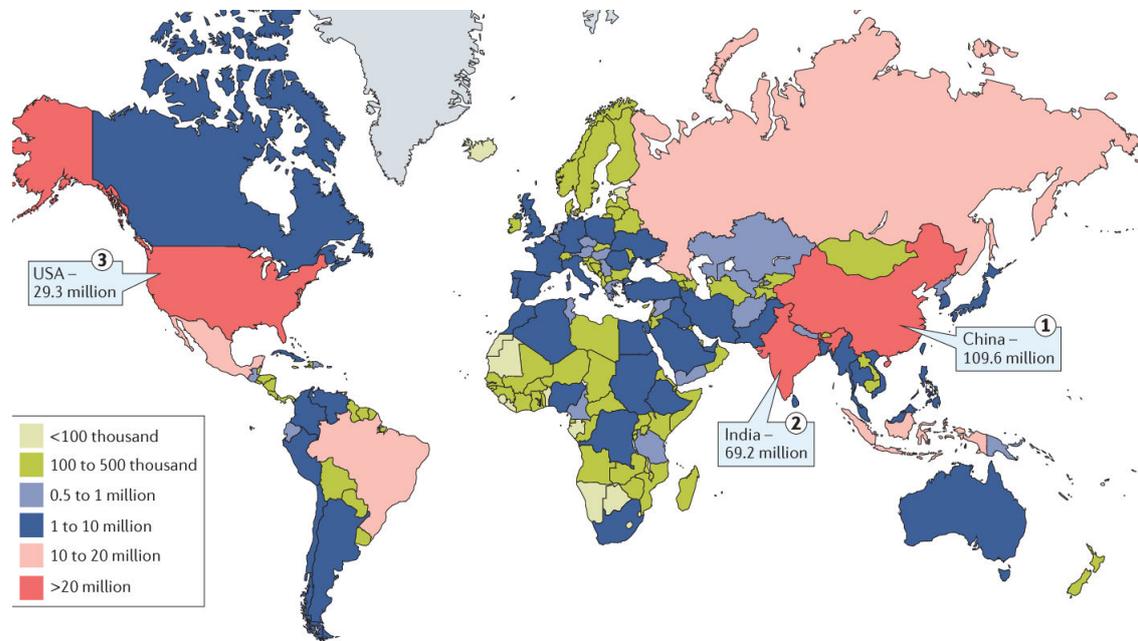


Figure 1.1 Estimation du nombre total d'adultes (20–79 ans) vivant avec le diabète sucré, en soulignant les trois premiers pays ou territoires pour le nombre d'adultes atteints de diabète sucré (20–79 ans) en 2015 (IDF, 2015)

Le diabète de type 2 (DT2) représente le type le plus répandu parmi les autres types. Dans les pays développés, environ 87% à 91% des personnes diabétiques diagnostiquées sont estimés à avoir un DT2, 7% à 12% présentent un DT1 et 1% à 3% ont d'autres types de diabète (Okur *et al.*, 2017).

b. En Algérie

En Algérie le diabète représente un problème de santé majeur et il est en augmentation effrayante. Selon une étude menée à Tlemcen en 2007 (Zaoui *et al.*, 2007), sur 7656 échantillons dont 36% hommes et 64% femme, la prévalence du diabète représentait 14,5% dans cette région, avec une prédominance du DT2. Comparativement avec la prévalence du diabète en milieu rurale qui a représenté 12,9%, le milieu urbain a représenté 15,3%.

Selon les estimations de l'OMS pour l'Algérie, les maladies non transmissibles (MNT) y compris le diabète et les maladies cardiovasculaires, représentaient 63% de l'ensemble des décès en 2010 (OMS, 2012). La prévalence nationale du diabète en Algérie en 2013, selon la IDF, est estimée à 6,63% (IDF, 2013).

1.2 Types de diabète sucré

Le diabète sucré existe sous différents types : DT1 ou insulinodépendant, DT2 ou non-insulinodépendant et le diabète gestationnel. Actuellement, bien que le type 1 ne puisse être évité, le type 2 est évitable grâce à une bonne santé, de l'exercice et une alimentation saine (Okur *et al.*, 2017). Néanmoins, le type 2 a touché une population importante et a entraîné des complications dans plusieurs parties du corps, le cœur, les nerfs, les yeux, les reins et ainsi de suite (Wu *et al.*, 2016).

Des types spécifiques de diabète dus à d'autres causes, par exemple les syndromes de diabète monogénique (comme le diabète néonatal et le diabète à maturité chez les jeunes 'MODY'), les maladies du pancréas exocrine (comme la fibrose kystique) et le diabète induit par des médicaments ou des produits chimiques (comme l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH/SIDA ou après une transplantation d'organe) (ADA, 2017).

1.2.1 Définition du diabète de type 1

Le DT1 est causé par une réaction auto-immune dans laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas. Par conséquent, le corps produit très peu ou pas d'insuline (IDF, 2019)

Les données de nombreux pays à revenu élevé indiquent une augmentation annuelle de 3 à 4 % de l'incidence du DT1 dans l'enfance (Patterson *et al.*, 2009), les deux sexes confondus (Maahs *et al.*, 2010).

Historiquement, le DT1 était largement considéré comme un trouble chez les enfants et les adolescents, mais cette opinion a changé au cours de la dernière décennie (Leslie, 2010), il peut se manifester à l'âge adulte et 84 % des personnes atteintes de DT1 sont des adultes (CDCP, 2014). Le DT1 réduit l'espérance de vie d'environ 13 ans dans les pays à haut revenu (Livingstone *et al.*, 2015).

Les caractéristiques cliniques de ces personnes comprenaient un indice de masse corporelle plus faible, l'utilisation d'insuline dans les 12 mois suivant le diagnostic et un risque accru d'acidocétose diabétique (Thomas *et al.*, 2018). Les patients diabétiques de type 1 sont caractérisés par une soif excessive (polydipsie), une émission excessive d'urine (polyurie), une fatigue, des troubles de vision, un appétit augmenté de façon anormale (polyphagie).

1.2.2 Définition du diabète de type 2

Comme il a été déjà cité, le DT2 est le type le plus répandu et représente environ 90 % de tous les cas de diabète dans le monde. C'est un problème de santé mondial commun et grave qui a évolué en association avec des changements culturels, économiques et sociaux rapides, des populations vieillissantes, une urbanisation croissante et non planifiée, des changements alimentaires tels que la consommation accrue d'aliments hautement transformés et de boissons sucrées, l'obésité, une activité physique réduite, des modes de vie et des comportements malsains, la malnutrition fœtale et une exposition accrue du fœtus à l'hyperglycémie pendant la grossesse (OMS, 2019).

Dans le DT2, l'hyperglycémie est le résultat, dans un premier temps, de l'incapacité des cellules du corps à répondre à l'insuline, une situation appelée "insulinorésistance", pendant cet état, l'hormone est inefficace et, en temps voulu, entraîne une augmentation dans la production d'insuline. Avec le temps, une production insuffisante d'insuline peut se développer en raison de l'incapacité des cellules bêta du pancréas à répondre à la demande. Le DT2 est le plus souvent observé chez les adultes plus âgés, mais on le voit de plus en plus

chez les enfants et les jeunes adultes en raison de l'augmentation des niveaux d'obésité, l'inactivité physique et une alimentation inappropriée (IDF, 2019).

Les symptômes du DT2 sont à peu près identiques à celles du DT1. Cependant, il peut être présent sans apparition des perturbations métaboliques et même son développement est généralement lent qui rend la détermination de la date de son apparition très difficile.

1.2.3 Définition du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel apparaît au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} stade de la grossesse. Si la femme développe une glycémie élevée et une résistance à l'insuline qui est probablement provoquée par les hormones sécrétées par le placenta, elle est atteinte de diabète gestationnel (IDF, 2013).

Un diabète gestationnel mal maîtrisé et non contrôlé provoque des complications que ce soit à court ou à long terme pour la maman ainsi que pour le bébé.

1.2.4 Autres types spécifiques de diabète

Il existe d'autres types de diabète, comprennent le diabète monogénique, défauts monogéniques de la fonction des cellules β , défauts monogéniques de l'action de l'insuline, maladies du pancréas exocrine, troubles endocrines (plusieurs hormones notamment l'hormone de croissance, cortisol, glucagon qui antagonise l'action de l'insuline), le diabète induit par des médicaments ou des produits chimiques (tableau 1.3), le diabète lié à une infection et des formes spécifiques peu communes de diabète à médiation immunitaire (OMS, 2019).

Tableau 1.3 Médicaments qui peuvent induire le diabète (OMS, 2019)

Glucocorticoids
Thyroid hormone
Thiazides
Alpha-adrenergic agonists
Beta-adrenergic agonists
Dilantin
Pentamidine
Nicotinic acid
pyrinuron
Interferon-alpha
Others

1.3 Physiopathologie du diabète de type 2

La diminution du captage périphérique du glucose et l'augmentation de la production glucosée hépatique dont l'insuline ne peut pas l'inhiber sont les causes de l'hyperglycémie à jeun et postprandiale remarquées dans le DT2. La physiopathologie du DT2 est caractérisée par deux phénomènes responsables au dysfonctionnement du contrôle glycémique : une réduction de l'action périphérique de l'insuline et un déficit de l'insulinosécrétion.

Le DT2 est une maladie silencieuse qui se développe progressivement au cours des années. Son histoire naturelle commence probablement 10 à 20 ans avant son apparition clinique, comme une période préclinique avec l'insulinorésistance (IR) (Ferranini *et al.*, 2011).

L'hyperinsulinémie est initialement capable de maintenir des glycémies normales à jeun et postprandiales, ce stade serait associé à une augmentation des taux d'acides gras libres (AGL) chez le patient obèse atteint d'IR (Durruty *et al.*, 2019).

Par la suite, et avant que le DT2 ne se manifeste, l'IR est maintenu, mais la capacité de sécrétion des cellules β commence à diminuer et la glycémie augmente, atteignant des niveaux anormaux pour la glycémie à jeun et l'intolérance au glucose, qui sont des stades de pré diabète, au cours de ces périodes, l'hyperglycémie chronique est un facteur important dans la perpétuation des dommages causés aux cellules pancréatiques β ; à mesure qu'elle augmente et que l'IR est maintenu, les niveaux de glycémie augmentent progressivement jusqu'à ce que le diabète clinique soit finalement établi (Durruty et al, 2019).

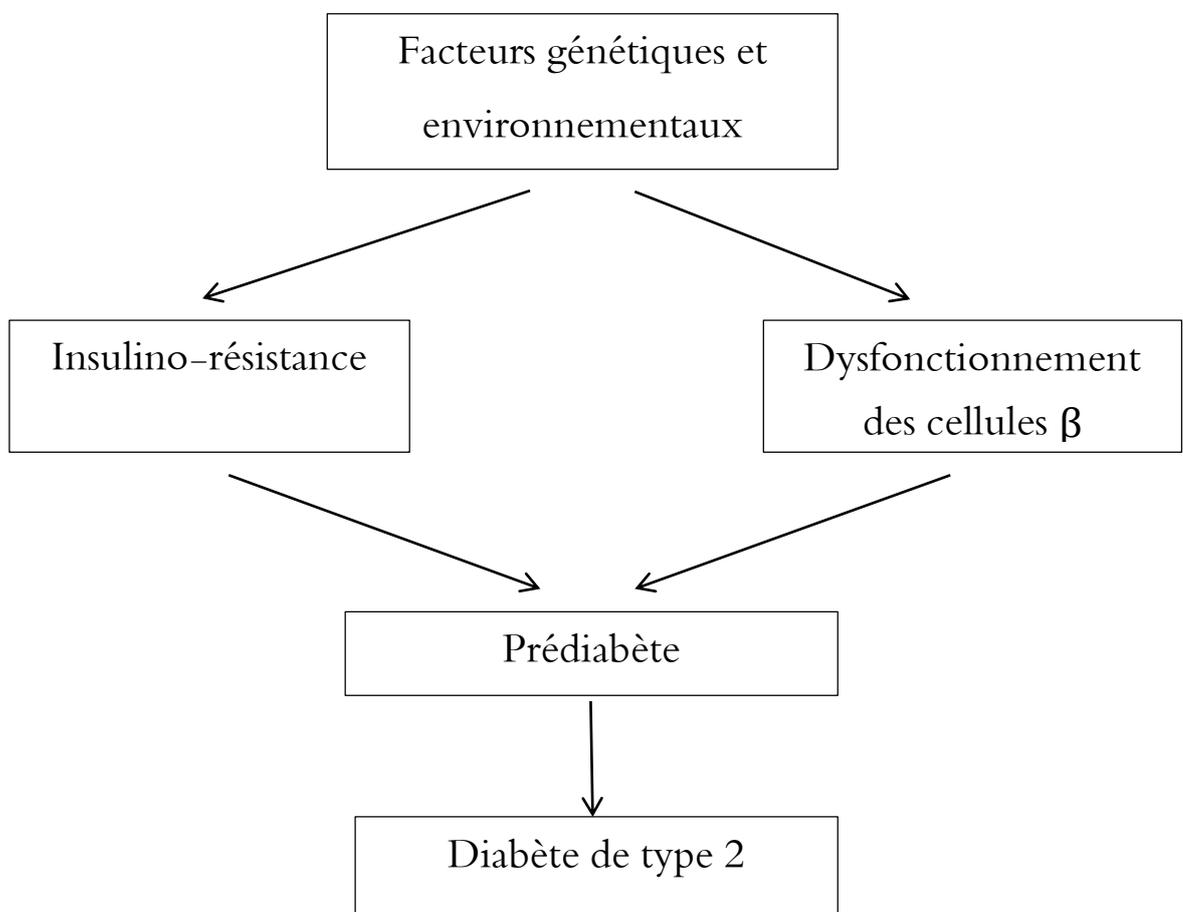


Figure 1.2 Les stades de la physiopathologie du diabète de type 2 (Durruty et al, 2019)

1.3.1 L'insulino-résistance (IR)

L'IR est la principale cause du DT2 et elle survient de nombreuses années avant que le DT2 ne se déclare chez l'homme (Ye, 2013). Elle décrit une situation où les cellules cibles

de l'insuline (cellules hépatiques, cellules musculaires et les cellules adipeuses), deviennent résistantes à cette hormone. L'IR entrave l'élimination du glucose, ce qui entraîne une augmentation compensatoire de la production d'insuline par les cellules bêta et une hyperinsulinémie (Seong *et al.*, 2019 ; Brown *et al.*, 2019 ; Deacon, 2019).

Les conséquences métaboliques de l'IR peuvent entraîner une hyperglycémie, une hypertension, une dyslipidémie, une adiposité viscérale, une hyperuricémie, des marqueurs inflammatoires élevés, un dysfonctionnement endothélial et un état prothrombique (Freeman & Pennings, 2019).

Parmi les causes de l'apparition et le développement de l'IR est la voie de signalisation anormale de l'insuline (Liu, 2019).

a. L'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique, composée de deux chaînes d'acides aminés (chaîne A : 21 acides aminés ; chaîne B : 30 acides aminés) (Qaid & Mutassim, 2016) (figure 5). Les deux chaînes d'insuline forment une structure très ordonnée avec des régions hélicoïdales dans chacune des chaînes et les chaînes d'insuline isolées sont inactives (Mane *et al.*, 2012).

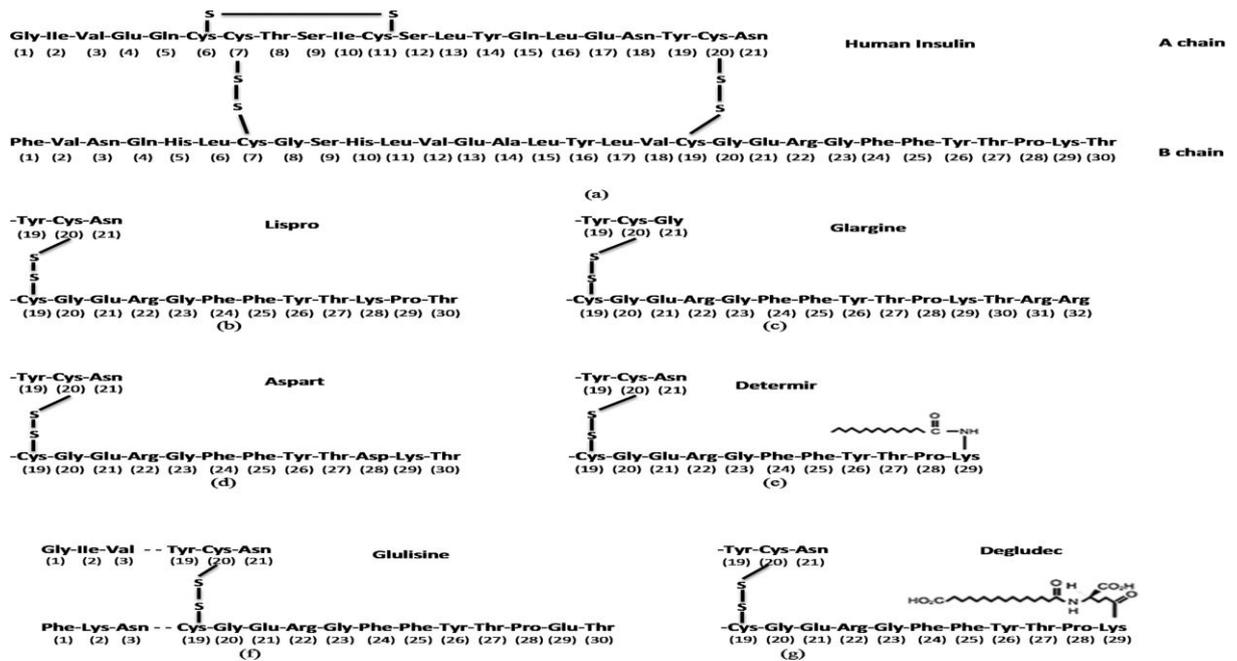


Figure 1.3 La structure chimique de l'insuline et de ses analogues : (a) insuline humaine ; (b) insuline lispro ; (c) insuline glargine ; (d) insuline aspart ; (e) insuline detemir ; (f) insuline glulisine ; et (g) insuline degludec (Borgono & Zinman, 2012)

Ça découverte comme régulateur clé du métabolisme du glucose a révolutionné notre compréhension du diabète sucré et a fourni plusieurs pistes thérapeutiques (Ojha *et al.*, 2019).

Il s'agit d'une importante hormone anabolisante synthétisée par les cellules β du pancréas, qui favorise le dépôt d'énergie carbonique dans l'organisme (Ahmed, 2014). La fonction première de l'insuline est de maintenir une concentration adéquate de glucose dans le sang (Shen *et al.* 2019).

L'insuline stimule l'absorption du glucose dans les muscles squelettiques et les adipocytes, la promotion de la synthèse du glycogène dans les muscles squelettiques, la suppression de la production hépatique de glucose et l'inhibition de la lipolyse dans les adipocytes (Janus *et al.*, 2016).

Aussi parmi les fonctions importantes de l'insuline est l'activation de l'enzyme endothéliale de l'oxyde nitrique synthase (eNOS), qui conduit à la production d'oxyde nitrique (NO) dans l'endothélium vasculaire (Kahn *et al.*, 1998 ; Zeng *et al.*, 2000).

Comme l'insuline se lie aux récepteurs d'insuline de la cellule cible et à la transduction du signal, elle stimule la cellule à combiner les protéines de transport du glucose dans sa membrane, ce qui entraîne une baisse du taux de glucose sanguin, l'hypoglycémie, ou "faible taux de sucre", qui empêche les cellules β de libérer davantage d'insuline par un mécanisme de rétroaction négative (Qaid & Mutassim, 2016).

L'insuline exerce tous ses effets physiologiques connus en se liant au récepteur de l'insuline (INSR) (est un récepteur hétérotétramérique tyrosine kinase), sur la membrane plasmique des cellules cibles (Haeusler *et al.*, 2018). C'est une glycoprotéine membranaire intégrale, qui est formée par deux sous-unités α et deux sous-unités β , la sous-unité α qui contient le site de liaison de l'insuline, est entièrement extracellulaire et se lie à la région extracellulaire de la sous-unité β , ainsi qu'à l'autre sous-unité α , par des ponts disulfure (Gutiérrez-Rodelo *et al.*, 2017). Chaque sous-unité de β , est composée d'un domaine extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire de tyrosine kinase, qui est activée par autophosphorylation (Hubbard, 2013).

L'INSR possède deux sites de liaison à l'insuline mais présente une coopérativité négative, ce qui signifie que la liaison à l'insuline sur un site diminue l'affinité de liaison à l'insuline sur l'autre site (De Meyts, 2008). Ainsi, les preuves disponibles indiquent qu'à des concentrations physiologiques, une molécule d'insuline se lie et active un INSR (De Meyts, 2008 ; Hubbard, 2013).

La liaison de l'insuline à la sous-unité α du récepteur génère des changements conformationnels qui induisent son activation catalytique et l'autophosphorylation de

plusieurs résidus Tyr situés dans la région cytosolique de la sous-unité β (Hubbard, 2013 ; Hubbard, 1997). Les résidus autophosphorylés sont ensuite reconnus par différentes protéines adaptatrices, qui comprennent les membres de la famille des substrats du récepteur d'insuline (IRS), dont IRS-1 et IRS-2 sont les deux principaux substrats et les intermédiaires les plus courants dans la phase initiale de propagation du signal d'insuline (Gutiérrez-Rodelo *et al.*, 2017). Les protéines IRS ont une homologie de pleckstrine NH₂-terminale (PH) et des domaines PTB qui les ciblent vers l'INSR activé, et leurs longues queues COOH-terminales sont pleines de sites de phosphorylation de tyrosine et de sérine/thréonine (White, 2013). Après avoir lié le domaine IRS PTB à INSR pTyr⁹⁷², INSR phosphoryle de multiples résidus de tyrosine IRS, qui à leur tour recrutent des effecteurs de signalisation en aval pour propager et amplifier la réponse insulinaire (Hubbard, 2013).

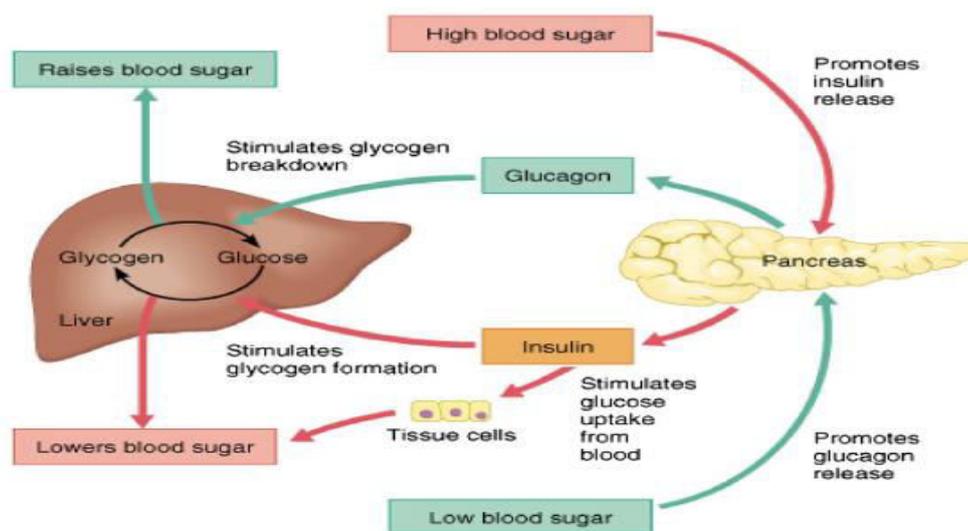


Figure 1.4 Graphique du cycle de l'insuline (Winter, 2013).

b. Mécanisme de l'insulino-résistance

Une caractéristique essentielle du DT2 est la résistance à l'insuline, une condition dans laquelle les cellules ne répondent pas de manière adéquate à l'insuline (Boucher *et al.*, 2014). Cette déficience de la signalisation de l'insuline est causée par différentes altérations, notamment des mutations et/ou des modifications post-traductionnelles dans le récepteur de

l'insuline (INSR), les IRS ou dans les molécules effectrices situées en aval (Gutiérrez-Rodelo *et al.*, 2017)

Les altérations les plus courantes de l'IR comprennent une diminution du nombre de récepteurs d'insuline et de leur activité catalytique, une augmentation de l'état de phosphorylation Ser/Thr dans le récepteur d'insuline et l'IRS, une augmentation de l'activité de la phosphatase Tyr, principalement PTP-1B, qui participe à la déphosphorylation du récepteur et de l'IRS, une diminution de l'activité des kinases PI3K et Akt, et des défauts dans l'expression et la fonction du GLUT-4 (transporteur de glucose) (Olivares-Reyes, 2012). Ces altérations réduisent l'absorption du glucose dans les tissus musculaires et adipeux et favorisent les altérations au niveau métabolique (Gutiérrez-Rodelo *et al.*, 2017).

Les effets de l'insulino-résistance dans les différents tissus dépendent de la fonction physiologique et métabolique des tissus (Ormazabal *et al.*, 2018). En raison de leur forte demande métabolique, la résistance à l'insuline a des effets importants sur les muscles squelettiques, les adipocytes et le tissu hépatique, qui sont les principales cibles du transport intracellulaire du glucose ainsi que du métabolisme du glucose et des lipides (Dimitriadis *et al.*, 2011).

Le muscle squelettique et les adipocytes représentent respectivement environ 60-70% et 10% de l'absorption de glucose stimulée par l'insuline via les récepteurs GLUT-4 (Ormazabal *et al.*, 2018). L'IR entraîne une altération de la synthèse du glycogène et du catabolisme des protéines dans les muscles squelettiques et inhibe l'activité de la lipoprotéine lipase dans les adipocytes, ce qui entraîne une libération accrue d'acides gras libres et de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6, TNF α , et la leptine (Ormazabal *et al.*, 2018). En outre, le foie représente 30 % de l'élimination du glucose stimulée par l'insuline et l'IR entraîne une altération de la production de glucose et du métabolisme des acides gras, ce qui entraîne une augmentation de la teneur en triglycérides et de la sécrétion de lipoprotéines de

très basse densité (Very-Low Density Lipoproteins (VLDL)) par le foie (Wilcox, 2005) (Reaven, 1995).

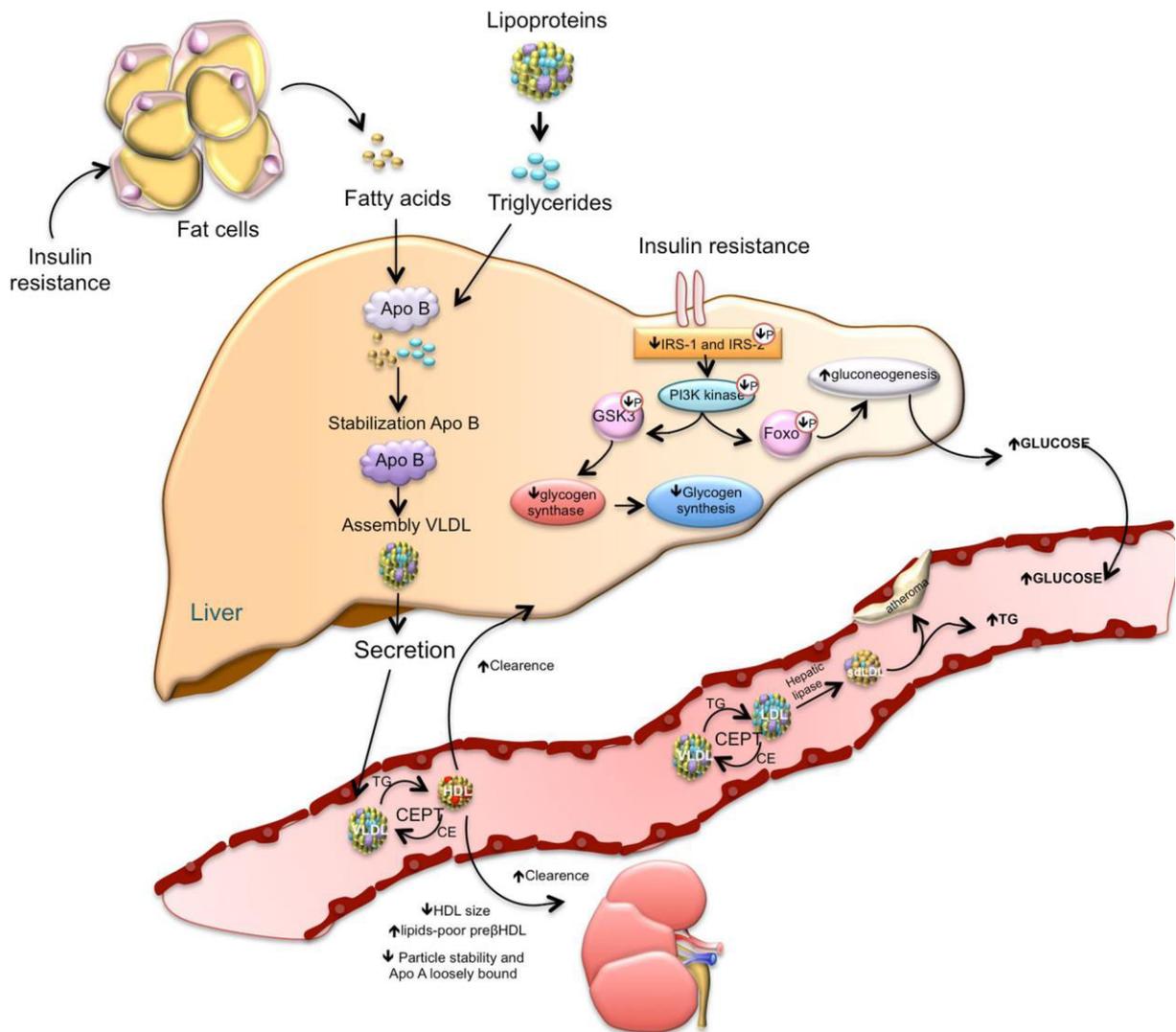


Figure 1.5 Un modèle simplifié sur l'insulino-résistance (Ormazabal *et al.*, 2018).

1.3.2 Défauts de l'insulino-sécrétion

Les cellules β des îlots pancréatiques jouent un rôle central en sécrétant de l'insuline, la seule hormone de l'organisme qui abaisse le glucose plasmatique (Knudsen & Rorsman, 2019).

Au niveau anatomique, dans le pancréas des patients atteints de DT2, on observe une réduction de 40% de la masse des cellules β , ce qui n'explique pas à lui seul l'hyposécrétion (Durruty *et al.*, 2019). La réduction de la masse des cellules β pourrait être due à une

augmentation de l'apoptose et de l'autophagie qui dépasserait la capacité de régénération des îlots (Durruty *et al.*, 2019).

De plus, de multiples stress cellulaires métaboliques et inflammatoires finissent par altérer la biosynthèse de l'insuline et la sécrétion des cellules β en réponse au glucose, ce qui aboutit à la défaillance de ces dernières (Park & Woo, 2019).

La détérioration du fonctionnement des cellules β entraîne également une altération de l'expression du gène de l'insuline en diminuant la régulation de l'activité du promoteur du gène de l'insuline, ce qui entraîne à terme une diminution nette de la sécrétion d'insuline en réponse à la stimulation du glucose (Park & Woo, 2019).

1.3.3 Les anomalies de l'insulino-sécrétion

Il existe cinq anomalies qui conduisent au dysfonctionnement de l'insulinosécrétion :

a. Anomalies de la pulsativité de l'insulinosécrétion

Comme de nombreuses hormones, l'insuline est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics toutes les 10 à 15 minutes qui se superposent à un « fond » fait d'oscillations plus amples et plus lentes, la périodicité est de 60 à 120 minutes (Bergsten, 2000).

Cette sécrétion oscillatoire de l'insuline est diminuée ou bien disparue chez les patients DT2, c'est une anomalie déjà présente aux stades initiaux de la maladie (O'Meara *et al.*, 1993) (Polonski *et al.*, 1988).

b. Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion

De nombreux auteurs ont confirmé depuis plus de 30 ans la disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion (Cerasi & Luft, 1967) (Pfeiffer *et al.*, 1981) (figure 1.6). Cette phase précoce disparaît dès que la glycémie à jeun dépasse 1,15g/l (Brunzell *et al.*, 1976). Elle est cruciale pour le contrôle de la glycémie, et agit comme un signal, en « préparant » le foie

et en permettant l'augmentation de la clairance du glucose (Guillausseau & Laloi-Michelin, 2003). La phase précoce est comme la disparition du caractère oscillatoire de l'insulinosécrétion présente tôt au cours de la maladie, dans l'intolérance au glucose (Ratzman *et al.*, 1981).

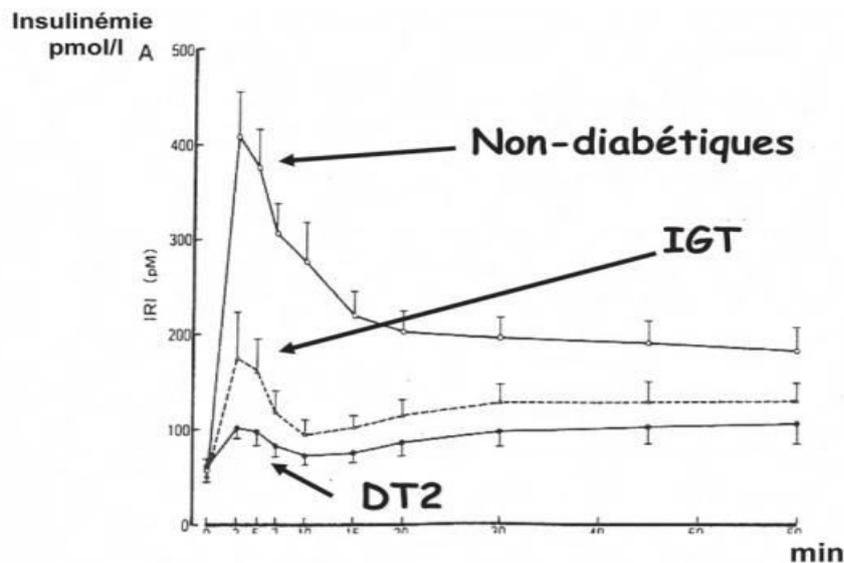


Figure 1.6 Phase précoce de l'insulinosécrétion après administration intraveineuse de glucose : diminution dans l'intolérance au glucose (IGT) et disparition chez des diabétiques de type 2 (DT2) (Fujita *et al.*, 1975).

c. Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion

Après les études effectuées par le groupe de Hales (Sobey *et al.*, 1989), en ce qui concerne le dosage de l'insuline et de ses précurseurs, il a été confirmé qu'il y'a un déficit de l'insulinosécrétion chez les patients diabétiques de type 2 à l'état basal et même après charge en glucose (Temple *et al.*, 1989) (Davies *et al.*, 1993). Ce résultat a été trouvé chez des patients obèses et même chez ceux avec un poids normal (Temple *et al.*, 1989). Par contre il existe une hypersécrétion anormale de pro-insuline et de peptide immature représentent 40% de peptides sécrétés par la cellule β alors qu'ils ne « comptent » que pour 5% à l'état normal (Temple *et al.* 1990).

d. Évolution des altérations de l'insulinosécrétion

Des études ont montré qu'il existe une réduction progressivement avec le temps de l'insulinosécrétion, par contre le niveau de réduction de l'insulinorésistance ne s'aggravait pas (Guillausseau & Laloi-Michelin, 2003).

Pour les patients atteints de DT2 du groupe témoin traité par régime seul, L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré que leur capacité résiduelle de l'insulinosécrétion, déjà réduite de 50% à l'entrée dans l'étude. Il a été montré aussi qu'il existe un abaissement de 15% après une durée de suivi de 6ans (UKPDS, 1995). C'est pour cela, le DT2 non insulinodépendant devient insulino-requerant avec le temps, autrement dit, l'insuline devient une nécessité pour le contrôle de la glycémie des patients atteints de DT2.

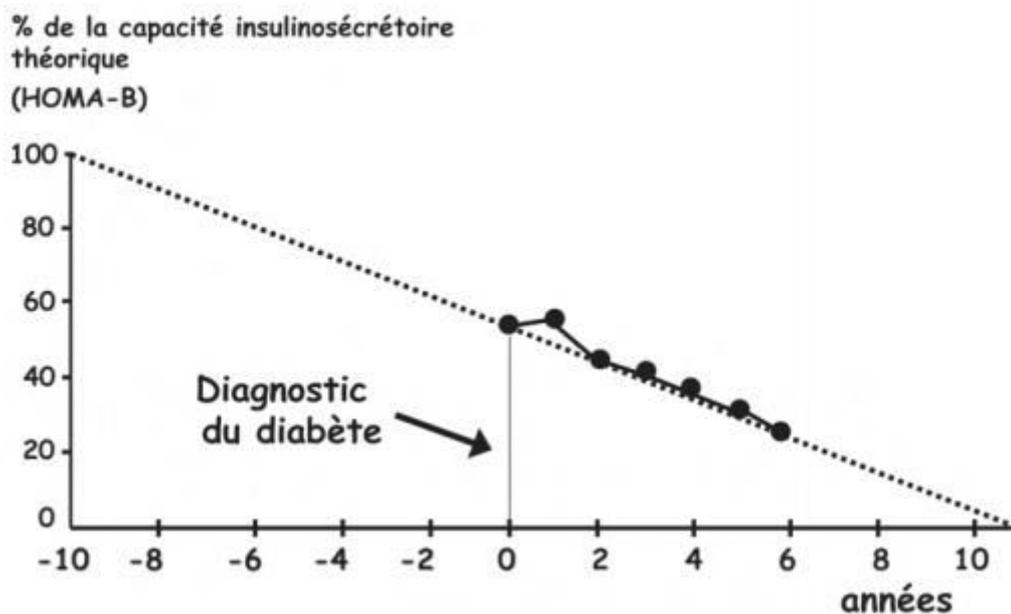


Figure 1.7 Évolution de l'insulinosécrétion dans le DT2 (UKPDS, 1995)

e. Diminution de la masse des cellules β

Des études ont été réalisées à propos la mesure de la masse des cellules β , ont confirmées qu'il existe une diminution de leur nombre chez les patients DT2 (Monnier, 2014)

Des échantillons ont été prélevés et examinés à partir de 2 groupes de patients (un groupe en excès pondéral, et un groupe en poids normal), cette étude a prouvé que les échantillons de pancréas des DT2 en excès pondéral présentaient une réduction de 63% de la masse β insulaire relative, alors que ceux qui provenaient de patients de poids normal présentaient une réduction de 41%. Il a été remarqué que cette masse β insulaire relative était plus importante chez les patients en excès pondéral que chez les patients en poids normal à cause d'une augmentation du néogène (néoformation de cellules insulaire à partir de cellules des canaux exocrines) (Monnier, 2014). L'anomalie la plus remarquable à partir de ces études c'est l'augmentation de l'apoptose des cellules β (10 fois plus élevés chez les patients DT2 en excès pondéral) (Monnier, 2014).

1.4 Facteurs de risques

Il existe deux catégories de facteurs de risque associés au DT2 : les facteurs de risque modifiables et les facteurs de risque non modifiables (Fareed *et al.*, 2017). Les facteurs de risque modifiables comprennent les régimes alimentaires riches en graisses saturées et en glucides simples, la mauvaise tolérance au glucose, le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle ($\geq 140/90$ mmHg), un taux élevé de triglycérides plasmatique (≥ 250 mg/dl) et un faible niveau d'activité physique (< 3 fois par semaine), le tabagisme et l'alcoolisme (Fareed *et al.*, 2017). Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge (plus de 45 ans), les antécédents familiaux de diabète, l'origine ethnique et le diabète au cours d'une grossesse précédente (diabète gestationnel) et le sexe (Alberti, 2007).

1.4.1 Facteur génétique

Les estimations de l'héritabilité du DT2 varient entre 20 et 80 % et les preuves de l'héritabilité proviennent de diverses études sur la population, la famille et les jumeaux (Meigs *et al.*, 2000 ; Poulsen *et al.*, 1999). Le risque à vie de développer une DT2 est de 40 % pour

les personnes dont l'un des parents est atteint de DT2 et de 70 % si les deux parents sont touchés (Tillil & Köbberling, 1987).

1.4.2 Facteurs environnementaux

a. L'âge

Selon les données de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), la prévalence du diabète augmente avec l'âge (CFDCP, 2014). Dans la plupart des populations, l'incidence du DT2 est faible avant l'âge de 30 ans, mais elle augmente rapidement et continuellement avec l'âge (Geiss *et al.*, 2006) (Gonzalez *et al.*, 2009). Des études observationnelles prospectives ont généralement indiqué que l'âge est un facteur de risque important, indépendant des principaux facteurs de risque liés au mode de vie, notamment l'obésité (Ley *et al.*, 2015). La IDF en 2019 a estimé que, 578,4 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans seront atteints de diabète d'ici 2030 et 700,2 millions d'ici 2045 (IDF, 2019).

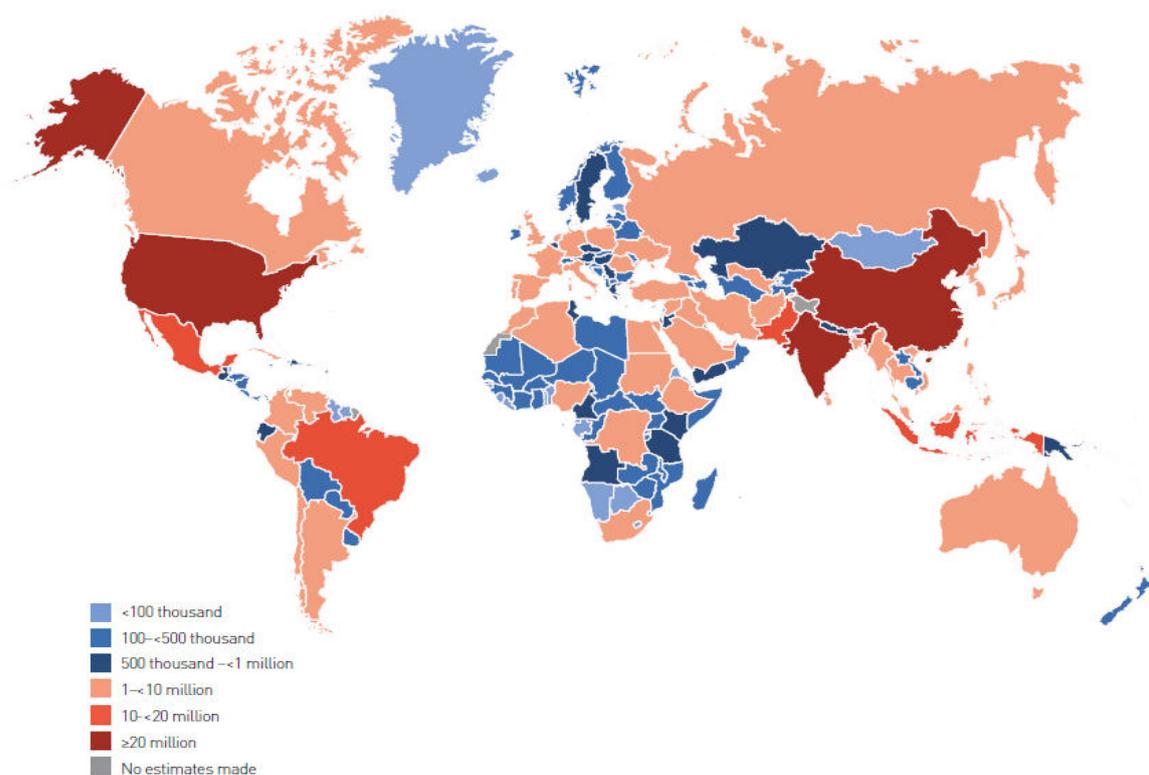


Figure 1.8 Estimated total number of adults (20-79 years) with diabetes in 2019 (IDF, 2019)

b. L'alimentation

Les résultats de la Nurses' Health Study (NHS) ont révélé que la qualité de l'alimentation joue un rôle important dans le développement du diabète, indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC) et d'une série d'autres facteurs de risque (Hu *et al.*, 2001). En particulier, une charge glycémique alimentaire plus élevée et la consommation de graisses *trans* sont associées à un risque accru de diabète, tandis qu'une consommation plus importante de fibres de céréales et de graisses polyinsaturées est associée à une diminution du risque (Hu *et al.*, 2001).

c. Sédentarité

Des études épidémiologiques de plus en plus nombreuses montrent qu'une activité physique accrue (notamment la marche, l'exercice aérobique, la musculation, les exercices de flexibilité, etc.) réduit le risque de diabète, tandis que les comportements sédentaires (comme rester assis devant la télévision et travailler, etc.) augmentent le risque (Tucker & Friedman, 1989) (Tucker & Bagwell, 1991 ; Coakley *et al.*, 1998).

L'activité physique pourrait contribuer à retarder le développement des complications à long terme du diabète, telles que la neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie, et à diminuer le taux de progression des complications existantes (Boule *et al.*, 2001).

d. Le tabagisme et la consommation d'alcool

Avec la mondialisation et le développement socio-économique rapide, le tabagisme et la consommation d'alcool deviennent de plus en plus courants et suscitent une inquiétude croissante dans l'opinion publique (Yufang *et al.*, 2012).

Une méta-analyse a montré que le tabagisme actif est positivement associé à un risque accru de DT2 (Willi *et al.*, 2007). Par rapport aux non-fumeurs, les fumeurs avaient un risque accru de 45 % de développer un diabète (Yufang *et al.*, 2012).

e. L'obésité

Environ 44 % de la charge du diabète est attribuable au surpoids ou à l'obésité (Gouda & Prusty, 2014).

Les mécanismes proposés pour relier les deux sont une production accrue d'adipokines/cytokines, qui peut entraîner une résistance à l'insuline et une diminution des niveaux d'adiponectine, un dépôt de graisse ectopique, un dysfonctionnement mitochondrial qui non seulement diminue la sensibilité à l'insuline, mais affecte également la fonction des cellules β (Eckel *et al.*, 2011).

f. Le sexe

Les rôles et l'identité du sexe sont influencés par une relation complexe entre les facteurs génétiques, endocriniens et sociaux (Kautzky-Willer *et al.*, 2016). Le sexe est un facteur génétique essentiel dans la régulation de l'homéostasie et affecte la susceptibilité aux facteurs de risque cardiométabolique, il influence également la gestion du DT2 (Aravinda, 2019). En 2013, la IDF a indiqué qu'il y avait 14 millions de fois plus d'hommes que de femmes atteintes de diabète (IDF, 2013).

1.5 Complications

Les patients atteints de DT2 sont plus susceptibles à différentes formes de complications à court et à long terme. Selon la figure 10, les complications comprennent les maladies macro- vasculaires (hypertension, hyperlipidémie, crises cardiaques, maladie coronarienne, accidents vasculaires cérébraux, maladie vasculaire cérébrale et maladie vasculaire périphérique), maladies microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et cancers (Yanhing *et al.*, 2014).

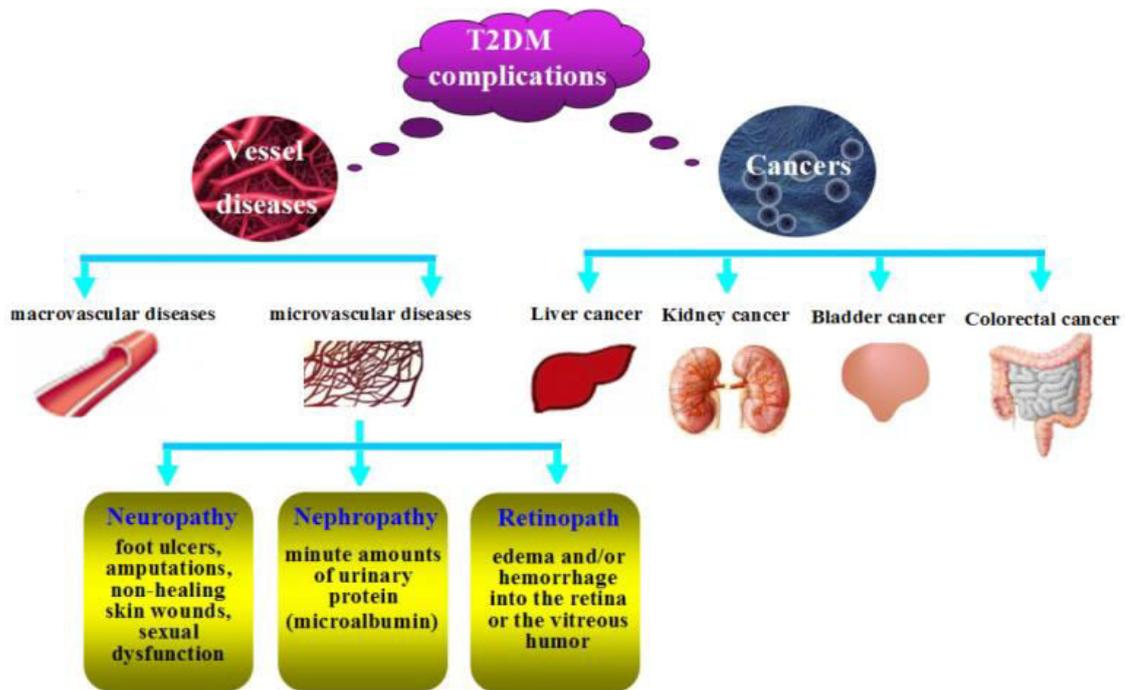


Figure 1.9 Les complications du diabète de type 2 (Yanbing *et al.*, 2014)

1.5.1 Maladies cardiovasculaires

Le diabète, et le maintien des niveaux de glucose sanguin même en dessous du seuil de diagnostic du diabète sont associés à un large éventail de maladies cardiovasculaires qui constituent collectivement la plus grande cause de morbidité et de mortalité chez les personnes atteintes de diabète (Gerstein, 2015). Des études systématiques indiquent que le risque relatif de maladies cardiovasculaires (MCV) se situe entre 1,6 et 2,6, mais que le risque relatif est plus élevé chez les personnes plus jeunes et légèrement plus élevé chez les femmes (Sarwar, *et al.*, 2010). Sur l'ensemble du spectre des résultats des tests de la glycémie à jeun, d'HbA1c ou de la glycémie de 2 heures, chaque écart type (ET) est associé à un risque accru de 6 à 20 % d'événements de MCV (IDF, 2019).

1.5.2 Rétinopathie

Sur la base d'une analyse de 35 études menées dans le monde entier entre 1980 et 2008, la prévalence globale d'une quelconque rétinopathie diabétique chez les personnes diabétiques à l'aide d'images de la rétine a été estimée à 35 %, avec une Rétinopathie diabétique menaçant la vision présente dans 12 % des cas (OMS, 2015). L'hyperglycémie

chronique peut provoquer des lésions microvasculaires des vaisseaux rétinien, entraînant un œdème et/ou une hémorragie dans la rétine ou l'humeur vitrée en raison de la perméabilité vasculaire (Yanhing *et al.*, 2014).

1.5.3 Néphropathie

Les maladies rénales chroniques (MRC) chez les personnes diabétiques peuvent résulter d'une néphropathie diabétique ou être le résultat d'autres affections associées telles que l'hypertension, un dysfonctionnement polyneuropathique de la vessie, une incidence accrue d'infections urinaires récurrentes ou une angiopathie macrovasculaire (FID, 2019). La proportion des maladies rénale en phase terminale attribuée au diabète varie entre 10% et 67% (USRDS, 2018).

La néphropathie diabétique est l'une des complications microvasculaires les plus importantes, dont la manifestation la plus précoce et la présence de quantités infimes de protéines urinaires (microalbumine) qui ne peuvent pas être détectées lors d'une analyse d'urine systématique, mais qui sont détectables par des tests spécifiques, si la détection peut être effectuée dans les 1^{ers} stades, la progression de la néphropathie peut être empêchée (Yanhing *et al.*, 2014).

1.5.4 Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique peut être associée à des ulcères du pied, des amputations, des plaies cutanées ne cicatrisant pas et un dysfonctionnement sexuel (Sanghera & Blackett, 2012). La neuropathie entraîne une perte de sensation de protection des pieds, entraînant la formation de callosités, une ulcération et d'autres lésions, ainsi qu'une infection de la peau (cellulite par exemple) et/ou des os du pied (ostéomyélite) et une gangrène (Vigersky, 2011). La dysfonction sexuelle survient généralement chez les patients diabétiques jeunes en raison du stress oxydatif dans les tissus caverneux (Zatalia & Sanusi, 2013).

1.5.5 Cancers

Des données épidémiologiques ont démontré que le diabète peut augmenter le risque de cancer, comme le cancer colorectal (Elwing *et al.* 2006), le cancer du foie (Donadon *et al.*, 2008), le cancer de la vessie (Larsson *et al.*, 2008), le cancer du sein (Larsson *et al.*, 2007), le cancer du rein (Larsson et Walk, 2011), qui varie en fonction des sous-sites de cancers spécifiques.

Les mécanismes sous-jacents au lien entre le DT2 et le risque de cancer sont les suivants : premièrement, le DT2 et les cancers partagent généralement de nombreux facteurs de risque, tels que l'âge, l'obésité, le mode de vie sédentaire, le tabagisme, une consommation accrue de graisses saturées et de glucides raffinés, ainsi que certains facteurs psychologiques. Deuxièmement, l'hyperinsulinémie est l'une des principales caractéristiques du DT2. En même temps, l'hyperinsulinémie pourrait favoriser directement la cancérogenèse (Schoen *et al.* 2005), tout comme elle pourrait favoriser la prolifération des tumeurs du côlon *in vitro* et chez les animaux de laboratoire (Tran *et al.*, 2006). En outre, l'hyperinsulinémie peut augmenter le taux d'IGF-1 qui exerce une action mitogénique et anti-apoptotique sur les cellules cancéreuses (Sandhu *et al.*, 2002). Le taux plasmatique ou sérique d'IGF-1 est également corrélé positivement au risque de cancer (Wu *et al.*, 2004 ; Yu *et al.*, 1999).

1.6 Traitements

1.6.1 Traitements non pharmacologiques

Comme le surpoids et l'obésité sont les principaux facteurs de risque du DT2, il ne semble pas surprenant que les changements de mode de vie, tels que la diminution de l'apport calorique et l'augmentation de l'activité physique, aient un impact positif sur le contrôle de la glycémie et d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (Ryan *et al.*, 2003).

Étant donné que cette intervention sur le mode de vie est généralement sûre et rentable, son importance doit être soulignée non seulement lors du diagnostic du diabète,

mais aussi tout au long de la maladie (Nathan *et al.*, 2009). Malheureusement, le succès à long terme de l'intervention sur le mode de vie pour maintenir un bon contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2 est limitée, en raison de l'incapacité à perdre du poids, de la reprise de poids au fil du temps, de la nature progressive de la maladie ou d'une combinaison de ces facteurs, et la plupart des patients auront donc besoin d'une pharmacothérapie pour maintenir un contrôle glycémique adéquat (Nathan *et al.*, 2009).

1.6.2 Traitements pharmacologiques

a. Médicaments hypoglycémisants

Par rapport aux seules interventions sur le mode de vie, chaque agent pharmacologique utilisé en monothérapie a multiplié par 2 ou 3 le nombre de patients ayant atteint des niveaux cibles d'HbA1c inférieurs à 7 % (Tan *et al.*, 2018).

- **Les Biguanides** : La metformine est le médicament antidiabétique le plus prescrit, surtout utilisé chez les personnes obèses et en surpoids (Tan *et al.*, 2018). Il fonctionne en augmentant la sensibilité à l'insuline, en stimulant l'absorption du glucose par phosphorylation des facteurs de renforcement du GLUT et en supprimant la gluconéogenèse hépatique (He *et al.*, 2009).
- **Sulfonylureas** : Sont des sécrétagogues qui fonctionnent en déclenchant la sécrétion d'insuline endogène des cellules pancréatiques β (Tan *et al.*, 2018).
- **Les thiazolidinediones (TZD)** : sont des activateurs du récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyosomes qui agissent en améliorant la sensibilité à l'insuline des adipocytes, des muscles cardiaques et du foie (Eldor *et al.*, 2013).
- **Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) (gliptines)** : L'inhibition de cette enzyme est responsable du retardement de l'inactivation des hormones incrétines telles que le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et le polypeptide inhibiteur gastrique (GIP), qui participent à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose (Singh, 2014).

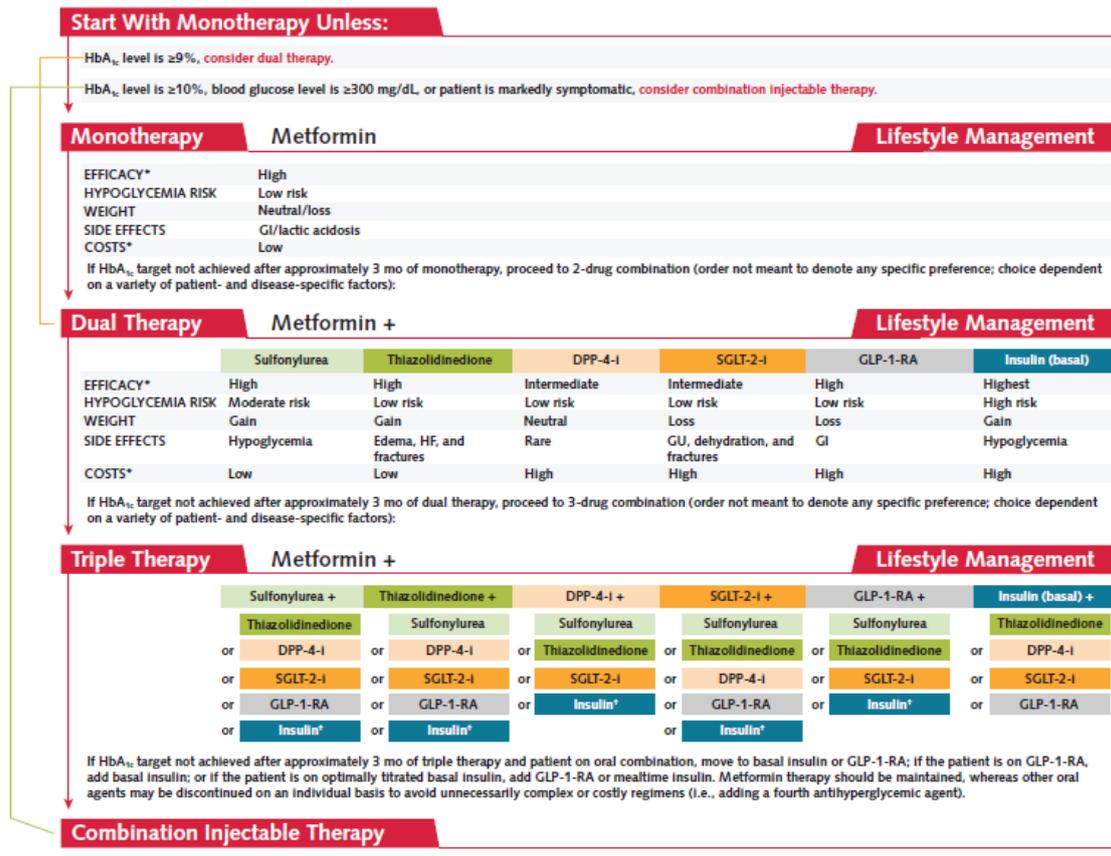


Figure 1.10 Thérapie antihyperglycémique pour le diabète de type 2 : recommandations générales (Inzucchi *et al.*, 2015).

b. L'insulinothérapie

Lorsque les hypoglycémiantes oraux ne parviennent pas à régulariser les taux de glucose et d'HbA1c dans le DT2, l'insuline peut être utilisée en monothérapie ou en association avec des hypoglycémiantes oraux (Tan *et al.*, 2018).

Le diabète est une maladie évolutive, et de nombreux patients atteints de diabète de type 2 finissent par avoir besoin et par bénéficier d'une insulinothérapie (Chamberlain *et al.*, 2017).

Donner aux patients des algorithmes d'autotitrage basés sur l'autosurveillance peut améliorer le contrôle du glucose chez les personnes atteintes de DT2 qui commencent une insulinothérapie (Blonde *et al.*, 2009).

Chapitre 2

Athérosclérose

2.1	Définition de l'athérosclérose	32
2.2	Critères de diagnostic de l'athérosclérose	32
2.3	Données épidémiologiques	34
2.4	Physiopathologie de l'athérosclérose	37
2.5	Facteurs de risques	52
2.6	Traitements de l'athérosclérose	57

Chapitre 2.

Athérosclérose

2.1 Définition de l'athérosclérose

En 1958, l'OMS a défini l'athérosclérose comme suit : « l'athérosclérose est une combinaison variable de modifications de l'intima des artères (à la différence des artérioles) consistant en une accumulation focale de lipides, d'hydrates de carbone complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts de calcium et associée à des modifications médicales » (OMS, 1958).

L'athérosclérose est une maladie artérielle chronique et une cause majeure de mortalité vasculaire, les stries graisseuses des parois artérielles se transforment progressivement en athérome et en plaques caractéristiques (Herrington *et al.*, 2016). La rupture aiguë de ces plaques athéromateuses provoque une thrombose locale, entraînant une occlusion partielle ou totale de l'artère affectée (Bentzon *et al.*, 2014). Ses principales manifestations cliniques sont les cardiopathies ischémiques (IHD), les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les maladies artérielles périphériques (PAD) (Herrington *et al.*, 2016).

2.2 Critères de diagnostic de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie diffuse, à progression lente, qui peut affecter plusieurs artères dans le corps (Fernandez-Ferera *et al.*, 2015).

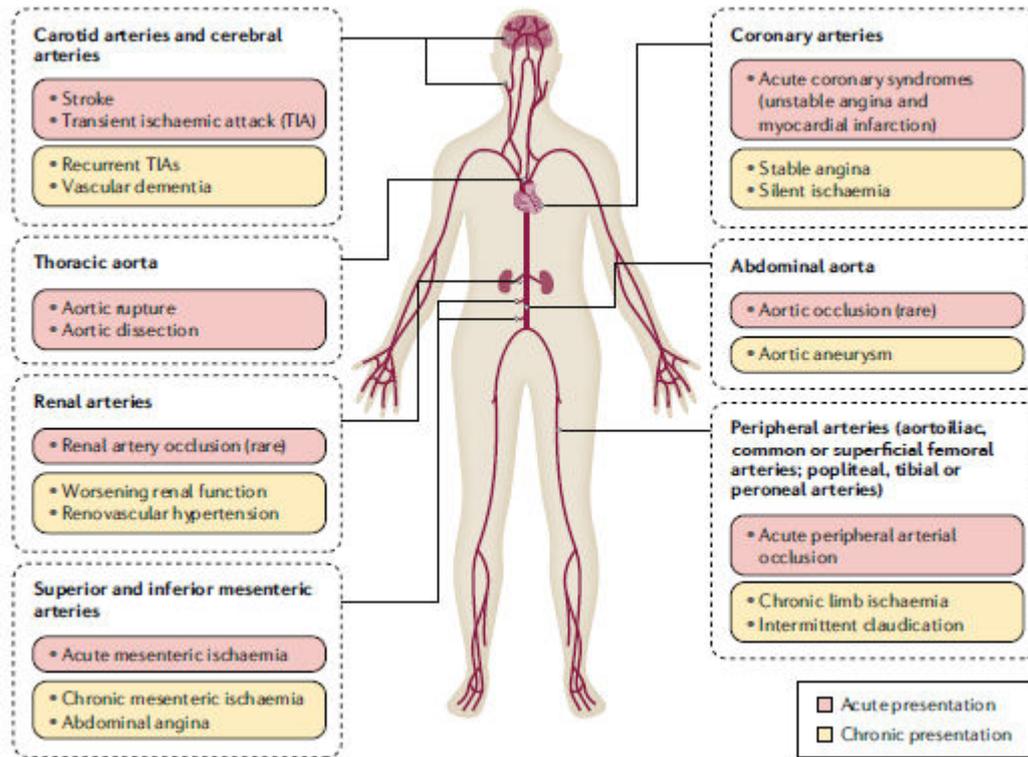


Figure 2.1 Les manifestations cliniques de l'athérosclérose (Libby *et al.*, 2019)

Dans la perspective de la prévention des maladies cardiovasculaires, il est essentiel de déterminer la présence ou l'absence et le degré d'athérosclérose avant l'apparition des symptômes cliniques et de gérer ou de traiter les facteurs de risque afin de prévenir la progression ou de faire régresser la maladie (Teramoto *et al.*, 2013).

Il existe plusieurs tests pour le diagnostic de l'athérosclérose :

2.2.1 Ultrasonographie

Ce test permet d'observer le degré de la sténose ainsi que la localisation de la lésion athérosclérotique au niveau des artères périphériques.

2.2.2 Tomodensitométrie

La tomodensitométrie multi-détecteurs, offre une vitesse d'imagerie et une résolution spatiale supérieures et permet de visualiser les artères coronaires suite à l'injection de produit de contraste dans les veines périphériques (Teramoto *et al.*, 2013).

2.2.3 Angiographie par résonance magnétique

Ce test permet de construire des images des vaisseaux cérébraux à l'intérieur du cerveau en évitant les radiations et l'injection de produit de contraste (Bednarz *et al.*, 2000). La méthode permet aussi de visualiser les lésions coronariennes sténosées.

2.2.4 Angiographie

Est une technique d'imagerie diagnostique invasive, indiquée chaque fois que l'information concernant la présence et/ou la gravité d'une maladie coronarienne est nécessaire pour améliorer les symptômes ou le pronostic du patient (Kočka, 2015).

2.2.5 Imagerie ultrasonore intravasculaire

Peut refléter véritablement la taille des lésions sténosées (Dolic *et al.*, 2013). Elle permet une visualisation transversale, in vivo et la démonstration de la motilité des petites structures intra-luminales, qui ne peuvent être révélées de manière optimale par les méthodes de diagnostic traditionnelles (Nissen & Yock, 2001).

2.2.6 Angioscopie

L'angioscopie est une technique utilisée pour observer la couleur de la surface de la plaque et en estimer les propriétés (Teramoto *et al.*, 2013).

2.3 Données épidémiologiques

2.3.1 Dans le monde

Les maladies cardiovasculaires, qui comprennent les maladies coronariennes, l'hypertension et les accidents vasculaires cérébraux, constituent collectivement la première cause de décès dans le monde (OMS, 2017) (Benjamin *et al.*, 2017). À l'échelle mondiale, plus de 75 % des décès dus aux maladies cardiovasculaires surviennent dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (OMS, 2017).

Aux États-Unis, les maladies cardiaques sont la première cause de décès, et les accidents vasculaires cérébraux la cinquième (Benjamin *et al.*, 2017). Aux États-Unis et dans l'union européenne (UE), les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques sont responsables de 33 à 40 % de toutes les causes de mortalité à tout âge et d'un coût économique total de 297,7 milliards de dollars et 196 milliards d'euros respectivement en 2008 (Kim *et al.*, 2019).

En 2015, jusqu'à 31 % des décès dans le monde étaient dus aux maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (OMS 2017), en Corée, la prévalence totale brute des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques pour 1000 individus était de 98,25 en 2014 et de 101,11 en 2015 (Kim *et al.*, 2019).

Pour la région du Maghreb, le nombre total de décès dus à des MCV est passé de 137 320, 68 en 1990 à 245 893, 80 en 2017 (Zaidi *et al.*, 2019).

2.3.2 En Algérie

Les maladies cardiovasculaires en Algérie sont en augmentation continue, induite par une mondialisation non contrôlée et une urbanisation anarchique (Tahina, 2007) (Yusuf *et al.*, 2004).

Le tableau 2.1 montre les résultats d'une étude menée en 2019 sur le fardeau des maladies cardiovasculaires dans la région du Maghreb, l'Algérie occupait la deuxième place en nombre de décès en 2017.

Tableau 2.1 indique le nombre total de décès dus à des maladies cardiovasculaires entre 1990 et 2017 et son évolution en pourcentage dans la région du maghreb (Zaidi *et al.*, 2019).

Tableau 2.1 Nombre total de décès dus à des maladies cardiovasculaires en 1990 et 2017 et évolution en pourcentage, étude sur la charge mondiale de morbidité, région du Maghreb, 1990–2017 (Zaidi *et al.*, 2019).

Number of death					
Country	1990		2017		% Change 1990–2017
	Number	95% UI	Number	95% UI	%
Algeria	42.528,35	(39.689, 08–45.198, 47)	79.389, 07	(75.561, 29–83.173, 01)	87%
Morocco	68.113, 48	(64.166, 20–72.338, 10)	115.124, 03	(99.547, 30–131.422, 77)	69%
Libya	6.452, 15	(5.824, 95–7.154, 31)	13.334, 42	(11.911, 52–14.949, 83)	10.7%
Tunisia	16.890, 98	(16.102, 85–17.732, 88)	34.122, 27	(28.811, 57–39.999, 52)	10.2%
Mauritania	3.362, 73	(3.042, 68–3.693, 29)	3.924, 01	(3.393, 69–4.495, 55)	17%
Maghreb	137.347, 69	(99.873, 32–190.125, 69)	245.893, 80	(187.326, 99–480.258, 47)	38.78%

95% UIs are in parentheses

Selon une étude qui a été faite relative à l'analyse des causes de décès en population générale dans un échantillon de 12 wilayas Algériennes (TAHINA, 2002). Les maladies cardiovasculaires et cérébrales sont parmi les maladies qui occupent une place prépondérante dans la charge de morbidité en Algérie.

Tableau 2.2 Répartition des décès par maladies non transmissibles selon la cause (TAHINA, 2002)

Maladies	Effectif	Fréquence
Affections cardiovasculaires	3485	44,5%
Tumeurs Malignes	1256	16,0%
Affections voies respiratoires	596	7,6%
Diabète sucré	582	7,4%
Affections digestives	403	5,1%
Anomalies congénitales	348	4,4%
Affections neuropsychiatriques	197	2,5%
Troubles nutritionnels et	148	1,8%
Signes et symptômes d'affections ma	413	5,2%
Autres affections	55	0,7%
Total	7829	

Les données présentées dans le tableau ci-dessus montrent que les maladies cardiovasculaires occupent la 1^{ère} place des causes de décès, avec une fréquence de 44,5%.

2.4 Physiopathologie de l'athérosclérose

2.4.1 Les lipoprotéines

Les lipides, tels que le cholestérol et les triglycérides, étant insolubles dans l'eau doivent être transportés en association avec les protéines dans la circulation par les lipoprotéines, jouent un rôle clé dans l'absorption et le transport des lipides alimentaires par l'intestin grêle, dans le transport des lipides du foie vers les tissus périphériques, et dans le transport des lipides des tissus périphériques vers le foie et l'intestin (transport inverse du cholestérol) (Feingold & Grunfeld, 2018).

Les lipoprotéines plasmatiques représentent des assemblages macromoléculaires de protéines et de lipides présents dans le sang, leurs composants lipidiques sont de deux types physico-chimiques : les amphipathiques tels que les phospholipides (PL), et les cholestérols non estérifiés (UC) et les lipides hydrophobes tels que les esters de cholestéryle (CE) et les triglycérides (TG) (Pan & Segrest, 2016).

L'organisation générale de cette structure consiste en une particule sphéroïdale contenant une monocouche externe de lipides amphipathiques (et des protéines) entourant un noyau de lipides hydrophobes (Pan & Segrest, 2016).

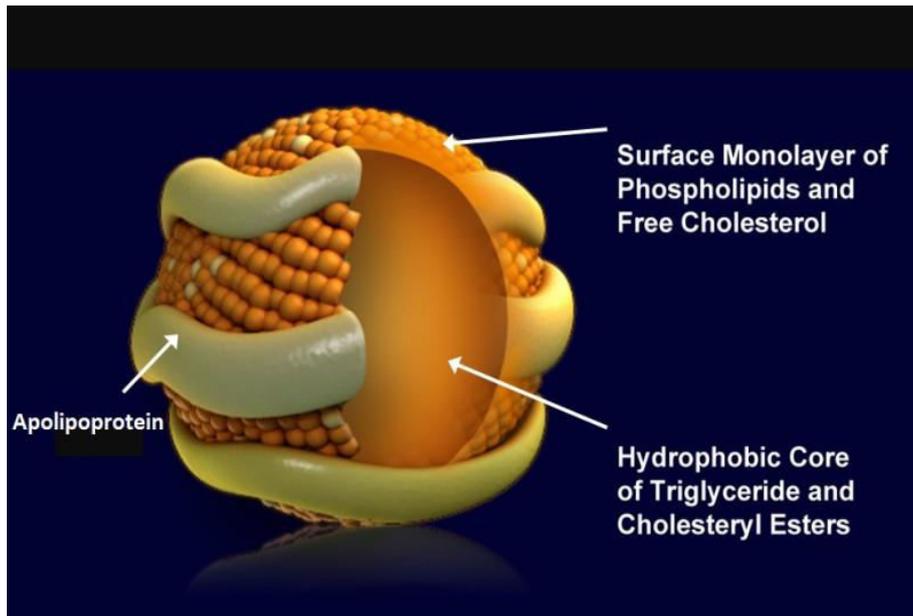


Figure 2.2 Structure des lipoprotéines (Feingold & Grunfeld, 2018).

Il existe 7 classes de lipoprotéines, classées selon leurs densités et leurs compositions, les plus importants sont : HDL (High-density lipoprotein ou bon cholestérol), LDL (Low-density lipoprotein ou mauvais cholestérol), VLDL (Very-low density lipoprotein), Chylomicrons :

Tableau 2.3 Les classes des lipoprotéines (Feingold & Grunfeld, 2018)

Lipoprotein	Density (g/ml)	Size (nm)	Major Lipids	Major Apoproteins
Chylomicrons	<0.930	75-1200	Triglycérides	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Chylomicron Remnants	0.930- 1.006	30-80	Triglycerides Cholesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0.930- 1.006	30-80	Triglycérides	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1.006- 1.019	25-35	Triglycerides Cholesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1.019- 1.063	18- 25	Cholestérol	Apo B-100
HDL	1.063- 1.210	5- 12	Cholesterol Phospholipids	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1.055- 1.085	~30	Cholestérol	Apo B-100, Apo (a)

a. HDL

Le HDL est composé de cholestérol, de triglycérides et de diverses apolipoprotéines (Bailey & Mohiuddin, 2020). La fonction première des HDL est le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, jouant un rôle dans la biodistribution des lipides (Zhou *et al.*, 2015). Le HDL est connu pour ses propriétés anti-athérogènes et anti-inflammatoires, grâce à l'absorption et au retour vers le foie du cholestérol stocké dans les cellules spumeuses des plaques d'athérome (Bailey & Mohiuddin, 2020). Ainsi, il réduit la taille de la plaque et l'inflammation qui lui est associée (Connelly *et al.*, 2016).

b. LDL

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) ont largement remplacé le cholestérol total comme principale mesure des lipides pour l'évaluation du risque dû aux lipoprotéines athérogènes, c'est une mesure du contenu total en cholestérol des particules LDL, reflétant à la fois le nombre de particules LDL et leur contenu individuel en cholestérol (Wadhwa *et al.*, 2016). Ces particules sont dérivées des particules VLDL et IDL et elles sont encore plus enrichies en cholestérol, une abondance de petites particules denses de LDL est observée en association avec l'hypertriglycémie, de faibles niveaux de HDL, l'obésité, le diabète de type 2 (c'est-à-dire les patients atteints du syndrome métabolique) et les états infectieux et inflammatoires (Feingold & Grunfeld, 2018).

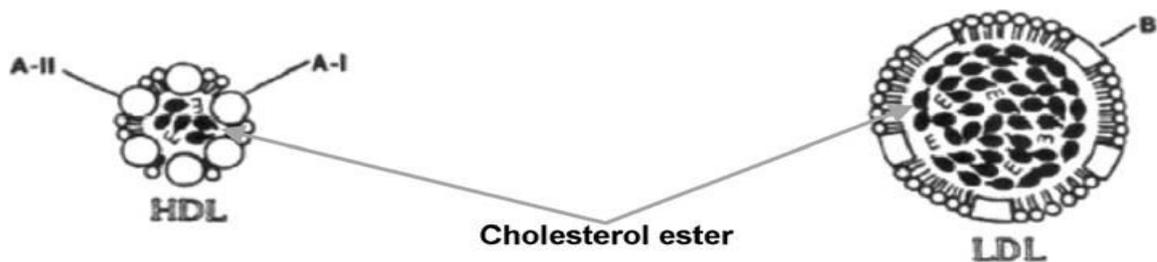


Figure 2.3 La composition et l'organisation de la molécule de l'HDL et de l'LDL (Pan & Segrest, 2016).

c. VLDL

La VLDL (Very Low Density Lipoprotein), est synthétisée dans le foie et sert de véhicule responsable de la redistribution des triglycérides du foie vers les tissus périphériques (Xie *et al.*, 2017). Elles contiennent des apolipoprotéines B-100, C-I, C-II, C-III et E (Feingold & Grunfeld, 2018), et chaque particule VLDL ne possède qu'une copie de l'apo-B100, ce qui signifie que la concentration d'apo-B100 représente le nombre de particules, et cette molécule constitue l'échafaudage de base, sur lequel d'autres composants de la composition sont fixés pendant le processus d'assemblage de la lipoprotéine (Niu & Evans, 2011).

Les niveaux de VLDL sont associés à un risque de mortalité plus élevé chez les patients présentant des taux élevés de TG, ce qui suggère une valeur potentielle possible pour le VLDL dans la prédiction du risque au-delà des TG sériques (Xie *et al.*, 2017).

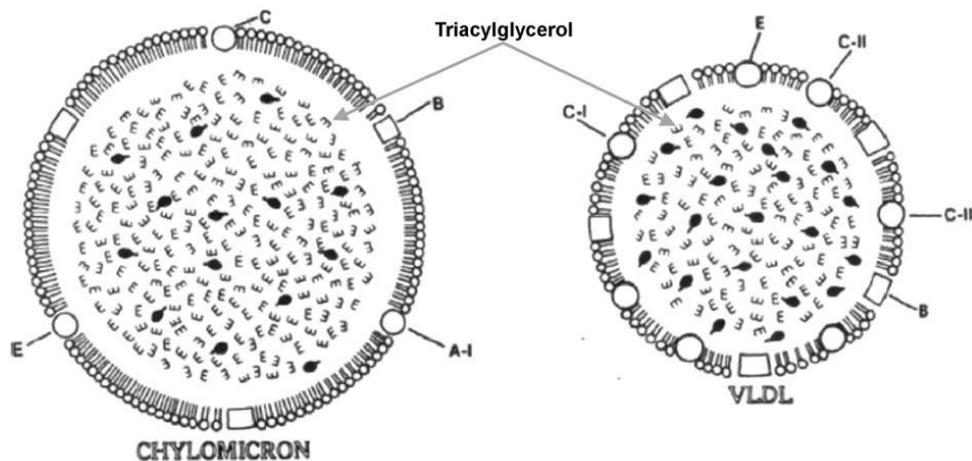


Figure 2.4 La composition et l'organisation des molécules de VLDL et des Chylomicrons (Pan & Segrest, 2016).

d. Chylomicrons

Ce sont de grosses particules riches en triglycérides fabriquées par l'intestin, qui participent au transport des triglycérides et du cholestérol alimentaire vers les tissus

périphériques et le foie. Ces particules contiennent les apolipoprotéines A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, C-II, C-III et E (Feingold & Grunfeld, 2018).

Les chylomicrons transportent la plupart des acides gras alimentaires (principalement les acides gras à longue chaîne) et leurs résidus, résultant de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines riches en triglycérides par l'enzyme lipolytique « lipoprotéine lipase » (LP), et sont également présents dans la circulation pendant l'état post-absorptif et sont principalement éliminés par les récepteurs hépatiques (Iqbal & Hussain, 2009).

2.4.2 Les apolipoprotéines

Les apolipoprotéines sont les constituants protéiques des particules de lipoprotéines qui jouent un rôle clé dans le transport du cholestérol, des triglycérides, des phospholipides et des vitamines liposolubles entre l'intestin, le foie et les tissus périphériques (Rader & Hobbs, 2017).

On distingue :

Apo B100 : est une glycoprotéine sécrétoire de 4536 acides aminés, et une seule molécule est présente dans chaque particule VLDL lorsqu'elle est sécrétée par le foie (Ruhaak *et al.*, 2019). Elle est responsable de l'absorption des VLDL, IDL (Intermediate Density Lipoprotein) et LDL par le récepteur LDL hépatique (LDLR) (Diffenderfer & Schaefer, 2014). Chaque particule de VLDL, IDL et LDL contient- en théorie - une copie de l'apoB100 (Ruhaak *et al.*, 2019).

Apo C1 : L'Apo C1 est un polypeptide produit dans le foie et est un constituant des VLDL et HDL, Il a été rapporté que l'Apo C1 inhibe l'activité de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP) (Ruhaak *et al.*, 2019). On distingue aussi Apo CII, Apo CIII et Apo CIV.

Apo A1 : L'ApoA-I est le principal apo des HDL, elle compte pour 70 % de toutes les protéines associées aux HDL et assure la médiation de nombreuses fonctions anti-athérogènes des HDL (Ruhaak *et al.*, 2019). Les patients présentant de faibles concentrations d'apoA-I (<1,2 g/L)

sont plus susceptibles de souffrir de MCV que ceux présentant des concentrations élevées d'apoA-I (≥ 1.6 g/L) (Tuteja S & Rader, 2014).

Apo (a) : L'Apo(a) est la protéine polymorphe caractéristique portée par les particules de Lp(a), et les preuves du rôle de la Lp(a) comme facteur de risque de maladie cardiovasculaire ont récemment été examinées (Nordestgaard & Langsted, 2016).

Apo E : L'ApoE est principalement un composant des chylomicrons remnants, mais il est également présent sur les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL) (Figueroa *et al.*, 2019). Une des principales fonctions de l'apo E est de faciliter l'absorption du cholestérol et des lipides dans les cellules en se liant au récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL), un processus appelé endocytose à médiation par récepteur (Goldstein & Brown, 2009).

2.4.3 Les indices d'athérogénéité

a. CT/HDL et LDL/HDL

Le rapport cholestérol total/ HDL, connu sous le nom d'indice athérogène ou de Castelli, et le rapport cholestérol LDL/HDL sont deux composantes et indicateurs importants du risque vasculaire, dont la valeur prédictive est supérieure aux paramètres isolés (Millan *et al.*, 2009). Les personnes ayant un rapport cholestérol total/HDL élevé ou cholestérol LDL/HDL ont un risque cardiovasculaire plus important en raison du déséquilibre entre le cholestérol transporté par les lipoprotéines athérogènes et protectrices (Millan *et al.*, 2009).

b. Apo B/Apo AI

Bien que les concentrations d'apoB et d'apoA-I soient associées aux maladies cardiovasculaires plus fortement que les fractions correspondantes de cholestérol des lipoprotéines, la valeur discriminante de ces apoprotéines en termes absolus semble être inférieure à celle de leur rapport (le rapport apoB/apoA-I) (Srinivasan & Berenson, 1995).

Le rapport Apo B/APO AI est très utile pour détecter le risque athérogène, et il existe actuellement suffisamment de preuves pour démontrer qu'il est meilleur pour estimer le risque vasculaire que le rapport cholestérol total/HDL (Walldius *et al.*, 2004 ; Sniderman *et al.*, 2006 ; Walldius & Junger, 2006 ; Holme *et al.*, 2008).

c. Le rapport TG/HDL

Le rapport entre les triglycérides sériques et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (TG/HDL-C), connu sous le nom d'indice athérogène du plasma, est l'un des principaux facteurs de risque de MCV et de syndrome métabolique (Dobiášová & Frohlich, 2001), Un rapport TG/HDL plus élevé a été associé à la présence d'un dysfonctionnement endothélial (Keles *et al.*, 2016).

2.4.4 Structure normale de l'artère

Les artères représentent une partie prépondérante dans le système circulatoire par sa fonction importante qui est le transport des fluides (sang et lymphe), vers et depuis chaque organe du corps. Leur structure est donc doit être protégée pour une bonne circulation sanguine et lymphatique pour assurer le bon transport des nutriments, d'oxygène et d'hormones vers les organes.

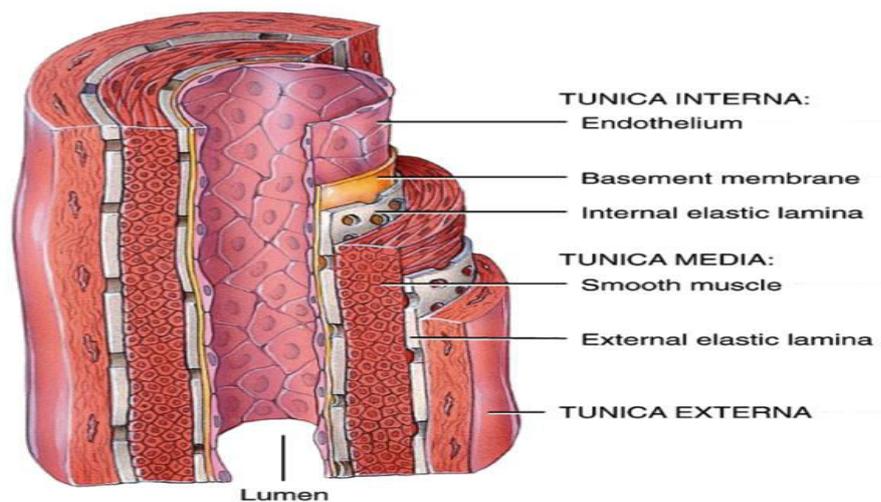


Figure 2.5 Structure de la paroi d'une artère normale (Gorden, 2013)

Les artères de tout le corps sont composées de trois couches différentes ; la première couche la plus interne de l'artère est appelée intima, qui est constituée d'une couche de muscle lisse contenant une couche de cellules endothéliales, le reste étant constitué de muscle lisse et d'élastine (Mercadante & Raja, 2020).

Les cellules endothéliales sécrètent de nombreuses substances bioactives pour moduler le tonus vasculaire telle que : le monoxyde d'azote (NO), la prostaglandine I2 (PGI2), le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF), l'endothéline 1 (ET-1), la thromboxane A2 (TXA2), l'angiotensine II (Ang II) et l'adénosine tétraphosphate d'uridine (UP4A), représentent des barrières naturelles du vaisseau sanguin pour maintenir la douceur de l'intima afin d'empêcher l'adhésion des plaquettes et des leucocytes et l'invasion de molécules dangereuses dans la paroi du vaisseau artériel (Di *et al.*, 2017). Il maintient un équilibre physiologique lié aux processus de thrombose en libérant des substances antithrombotiques et thrombotiques et la prolifération des muscles lisses vasculaires en constituant la membrane basale du collagène ainsi que la couche protectrice des SMC (Cellules musculaires lisses) (Schwartz *et al.*, 2010).

La deuxième couche moyenne est la média, elle est formée principalement de cellules musculaires lisses qui sont incorporées dans un plexus extracellulaire d'élastine et de collagène (principalement de types I et III) et d'une substance aqueuse broyée qui contient également des protéoglycanes (Fortier *et al.*, 2014).

La troisième couche externe est l'adventice. Depuis de nombreuses années, la tunique adventice est définie comme la couche externe des vaisseaux sanguins, constituée principalement de fibroblastes et de nerfs périvasculaires intégrés dans une matrice de tissu conjonctif riche en collagène (Majesky *et al.*, 2011).

Des études montrent que l'adventice fonctionne comme un compartiment dynamique pour le trafic cellulaire à l'intérieur et à l'extérieur de la paroi artérielle, qu'elle participe à la

croissance et à la réparation de la paroi des vaisseaux, et qu'elle assure la communication entre les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses et leur environnement tissulaire local (Gutterman, 1999 ; Sartore *et al.*, 2001 ; Haurani & Pagano, 2007).

2.4.5 Mécanisme de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie qui touche plusieurs artères au niveau du corps. Les sites soumis à un cisaillement endothélial faible ou oscillatoire, situé près des points de ramification et le long des courbures internes, sont les plus sensibles (Wentzel *et al.*, 2012), l'aorte abdominale, les artères coronaires, les artères iliofémorales et les bifurcations carotidiennes sont généralement les plus touchées (Fog Bentzon *et al.*, 2014).

Elle se développe au cours de plusieurs années et s'aggrave en fonction de l'exposition aux facteurs de risques parmi eux le DT2, l'alimentation, le tabagisme, le mode de vie ...etc. Elle passe par plusieurs étapes permettant sa progression.

L'athérosclérose se développe principalement par le processus continu de lésions de la paroi artérielle dues à la rétention de lipides en étant piégée dans l'intima par une matrice telle que les protéoglycanes, ce qui entraîne une modification qui, à son tour, aggrave l'inflammation chronique dans les sites vulnérables des artères et joue un rôle important à toutes les phases de la progression athérogène (Pahwa & Jialal, 2020).

a. Formation de la plaque athéromateuse

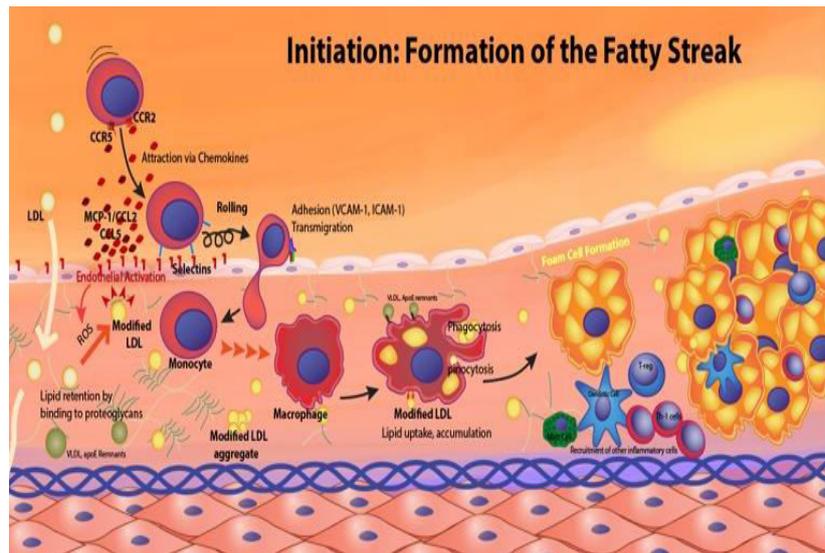


Figure 2.6 Initiation de la lésion athérosclérotique (Linton *et al.*, 2019)

La première lésion histopathologique de l'athérosclérose est le développement de stries graisseuses (strie lipidique) dans la paroi vasculaire précisément au niveau des zones à fort indice de cisaillement caractérisé par la rétention des lipoprotéines modifiées.

La rétention des lipoprotéines par la paroi est causée par un dysfonctionnement endothélial. Le DE représente une réponse bien établie aux facteurs de risque cardiovasculaire et précède le développement de l'athérosclérose (Hadi *et al.*, 2005). Les causes du DE sont multiples : les forces biomécaniques au niveau des ramifications artérielles créant une déficience de la barrière (mauvais alignement endothélial) qui représente un processus pro-inflammatoire (Tabas *et al.*, 2015 ; Oikonomou *et al.*, 2018), la réduction de la disponibilité du NO et la diminution subséquente de tous les effets bénéfiques de ce facteur, qui est non seulement un puissant vasodilatateur, mais qui inhibe également l'adhésion des leucocytes et des plaquettes ou module la prolifération des muscles lisses, exerçant ainsi des actions antiathérogènes (Heitzer *et al.*, 2001) , l'augmentation du taux de cholestérol plasmatique qui joue un rôle très important dans le DE en provoquant ça perméabilité et permettent la migration des lipides, en particulier des particules de LDLs, dans la paroi artérielle (Bergheanu *et al.*, 2017).

Le déséquilibre qui en résulte entraîne une altération de la vasodilatation endothélio-dépendante, qui est la caractéristique fonctionnelle du dysfonctionnement endothélial (Hadi *et al.*, 2005). La modification morphologique des cellules endothéliales et l'augmentation de la perméabilité aux particules LDLs permettent ainsi la pénétration (transcytose) et l'accumulation d'ApoB, de chylomicrons et du reste des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) dans l'espace sous-endothélial où elles subissent des modifications oxydatives par des cytokines (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) (Witztum & Steinberg, 1991).

Les facteurs antithrombotiques sont compromis ainsi que les produits vasoconstricteurs et prothrombotiques élevés par l'intermédiaire de molécules d'adhésion de surface cellulaire telles que la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) et la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM-1), ce qui augmente le risque d'actions inflammatoires dues à l'LDL oxydé (Goonasekera, 2009) (Landmesser & Drexler, 2003). Après leurs entrées, les LDLs sont retenues par la liaison de l'ApoB 100 aux protéoglycanes de la matrice extracellulaire.

Le LDL oxydé incite les cellules endothéliales à produire des médiateurs inflammatoires et à exprimer des molécules d'adhésion, ce qui, à son tour, entraînera le processus inflammatoire et l'infiltration des cellules immunitaires sur les sites de la lésion (monocytes et lymphocyte T) (Weber & Noels, 2011).

Les médiateurs inflammatoires et les molécules d'adhésions interagissent avec les récepteurs des monocytes et stimulent leur différenciation en macrophages et en cellules dendritiques (Libbey *et al.*, 2011 ; Subramanian & Tabas, 2014).

La différenciation des monocytes en macrophages exprime les récepteurs scavenger (CD36, SR-AI/II, et SR-BI) et LOX 1 (lectin-like Ox-LDL receptor 1) à la surface pour reconnaître LDL oxydé (Santos *et al.*, 2005) (Esper *et al.*, 2006). Dès que les macrophages englobent des particules massives de LDL oxydé, des cellules spumeuses sont générées et un certain nombre d'événements pro-inflammatoires ont lieu (Hadi *et al.*, 2005).

Les LDLs oxydés libèrent avec ces cellules des facteurs de croissance favorisant la migration des SMC (via facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance des fibroblastes de base (FGF)) du média vers la région du site et une prolifération anormale (via le facteur de croissance de type insuline 1 et le facteur de croissance épidermique) qui implique la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire (Rajendran *et al.*, 2013).

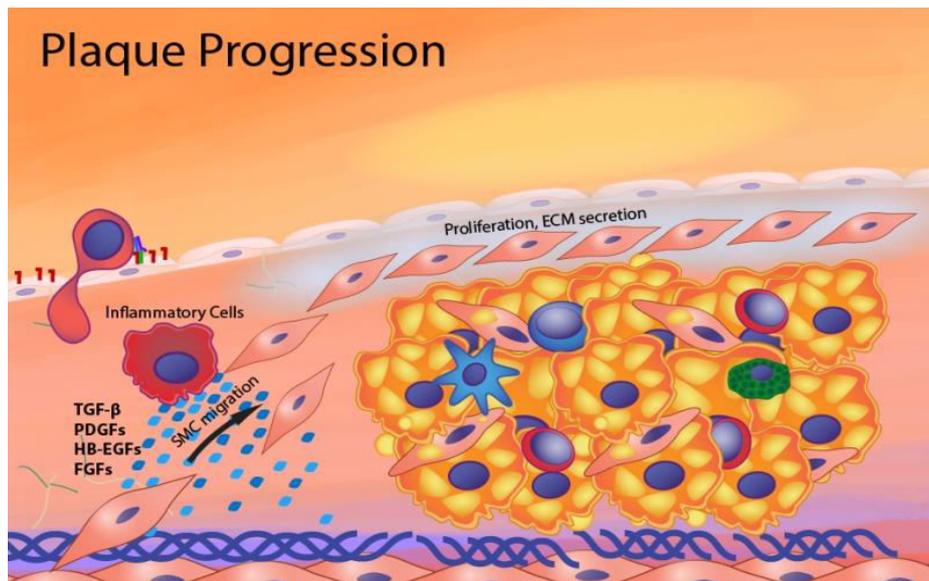


Figure 2.7 Progression de la plaque (Linton *et al.*, 2019).

A ce moment-là un noyau nécrotique autour de la plaque se forme à partir du collagène et d'élastine produits par les SMCs, provoque l'augmentation de la taille de la lésion à un moment donné. La plaque athérosclérotique est un grand noyau nécrosé de cellules spumeuses, de SMCs, de collagène, de calcium et d'une fine coiffe fibreuse qui empêche la plaque d'atteindre le flux sanguin (Owen *et al.*, 2011).

La rupture de cette coiffe entraîne des événements graves comme un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (Bulelzi & Dubbeldam, 2011).

b. Evolution de la plaque

La coiffe fibreuse à quelques endroits s'amincit et s'affaiblit lorsque l'activité des enzymes protéolytiques se poursuit sans contrôle et dissout le tissu fibreux, cette fine coiffe est

susceptible de se rompre, ce qui expose la paroi artérielle intérieure thrombogène et produit un thrombus qui s'étend dans la lumière artérielle (Insull, 2009).

c. Rupture de la plaque

Le mécanisme d'instabilisation des plaques athérosclérotiques le plus courant est la rupture, qui permet un contact étroit entre le sang circulant et le noyau lipidique hautement thrombogène en raison de la présence du facteur tissulaire, un puissant procoagulant exprimé dans les macrophages et les cellules musculaires lisses à l'intérieur des plaques (Da Luz *et al.*, 2018).

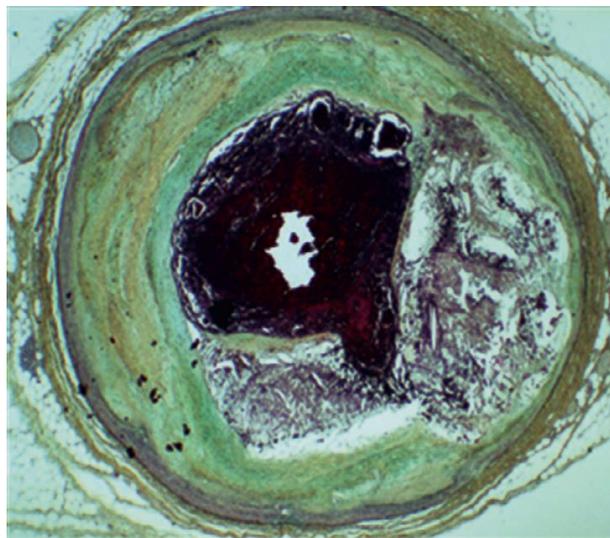


Figure 2.8 Plaque rompue (Da Luz *et al.*, 2018)

La rupture de la plaque athérosclérotique vulnérable est considérée comme le principal mécanisme qui compte pour l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (Roth *et al.*, 2017). Les plaques d'athérosclérose qui se sont rompues ont souvent de gros noyaux lipidiques, plus de 30% de la plaque totale élargit par la présence d'une hémorragie (Libby *et al.*, 2019). La distribution excentrique du noyau lipidique entraîne un réarrangement de la contrainte circonférentielle aux régions de l'épaule de la plaque et donc une augmentation de la vulnérabilité de ces sites à la rupture (Badimon & Vilahur, 2014), et d'une fine couche fibreuse (<60 μm) (Libby *et al.*, 2019). Elles sont caractérisées aussi par une faible densité de SMC vasculaires.

Les concentrations athérogènes des LDLs réduisent considérablement le potentiel migratoire des SMC vasculaires humains, en réduisant leur nombre et en contribuant à accroître la vulnérabilité de ces plaques à un stade avancé (Padro *et al.*, 2008) (Garcia-Arguinzonis *et al.*, 2010).

Les défauts de la matrice extracellulaire qui recouvre ce noyau lipidique de la plaque athérosclérotique peuvent conduire à la formation d'une coiffe fibreuse superposée, et une fissure peut se former dans cette structure (Libby *et al.*, 2019).

La rupture reflète le déséquilibre entre les facteurs qui constituent la plaque et les forces mécaniques du cap fibreux, ainsi, la cascade de coagulation est déclenchée et le thrombus qui en résulte peut obstruer l'artère, perturber l'approvisionnement en sang, provoquer une ischémie et des syndromes cliniques aigus (par exemple, angor instable ou infarctus aigu du myocarde) (Da Luz *et al.*, 2018).

La néovascularisation intraplaque due au vasa vasorum adventiciel est également reconnue comme un facteur prédictif indépendant pour les saignements et un facteur prédictif de rupture de plaque (Ten Kate *et al.*, 2010).

Une thrombose peut se produire dans la plaque athéromateuse en raison d'un autre mécanisme qui est l'érosion, considéré comme substrat de thrombose chez les patients décédés d'un infarctus du myocarde, cela a été prouvé par plusieurs auteurs qui ont conclu que l'érosion est un important substrat de thrombose dans les infarctus (Da Luz *et al.*, 2018).

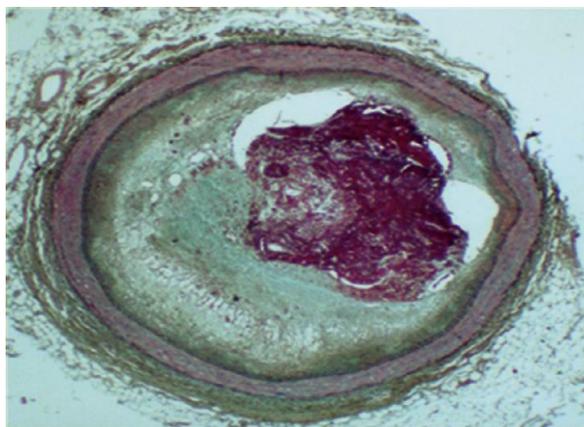


Figure 2.9 Plaque avec érosion (Da Luz *et al.*, 2018)

Selon une étude réalisée par (Campbell, *et al.*, 2014), Les érosions de plaque contiennent beaucoup plus de tissu cellulaire que les plaques rompues, mais ne sont pas différentes des plaques de fibroathéromes à cap épaisse, Les érosions et les fibroathéromes à cap épaisse présentaient également une teneur en calcium nettement inférieure à celle des plaques rompues ($p < 0,008$).

d. Thrombose

La thrombose est la formation d'un caillot de sang dans le système vasculaire, et peut se produire aussi bien dans le système artériel que dans le système veineux, elle contribue à diverses affections, dont l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire (EP) et l'ischémie des membres (Oklu, 2017).

La thrombose artérielle (et la formation de microthrombus) débute généralement par l'accumulation de plaques lipidiques dans la paroi artérielle, provoquant une inflammation chronique des cellules et une activation plaquettaire, comme on peut le voir dans le cas des maladies coronariennes (Insull, 2009).

L'histopathologie des vaisseaux artériels qui contiennent une thrombose montre une zone de fibrine avec de nombreuses plaquettes et leucocytes. Les couches plus anciennes ont tendance à avoir moins de leucocytes par rapport à une nouvelle zone, avec des globules rouges qui pourraient également être présents, et ces lignes sont appelées lignes de Zahn (Ashorobi *et al.*, 2020). Les plaquettes jouent un rôle très important dans la formation de la thrombose. L'athérosclérose permet l'activation des plaquettes, provoquant l'adhésion et l'agrégation, ce qui conduit à la formation d'un caillot (Ashorobi *et al.*, 2020).

Les anticoagulants endogènes de l'organisme, tels que les protéines C & S et l'antithrombine III, empêchent la formation de thromboses grâce à un mécanisme de régulation complexe qui maintient l'homéostasie, mais lorsqu'un déséquilibre existe dans la formation et la lyse d'un caillot, il peut générer une thrombose ; cela explique pourquoi les

patients atteints de thrombophilies telles que les déficiences en protéines C, en protéines S et en antithrombine III sont enclins à acquérir des caillots sanguins (Ashorobi *et al.*, 2020).

2.5 Facteurs de risques

L'athérosclérose est une maladie multifactorielle complexe résultant à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs de risque généralement acceptés et importants pour le développement de l'athérosclérose sont l'âge avancé, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète sucré et le tabagisme (Mota *et al.*, 2017).

2.5.1 Facteur génétique

Le facteur génétique représente un facteur très important dans le développement de l'athérosclérose. Les progrès des techniques de génétique moléculaire ont révélé que les troubles génétiques influencent de manière significative la susceptibilité aux maladies vasculaires athérosclérotiques, et cela revient aux propriétés de la paroi artérielle des artères carotides, contrôlées génétiquement qui influencent la susceptibilité à l'athérosclérose (Kovacic & Bakran, 2012).

Des études sur l'hérédité mono géniques ont prouvé que plusieurs maladies mono géniques élèvent les taux plasmatiques de LDL en altérant l'activité des récepteurs hépatiques de LDL, qui éliminent normalement les LDL du plasma (Kovacic & Bakran, 2012). Les personnes homozygotes souffrent d'athérosclérose coronaire grave et meurent généralement dans l'enfance des suites d'un infarctus du myocarde (Bourbon *et al.*, 2009).

Dans la majorité des cas, il n'est pas possible d'identifier des déterminants monogéniques, et il est probable que plusieurs gènes majeurs puissent contribuer à la manifestation de la maladie, car dans la population générale, les polymorphismes au sein des gènes dans le métabolisme des lipides, l'inflammation et la thrombogenèse sont probablement responsables du large éventail de maladies athérosclérotiques (Kovacic & Bakran, 2012).

2.5.2 Facteurs environnementaux

a. Le tabagisme

Le tabagisme reste une cause importante de maladies coronariennes et cardiovasculaires (Schroeder, 2013). Au cours des dernières décennies, il est apparu clairement que le tabagisme est un facteur de risque important (et modifiable) pour les MCV; selon les données de l'OMS, le tabagisme est responsable de 10 % de tous les cas de MCV (OMS, 2012). De plus en plus de preuves suggèrent que l'inflammation et l'athérosclérose subclinique sont des acteurs clés dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires induites par le tabagisme (McEvoy *et al.*, 2016).

L'exposition directe à la cigarette et la fumée secondaire provoquent toutes deux l'activation, le dysfonctionnement et la détérioration des cellules endothéliales vasculaires (Morris *et al.*, 2015). L'exposition au tabagisme affecte l'endothélium par une augmentation du stress oxydatif, avec des effets sur la fonction et la structure des cellules endothéliales (Messner & Bernhard, 2014).

La nicotine agit également directement sur les éléments cellulaires participant à la formation de la plaque par la stimulation des récepteurs cholinergiques nicotiniques sur l'endothélium pour induire des processus angiogéniques pathologiques (Heeschen *et al.*, 2001) (Lee & Cooke, 2012).

b. Obésité

L'obésité représente une accumulation de graisse de façon anormale dans le corps, à cause d'une alimentation mal équilibrée et non contrôlée avec absence d'une activité physique. On peut mesurer l'obésité d'une personne par ce qu'on appelle : l'indice de masse corporel qui est le rapport de poids (kg) et la taille au carrée (m²). Un IMC égale ou supérieur de 25kg/m² veut dire que la personne est en surpoids, tandis qu'un IMC égale ou supérieur de 30kg/m², veut dire que la personne est obèse.

L'obésité est l'un des facteurs de risque les plus importants dans le développement de l'athérosclérose. Le tissu adipeux viscéral est une source de nombreuses adipokines, dont la plupart sont considérées comme pro-inflammatoires, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent qu'un déséquilibre entre les adipokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (comme l'adiponectine) pourrait être responsable du développement d'une résistance à l'insuline ainsi que d'un dysfonctionnement endothélial et de l'athérosclérose chez les patients obèses (Lovren, 2015).

Obésité affecte l'endothélium, selon des études animales et humaines qui ont démontré une altération de la fonction endothéliale dans l'obésité (Viridis *et al.*, 2013).

c. Pression artérielle

L'hypertension contribue à l'athérosclérose à différents niveaux : au développement d'un dysfonctionnement endothélial, de stries graisseuses, d'une plaque athérosclérotique précoce, d'une progression de la plaque et d'un ravisement de la plaque (Zaheer *et al.*, 2016).

L'hypertension est le plus important facteur de risque modifiable d'accident vasculaire cérébral, selon les estimations actuelles, 77 % des personnes ayant subi une première attaque cérébrale ont eu une pression artérielle (PA) supérieure à 140/90 mmHg (Mozaffarian *et al.*, 2015).

Des études cliniques et expérimentales ont fait état d'une association entre des niveaux de pression artérielle élevés et différents médiateurs et marqueurs de l'inflammation, suggérant que l'hypertension est un processus inflammatoire de bas grade (Savoia & Schiffrin, 2006).

Dans les monocytes de patients hypertendus, la sécrétion de TNF- et d'IL-1 en réponse aux lipolysaccharides était plus élevée que dans les monocytes de sujets normotendus, ce qui suggère que les niveaux de pression artérielle élevés étaient associés à des monocytes périphériques pré-activés (Li, 2006).

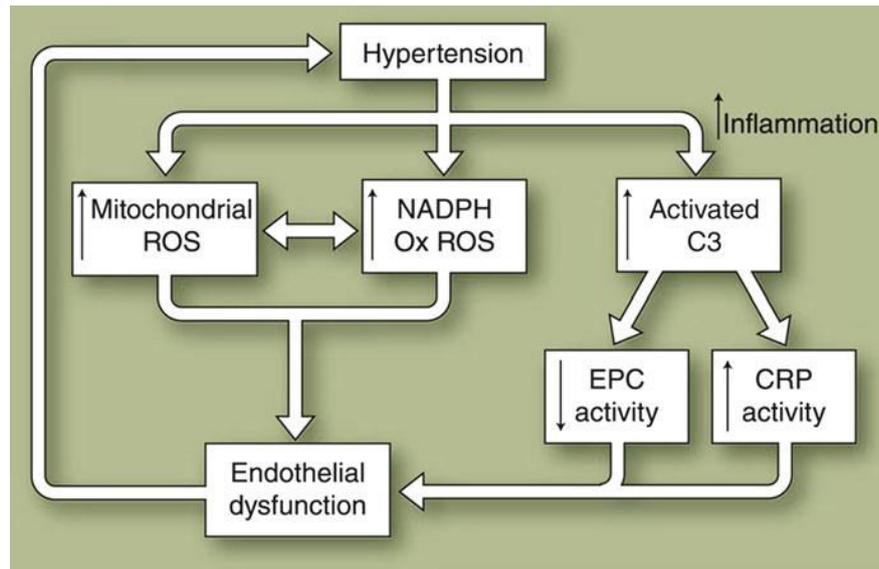


Figure 2.10 Mécanisme par lequel l'hypertension contribue au dysfonctionnement endothélial (Dharmashankar & Widlansky, 2010)

L'augmentation de la pression sanguine accélère non seulement l'athérosclérose dans les grandes artères, mais provoque également une artériosclérose avec modification hyaline artériolaire ou même une nécrose médiane en cas d'hypertension maligne (Mozaffarian *et al.*, 2016).

d. L'âge

Le processus de vieillissement est le principal facteur de risque de développement des maladies cardiovasculaires (MCV), expliquant 50 % des MCV cliniques présentes chez les personnes âgées (El Assar *et al.*, 2012). En fait, le vieillissement est associé à des changements structurels et fonctionnels complexes dans le système vasculaire, indépendamment d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète ou l'hypercholestérolémie (Barodka *et al.*, 2011).

Le dysfonctionnement vasculaire est une caractéristique clé des maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires et neurodégénératives et le vieillissement entraîne une altération de la fonction des vaisseaux sanguins (El Assar *et al.*, 2012).

Même en l'absence d'athérosclérose, il entraîne un épaissement intimal et médial (remodelage vasculaire) ainsi qu'une perte progressive de l'élasticité artérielle, ce qui entraîne une rigidité vasculaire (Bolton & Rajkumar, 2010).

Les vaisseaux vieillissent présentent une augmentation du collagène et la diminution de la teneur en élastine. Ces deux manifestations pathologiques, favorisées au moins en partie par l'augmentation des protéines glyquées liée à l'âge, l'activité enzymatique de la métalloprotéinase matricielle et les stimuli trophiques tels que la signalisation de l'angiotensine II, altèrent l'élasticité des vaisseaux et favorisent donc la rigidité vasculaire (Astrand *et al.*, 2011).

e. Hypercholestérolémie

Une alimentation équilibrée et saine représente une barrière contre plusieurs maladies notamment l'athérosclérose, contrairement à une alimentation riche en graisses saturées et une exposition à des taux élevés de cholestérol de faible densité (LDL, VLDL), une particule qui joue un rôle important dans le développement de la plaque athérosclérotique.

Les preuves observationnelles soutenant l'importance d'une exposition tout au long de la vie à des taux élevés de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) comme cause de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCVAS) sont devenues évidentes (Gidding & Allen, 2019).

Dans une étude réalisée en 2019, Duncan *et al.* ont appliqués la technique d'analyse des trajectoires à une cohorte plus contemporaine de la Framingham Heart Study, suivie pendant 35 ans pour déterminer la relation entre l'exposition à vie à un taux élevé de cholestérol LDL et à un faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité et l'MCVAS et la mortalité totale, ont remarqués que les taux d'événements MCVAS étaient 5 fois plus élevés et la mortalité toutes causes confondues, 4 fois plus élevée dans le groupe ayant la trajectoire du cholestérol LDL la plus élevée par rapport au groupe à exposition optimale au cholestérol LDL (Gidding & Allen, 2019).

f. Absence d'activité physique

L'activité physique est définie comme tout mouvement corporel qui entraîne une dépense d'énergie au-delà des niveaux de repos (Thompson *et al.*, 2003). Et est souvent quantifiée en minutes ou heures par semaine en équivalent métabolique de la tâche (MET), elle peut inclure des activités au travail, pendant les trajets domicile-travail ou pendant les loisirs (Aengevaeren *et al.*, 2020).

Il est clairement prouvé que l'activité physique chronique et l'entraînement physique réduisent considérablement le risque d'événements cardiovasculaires (Eijsvogels *et al.*, 2016). Pour les hommes et les femmes d'âge moyen ou plus âgé, la sédentarité est un facteur de risque indépendant majeur, les personnes déclarant une activité modérée présentant un risque inférieur de 20 % et celles déclarant une activité d'un montant ou d'une intensité plus élevés présentant un risque inférieur d'environ 30 % à celui des personnes les moins actives (Bowles & Laughlin, 2011).

Ainsi, alors que les Instituts nationaux de la santé et l'American Heart Association considèrent tous deux que l'inactivité est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'athérosclérose et des maladies coronariennes et indiquent qu'une activité physique accrue (exercice) est bénéfique dans la prévention et le traitement des maladies coronariennes (Bowles & Laughlin, 2003).

2.6 Traitements de l'athérosclérose

Ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans la pathogenèse et le traitement de l'athérosclérose ainsi que dans l'évaluation du pronostic de l'athérosclérose carotidienne (Spence, 2016). Les récents progrès en matière de thérapie hypolipémiante, basée sur un nouveau mécanisme reposant sur le blocage des effets d'une enzyme qui détruit les récepteurs du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), permettent d'abaisser le LDL à un degré plus élevé et chez un plus grand nombre de patients qu'auparavant (Navarese *et al.*, 2015).

Le traitement de l'athérosclérose repose sur trois choix : utilisation des médicaments, la chirurgie et le changement des habitudes de vie.

2.6.1 Approche médicamenteuse

a. Les statines

Les inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutarate CoA (HMG-CoA) réductase (statines), réduisent le LDL à jeun et diminuent les événements cardiovasculaires. Ces effets sont renforcés par l'association avec l'ézétimibe, un médicament qui bloque l'absorption du cholestérol (Spence, 2016).

Les statines confèrent une protection cardiovasculaire non seulement en réduisant le taux de cholestérol, mais aussi en diminuant l'oxydation du cholestérol LDL, en favorisant la stabilisation de la plaque d'athérome, en inhibant le dysfonctionnement endothélial et la prolifération des muscles lisses vasculaires, et en réduisant l'activité plaquettaire, peuvent aussi entraver la formation de caillots sanguins en réduisant l'expression du facteur tissulaire et l'agrégation plaquettaire, diminuant la création de thrombine et l'expression de son récepteur à la surface des plaquettes (Pinal-Fernandez *et al.*, 2018).

Les statines inhibent la prénylation des protéines Rac et Rho (Gupta *et al.*, 2012), qui, à son tour, entraîne une augmentation de l'expression de l'oxyde nitrique synthétase dérivée de l'endothélium (eNOS) (Pinal-Fernandez *et al.*, 2018). L'augmentation de l'expression de l'eNOS augmente la production d'oxyde nitrique dans l'endothélium et favorise la vasodilatation (Ota *et al.*, 2010).

b. Traitement antiplaquettaire

Le traitement antiplaquettaire peut stabiliser le patient vulnérable en réduisant la formation locale de thrombus ainsi que l'inflammation vasculaire (Yusuf *et al.*, 2001). L'aspirine s'est avérée efficace pour la prévention secondaire chez les patients atteints d'une maladie vasculaire athérosclérotique établie (Riccioni & Sblendorio, 2012).

En plus de l'inhibition de la production de thromboxane A₂ (TXA₂), l'aspirine (l'acide acétylsalicylique (ASA) étant le composant actif) augmente la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) des plaquettes, protège le NO de son inactivation et améliore le dysfonctionnement endothélial (Russo *et al.*, 2017).

L'aspirine a également des effets anti-inflammatoires, mais on ne sait pas encore si les doses utilisées pour prévenir l'agrégation plaquettaire sont suffisantes pour produire des effets anti-inflammatoires significatifs chez l'homme (Olie *et al.*, 2020).

En plus de l'aspirine, il existe également des preuves positives pour d'autres agents antiplaquettaires tels que le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor (Riccioni & Sblendorio, 2012).

c. Les bêta-bloquants

Les bêta-bloquants, en tant que classe de médicaments, sont principalement utilisés pour traiter les maladies cardiovasculaires et d'autres affections (do Vale *et al.*, 2019). Les bêta-bloquants sont indiqués pour le traitement de la tachycardie, de l'hypertension, de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque congestive, des arythmies cardiaques, des maladies coronariennes, de l'hyperthyroïdie, de la dissection aortique, de l'hypertension portale, du glaucome, de la prophylaxie des migraines et d'autres affections (Farzam & Jan, 2020).

Ils agissent par de multiples voies, limitant les effets de l'excès de catécholamines, affectant l'inotropie et la chronotropie, fournissant des effets anti-arythmiques et anti-ischémiques et inhibant la libération de rénine (Ziff *et al.*, 2020). Les bêta-bloquants sont bien tolérés même chez les patients souffrant d'affections avancées telles que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, comme le confirment les essais contrôlés randomisés (ECR) en double aveugle (Kotecha *et al.*, 2016).

d. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEi)

Les inhibiteurs de l'ACE, comme leur nom l'indique, bloquent une enzyme de conversion de l'angiotensine qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II qui provoque

une vasoconstriction directe des artérioles précapillaires et des veinules postcapillaires, inhibe le recaptage de la noradrénaline, stimule la libération de catécholamines de la moelle surrénale, réduit l'excrétion urinaire de sodium et d'eau, stimule la synthèse et la libération d'aldostérone, et stimule l'hypertrophie des cellules des muscles lisses vasculaires et des myocytes cardiaques. La diminution de la production d'angiotensine II améliore la natriurèse, abaisse la pression sanguine et empêche le remodelage des muscles lisses et des myocytes cardiaques (Herman *et al.*, 2020). Ils réduisent également l'hypertrophie des myocytes cardiaques, le dysfonctionnement asymptomatique du ventricule gauche post-infarctus du myocarde, le syndrome néphrotique ou protéinurie, ainsi que la pression sanguine et la protéinurie chez les patients atteints de maladies rénales et les maladies rénales chroniques (Herman *et al.*, 2020).

2.6.2 La chirurgie

Dans les cas où la prise en charge médicale n'est pas adaptée ou efficace ou dans les cas graves de maladies artérielles périphériques (MAP), des interventions endovasculaires et chirurgicales sont disponibles (NICE, 2012).

a. Angioplasty transluminale percutanée

Lors d'une angioplastie transluminale percutanée (ATP), l'artère, généralement l'artère fémorale, est canulée, un fil-guide est inséré sous contrôle radiologique et un cathéter à ballonnet dégonflé est inséré et poussé le long du fil-guide jusqu'au(x) site(s) d'obstruction. Le gonflage du ballon ouvre alors la sténose ou l'occlusion (Robertson *et al.*, 2017).

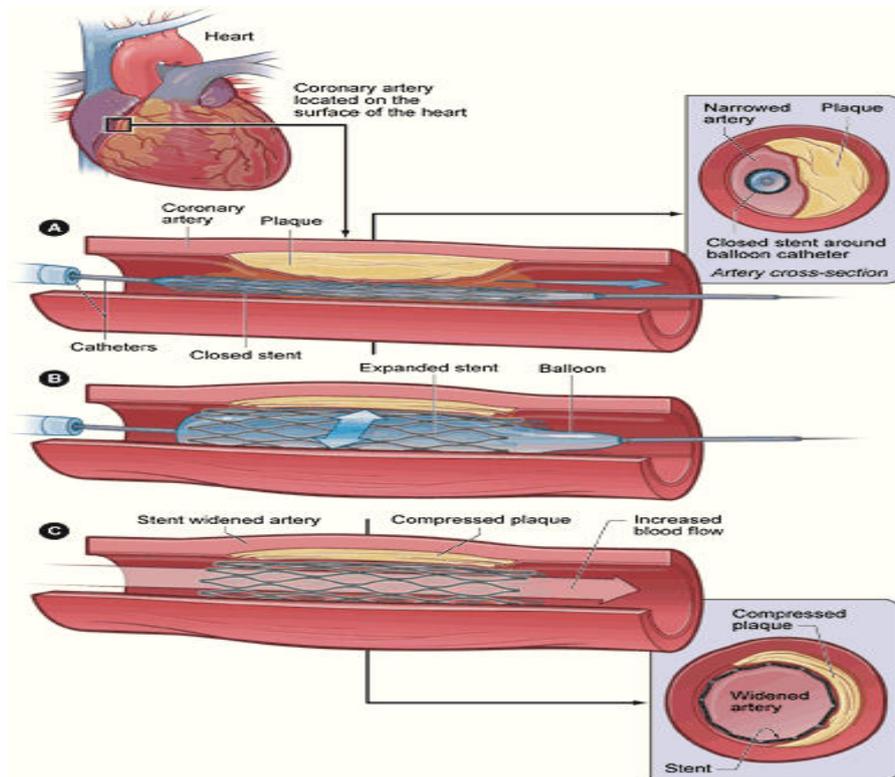


Figure 2.11 Traitement d'une artère coronaire bloquée ("sténosée") par ATP (Bhagyashri *et al.*, 2013)

Les personnes qui subissent une ATP reçoivent une anesthésie locale, de sorte que même celles qui présentent un risque élevé d'anesthésie générale peuvent toujours recevoir un traitement (Robertson *et al.*, 2017).

b. Endartériectomie

L'endartériectomie carotidienne est une procédure chirurgicale visant à retirer l'endothélium et la plaque d'athérome de l'intérieur de la paroi de l'artère carotide. Il a été prouvé que cette intervention réduit le risque d'accident vasculaire cérébral chez certains groupes de personnes (Orrapin & Rerkasem, 2017).

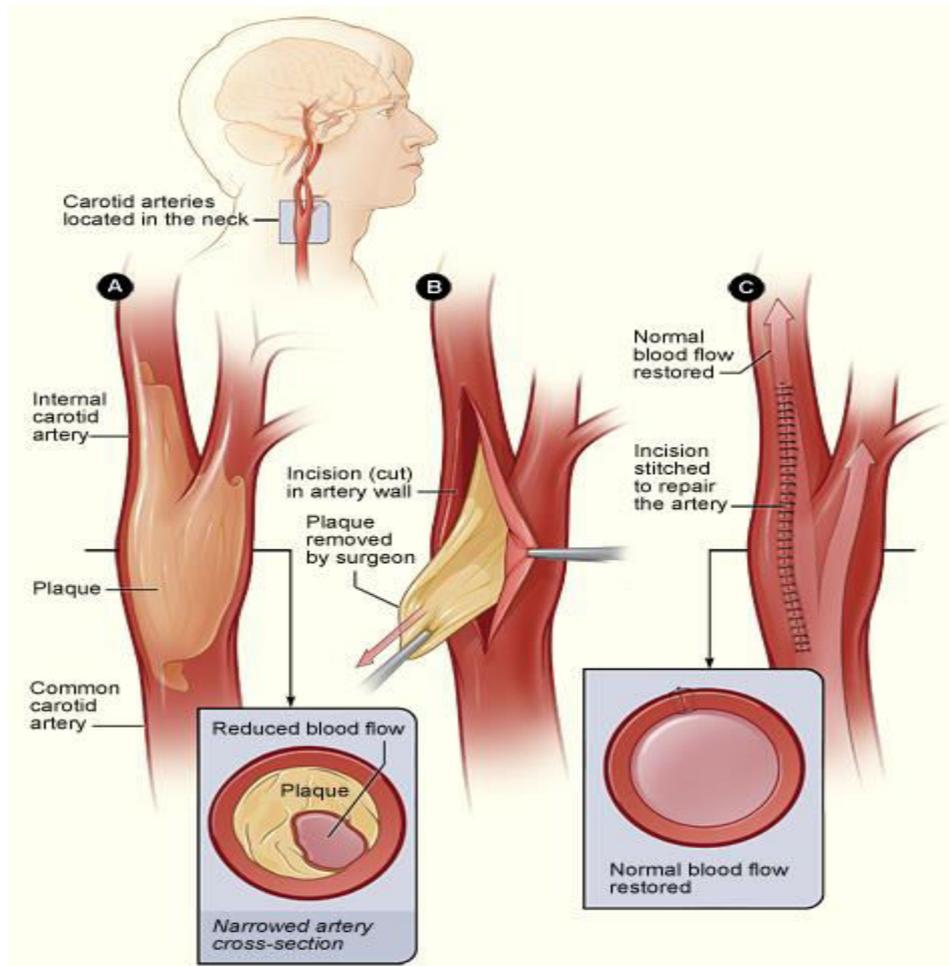


Figure 2.12 Endartériectomie (AHA, 2011)

On distingue deux techniques de l'endartériectomie : standard et d'éversion.

Dans une endartériectomie standard, la technique la plus populaire, la plaque carotidienne est retirée par une artériotomie longitudinale, quant à l'endartériectomie d'éversion est réalisée par une section oblique de l'artère carotide interne à partir de l'artère carotide commune, une endartériectomie par éversion de l'artère carotide interne et une réimplantation de l'artère carotide interne sur l'artère carotide commune (Orrapin & Rerkasem, 2017).

c. Pontage aortocoronarien

Le pontage aortocoronarien est une revascularisation coronarienne par chirurgie, il s'est avéré très efficace pour soulager les angines graves et, dans certaines circonstances, il peut prolonger considérablement la durée de vie utile. Le segment sténosé de l'artère coronaire est

contourné par un conduit artériel ou veineux, ce qui rétablit le flux sanguin vers la zone ischémique distale du myocarde (Shahbaaz Khan, 2019). On distingue plusieurs types de pontage aortocoronarien : PAC traditionnel à la pompe, PAC hors pompe, PAC direct mini-invasif, PAC totalement endoscopique (Shahbaaz Khan, 2019).

Les résultats du pontage aortocoronarien (PAC) se sont considérablement améliorés au cours des 50 premières années qui ont suivi l'introduction de la procédure moderne de pontage aortocoronarien (Head *et al.*, 2013). Malgré le recours croissant à l'intervention coronarienne percutanée (ICP), le PAC reste le traitement de choix pour les patients atteints d'une maladie multivasculaire complexe (Head *et al.*, 2018).

Chapitre 3

Athérosclérose & diabète : les déterminants liés au mode de vie

3.1	Dyslipidémie chez le patient diabétique de type 2	64
3.2	Le tabagisme et la dyslipidémie diabétique	75
3.3	L'alimentation et la dyslipidémie diabétique	80
3.4	Surpoids et obésité (excès de poids corporel) et dyslipidémie diabétique	85

Chapitre 3

Athérosclérose & diabète : les déterminants liés au mode de vie

3.1 Dyslipidémie chez le patient diabétique de type 2

3.1.1 Généralités

La dyslipidémie est un facteur de risque bien reconnu et modifiable qui doit être identifié précocement pour mettre en place une gestion préventive agressive des maladies cardiovasculaires (Thapa *et al.*, 2017).

La dyslipidémie est fréquente dans le diabète et il existe des preuves convaincantes que la réduction du cholestérol améliore les résultats cardiovasculaires, même chez les patients présentant des profils lipidiques apparemment peu remarquables (Schofield *et al.*, 2016).

Le DT2 est associé à un risque nettement accru de maladies cardiovasculaires (CVD) (Thapa *et al.*, 2017), ce risque de maladies cardiovasculaires existe souvent pendant de nombreuses années avant le début de l'hyperglycémie biochimique (Schofield *et al.*, 2016).

Chez le patient DT2, des taux élevés de triglycérides et de LDL-cholestérol et de faibles taux de HDL-cholestérol ont été remarqués. Des preuves récentes suggèrent qu'un faible taux de cholestérol HDL est un facteur indépendant non seulement pour les maladies cardiovasculaires, mais aussi pour le développement du diabète lui-même (Abbasi *et al.*, 2013). Les anomalies lipidiques observées chez les patients atteints de DT2 jouent un rôle central dans le développement de l'athérosclérose (Verges, 2015).

3.1.2 Épidémiologie

Selon l'étude Framingham Heart Study, chez les patients diabétiques, les taux de prévalence des taux de cholestérol élevés étaient de 13 % chez les hommes et de 24 % chez les femmes, et ces taux de triglycérides plasmatiques élevés étaient de 19 % chez les hommes et de 17 % chez les femmes (Kannel, 1998).

Un registre du diabète transversal, multicentrique et hospitalier mené en Thaïlande, couvrant l'année 2003, a montré que plus de 80% des patients diabétiques souffraient de dyslipidémie, mais que seuls 40% des patients ayant reçu des médicaments hypolipidémiants atteignaient les niveaux cibles de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL) (Pratipanawatr *et al.*, 2006).

Dans une autre étude sur la protection cardiaque (HPS), un faible taux de HDL-c, était près de deux fois plus fréquent chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (21 contre 12 % chez les hommes et 25 contre 10 % chez les femmes, respectivement) (Parish *et al.*, 2012).

Environ un patient sur six souffrant d'un DT2 récemment diagnostiqué et participant à l'étude prospective sur le diabète au Royaume-Uni présentait des signes d'un infarctus du myocarde silencieux antérieur (Davis *et al.*, 2013).

La prévalence rapportée par les études menées dans le monde entier sur les complications du DT2 a montré des taux variables, la cataracte était de 26-62%, la rétinopathie de 17-50%, la cécité de 3%, la néphropathie de 17-28%, des complications cardiovasculaires de 10-22,5%, des accidents vasculaires cérébraux de 6-12%, de la neuropathie de 19-42% (Sami *et al.*, 2017).

3.1.3 Physiopathologie

De nombreux aspects de la physiopathologie et des conséquences de la dyslipidémie liée au diabète restent obscurs, mais le mécanisme par lequel l'hypertriglycéridémie apparaît est assez bien compris (Vergès, 2015).

a. Métabolisme des lipides

Le métabolisme des lipides se divise en deux voies principales : une voie exogène et une voie endogène.

- o Voie exogène

- Les chylomicrons

Les lipides présents dans l'alimentation sont conditionnés sous forme de chylomicrons dans l'intestin grêle et transportés sous forme de triglycérides dans le noyau hydrophobe de la molécule (Lent-Schochet & Jialal, 2020).

Dans les entérocytes, les triacylglycérols (triglycérides), les esters de cholestérol et d'autres lipides (phospholipides et petites quantités de cholestérol non estérifié) sont associés à l'apolipoprotéine (Apo) B-48 (ainsi qu'aux ApoA-IV et ApoA-I) pour former des chylomicrons dans un processus impliquant la protéine microsomal de transfert de triacylglycérol (MTTP) et les protéines de transport des acides gras (Vergès, 2015).

Les chylomicrons traversent le système lymphatique jusqu'à la veine sous-clavière et se déplacent finalement dans tout le corps, délivrant des triglycérides là où il faut (Lent-Schochet & Jialal, 2020).

La lipoprotéine lipase (LPL), qui est fixée à la surface luminale des cellules endothéliales et présente principalement dans les muscles, le cœur et le tissu adipeux, joue un rôle majeur dans la clairance du chylomicron en hydrolysant les triacylglycérols et en libérant les acides gras non-estérifiés (AGNE) dans la circulation, les restes de chylomicrons produits par leur lipolyse sont absorbés par le foie via le récepteur LDL en conjonction avec la protéine liée au récepteur LDL (LRP), qui se lie tous deux à l'ApoE (Vergès, 2015).

- Voie endogène

- Formation des VLDLs

Dans le foie, les triglycérides et les esters de cholestérol sont transférés dans le réticulum endoplasmique à l'Apo B-100 nouvellement synthétisé, ce transfert est médiatisé par le MTP comme au niveau intestinal, dont la disponibilité des triglycérides est le principal déterminant de la vitesse de synthèse des VLDL (Feingold & Grunfeld, 2018). Cette étape permet la synthèse des pré-VLDLs.

Au cours de la deuxième étape, le pré-VLDL est encore lipidifié tard dans le compartiment ER pour former le VLDL2, sortant du compartiment ER via des vésicules de Sar1 (une GTPase)/protéine de couche II (COPII) qui fusionnent avec le côté cis de l'appareil de Golgi, où le VLDL2 peut être converti en un VLDL1 plus grand par l'ajout de lipides (Vergès, 2015).

Les particules VLDL sont transportées vers les tissus périphériques où les triglycérides sont hydrolysés par LPL et les acides gras sont libérés (Feingold & Grunfeld, 2018).

L'épuisement progressif des triacylglycérols des VLDL induit le transfert d'une partie de la couche superficielle des lipoprotéines (γ compris les phospholipides, l'ApoC et l'ApoE) vers les HDL et conduit à la formation des IDL (Vergès, 2005). Les triglycérides restants dans les particules IDL sont hydrolysés par la lipase hépatique, ce qui entraîne une nouvelle diminution de la teneur en triglycérides et les apolipoprotéines échangeables sont transférées des particules IDL à d'autres lipoprotéines, ce qui entraîne la formation de LDL (Feingold & Grunfeld, 2018).

- Formation des LDLs

Le LDL naturel (nLDL) est responsable du transport du cholestérol endogène, et son processus métabolique est le processus de transport du cholestérol endogène (Lin, 2019). C'est une particule sphérique, les lipides centraux de la particule LDL sont composés d'ester de cholestérol (CE) et de triglycéride (TG) une monocouche externe est composée de

cholestérol libre (FC) et de phospholipides (PL) dont la phosphatidylcholine (PC), et une molécule d'apolipoprotéine B100 entoure la particule LDL (Goedeke & Fernández-Hernando, 2012).

Le récepteur LDL (LDLR) est largement distribué dans tout le corps, et se lie spécifiquement à l'ApoB100 à la surface du LDL, l'internalisation entraîne l'enfoncement de la membrane à la jonction pour l'endocytose. Sous l'action de la pompe à protons (H^+ - ATPase), le pH du contenu des vésicules endocytotiques diminue, et les LDL sont séparées du récepteur et fusionnées avec le lysosome (Lin, 2020). La protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) joue un rôle clé dans la régulation de l'activité des récepteurs LDL en se liant au complexe récepteur LDL/LDL et en dirigeant le récepteur loin du recyclage vers la surface et dans la voie catabolique lysosomale (Vergès, 2015).

- Formation des HDLs

Le squelette des HDL est l'apolipoprotéine A1 (apoA1), qui est synthétisée par la protéine A3 de la boîte à fourche (Li *et al.*, 2019), au niveau du foie et l'intestin (Kardassis *et al.*, 2014).

Ensuite, l'ApoA1 est lipidifié par l'efflux de cholestérol à médiation ABCA1 pour former des pré-HDL discoïdes naissants (Jomard & Osto, 2020). La lipification, ainsi que la conversion du cholestérol libre aux esters de cholestérol, entraîne la formation d'a -HDL sphérique mature (Zannis *et al.*, 2015). Le HDL renvoie le cholestérol au foie par des mécanismes directs et indirects, par le biais du récepteur de piégeage B1 (SR-B1), les esters de cholestérol HDL sont directement absorbés par le foie, où ils sont hydrolysés (Vergès, 2015).

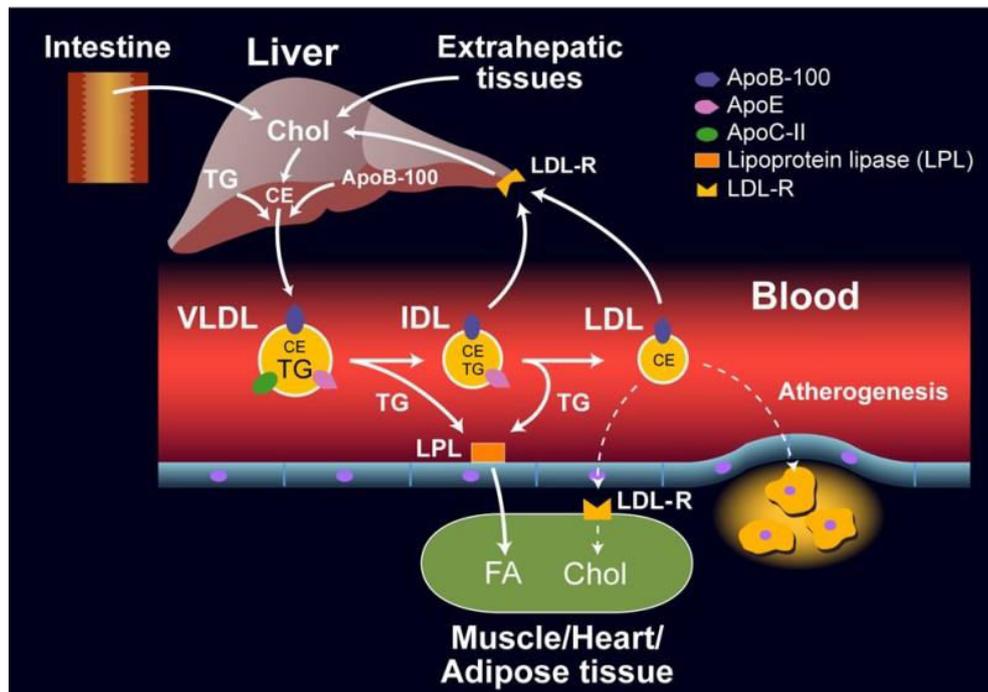


Figure 3.1 Voie de la lipoprotéine endogène (Feingold & Grunfeld, 2018)

b. Mécanisme de la dyslipidémie diabétique

L'hypertriglycéridémie est l'anomalie lipidique sérique la plus courante dans les populations diabétiques (Hirano, 2018). L'insulinorésistance /déficience chez les DT2 en association avec d'autres facteurs comme les adipocytokines, l'hyperglycémie entraîne des changements qualitatifs, quantitatifs et cinétiques dans le métabolisme normal des lipides (Reaven, 2005).

L'insulinorésistance, qui s'accompagne d'une augmentation du flux d'acides gras libres dans le foie, joue un rôle central dans la promotion de la triade typique de la dyslipidémie diabétique, à savoir des concentrations plasmatiques élevées de triglycérides, une faible HDLc plasmatique et une concentration accrue de petites particules denses de LDL (Mooradian, 2009).

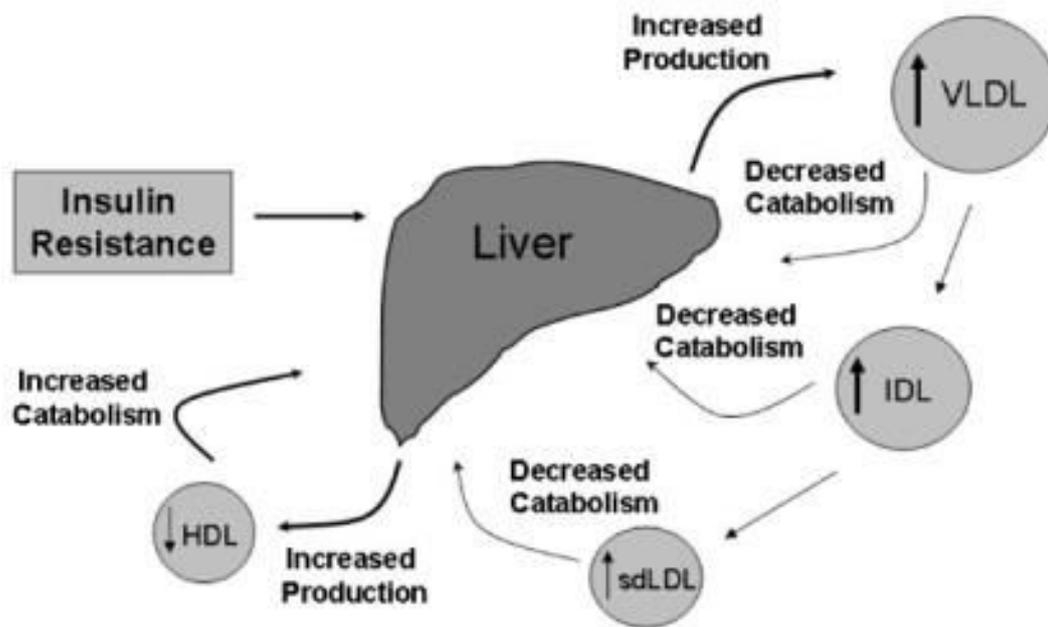


Figure 3.2 Dyslipidémie athérogène et modifications du métabolisme des lipoprotéines associées au DT2 (Nesto, 2005).

En outre, il a été démontré que les lipoprotéines riches en TG après l'alimentation (état postprandiale), les lipoprotéines résiduelles, l'apolipoprotéine B 100 (ApoB) et les petites particules denses de HDL augmentent également chez les patients atteints de DT2 (Solano & Goldberg, 2006).

La production de triglycérides hépatiques provoquée par l'augmentation du flux d'acides gras libres, stimule la sécrétion d'apo B et des VLDL (Chehade *et al.*, 2013).

Tableau 3.1 Changements clés dans le métabolisme des lipoprotéines dans le DT2 (Feingold & Grunfeld, 2018)

Lipoprotéines	Changements quantitatifs	Changements qualitatifs	Changements cinétiques/métaboliques
Chylomicrons	*Augmentation de la concentration plasmatique	*Très peu de données (diminution de la teneur en ApoE chez les lapins diabétiques)	*Augmentation de la production * Diminution du catabolisme
VLDL	*Augmentation de la concentration plasmatique	*Plus grande proportion de particules plus grosses (VLDL1) * Augmentation des espèces contenant de l'acide palmitique et du diacylglycérol, réduction de la sphingomyéline * Glycation	*Augmentation de la production * Diminution du catabolisme
LDL	*Pas de changement ou légère augmentation de la concentration plasmatique	*Plus grande proportion de petites particules denses (enrichissement en triacylglycérol) * Augmentation de l'oxydation des LDL * Augmentation des espèces contenant de l'acide palmitique et du diacylglycérol, réduction de la sphingomyéline * Glycation	*Diminution du catabolisme
HDL	*Diminution de la concentration plasmatique	*Enrichissement en triacylglycérol * Phospholipides réduits, ApoE et ApoM * Glycation	*Un catabolisme accru

- Augmentation des lipoprotéines de très basse densité

Il a été démontré que l'insuline joue un rôle dans presque toutes les étapes de la production et de la sécrétion des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (Chaudhury & Aggarwal, 2018). Les patients atteints de DT2 présentent un déficit relatif en insuline (Hirano, 2018). On pense qu'une action altérée de l'insuline au niveau de l'adipocyte entraîne une suppression défectueuse de l'hydrolyse intracellulaire des TG avec la libération d'acides gras non estérifiés (libres) dans la circulation (Krentz, 2003).

L'afflux accru d'AGNE dans le foie favorise la synthèse des TG ainsi que l'assemblage et la sécrétion de grands VLDL ; il en résulte des niveaux élevés de VLDL dans le plasma (hypertriglycéridémie) et une hyperlipidémie postprandiale qui est aggravée par une altération de l'activité de la LPL, cette dernière étant considérée comme indépendamment associée à la maladie coronarienne, cette hypertriglycéridémie peut déclencher des altérations thrombogènes dans le système de coagulation, de plus, des VLDL-TG élevées réduisent les niveaux de HDL-C cardioprotecteur lorsque les TG sont transférées lorsque ces particules entrent en collision (Vijayaraghavan, 2010).

- Diminution de la concentration des particules HDL

La capacité à inhiber l'oxydation des LDL et d'autres composants du plasma, à diminuer l'inflammation, à inhiber l'oxydation, à améliorer la fonction endothéliale et même à affecter l'immunité innée contribue aux effets anti-athérogènes des HDL (Feingold & Grunfeld, 2011) (Tall, 2008).

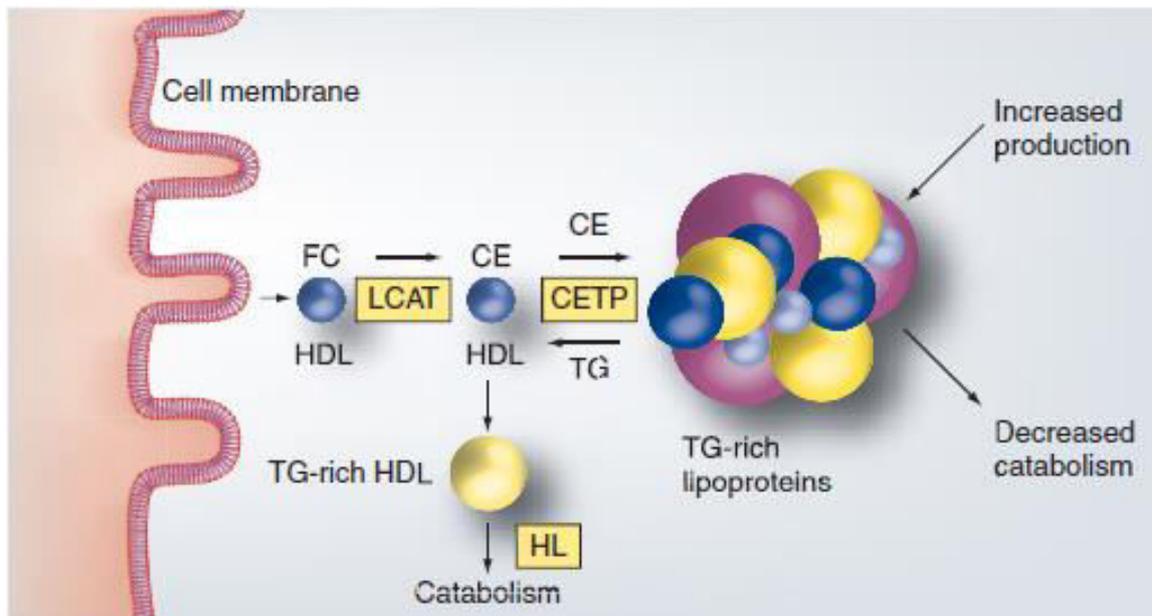


Figure 3.3 Interaction entre le métabolisme de l'HDL et les lipoprotéines riches en triglycérides (Sugden & Holness, 2011).

Les patients DT2 présentent de façon très caractéristique des concentrations réduites de HDL-c, en relation avec une concentration élevée de lipoprotéines riches en triglycérides (Sugden & Holness, 2011). En note aussi que cette altération des HDL est le résultat d'une augmentation de l'activité de plusieurs enzymes lipolytiques et modificateurs des HDL (Farbstein & Levy, 2012).

La lipolyse accélérée qui suit l'insulinorésistance augmente la disponibilité des acides gras libres, tandis que l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie déclenchent la synthèse des triglycérides dans le foie par l'activation de la ChREBP (Koo *et al.*, 2001). En conséquence, la masse et l'activité du CETP augmentent également (Dallinga-Thie *et al.*, 2007). A cette condition, l'action du CETP conduit à un échange entre les lipoprotéines riches en triglycérides et les HDL entraînant la formation de HDL riches en triglycérides, qui ont une courte demi-vie dans le plasma (figure 01) (Sugden & Holness, 2011), tout en les appauvrissant en esters de cholestérol, diminuant ainsi le taux de cholestérol HDL (Kontush & Chapman, 2006).

Cependant, ces particules sont sujettes au catabolisme via un certain nombre de lipases différentes (principalement la lipase hépatique) (Sugden & Holness, 2011), formant de petites particules HDL qui subissent une élimination accélérée (Farbstein & Levy, 2012).

- Augmentation des petites particules denses de LDL

La corrélation d'un profil de lipoprotéines plus athérogènes avec les maladies cardiovasculaires est bien établie chez les patients diabétiques de type 2 (Gerber *et al.*, 2012). Plusieurs essais interventionnels randomisés ont soutenu l'association entre le LDL-c et l'augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires chez les patients DT2 (Chehade *et al.*, 2013).

Des études sur la résistance à l'insuline avec la technique du clamp hyperinsulinémique pourraient montrer que la résistance progressive à l'insuline était associée à une diminution de la taille des LDL en raison d'une augmentation marquée des petites particules de LDL (Gerber *et al.*, 2012).

Les précédents échanges lipidiques interparticulaires expliquent également la concentration accrue de petites particules denses de LDL (Mooradian, 2009). La protéine de transfert des esters de cholestérol facilite le transfert de triglycérides du VLDL au LDL en échange de l'ester de cholestérol transporté par le LDL, ce dernier riche en triglycérides subit une hydrolyse par la lipase hépatique ou la lipoprotéine lipase, ce qui donne de petites particules denses de LDL appauvries en lipides (Chehade *et al.*, 2013).

Ces petites particules denses de LDL sont connues par leurs associations avec l'incidence des maladies cardiovasculaires chez les patients DT2. Une étude précédente qui a inclus 40 patients atteints de DT2 a trouvé une corrélation significative entre les petites particules denses de LDL (sdLDL) et l'albuminurie (Abd-Allha *et al.*, 2014). On pense que les (sdLDL) sont particulièrement athérogènes en raison de leur susceptibilité accrue à l'oxydation (Kotani *et al.*, 2012) (Chancharme *et al.*, 1999). Une glycation des LDL a été remarquée dans cette population à cause de l'hyperglycémie chronique, ces deux processus

réduisent la clairance des particules LDL, leur épuration par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogénèse (Tanguy & Aboyans, 2014).

3.2 Le tabagisme et la dyslipidémie diabétique

3.2.1 Généralités

Le tabagisme en tant que mode de consommation est le plus souvent utilisé pour le tabac, principalement sous forme de tabac brûlé et surtout de cigarettes (Campagna *et al.*, 2019). La consommation de tabac, sous quelque forme que ce soit, peut être décrite comme un processus comportemental qui provoque une dépendance psychologique et physiologique chez les individus qui en consomment (Onor *et al.*, 2017).

Il est prouvé qu'un usage soutenu du tabac entraîne des conséquences différentes sur la santé en raison de l'exposition à la nicotine (NCCDPHP, 2012 ; NCCDPHP, 2014).

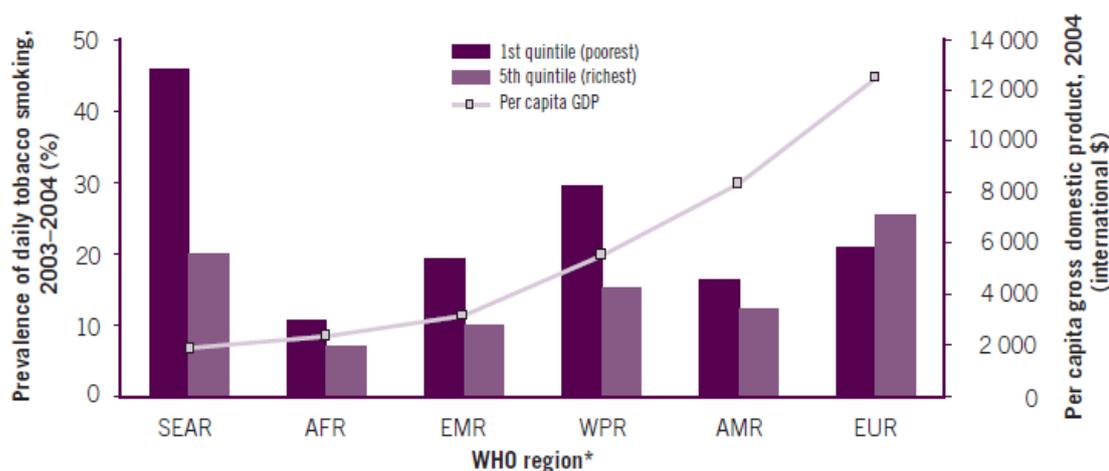
C'est l'une des principales menaces pour la santé publique, qui tue plus de personnes que le VIH/sida, la tuberculose et le paludisme dans le monde (Tezera & Endalamaw, 2019).

Selon l'OMS, le tabac est la deuxième cause majeure de décès et le quatrième facteur de risque de maladie le plus courant dans le monde (Smith & Leggat, 2007).

Selon l'enquête (Américaine National Adults Tobacco Survey (NATS) 2013–2014, la prévalence nationale de la consommation de produits du tabac aux États-Unis était de 21,3 % chez les adultes âgés de ≥ 18 ans (Hu *et al.*, 2016).

Bien que le taux de tabagisme ait diminué dans de nombreux pays à revenu élevé ces dernières années, le nombre de fumeurs est en augmentation. L'OMS estime que d'ici 2050, il y aura un milliard et demi de fumeurs dans le monde (OMS, 2017). En Chine est passé de 300 millions à 315 millions (environ 28 % de la population adulte) entre 2010 et 2015 (Wang *et al.*, 2019).

Daily tobacco smoking among adults aged 18 years and older, by income quintile and WHO region²⁰



SEAR, South-East Asia; AFR, African; EMR, Eastern Mediterranean; WPR, Western Pacific; AMR, Americas; EUR, European.

Figure 3.4 Utilisation du tabac dans le monde. Estimation du nombre et du pourcentage de fumeur (OMS, 2007).

En Algérie, selon l'étude TAHINA en 2005, 11,22 % des répondants utilisent actuellement du tabac fumé à prédominance masculine, cette consommation est quotidienne dans 94,81 % des cas, la même dans les régions de Tell et des Hautes Plaines et moins dans la région du sud (TAHINA, 2005).

Tableau 3.2 Consommation de tabac fumé et non fumé en Algérie (TAHINA, 2005)

	Homme	Femme	Total
Tabac fumé			
Fumeur actuel (%)	26,40	0,43	11,22
Fumeur quotidien (%)	94,73	100	94,81
Âge moyen de début de consommation (ans)	19,13	18,83	19,13
Nombre moyen de cigarettes fumées/jour	14,86	9,91	14,77
Fumeur ancien quotidien (%)	37,64	0,14	13,01
Âge moyen de sevrage (ans)	36,30	37,60	36,32
Tabac non fumé			
Consommation de tabac non fumé (%)	21,44	1,06	9,48
Consommation quotidienne de tabac non fumé (%)	95,92	94,73	95,85

L'effet néfaste de la fumée du tabac ne concerne pas seulement les fumeurs, mais même les non-fumeurs sont au danger par leurs expositions de façon indirecte autrement dit le tabagisme passif.

Dans le monde, le tabagisme tue près de 6 millions de personnes chaque année, dont plus de 600 000 non-fumeurs qui meurent à cause de l'exposition à la fumée (Gashaw *et al.*, 2016). L'OMS estime qu'environ la moitié des enfants dans le monde sont exposés à la fumée de tabac environnemental (FTE) principalement dans leur foyer (Tsai *et al.*, 2010).

3.2.2 Composition chimique de la fumée de tabac

Sa composition dépend de la teneur en composés présents dans la plante de tabac et des différents ingrédients ajoutés au tabac au cours du processus de fabrication (Demkowska *et al.*, 2010).

La fumée de tabac contient des concentrations biologiquement significatives de carcinogènes connus ainsi que de nombreux autres produits chimiques toxiques (West, 2017), environ 4000 substances toxiques.

Parmi les composants très connus de la fumée de tabac, c'est la nicotine, une drogue addictive contenue dans tout produit du tabac, facilement absorbée dans le sang lorsqu'une personne en consomme, une fois entrée dans le sang, la nicotine stimule immédiatement les glandes surrénales pour qu'elles libèrent l'hormone épinéphrine (adrénaline), qui stimule le système nerveux central et augmente la pression sanguine, la respiration et le rythme cardiaque (NIDA, 2020).

La fumée de tabac contient également le monoxyde de carbone (CO), une puissante toxine qui déplace l'oxygène des molécules d'hémoglobine (West, 2017).

Certains de composants, notamment un certain nombre de nitrosamines spécifiques au tabac (en particulier NNK et NNN) sont des constituants du tabac, en grande partie en raison de la manière dont il est traité, tandis que d'autres, comme la benzopyrine, résultent de la combustion du tabac (ASH, 2014).

Tableau 3.3 Exemples de composants toxiques dans la fumée de tabac (parmi plus de 4000 substances chimiques identifiées) (Foulds *et al.*, 2008).

Volatile organic substances	Polycyclic aromatic hydrocarbons	Gaseous substances	Nitrosamines	Metals
1,3-butadiene	Benzo(a)pyrene	Ammonia	NNN	Lead
Benzene	Pyrene	Hydrogen cyanide	NAB	Cadmium
Toluene	Benz(a)anthracene	Carbon monoxide	NNK	Arsenic
		Nitrogen Oxides	N-Nitrosodimethyl amine	
Aromatic amine		Carbonyls	Aza-arenes	
4-aminobiphenyl	1-aminonaphthalene	Formaldehyde, acetaldehyde and acrolein	Quinoline	Dibenz(a,j)acridine

3.2.3 Tabagisme et la dyslipidémie chez le patient DT2

L'association entre le tabagisme à long terme et les maladies coronariennes est bien établie, en effet, les diabétiques fumeurs développent des maladies cardiovasculaires plus graves à un âge précoce (Mathur, 2010). Le tabagisme est associé à l'athérosclérose subclinique chez les diabétiques de type 2 et interagit avec la durée du diabète pour accentuer l'athérosclérose (Karim *et al.*, 2005).

De nombreuses études ont montré que les effets néfastes du tabagisme sur le diabète sucré ne sont pas seulement des complications macrovasculaires diabétiques, mais que la nature causale de son association avec le diabète et la progression des complications microvasculaires diabétiques reste à explorer (Chang, 2012).

a. Effet du tabagisme sur l'action de l'insuline

Une heure après avoir fumé, les fumeurs ont vu leur indice de résistance à l'insuline évalué par un modèle homéostatique considérablement augmenté (Seet *et al.*, 2012).

Le tabagisme induit une résistance à l'insuline chez des patients atteints de DT2 et même chez des sujets sains, il induit une dyslipidémie sujette à l'athérosclérose, il provoque une augmentation du taux de TG et un abaissement du taux de HDL-c, les fumeurs présentent un taux de triglycérides à jeun plus élevé et un taux de cholestérol à lipoprotéines

de haute densité plus faible, ainsi qu'une proportion accrue de petites particules de lipoprotéines de basse densité denses suite à l'hyperinsulinisme et la résistance à l'insuline (Chang, 2012).

L'effet du tabagisme chronique sur la sensibilité à l'insuline a également été évalué chez des patients atteints de DT2, et les résultats de cette étude ont montré une diminution du métabolisme périphérique du glucose chez les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Śliwińska-Mossoń & Milnerowicz, 2017). Des expériences humaines utilisant la technique du glucose-clamp ont montré qu'une dose aiguë de nicotine aggrave la réponse de résistance à l'insuline chez les personnes atteintes de DT2 (Axelsson *et al.*, 2001).

b. Tabagisme et développements des complications microvasculaires

Une méta-analyse des études prospectives sur le diabète a révélé que le tabagisme augmentait le risque de décès de 48%, les maladies coronariennes de 54%, les accidents vasculaires cérébraux de 44% et les infarctus du myocarde de 52% (Qin *et al.*, 2013).

Chez les patients diabétiques de type 2, la fumée de tabac provoque de nombreux dysfonctionnements rénaux, plusieurs études ont démontré que le tabagisme favorise la microalbuminurie diabétique et exacerbe la néphropathie diabétique (Chang, 2012). Autres études ont montré que les métaux lourds tels que le plomb et le cadmium s'accumulent dans le sang lorsque l'on fume, ce qui peut endommager les glomérules (Cooper, 2006).

Concernent les rétinopathies et les neuropathies, aucune relation a été remarquée, les études ont montré que les rétinopathies ont une relation étroite avec la glycémie, mais pas le tabagisme, quant aux neuropathies, elles sont liées directement au type de diabète.

c. Tabagisme et complications macrovasculaires

Il existe une hypothèse selon laquelle les MCV et le risque de DT2 sont liés à l'existence des mêmes facteurs, dont l'un est le tabagisme, une revue systématique et une méta-analyse récentes d'études de cohortes prospectives ont évalué la relation entre le

tabagisme actif et le risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète (Śliwińska-Mossoń & Milnerowicz, 2017).

Selon Pan *et al* (2015), le tabagisme actif est prospectivement associé à $\approx 50\%$ d'augmentation du risque de mortalité totale et d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques, en outre, bien que les anciens fumeurs aient toujours des risques plus élevés de mortalité totale et de MCV que les personnes n'ayant jamais fumé, les risques accrus étaient beaucoup plus faibles que ceux des fumeurs actuels, ce qui suggère les avantages substantiels de l'arrêt du tabac chez les patients diabétiques. Au total, 89 études de cohorte ont été incluses et le RR était de 1,55 (1,46–1,64) pour la mortalité totale et de 1,49 (1,29–1,71) pour la mortalité cardiovasculaire, tandis que le RR était de 1,44 (1,34–1,54) pour les MCV totales, de 1,51 (1,41–1,62) pour les maladies coronariennes, de 1,54 (1,41–1,69) pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2,15 (1,62–2,85) pour les maladies artérielles périphériques et de 1,43 (1,19–1,72) pour l'insuffisance cardiaque.

3.3 L'alimentation et la dyslipidémie diabétique

3.3.1 Généralités

L'alimentation et la nourriture sont importantes pour les gens (De Ridder *et al*, 2017). Même lorsque nous ne consommons pas réellement de nourriture, le fait de penser à la nourriture et d'en avoir envie joue un rôle clé dans notre vie, les gens prenant plus de 200 décisions alimentaires par jour (Wansink & Sobal, 2007).

L'alimentation représente un moyen pour l'apport de différents nutriments qui entrent dans les différents métabolismes du corps, et pour avoir de l'énergie dont l'organisme a besoin. Les nutriments et leurs métabolites servent non seulement d'éléments constitutifs des structures cellulaires et de sources de carburant, mais aussi de modificateurs directs de la fonction des protéines, de puissantes molécules de signalisation ainsi que d'inducteurs et de répresseurs de l'expression des gènes (Chen *et al*, 2018). Cependant, de nos jours, elle est

devenue de plus en plus préoccupante en raison de ses conséquences potentielles sur la santé (De Ridder *et al.*, 2017).

3.3.2 Composants des aliments

L'alimentation est une combinaison complexe de nombreux composants qui peuvent être classés en nutriments et non-nutriments (De Ridder *et al.*, 2017). Les nutriments de l'alimentation représentés en macronutriments, source énergétique pour l'organisme et les micronutriments qui entre dans le bon déroulement de différents métabolismes, nécessaires au bon fonctionnement de protéines et d'enzymes importantes.

Composés non-nutriments peuvent être naturels ou synthétiques. Ils peuvent être bénéfiques (par exemple, les fibres et certains composés polyphénoliques produits par les plantes), non bénéfiques (par exemple, de nombreux additifs alimentaires et conservateurs) ou même toxiques (par exemple, les xénobiotiques et les antibiotiques, ainsi que certains composés polyphénoliques d'origine végétale) (Mennen *et al.*, 2005 ; Suez *et al.*, 2014).

Les macronutriments comprennent les glucides, les lipides et les protéines. Les protéines sont nécessaires à l'organisme pour la construction, la réparation et l'entretien des tissus corporels, le maintien de la pression osmotique, la synthèse de certaines substances comme les anticorps, les protéines plasmatiques, l'hémoglobine, les enzymes, les hormones et les facteurs de coagulation (Kumar *et al.*, 2017).

Les lipides représentent une source énergétique essentielle dont 1g de lipide produit 9kcal. Ils ont plusieurs rôles dans l'organisme notamment, l'isolation et rembourrage, porteur des vitamines liposolubles et aussi une fonction de satiété (Kumar *et al.*, 2017).

Parmi les lipides il existe les acides gras essentiels (linoléique et linoléique), ne sont pas synthétisé par l'organisme, mais doivent être apportés par l'alimentation connus par leurs effets cardioprotecteurs.

La principale fonction des glucides est de fournir de l'énergie à l'organisme. Une autre fonction importante des glucides alimentaires est leur action de préservation des protéines et

ils ont un rôle dans le bon déroulement de l'oxydation des graisses, certains glucides sont nécessaires dans l'alimentation pour que l'oxydation des graisses puisse se dérouler normalement (Kumar *et al.*, 2017).

Les micronutriments comprennent les vitamines et les sels minéraux. Les micronutriments jouent un rôle central dans le métabolisme et dans le maintien de la fonction des tissus, on s'intéresse de plus en plus au rôle des micronutriments dans l'optimisation de la santé et dans la prévention ou le traitement des maladies (Shenkin, 2006).

Les micronutriments jouent plusieurs rôles biochimiques, des cofacteurs dans les métabolismes, coenzymes dans les métabolismes, assurent le contrôle génétique et représentent de forts antioxydants (Shenkin, 2006).

3.3.3 Effet de l'alimentation sur le profil lipidique des diabétiques de type 2

La consommation d'aliments riches en calories et la sédentarité sont des facteurs qui contribuent à l'apparition, à l'échelle mondiale, de maladies métaboliques telles que le DT2 (Zimmet *et al.*, 2001), et les maladies cardiovasculaires.

Une alimentation riche en gras saturé et de mauvaise qualité sont responsables de la perturbation des lipides sériques chez les patients diabétiques de type 2. L'un des mécanismes proposés par lequel les apports alimentaires peuvent influencer le risque de MCV est leur impact sur les lipides et les lipoprotéines du sang (Sonestedt *et al.*, 2015).

En général, les graisses saturées sont découragées, car elles augmentent les concentrations de cholestérol LDL et de cholestérol total, les régimes alimentaires riches en graisses saturées ont été impliqués dans un risque accru de maladies cardiovasculaires (Gray & Threlkeld, 2019).

Les acides gras *trans* augmentent le taux de cholestérol nocif des lipoprotéines de basse densité (LDL), réduisent le taux de cholestérol protecteur des lipoprotéines de haute densité (HDL), stimulent l'inflammation et provoquent toute une série d'autres changements qui

endommagent les artères et nuisent à la santé cardiovasculaire (Mozaffarian *et al.*, 2006). Chez les patients diabétiques, ils augmentent le risque athérosclérotique.

L'accumulation excessive de métabolites lipidiques toxiques, tels que le diacylglycérol (DAG) et les espèces de céramides, fournit un lien causal présumé entre l'augmentation des lipides tissulaires et la résistance hépatique à l'insuline via la modulation de la signalisation de l'insuline (Samuel & Shulman, 2012 ; Chaurasia & Summers, 2015). La résistance à l'insuline est l'un des facteurs favorisant la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2.

On suppose également que les céramides ou d'autres métabolites des sphingolipides contribuent à la pathogenèse du DT2 et des MCV, car ils perturbent la sensibilité à l'insuline, la fonction cellulaire du pancréas et la réactivité vasculaire (Chaurasia & Summers, 2015).

Une alimentation riche en glucides et aussi représente un facteur de risque pour l'apparition de l'athérosclérose et de maladies cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2.

En plus d'affecter la glycémie, la nutrition glucidique a des effets sur les lipides plasmatiques, de sorte qu'un régime alimentaire de mauvaise qualité en matière de glucides peut causer ou contribuer à la dyslipidémie chez les patients diabétiques (Van Rompay *et al.*, 2012). Un faible taux de cholestérol HDL (HDL-C) et un taux élevé de TG ont été signalés avec un apport élevé en glucides (Ma *et al.*, 2006 ; McKeown *et al.*, 2009). Il a été prouvé aussi que les boissons sucrées sont associées à un risque accru de MCV (Fung *et al.*, 2009) (de Koning *et al.*, 2012). Dans l'étude Malmö sur le régime alimentaire et le cancer, la consommation de sucre était positivement liée au profil lipidique athérogène qui était composé de niveaux élevés de triglycérides et de petites particules de LDL-C et de faibles niveaux de HDL-C (Sonestedt *et al.*, 2012).

En outre, dans des études de cohortes prospectives, les régimes à forte teneur en glucides ont été associés à une augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (Oba *et al.*, 2010).

Chez la souris, la surexploitation du LPL augmente les niveaux de C-HDL. Les régimes alimentaires riches en glucides peuvent inhiber l'action de la LPL, induisant ainsi la production d'acides gras dans les hépatocytes (Grundy *et al.*, 2002), l'augmentation des niveaux de TG et la diminution des niveaux de HDL-C (Feng *et al.*, 2015).

Par contre une alimentation équilibrée et saine peut diminuer le risque de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2.

Une étude a suggéré que la consommation d'huile d'olive vierge dans la région méditerranéenne a un effet bénéfique sur la réduction de la progression de la rétinopathie du DT2 (Al-Sinani *et al.*, 2010). De nombreux bienfaits pour la santé ont été observés dans le régime méditerranéen au cours des dernières décennies, qui contient une consommation abondante de fruits et légumes (Sami *et al.*, 2017).

Les effets bénéfiques de l'utilisation de poisson et d'huile d'olive ont été associés à une amélioration du métabolisme du glucose et à une diminution du risque de DT2 et de maladies cardiovasculaires (Buscemi *et al.*, 2013).

Plusieurs grandes études observationnelles prospectives ont montré que les régimes alimentaires riches en AGMI ou en AGPI et pauvres en graisses saturées sont associés à un risque réduit de maladies cardiovasculaires (AHAC, 2017).

Il a été démontré que les suppléments d'acides gras polyinsaturés N-3 font baisser les taux de triglycérides plasmatiques chez les personnes atteintes de DT2 (ADA, 2004). Ce qui montre l'effet bénéfique des acides gras polyinsaturés et mono insaturés sur le profil lipidique et la diminution du risque de l'athérosclérose chez des patients diabétiques de type 2.

Une revue systématique de la littérature publiée récemment a conclu que la consommation de céréales complètes n'était pas associée à des améliorations significatives du contrôle glycémique chez les personnes atteintes de DT2 ; cependant, elle pourrait avoir d'autres avantages, tels que la réduction de l'inflammation systémique (Wheeler *et al.*, 2012).

3.4 Surpoids et obésité (excès de poids corporel) et dyslipidémie diabétique

3.4.1 Définition

La surcharge pondérale et l'obésité, collectivement appelées "excès de poids", sont définies comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui provoque de nombreuses maladies chroniques et réduit l'espérance de vie (OMS, 2018).

On peut estimer la corpulence d'une personne en utilisant des mesures anthropométriques. L'indice de masse corporelle (IMC), défini comme la masse corporelle en kilogrammes divisée par le carré de la taille en mètres (kg/m^2), est la mesure anthropométrique la plus couramment utilisée pour estimer la masse grasse globale aux fins de classification et de déclaration de la surcharge pondérale et de l'obésité (Bandera *et al.*, 2016).

L'OMS classe les adultes ayant un IMC inférieur à $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ comme "en sous-poids" et entre $18,5$ et $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ comme "normaux" (OMS, 2018). Un IMC situé entre (25 – $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) signifie que la personne est en surpoids, au-delà de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ la personne est obèse. L'obésité peut être subdivisée en classe 1 ($30,0$ – $34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), classe 2 ($35,0$ – $39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) et classe 3 ($40 \text{ kg}/\text{m}^2$ ou plus) (Sung *et al.*, 2019).

L'excès de poids est l'un des principaux facteurs de risque modifiables pour un certain nombre de maladies importantes, notamment le DT2, les maladies cardiaques ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et plusieurs cancers courants (New Zealand Health Survey, 2015).

3.4.2 Prévalence

En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes âgés de 18 ans et plus étaient en surpoids. Parmi eux, plus de 650 millions d'adultes étaient obèses (OMS, 2020).

Plus de 2,5 millions de décès chaque année sont attribués à un IMC (indice de masse corporelle) plus élevé, un chiffre qui devrait doubler d'ici 2030 (Parmar, 2018).

Entre 1975 et 2016, l'IMC moyen mondial normalisé par âge des adultes âgés de 20 ans et plus est passé de 21,7 à 24,5 kg/m² pour les hommes et de 22,1 à 24,8 kg/m² pour les femmes (NCDRisC, 2017).

La prévalence de l'obésité ajustée selon l'âge chez les adultes américains était de 42,4 % en 2017–2018, elle était de 40,0 % chez les jeunes adultes âgés de 20 à 39 ans, de 44,8 % chez les adultes d'âge moyen âgés de 40 à 59 ans et de 42,8 % chez les adultes âgés de 60 ans et plus (Hales *et al.*, 2020). Aux États-Unis, environ deux tiers de la population adulte est considérés comme étant en surpoids ou obèse, des tendances similaires sont observées dans le monde entier (Tsai *et al.*, 2011).

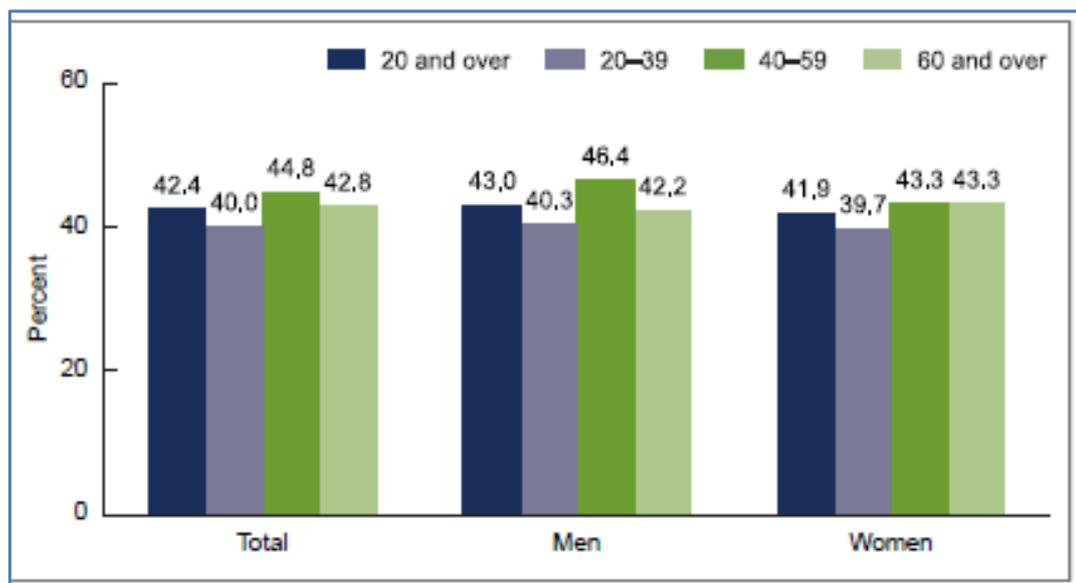


Figure 3.5 Prévalence de l'obésité chez les adultes de 20 ans et plus, par sexe et par âge : États-Unis, 2017–2018 (Hales *et al.*, 2020).

Si les tendances séculaires se poursuivent, on estime que d'ici 2030, 38% de la population adulte mondiale sera en surpoids et 20% seront obèses (Kelly *et al.*, 2008).

Parallèlement, en Europe, les données longitudinales (1992–1998 à 1998–2005) des participants de cinq pays participants à l'étude EPIC (European Prospective Investigation into

Cancer and Nutrition) (Italie, Royaume-Uni, Pays-Bas, Allemagne et Danemark), indiquent que l'obésité des adultes a légèrement augmenté, passant de 13 à 17 % au cours de cette période (Ruesten *et al.*, 2011).

En Algérie une étude qui était réalisée pour évaluer la prévalence de l'obésité générale, l'obésité centrale (OA), la prévalence de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) était de 24,9% (12,7% pour les hommes et 66,4% pour les femmes) (Fafa *et al.*, 2017). La prévalence de l'obésité centrale (tour de taille > 80 cm pour les femmes et 94 cm pour les hommes) était de 66,4 %, 41 % pour les hommes et 76,4 % pour les femmes. Les sujets obèses définis par l'IMC ou le tour de taille présentaient un risque accru de DT2, d'hypertension et de dyslipidémie (Fafa *et al.*, 2017).

L'obésité augmente le risque de DT2 et de maladies cardiovasculaires (Parmar, 2018), Il a été rapporté que 86% des adultes atteints de DT2 sont en surpoids ou obèses ; 52% souffrent d'obésité et 8,1% d'obésité morbide (Daousi *et al.*, 2006).

Aux États-Unis, les données de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2010 indiquent que la prévalence des patients atteints de DT2 avec un IMC ≥ 25 kg/m² est de 87,1 % (IMC >30 kg/m² : 61,2 %) (Selvin *et al.*, 2014).

Il existe une forte association entre l'obésité et le DT2 (Yaturu, 2011). Une méta-analyse des études d'association de ces deux conditions a montré un risque relatif plus élevé avec l'IMC ainsi que le tour de taille chez les hommes et les femmes (Guh *et al.*, 2009).

L'influence de l'obésité sur le risque de DT2 est déterminée non seulement par le degré d'obésité, mais aussi par l'endroit où la graisse s'accumule (Parmar, 2018). L'augmentation de la masse grasse du haut du corps, y compris l'adiposité viscérale, qui se traduit par une augmentation du périmètre abdominal ou du rapport taille/hanche, est

associée au syndrome métabolique, au DT2 et aux maladies cardiovasculaires (Brettfeld *et al.*, 2016).

3.4.3 Effet de l'excès du poids sur le profil lipidique des diabétiques de type 2

Le principal lien entre l'obésité et le DT2 est la résistance à l'insuline, l'obésité et l'insulinorésistance précèdent le glucose anormal (Yaturu, 2011). Ces deux maladies augmentent considérablement le risque de maladies cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (Bhupathiraju & Hu, 2016).

L'obésité est un obstacle important dans la gestion du diabète et un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (Joshi *et al.*, 2005) (Bhan *et al.*, 2010).

Plusieurs études de cohortes longitudinales ont montré que les patients atteints de maladies coronariennes et de DT2 ont une mortalité plus faible avec un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, ce qui suggère l'existence d'un "paradoxe de l'obésité" (Goyal *et al.*, 2014).

Chez les patients à haut risque atteints de DT2, les données de l'étude BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) sur les patients atteints de DT2 et de coronaropathie documentée ont montré que la prévalence de l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) était de 56,4 % (Albu *et al.*, 2010).

Une étude réalisée par Masmiqel *et al.* (2016), utilisent les données de base transversales de LEADER (liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of CV outcome results), pour étudier la prévalence du surpoids et de l'obésité, l'interaction entre les principaux facteurs de risque cardiométabolique et deux mesures anthropométriques de l'adiposité [IMC et tour de taille (TT)] et le traitement des facteurs de risque cardiométabolique par rapport aux catégories d'IMC et de tour de taille, ils ont observé une association entre l'IMC et le tour de taille et plusieurs facteurs de risque cardiométabolique, malgré l'utilisation plus fréquente de statines et d'antihypertenseurs dans les catégories supérieures d'IMC et de tour de taille.

Principalement, l'obésité était associée à des niveaux de pression artérielle plus élevés, des niveaux de TG plus élevés et de faibles niveaux de HDL-C (Masmiqel *et al.*, 2016).

Une étude réalisée par Cho *et al.* (2008), visant à examiner la relation entre l'obésité, l'insulinorésistance et l'athérosclérose chez les patients atteints de DT2, indique que l'obésité abdominale est associée à l'athérosclérose chez les patients atteints de DT2 et semble fournir des informations supplémentaires au-delà de l'IMC pour prédire l'athérosclérose.

L'obésité est associée à un état pro-inflammatoire marqué par une élévation chronique de l'activité adrénergique systémique, une dyslipidémie et une hyperglycémie (Scherer & Hill, 2016).

L'obésité viscérale entraîne une résistance à l'insuline en partie due aux adipokines et aux acides gras libres (Klop *et al.*, 2013). Grâce à la production d'une variété d'adipokines, les adipocytes jouent un rôle dans la pathogenèse de l'inflammation, de la dyslipidémie et de l'hypertension (Athiros *et al.*, 2010). La coexistence de ces facteurs de risque augmente les maladies cardiovasculaires associées à l'obésité, au syndrome métabolique et au DT2 (Sowers, 2003). Dans ces troubles, le phénotype de la dyslipidémie est hautement athérogène (Athiros *et al.*, 2011).

Des études ont suggéré que la leptine contribue effectivement à l'athérosclérose et aux maladies cardiovasculaires chez les sujets obèses (Karakas *et al.*, 2010), des preuves récentes ont suggéré que la leptine stimule l'absorption du cholestérol par les macrophages, en particulier en présence de glucose élevé, cela par la suite déclenche la formation de cellules spumeuses et le développement de lésions athéromateuses (Wang & Nakayama, 2010).

En outre, des cytokines comme le TNF- α et l'IL-6, qui proviennent de macrophages dans le tissu adipeux, sont impliquées (Flock *et al.*, 2011). Les macrophages du tissu adipeux viscéral sont connus pour exprimer et libérer des cytokines (Wang & Nakayama, 2010). Ces cytokines atteignent le foie par la circulation porte, où elles peuvent stimuler l'inflammation hépatique, induisant ainsi une réponse inflammatoire systémique chronique (Tarakçioğlu *et*

al., 2003). Les cytokines inflammatoires sont des protagonistes importants dans la formation des plaques athérosclérotiques, provoquant des effets dans tout le vaisseau athérosclérotique (Wang & Nakayama, 2010).

Chez les patients diabétiques de type 2, l'adiposité viscérale excessive augmente la disponibilité des AG libres par l'hydrolyse des TG adipocytaires par une variété de lipases, notamment la triglycéride lipase, la LpL, la lipase hormono-sensible et la lipase endothéliale (Chapman & Sposito, 2008) (Paradis *et al.*, 2006).

De telles augmentations des AG libres circulants entraînent une accumulation de TG dans les muscles et le foie (foie gras) et augmentent les niveaux de TG circulants en raison d'une production hépatique accrue de VLDL (Chapman & Sposito, 2008) (Grundy, 2006).

Les concentrations d'apolipoprotéines plasmatiques (apo) B sont également souvent augmentées, en partie à cause de la surproduction hépatique d'apo B contenant des lipoprotéines (Franssen *et al.*, 2011) (Wang & Peng, 2011).

3.4.4 Traitements

Le traitement de la dyslipidémie chez le patient DT2 pour prévenir l'athérosclérose se divise en deux types : pharmacologique et non pharmacologique.

Le traitement non pharmacologique comprend la thérapie nutritionnelle médicale, la perte de poids et l'activité physique (Jialal & Singh, 2019).

Les diabétiques doivent augmenter la consommation de stanols/stérols végétaux, de fibres visqueuses (légumineuses, agrumes, avoine), d'acides gras n-3 et diminuer la consommation d'acides gras saturés et trans (Jialal & Singh, 2019).

Les légumes et les fruits fournissent des fibres, des glucides lentement digérés, des vitamines et des minéraux, ainsi que de nombreux phyto nutriments qui ont été associés à la protection contre les maladies cardiovasculaires, à la perte de vision liée au vieillissement due à la cataracte et à la dégénérescence maculaire, et au maintien de la fonction intestinale (Skerrett & Willett, 2019).

Les régimes alimentaires traditionnels développés dans les pays du pourtour méditerranéen ont été associés à des taux plus faibles de maladies cardiaques et d'autres affections chroniques (Skerrett & Willett, 2019).

Le régime DASH (Diet Approaches to Stop Hypertension), a été recommandé pour les patients DT2 par plusieurs associations et instituts de santé pour son effet bénéfique sur l'hypertension.

Une perte de poids de 5 à 10 % du poids initial est suffisante pour produire des améliorations significatives et cliniquement pertinentes des facteurs de risque de MCV chez les patients en surpoids et obèses atteints de DT2, l'ampleur de la perte de poids à un an était fortement liée aux améliorations de la pression artérielle, du contrôle glycémique et des lipides, à l'exception notable du cholestérol LDL (Wing *et al.*, 2011).

Le Collège américain de médecine du sport et l'Association américaine du diabète ont recommandé au moins 150 min/semaine d'activité physique modérée (50 à 70 % de la fréquence cardiaque maximale d'un individu) à vigoureuse (> 70 % de la fréquence cardiaque maximale d'un individu) pour les patients DT2 (Colberg *et al.*, 2010). Il est bien connu que l'exercice physique améliore les résultats des maladies métaboliques et réduit le risque de maladies cardiovasculaires et la mortalité (Hamasaki, 2016).

Tanasescu *et al.* (2003) a examiné la relation entre la marche et le risque de MCV et la mortalité chez 3058 hommes atteints de diabète. La marche fréquente ($\geq 16,1$ MET-heures/semaine) était associée à une réduction de près de 40 % du risque de mortalité, et le rythme de marche était inversement associé à la MCV et à la mortalité totale indépendamment des heures de marche.

La thérapie pharmacologique comprend les statines, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, la niacine, les fibrates, les séquestrants des acides biliaires (BAS), les inhibiteurs de la PCSK9 et les acides gras oméga-3 (Grundy *et al.*, 2018).

L'Association Américaine de Diabète recommande que tous les patients diabétiques atteints d'ASCVD ou les patients présentant un risque cardiovasculaire athérosclérotique sur 10 ans > 20 % soient traités avec des statines de haute intensité (objectif de réduction de 50 % du cholestérol LDL) en plus d'une modification du mode de vie (ADA, 2019).

Les patients diabétiques âgés de moins de 40 ans présentant des facteurs de risque cardiovasculaire athérosclérotique supplémentaires (LDL-C \geq 100 mg/dL, hypertension, maladies rénales chroniques (CKD), tabagisme, albuminurie et l'hypercholestérolémie familiale d'ASCVD prématurée), les patients diabétiques âgés de 40 à 75 ans sans ASCVD ou présentant un risque d'ASCVD sur 10 ans inférieur à 20 % et les patients diabétiques de plus de 75 ans doivent être traités par des statines d'intensité modérée avec un objectif de réduction de 30 à 49 % du LDL-C (ADA, 2019).

L'ézétimibe diminue le taux de cholestérol en inhibant l'absorption intestinale du cholestérol (Jialal & Singh, 2019).

Au cours d'un suivi médian de 6 ans, les patients ayant reçu de la simvastatine et de l'ézétimibe ont présenté une réduction significative du cholestérol LDL par rapport au groupe ayant reçu uniquement de la simvastatine, soit 54 mg/dL contre 70 mg/dL respectivement (Cannon *et al.*, 2015).

Il a été démontré que l'association de l'ézétimibe et de la simvastatine diminue le risque d'accident ischémique cérébral récurrent par rapport à la simvastatine chez les patients atteints de DT2 (Liu *et al.*, 2016).

Les fibrates peuvent réduire le niveau de triglycérides plasmatiques à jeun de 30 à 50 % et peuvent également diminuer la lipidémie postprandiale en diminuant la synthèse des acides gras (Jialal & Singh, 2019).

Partie Expérimentale

Chapitre 4

Patients & Méthodes

4.1	Objectif de l'étude	93
4.2	Organisation de l'enquête	93
4.3	Sélection des participants	96
4.4	Composition de l'échantillon	97
4.5	Paramètres anthropométriques	98
4.6	Mesure de la pression artérielle	99
4.7	Prélèvement et d'analyse du sang	99
4.8	Recueil des données par questionnaires	102
4.9	Évaluation de la consommation alimentaire	102
4.10	Analyses statistiques	103
4.11	Calcul des rations alimentaires	105

Chapitre 4.

Patients et Méthodes

4.1 Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail de recherche est d'étudier les effets de quelques facteurs de risque, à savoir, l'exposition à la fumée du tabac, l'alimentation et l'excès de poids corporel sur les indices d'athérogénicité (ratios des lipides et des apolipoprotéines sériques) chez des patients diabétiques de type 2 de sexe masculin.

4.2 Organisation de l'enquête

4.2.1 Description et localisation de l'étude

Notre étude a été réalisée au niveau de deux villes du Nord-ouest algérien : ❶ la « Maison du Diabétique » de la polyclinique Larbi BEN MHIDI (ex-GAMBETA) ; Etablissement Public de Santé de Proximité (EPSP) à *Sidi-Bel-Abbès*, et ❷ le Cabinet Médical du Dr Salah BOUDJEMAA-DJEFFAL, médecin spécialiste en diabétologie à *Chlef*.

Il s'agit d'une étude transversale, comparative et cas-témoin, portant sur un groupe d'adultes diabétiques de type 2 de sexe masculin. Le même groupe comprend des sous-groupes composés de fumeurs, et non-fumeurs, d'une part, et de trois classes de corpulence (poids normal, surpoids et obèses), d'autre part.

Pour répartir les patients selon leurs statuts tabagiques (fumeurs et non-fumeur), nous sommes référés à la définition modifiée de la NSDUH-M (National Survey on Drug Use and Health-Modified). Cette dernière est basée sur la définition standard de la NSDUH-S (National Survey on Drug Use and Health-Standard).

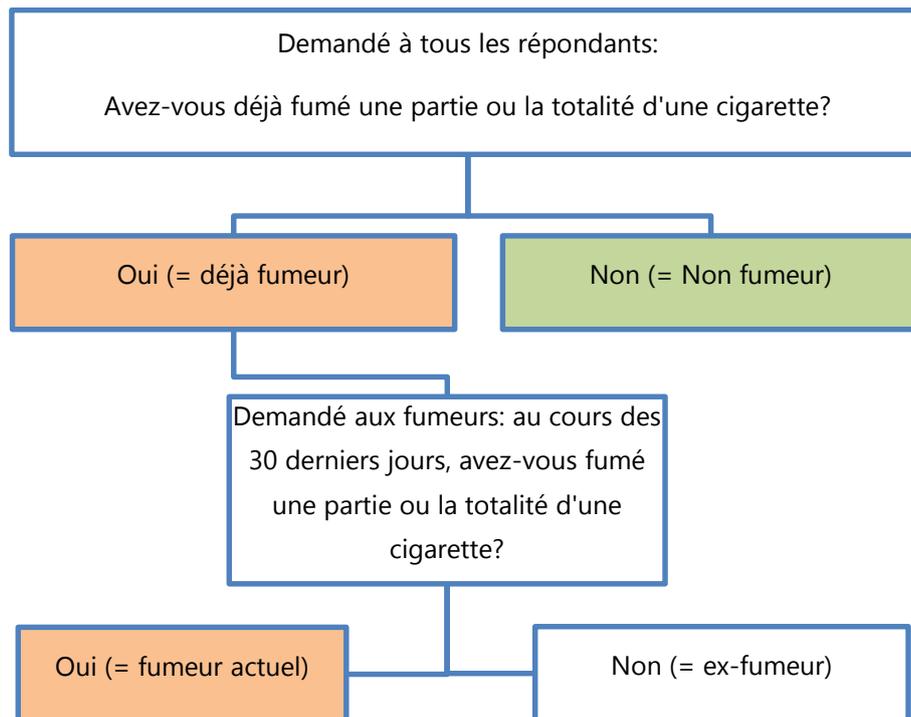


Figure 4.1 Définition NSDUH standard de la variable du tabagisme actuel (Ryan *et al.*, 2012)

Les fumeurs actuels du NSDUH-M sont définis comme les fumeurs occasionnels du NSDUH qui ont tous deux déclaré avoir fumé une partie ou la totalité d'une cigarette au cours des 30 jours précédant l'enquête et qui ont déclaré avoir consommé des cigarettes ≥ 100 au cours de leur vie (Ryan *et al.*, 2012).

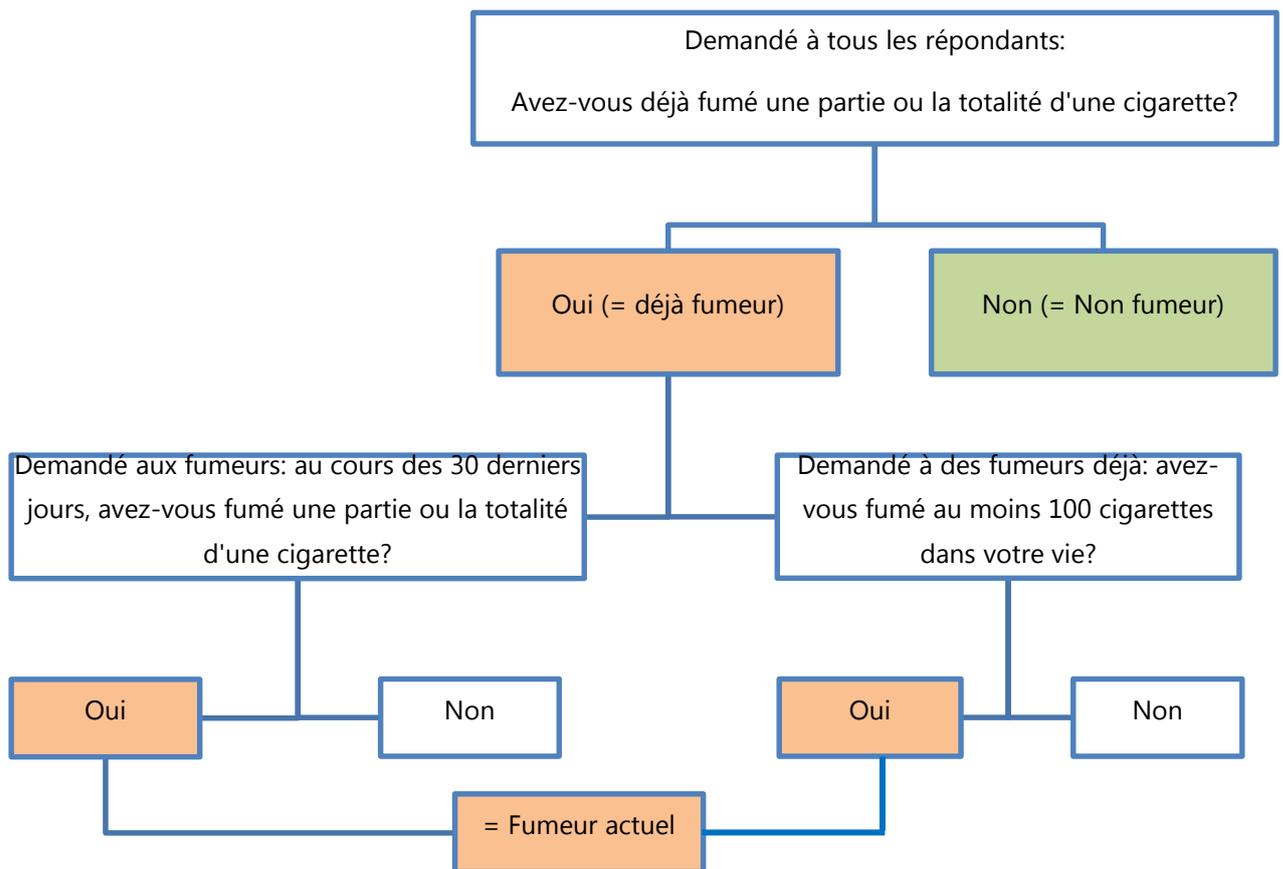


Figure 4.2 Définition NSDUH modifiée de la variable du tabagisme actuel (Ryan *et al.*, 2012)

L'indice de masse corporel a été utilisé pour catégoriser nos patients selon leurs classes de corpulence. Les patients ont été classés en normaux pondéraux ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), des patients en surpoids ($25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) et obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

4.2.2 Durée et étapes de l'étude

- ❖ La première étape (Novembre 2016– Mars 2018) : Partie théorique
 - Recherche approfondie de références bibliographiques
 - Préparation du questionnaire initial en fonction de la littérature scientifique
 - Préparation des fiches cliniques et des carnets alimentaires
 - Préparation d'une liste initiale des tests biochimiques et des réactifs nécessaires

- ❖ La deuxième étape (Avril 2018- Novembre 2019) : Préparation du protocole expérimental
 - Nous avons assisté aux séances de consultations médicales afin d'accueillir le maximum d'information sur le diabète de type 2, pour avoir une idée sur les différents traitements prescrits par les médecins et pour pouvoir organiser un questionnaire complet ;
 - Recrutement des patients, réalisation de l'enquête auprès des patients par « interview face-à-face » et enregistrements des données sur support électronique (plateforme créée sur le logiciel de statistique) ;
 - Consultations des dossiers médicaux de chaque patient ayant participé à l'étude pour vérifier l'évolution de la maladie et des paramètres biologiques ;
- ❖ La troisième étape (Janvier 2019 – Octobre 2020) : Acquisition des réactifs nécessaires et échantillonnage
 - Achat des réactifs et du matériel nécessaire pour le travail expérimental
 - Contacter des patients afin de planifier les prélèvements sanguins et récupération des carnets alimentaires renseignés

4.3 Sélection des participants

4.3.1 Critères d'inclusion

- Sujets de sexe masculin atteint d'un diabète de type 2 confirmé ;
- Âgés de 18 ans et plus ;
- Patients sous régime diététique, traités par antidiabétiques oraux et/ou l'insuline ;
- Sans aucune complication dégénérative pour la santé ;
- Habitants les chefs-lieux de *Sidi-Bel-Abbès* ou *Chlef*.

4.3.2 Critères d'exclusions

- Patients ayant un diabète de type 1 ;
- Sexe féminin ;

- Diabète avec complications dégénératives notamment : troubles de la thyroïde, pied diabétique, Rétinopathie diabétique, Néphropathie diabétique, Neuropathie diabétique, complications cardiovasculaires confirmées.

4.3.3 Critères de non-inclusion

- Patients qui ont refusés de participer à l'étude
- Les patients perdus de vue
- Ex-fumeurs
- Patients habitent hors les chefs-lieux des dites wilayas.

4.4 Composition de l'échantillon

L'échantillon de notre étude est composé de 200 patients diabétiques de type 2 de sexe masculin ; 156 patients suivis au niveau de la « Maison du Diabétique » de la polyclinique Larbi BEN MHIDI (ex-GAMBETA) de la wilaya de *Sidi-Bel-Abbès* et 44 patients au niveau du cabinet médical du Dr BOUDJEMAA-DJEFFEL Salah à *Chlef*.

4.4.1 Recrutement des patients

Le recrutement des patients a été basé sur plusieurs points :

- Étude des dossiers médicaux afin de sélectionner les patients qui répondent aux critères d'inclusions. La vérification des dossiers médicaux des patients nous a fourni plus d'informations, à savoir :
 - L'évolution de la maladie diabétique et des paramètres anthropométriques ;
 - Les résultats des paramètres biologiques antérieurs depuis la première consultation et leurs évolutions ;
 - Les traitements ;

- Les différents facteurs de risques notamment : le tabagisme, antécédents, l'hypertension et dyslipidémie.
- o Prise de contact avec les patients, dont les dossiers ont été sélectionnés, durant les séances de consultation sur rendez-vous en présence du médecin traitant ;
- o Explication du protocole, des objectifs de l'étude et l'obtention du consentement éclairé auprès des patients et l'autorisation auprès du médecin ;
- o Mise en place du protocole expérimental à travers l'évaluation anthropométrique, entretien pour renseigner les questionnaires, les fiches cliniques et les prélèvements des échantillons sériques.

4.5 Paramètres anthropométriques

Le poids (en kilogrammes) a été mesuré à l'aide d'une balance à colonne numérique (TCS-200-RT, Max : 200kg, Min : 2kg, d : 100g). Il a été demandé aux patients d'être légèrement vêtus, sans chaussures et de se débarrasser de tous petits instruments qui peuvent erronés le processus de mesure de poids corporel (portables, sac à main, clés ...).

La taille (en mètre) a été mesurée en utilisant la même balance qui est attachée d'une tige de mesure de taille. Pour avoir la stature exacte, les patients doivent respecter la position appropriée (corps droit et regard fixant l'horizon).

À partir du poids et la taille, nous avons calculé l'IMC (indice de masse corporelle) en rapportant le poids (en kg) par la taille (en m) au carré ; $IMC = \text{Poids « kg »} / \text{Taille}^2 \text{ « m}^2\text{ »}$ de chaque patient.

Le tour de taille a été mesuré en utilisant un mètre-ruban (Maximum : 150 cm, longueur de la graduation : 1 mm), le patient doit être en position debout et bien droite, le ruban est resserré autour de l'abdomen à la ligne du nombril, à ce moment-là nous avons

demandé aux patients d'expirer normalement pour avoir la mesure exacte. Il faut s'assurer que le mètre-ruban n'est ni trop lâche ni trop serré.

4.6 Mesure de la pression artérielle

Un sphygmomanomètre manuel et un stéthoscope ont été utilisés pour l'évaluation de la pression artérielle (Riester[®], Jungingen, Allemagne). La mesure de la pression artérielle est faite sur le bras tendu des patients en position assise. Trois lectures de la pression artérielle ont été réalisées avec un intervalle de 5 minutes. La moyenne des trois mesures a été considérée comme la pression artérielle du patient.

4.7 Prélèvement et d'analyse du sang

Pour avoir des résultats fiables, les prélèvements sanguins ont été effectués dans des conditions favorables. Avant chaque prélèvement, nous avons désinfecté l'endroit, organisé le chariot de prélèvement et étiqueté les tubes de collecte pour chaque patient.

Chaque patient reste en position semi-assise pendant qu'une aiguille à ailettes 21G a été insérée dans la veine du pli du coude, le sang a immédiatement été recueilli dans des tubes contenant de l'héparine anticoagulante et des tubes contenant l'EDTA anticoagulant.

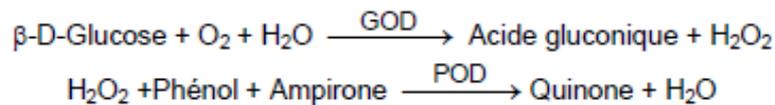
Pour chaque patient, les prélèvements sanguins ont été effectués le matin après 12h de jeûne (jeûne pendant une nuit). L'analyse des paramètres du profil lipidique, les paramètres de la fonction rénale et la glycémie à jeun ont été réalisés.

4.7.1 Évaluation du métabolisme des glucides

a. Glycémie à jeun

La glycémie à jeun a été déterminée par une méthode colorimétrique enzymatique (Trinder. GOD-POD). Le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout

pour produire l'acide gluconique et le peroxyde d'hydrogène. Cette réaction est catalysée par le glucose oxydase (GOD) (Spinreact–Spain ISO 9001 Certifié) (voir annexe) :



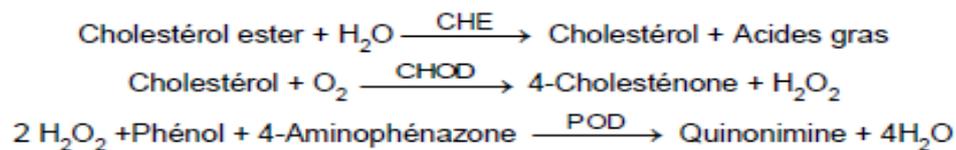
b. Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le pourcentage de l'HbA1c a été déterminé par une technique immuno-turbidimétrique. L'interaction entre l'antigène et l'anticorps permet de déterminer directement la HbA1c totale dans le sang (Spinreact–Spain ISO 9001 Certifié) (voir annexe).

4.7.2 Bilan Lipidique

o Cholestérol total

Le cholestérol sérique a été mesuré par une technique colorimétrique enzymatique (CHOD-POD. Enzymatique colorimétrique) (Spinreact–Spain ISI 9001 Certifié) (voir annexe) selon les réactions suivantes :



Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré quinonimine, l'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon.

o Cholestérol HDL (HDL-c)

Pour le dosage de l'HDL été réalisé par un réactif précipitant (Spinreact–Spain ISO 9001 Certifié) (voir annexe).

o Cholestérol LDL (LDL-c)

Nous avons calculé la concentration du LDL-c, en utilisant la méthode de Friedwald :

Cholesterol LDL = Cholesterol Total - Cholesterol HDL - Triglycerides / 5.

- Triglycérides (TG)

Les mesures des triglycérides sériques ont été déterminées par une méthode enzymatique (Triglycérides GPO-POD. La colorimétrie enzymatique de (Spinreact-Spain ISO 9001 Certifié) (voir annexe).

- Apolipoprotéines A1 (APO A1)

Test turbidimétriquea été employé pour la mesure de l'apolipoprotéine A1 dans le sérum ou le plasma humain.

Les anticorps anti-Apo A1, lorsqu'ils sont mélangés à des échantillons contenant de l'Apo A1, forment des complexes insolubles. Ces complexes provoquent un changement d'absorbance, dépendant de la concentration en Apo A1 de l'échantillon du patient, qui peut être quantifiée par comparaison à partir d'un calibrateur de concentration en Apo A1 connue (Spinreact-Spain ISO 9001 Certifié) (voir annexe).

- Apo lipoprotéines B (APO B)

Test turbidimétrique pour la mesure de l'apolipoprotéine B dans le sérum ou le plasma humain.

Les anticorps anti-Apo B, lorsqu'ils sont mélangés à des échantillons contenant de l'Apo B, forment des complexes insolubles. Ces complexes provoquent un changement d'absorbance, dépendant de la concentration d'Apo B de l'échantillon du patient, qui peut être quantifié par comparaison à partir d'un calibrateur de concentration d'Apo B connue (Spinreact-Spain ISI 9001 Certifié) (voir annexe).

4.8 Recueil des données par questionnaires

Nous avons élaboré un formulaire comprenant toutes les questions nécessaires et qui ont une relation avec le but et l'objectif de notre étude. Le questionnaire est organisé en plusieurs parties (voir annexe). De même, une fiche clinique qui comprend les paramètres anthropométriques, la tension artérielle et les bilans sanguins a été associée à chaque questionnaire :

4.8.1 Identification du patient

Cette partie du questionnaire concerne le nom, l'âge, la date de naissance, l'adresse, numéro de téléphone.

4.8.2 Données socioprofessionnelles

Dans cette partie nous avons noté les informations concernant le statut civil, le nombre d'enfants, le niveau intellectuel et la profession.

4.8.3 Alimentation et hygiène de vie

Dans cette section les informations concernant la consommation du tabac, de l'alcool, les habitudes alimentaires et l'activité physique ont été recueillies.

4.8.4 Questions sur le diabète

Cette section fournit des informations sur la durée du diabète, l'hérédité, le nombre de consultations et le traitement antidiabétique prescrit par le médecin.

4.9 Évaluation de la consommation alimentaire

Il s'agit d'une méthode d'enquête prospective et ouverte qui permet de recueillir des données sur les aliments et les boissons consommés au cours d'une période préalablement déterminée. Les registres diététiques ou les journaux alimentaires peuvent être mis en évidence parmi les méthodes d'évaluation du régime alimentaire actuel pour leur intérêt et leur validité, ils peuvent être utilisés pour estimer le régime alimentaire actuel des individus et

des groupes de population, ainsi que pour identifier les groupes à risque d'inadéquation (Ortega *et al.*, 2015).

Nous avons opté pour la méthode des journaux alimentaires, chaque patient de la population étudié a rempli un carnet alimentaire de trois jours administré lors de l'entretien. Nous avons donné aux patients quelques instructions sur l'enregistrement de leur nourriture et de leurs boissons. Pour les patients qui ne pouvaient pas remplir seuls leur journal alimentaire, nous avons demandé à un membre de leur famille de le faire pour eux.

4.10 Analyses statistiques

Toutes les données ont été traitées et analysées par le logiciel SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation ; Chicago, IL août 2011) version Windows (SPSS, 2011).

Pour l'ensemble des analyses, une valeur p de 0,05 ou moins a été considérée comme significative. Les techniques statistiques utilisées dans le cadre de cette thèse sont décrites dans cette section.

4.10.1 Test t d'échantillons indépendants

La plupart des comparaisons effectuées dans le cadre de ce travail se font entre deux groupes indépendants (fumeurs et non-fumeurs). Le test t indépendant compare les moyennes d'une variable entre deux groupes. Le test t indépendant est calculé par l'équation suivante :

$$t = \frac{(\mu_1 - \mu_2)}{SE(\mu_1 - \mu_2)}$$

μ_1 et μ_2 : les moyens des deux populations

SE : l'erreur type de la différence moyenne entre les groupes

4.10.2 Test de Khi-2

Le test Khi-2 (χ^2) mesure comment un modèle se compare aux données réelles observées. Les données utilisées dans le calcul d'une statistique du Khi-2 doivent être aléatoires, brutes, mutuellement exclusives, tirées de variables indépendantes et provenant d'un échantillon suffisamment important (Hayes, 2020).

Le χ^2 peut être utilisé pour vérifier si deux variables sont liées ou indépendantes l'une de l'autre ou pour tester la qualité de l'ajustement entre une distribution observée et une distribution théorique des fréquences (Hayes, 2020).

4.10.3 Tests non paramétriques

Le test Kruskal-Wallis est un test non paramétrique populaire permettant de comparer les résultats entre plus de deux groupes indépendants. Il est utilisé pour comparer les médianes entre k groupes de comparaison ($k > 2$) et est parfois décrit comme une ANOVA dont les données sont remplacées par leurs rangs.

La statistique du test Kruskal-Wallis est notée H et est définie comme suit :

$$H = \left(\frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} \right) - 3(N+1)$$

K : le nombre de groupes de comparaison

N : la taille totale de l'échantillon

n_j : la taille de l'échantillon dans le $j^{\text{ème}}$ groupe

R_j : la somme des rangs du $j^{\text{ème}}$ groupe

4.10.4 Odds Ratio

Le test de la régression logistique binaire a été utilisé pour estimer les facteurs associés au risque d'athérosclérose. Le Odds Ratio (Rapport de Cote) évalue si les chances d'un certain

événement ou d'un certain résultat sont les mêmes pour deux groupes. Plus précisément, l'OR mesure le rapport entre les chances qu'un événement ou un résultat se produise et les chances que l'événement ne se produise pas. Sur le plan clinique, cela signifie souvent que le chercheur mesure le rapport entre la probabilité (le risque) qu'une maladie ou un décès résultant d'une blessure ou d'une maladie spécifique survienne et la probabilité que la maladie ou le décès ne survienne pas (McHugh, 2009).

Le calcul du rapport de cotes est assez simple. La formule est la suivante :

$$\text{Odds ratio} = \frac{PG1 / (1 - PG1)}{PG2 / (1 - PG2)}$$

Où "PG1" représente la cote de l'événement d'intérêt pour le groupe 1, et "PG2" représente la cote de l'événement d'intérêt pour le groupe 2.

4.11 Calcul des rations alimentaires

Les carnets alimentaires ont été analysés à l'aide du logiciel NutriSurvey for Windows 2007, SEAMEO-TROPMED RCCN-Université d'Indonésie (NutriSurvey, 2007). NutriSurvey est la traduction anglaise d'un logiciel professionnel allemand de nutrition (EBISpro), il contient toutes les fonctions utiles qui sont typiques pour ce type de logiciel:

- Analyse des nutriments et calculs des besoins et des apports énergétiques et autres ;
- Planification des régimes, historique des régimes ;
- Fréquence des repas, recherche des nutriments dans les aliments ;
- Traitement des recettes ;

L'utilisation de ce programme nous a permis de convertir les apports alimentaires recueillis à travers le carnet alimentaire en énergie et en quantité de nutriments consommés par chaque patient.

Chapitre 5

Résultats & Interprétations

5.1	Paramètres anthropométriques et pressions artérielles	107
5.2	Données recueillies par questionnaires	111
5.3	Analyse des carnets alimentaires	119
5.4	Étude des paramètres biochimiques	134
5.5	Étude des facteurs de risque associé aux indicateurs d'athérosclérose	140

Chapitre 5.

Résultats et Interprétations

Cette étude a pour but d'évaluer le risque athérogène chez des patients diabétiques de type 2 de sexe masculin. Notre population d'étude est composée de 200 patients adultes issus de deux villes de la région nord-ouest de l'Algérie (*Sidi-Bel-Abbès* et *Chlef*). L'ensemble des patients est réparti en deux groupes (fumeurs et non-fumeurs) et en trois classes de corpulences (poids normal, surpoids et obésité). La répartition des différents groupes ainsi que la description de la population d'étude sont résumées dans la figure 5.1.

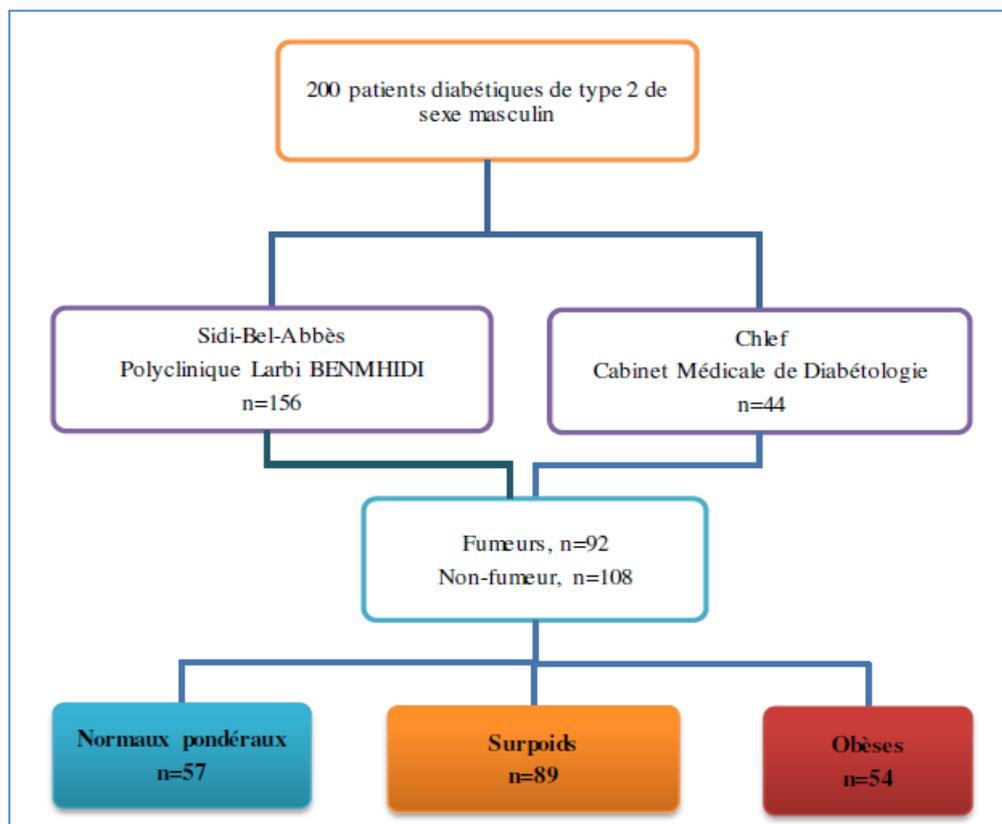


Figure 5.1 Description de la population étudiée

5.1 Paramètres anthropométriques et pressions artérielles

5.1.1 Comparaison des paramètres anthropométriques

Tableau 5.1 Comparaison des caractéristiques anthropométriques entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leur classe de corpulence

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			<i>p</i> *test <i>t</i> de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T	Min.	Max.	Moy.±E.T	
Patients normaux pondéraux (n=57)							
Âge (ans)	34,00	73,00	60,23±10,22	45,00	76,00	59,62±8,23	0,807
Poids (kg)	56,00	85,00	70,00±7,16	50,00	80,00	68,56±7,49	0,483
Taille (cm)	165,00	185,00	173,72±6,22	164,00	184,00	173,78±5,73	0,972
Poids idéal (kg)	61,25	76,25	67,79±4,66	60,50	75,50	67,83±4,30	0,972
IMC (kg/m ²)	18,99	24,98	22,87±1,60	15,78	24,74	22,75±2,47	0,824
Patients en surpoids (n=89)							
Âge (ans)	27,00	88,00	61,00±10,22	44,00	75,00	60,65±8,45	0,861
Poids (kg)	68,00	98,00	80,14±7,70	69,00	101,00	81,26±6,60	0,464
Taille (cm)	156,00	182,00	171,04±6,83	161,00	189,00	172,26±6,40	0,389
Poids idéal (kg)	54,50	74,00	65,78±5,12	58,25	79,25	66,69±4,80	0,389
IMC (kg/m ²)	25,01	29,76	27,29±1,37	25,10	29,75	27,37±1,26	0,764
Patients Obèses (n=54)							
Âge (ans)	38,00	70,00	57,35±8,92	30,00	78,00	57,15±12,31	0,944
Poids (kg)	76,00	131,00	101,82±13,57	78,00	134,00	101,30±16,44	0,900
Taille (cm)	159,00	189,00	173,29±7,22	161,00	186,00	170,80±6,22	0,204
Poids idéal (kg)	56,75	79,25	67,47±5,41	58,25	77,00	65,60±4,67	0,204
IMC (kg/m ²)	30,15	46,68	33,96±4,08	30,11	43,76	34,89±4,42	0,438

◊ Significativement différent à $p < 0,05$, **Min.** ; minimum, **Max.** ; Maximum, **Moy.** ; moyenne, **E.T.** ; écart Type, **IMC** ; Indice de Masse Corporelle.

Nos résultats représentés dans le tableau 5.1 indiquent que l'âge moyen des deux groupes (fumeurs et non-fumeurs) est de 59,62±9,612 ans avec un âge minimal de 27 ans et maximal de 88 ans.

La comparaison des caractéristiques anthropométriques entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leurs corpulences n'indique aucune différence significative entre les deux groupes pour tous les paramètres étudiés (l'âge, le poids, la taille, le poids idéal et l'IMC) et cela pour les trois classes de corpulence.

Tableau 5.2 Comparaison des caractéristiques de base entre les trois groupes de corpulence

	Corpulence Normale (n=57)		Surpoids (n=89)		Obésité (n=54)		Test d'ANOVA Kruskal-Wallis	
	Médiane Moy.±E.T	<i>p</i>	Médiane Moy.±E.T	<i>p</i>	Médiane Moy.±E.T	<i>p</i>	Valeur de Khi-2 (X ²)	Valeur de <i>p</i> Signification asymptotique*
Âge (ans)	60,00 59,95±9,29	<i>p</i> =0,706	63,00 60,82±9,29	<i>p</i> =0,050	58,00 57,28±10,19		3,854	0,146
Poids (kg)	69,00 69,36±7,27	<i>p</i> <0,001	80,00 80,72±7,13	<i>p</i> <0,001	97,00 101,62±14,55		125,392	<0,001
Taille (cm)	173,00 173,75±5,95	<i>p</i> =0,093	171,00 171,67±6,60	<i>p</i> =0,644	173,00 172,37±6,91		2,715	0,257
Poids idéal (kg)	67,25 67,81±4,46	<i>p</i> =0,093	65,75 66,25±4,95	<i>p</i> =0,644	67,25 66,77±5,18		2,715	0,257
IMC (kg/m ²)	23,63 22,82±2,01	<i>p</i> <0,001	27,30 27,33±1,31	<i>p</i> <0,001	33,08 34,30±4,19		167,764	<0,001

* Significativement différent à *p*<0,05, **Min.** ; minimum, **Max.** ; Maximum, **Moy.** ; moyenne, **E.T.** ; Ecart Type, **IMC** ; Indice de Masse Corporelle.

Le tableau 5.2 résume le résultat d'une comparaison des caractéristiques de base entre les trois groupes de corpulences (corpulence normale, surpoids et obésité) selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis. Des différences hautement significatives (*p*<0,001) ont été notées entre les trois groupes de corpulences par rapport aux paramètres « poids » et « IMC ». Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui concerne l'âge (*p*=0,146), la taille (*p*=0,257) et le poids idéal (*p*=0,257).

La comparaison des combinaisons possibles par paires (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) entre les groupes de corpulences **normale/surpoids**, d'une part, et **surpoids/obésité**, d'autre part, n'a montré aucune différence significative par rapport à l'âge (*p*=0,706 vs. *p*=0,050), la taille (*p*=0,093 vs. *p*=0,644) et le poids idéal (*p*=0,093 vs. *p*=0,644).

5.1.2 Comparaison des pressions artérielles

Tableau 5.3 Comparaison des pressions artérielles systolique et diastolique entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leur corpulence

	Non-fumeurs			Fumeurs			<i>p</i> *test <i>t</i> de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T	Min.	Max.	Moy.±E.T	
Patients normaux pondéraux (n=57, 31 non-fumeurs et 26 fumeurs)							
Pression de référence, <140/90 mmHg¹							
Pression Systolique (mmHg)	90,00	180,00	138,80±21,47	100,00	180,00	139,56±22,85	0,905
Pression Diastolique (mmHg)	40,00	110,00	67,20±18,98	30,00	100,00	68,69±16,59	0,774
Patients en surpoids (n=89, 43 non-fumeurs et 46 fumeurs)							
Pression de référence, <140/80 mmHg²							
Pression Systolique (mmHg)	90,00	175,00	139,87±16,91	90,00	180,00	136,31±21,10	0,417
Pression Diastolique (mmHg)	45,00	90,00	70,00±13,12	40,00	100,00	65,52±13,29	0,142
Patients Obèses (n=54, 34 non-fumeurs et 20 fumeurs)							
Pression de référence, <140/85 mmHg¹							
Pression Systolique (mmHg)	110,00	250,00	138,27±27,94	50,00	200,00	140,00±34,94	0,647
Pression Diastolique (mmHg)	40,00	100,0	75,17±15,66	50,00	100,00	76,50±16,63	0,454

¹Selon “International Society of Hypertension” (ISH, 2020). ²Selon “the European Society of Cardiology & the European Society of Hypertension” (ESC, 2019).

Tableau 5.4 Comparaison des pressions artérielles entre les trois groupes de corpulence

	Corpulence Normale (n=57)	Surpoids (n=89)	Obésité (n=54)	Test d’ANOVA Kruskal-Wallis	
	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Valeur de Khi-2 (X ²)	Valeur de <i>p</i> Signification asymptotique*
Pression Systolique (mmHg)	135,00 139,16±21,91	<i>p</i> =0,732 140,00 138,11±19,05	<i>p</i> =0,913 140,00 138,98±30,65	0,527	0,768
Pression Diastolique (mmHg)	70,00 67,91±17,71	<i>p</i> =0,775 70,00 67,79±13,31	<i>p</i> =0,006 70,00 75,71±15,90	3,956	0,138

◊ Significativement différent à *p*<0,05, **Moy.** ; moyenne, **E.T.** ; Ecart Type.

La pression artérielle correspond à la pression du sang dans les artères de la circulation systémique. Une hypertension artérielle représente un facteur de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

Selon la Société Internationale d'Hypertension (ISH, 2020), la pression artérielle de référence chez les sujets normaux pondéraux est <140/90 mmHg. Toutefois, elle est <140/85 mmHg chez les sujets obèses. La Société Européenne de Cardiologie (ESC, 2019), a défini la pression artérielle à <140/80 mmHg comme pression de référence chez les sujets en surpoids.

Les résultats de notre étude (tableau 5.3) n'indiquent aucune différence significative ($p>0,05$) lors de la comparaison des moyennes de pression artérielle entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leurs corpulences.

Selon le tableau 5.4, la comparaison des pressions systoliques et diastoliques entre les trois groupes de corpulence (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) n'a révélé aucune différence significative ($p>0,05$) lors de l'utilisation de combinaisons possibles par paires ; **normaux pondéraux/surpoids**. Une différence significative a été remarqué lors de l'utilisation de combinaisons possibles par paires ; **surpoids/obèses** avec $p=0,006$.

5.2 Données recueillies par questionnaires

5.2.1 Statut marital

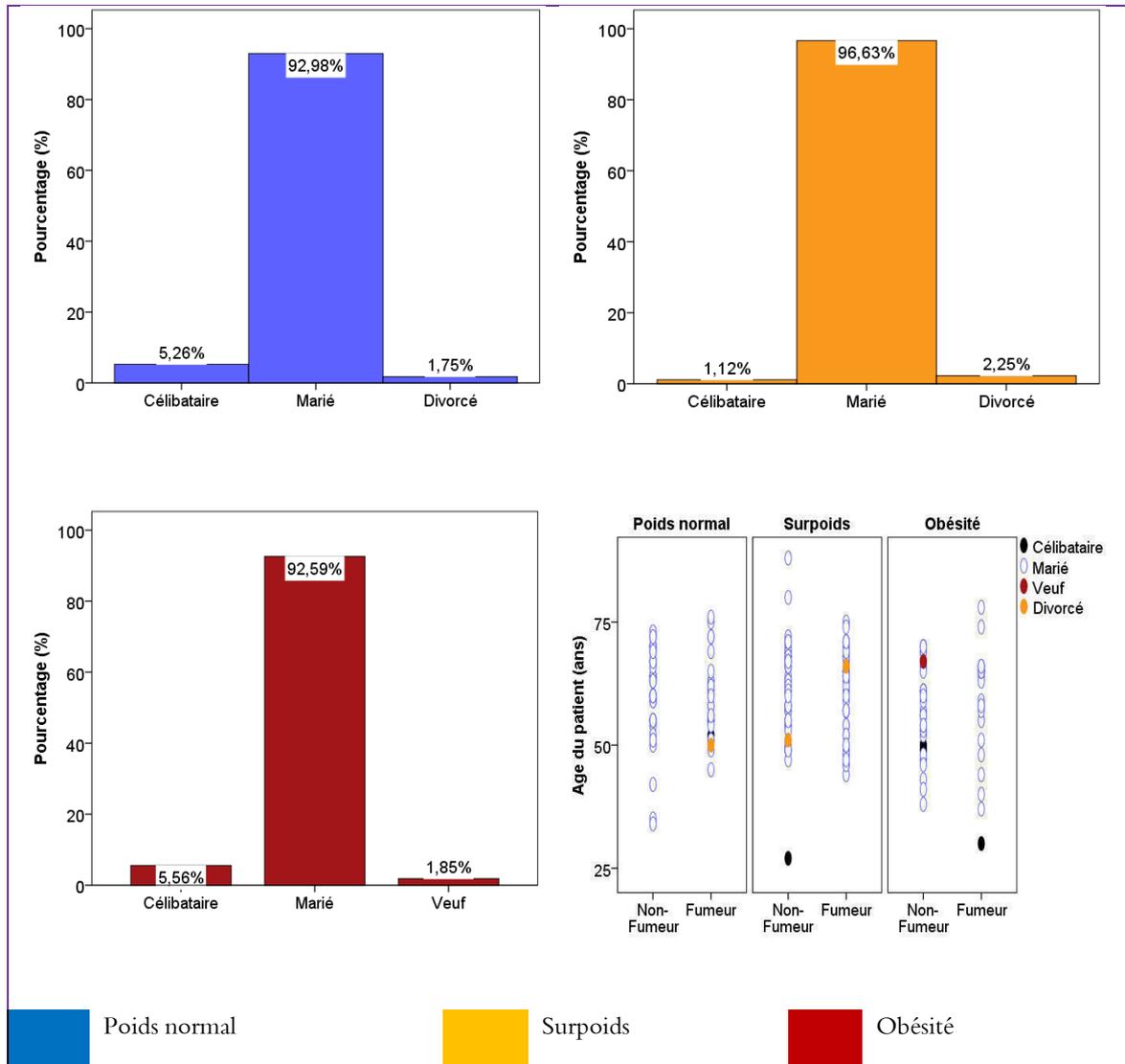


Figure 5.2 Répartition des patients en fonction de leur statut marital

La figure 5.2 représente la répartition des patients selon leur statut marital pour tous les groupes de corpulences. Nous avons remarqué que le statut « Marié » été le plus représenté dans tous les groupes de corpulences avec un pourcentage de 92,98% pour le groupe de corpulence normale, 96,63% pour le groupe des patients en surpoids et 92,59% pour le groupe des patients obèses, suivis par « Célibataires » avec un pourcentage de 5,26% dans le groupe

des patients normaux pondéraux et de 5,56% dans le groupe des obèses. Cependant, le statut "Divorcé" ne représente que 2,25% des sujets obèses.

Le statut "Veuf" apparaît seulement dans le groupe des patients obèses avec un pourcentage de 1,85%.

L'étude du statut marital de chaque groupe de patients en fonction de l'âge et le statut tabagique a montré que la classe des "Mariés" était plus susceptible d'être représentée chez tous les âges et chez les fumeurs comme chez les non-fumeurs.

La classe des "Célibataires" a été rencontrée chez les patients plus jeunes (< 50 ans) dans le groupe des patients en surpoids non-fumeurs et le groupe des patients obèses fumeurs.

La classe "Divorcés" a été rencontrée chez les patients plus âgés (≥ 50 ans) dans le groupe des patients normaux pondéraux fumeurs et le groupe des patients en surpoids fumeurs et non-fumeurs, tandis que la classe des "Veufs" n'a été observée que dans le groupe des patients obèses (> 50 ans) non-fumeurs.

5.2.2 Niveau d'étude

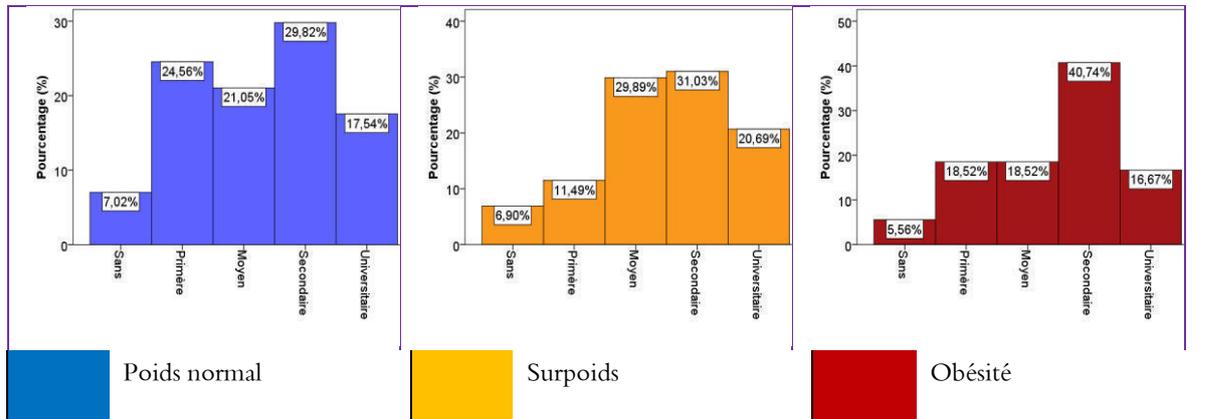


Figure 5.3 Répartition en pourcentage des patients en fonction de leur niveau d'éducation

La figure 5.3 représente une répartition en pourcentage des patients selon leur corpulence en fonction de leur niveau d'étude. Les trois diagrammes en bâtons indiquent que la majorité des patients de notre population d'étude ont un niveau scolaire secondaire avec un pourcentage de 40,74% pour le groupe des patients obèses, 31,03% pour le groupe des patients en surpoids et 29,82% pour le groupe des normaux pondéraux.

Le niveau d'étude moyen est plus fréquent chez le groupe de patients en surpoids avec un pourcentage de 29,89%. Toutefois, le niveau primaire est plus fréquent chez les patients normaux pondéraux.

Le niveau d'étude supérieur est observé dans les trois groupes de corpulence avec des pourcentages proches : 17,54% pour le groupe des normaux pondéraux, 20,69% pour le groupe des patients en surpoids et 16,67% pour le groupe des obèses.

Les patients illettrés (sans niveau) représentent de faibles pourcentages par rapport aux autres niveaux d'études chez les trois groupes de corpulence : 7,02% chez les normaux pondéraux, 6,90% chez les patients en surpoids et 5,56% chez les obèses.

Les trois diagrammes ont dévoilé que notre population a un niveau d'étude plus ou moins élevé. Le niveau d'étude représente un facteur très important qui permet aux patients diabétiques de bien gérer leur maladie et de bien vivre avec le diabète et d'éviter ses complications notamment les complications cardiovasculaires.

5.2.3 Statut professionnel

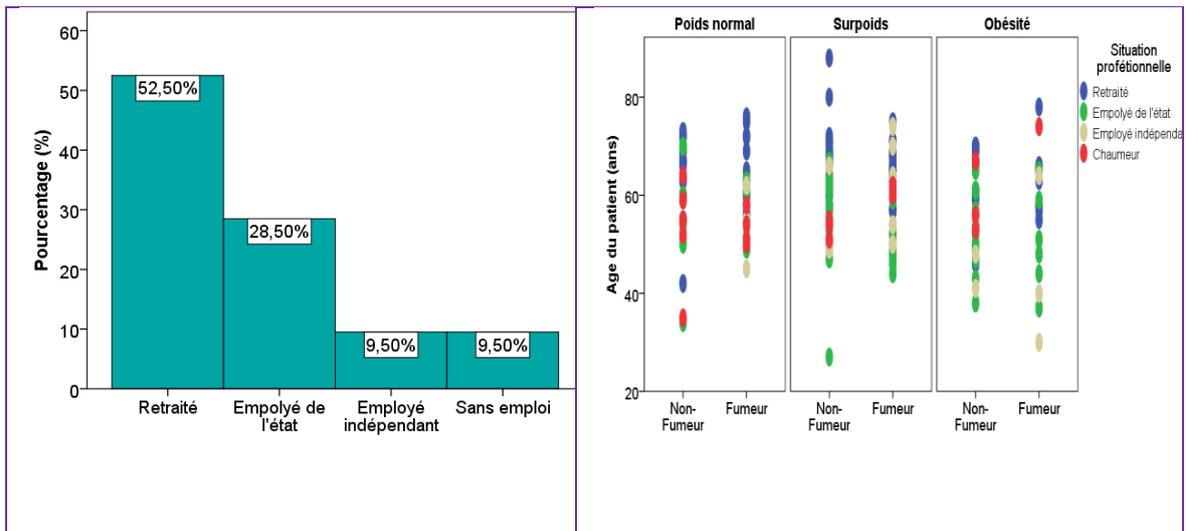


Figure 5.4 Relation entre le statut professionnel, l'âge et le statut tabagisme selon la corpulence des patients

Les données sur le statut professionnel, pour l'ensemble des participants, indiquent que plus de 50% des patients sont en retraite, 28,50% sont des employés de l'état, 9,50% employés indépendants et 9,50% sans emploi.

L'étude du statut professionnel en fonction de l'âge et le statut tabagisme pour les trois groupes de corpulences a montré que le statut retraité était plus susceptible d'être représenté chez les patients fumeurs normaux pondéraux les plus âgés. Le statut sans emploi été fréquent chez les patients âgés entre 40 et 60 ans normaux pondéraux fumeurs et non-fumeurs.

Le statut "employé de l'état" est plus rencontré chez le groupe des patients obèses fumeurs et non-fumeurs moins de 60 ans, tandis que le statut "employé indépendant" est représenté chez le groupe des patients en surpoids fumeurs plus de 50ans.

5.2.4 L'âge du diabète

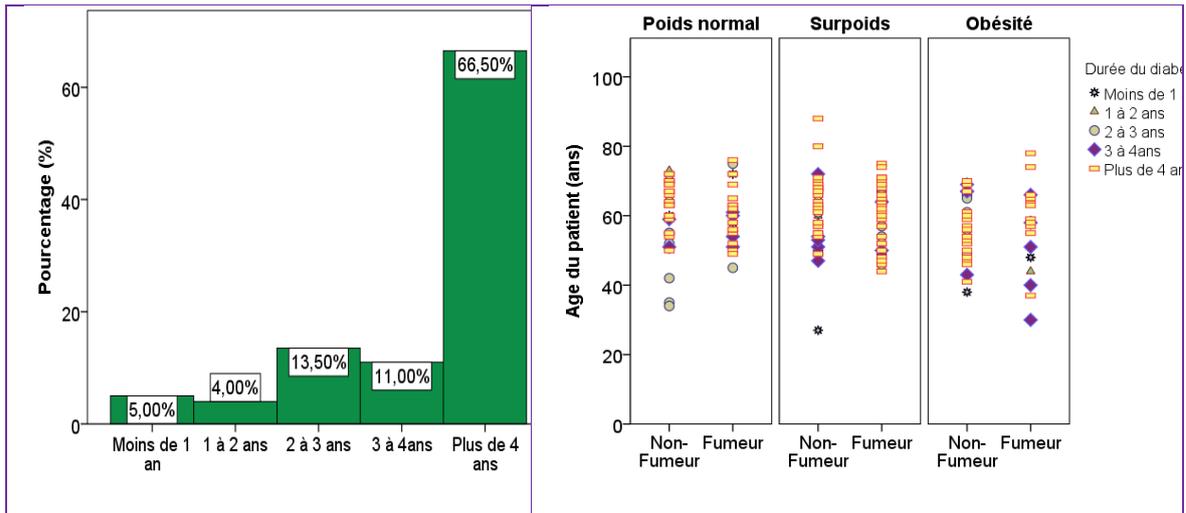


Figure 5.5 Répartition des patients selon la durée du diabète

La figure 5.5 résume la répartition des participants selon l'âge du diabète. Plus de 66% de nos sujets ont un âge moyen de diabète de quatre ans et plus. Tandis que, 5%, seulement, ont un diagnostic positif de diabète depuis moins d'un an.

La répartition de nos participants en fonction des trois paramètres combinés « âge de diabète, corpulence et statut tabagique » divulgue que les patients diagnostiqués diabétiques de type 2 depuis plus de quatre ans sont réparties sur tous les trois groupes de corpulence que ce soit fumeurs ou non. Les patients avec un diabète de type 2 depuis deux à trois ans sont plutôt normaux pondéraux et non-fumeurs.

5.2.5 Évaluation de l'activité physique

Tableau 5.5 Évaluation de la pratique d'activité physique par chaque groupe de patients

		Pratique d'une activité physique		Test de Khi-2		
		Non	Oui	Valeur de Khi-2 (χ^2)	Valeur de p^*	Valeur Phi et V de Cramer
Patients Normaux pondéraux	Non-fumeurs	7,6%	19,4%	1,722	0,189	0,174
	Fumeurs	12,1%	13,4%			
Patients en surpoids	Non-fumeurs	21,2%	21,6%	0,194	0,659	0,047
	Fumeurs	19,7%	24,6%			
Patients obèses	Non-fumeurs	25,8%	12,7%	0,126	0,723	0,048
	Fumeurs	13,6%	8,2%			

◊ Test significatif à $p < 0,05$

L'exercice physique est recommandé au cours du diabète de type 2 vu que ce type de diabète est plus fréquent chez les adultes et les personnes âgées qui sont connues par leur mode de vie sédentaire. La sédentarité est l'une des premières causes qui favorisent le développement du DT2, en revanche une activité physique régulière favorise l'équilibre de la glycémie et diminue le risque des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

Le tableau 5.5 représente l'évaluation de la pratique de l'activité physique par chaque groupe de patient. Aucune différence significative n'a été remarquée pour les trois groupes de participants ($p > 0,05$).

5.2.6 Antécédents familiaux du diabète de type 2

Tableau 5.6 Évaluation des antécédents familiaux de diabète de type 2 dans chaque groupe de patients

		Statut tabagique		Test de Khi-2		
		Non-fumeur	Fumeur	Valeur de Khi-2 (X^2)	Valeur de p^*	Valeur Phi et V de Cramer
Négative	Poids normal	13,2%	16,5%	4,124	0,127	0,213
	Surpoids	24,2%	22,0%			
	Obésité	17,6%	6,6%			
Le père	Poids normal	21,2%	3,0%	3,891	0,143	0,343
	Surpoids	24,2%	27,3%			
	Obésité	12,1%	12,1%			
La mère	Poids normal	12,2%	14,6%	0,537	0,765	0,114
	Surpoids	24,4%	26,8%			
	Obésité	7,3%	14,6%			
Les deux parents	Poids normal	25,0%		8,400	0,015	0,837
	Surpoids	8,3%	33,3%			
	Obésité	33,3%				
Autres	Poids normal	17,4%	17,4%	0,434	0,805	0,137
	Surpoids	8,7%	8,7%			
	Obésité	30,4%	17,4%			

◊ Test significatif à $p < 0,05$

La comparaison des antécédents familiaux de diabète de type 2 dans chaque groupe de corpulence en fonction du statut tabagique est représentée dans le tableau 5.6. L'existence d'antécédents de diabète de type 2 chez les deux parents a été notée comme facteur corrélé à l'obésité chez les sujets non-fumeurs, d'une part, et au surpoids chez les fumeurs, d'une autre part. Aucune relation significative de causalité n'a été remarquée pour les antécédents chez les trois groupes de corpulence ($p > 0,05$).

5.2.7 Types de traitements antidiabétiques

Tableau 5.7 Comparaison du type de traitement antidiabétique entre les fumeurs et les non-fumeurs selon leur corpulence

Type de traitement		Statut tabagique		Test de Khi-2		
		Non-fumeur	Fumeur	Valeur de Khi-2 (χ^2)	Valeur de p^*	Valeur Phi et V de Cramer
Insuline seule	Poids normal	27,8%	11,1%	0,482	0,786	0,164
	Surpoids	22,2%	16,7%			
	Obésité	16,7%	5,6%			
ADO	Poids normal	12,6%	14,6%	2,916	0,233	0,168
	Surpoids	18,4%	27,2%			
	Obésité	16,5%	10,7%			
ADO + Insuline	Poids normal	15,4%	11,5%	0,275	0,871	0,059
	Surpoids	25,6%	19,2%			
	Obésité	17,9%	10,3%			

* Test significatif à $p < 0,05$. ADO ; antidiabétiques oraux

Dans le tableau 5.7, nous avons présenté la relation entre le type de traitement antidiabétique à savoir ; l'insuline seule, les antidiabétiques oraux ou la combinaison entre l'insuline et les antidiabétiques oraux en fonction de la corpulence des sujets et leur statut tabagique. Les résultats du test statistique de Khi-2 n'ont montrés aucune relation significative entre les paramètres étudiés chez nos sujets diabétiques de type 2 ($p > 0,05$).

5.3 Analyse des carnets alimentaires

5.3.1 Apport énergétique total

Tableau 5.8 Comparaison de l'apport énergétique total entre les fumeurs et les non-fumeurs dans chaque groupe de patients

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			<i>p</i> * test <i>t</i> de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T	Min.	Max.	Moy.±E.T	
Patients normaux pondéraux (n=57)							
Apport énergétique total (kcal)	1720,20	3652,29	2393,96±109,06	1168,80	4483,20	2499,34±112,27	0,234
Patients en surpoids (n=89)							
Apport énergétique total (kcal)	1068,60	3332,79	2246,67±628,57	1144,38	4727,88	2116,83±106,68	0,744
Patients Obèses (n=54)							
Apport énergétique total (kcal)	1632,00	4619,49	3447,19±159,41	1388,49	4199,49	2345,81±991,09	0,234

◊ Significativement différent à $p < 0,05$, **E.T.** ; Écart Type

La comparaison des moyennes de l'apport énergétique total (tableau 5.8) dans chaque groupe de patients diabétiques de type 2 (normaux pondéraux, surpoids et obèses) n'a divulgué aucune différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs ($p > 0,05$). Toutefois, les valeurs moyennes de l'apport énergétique total les plus élevées ont été enregistrées dans le groupe des patients obèses suivi par le groupe des patients normaux pondéraux et ensuite par le groupe des patients en surpoids.

Chez les fumeurs les valeurs de l'apport énergétique total les plus élevées ont été enregistrées dans le groupe des patients normaux pondéraux, suivi par le groupe des patients obèses et ensuite le groupe des patients en surpoids.

5.3.2 Évaluation des apports énergétiques en principaux nutriments

a. Comparaison des apports en nutriments énergétiques selon le statut tabagique

Tableau 5.9 Distribution des principaux nutriments énergétiques selon le statut tabagique dans les trois groupes de corpulence

	Non-fumeurs (n=108)				Fumeurs (n=92)				p* test t de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	R.	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	R.	
Patients normaux pondéraux (n=57)									
Glucides (g)	178,08	396,99	256,52±121,92 (55,67%)	50-65% ¹	93,78	477,39	303,99±129,64 (60,42%)	50-65% ¹	0,615
Lipides(g)	71,88	149,40	104,02±40,42 (22,57%)	15-30% ²	60,18	174,48	88,06±44,09 (17,50%)	15-30% ²	0,616
Protéines (g)	65,58	167,58	100,18±58,37 (21,74%)	10-35% ¹	52,98	228,90	111,01±68,99 (22,06%)	10-35% ¹	0,823
Fibres (g)	36,39	48,00	43,63±6,31	≈ 38 g/d ³	8,10	35,90	22,41±11,84	≈ 25 g/d ³	0,500
Eau total (g)	2805,58	3177,10	2934,66±210,10	--	2454,80	3036,50	2498,94±369,52	--	0,515
Patients en surpoids (n=89)									
Glucides (g)	124,29	286,38	204,47±52,19 (49,34%)	45-65% ²	77,79	530,19	238,73±128,99 (56,64%)	45-65% ²	0,446
Lipides(g)	42,60	186,18	112,74±40,90 (27,20%)	15-30% ²	28,80	183,69	78,61±45,59 (18,65%)	15-30% ²	0,095
Protéines (g)	41,79	148,89	97,20±38,05 (23,45%)	10-20% ¹	44,28	219,30	104,09±51,32 (24,69%)	10-20% ¹	0,737
Fibres (g)	8,58	58,68	38,66±15,85	≈ 38 g/d ³	15,99	81,90	40,06±20,11	≈ 25 g/d ³	0,865
Eau total (g)	1418,68	3328,80	2773,93±243,37	--	1877,68	3655,79	2349,78±316,78	--	0,328
Patients Obèses (n=54)									
Glucides (g)	225,09	386,28	316,62±82,79 (52,67%)	45-65% ²	153,99	310,98	239,74±61,29 (52,57%)	45-65% ²	0,155
Lipides(g)	50,49	194,50	115,59±36,75 (19,23%)	20-30% ⁴	31,80	231,60	98,36±28,61 (21,57%)	20-30% ⁴	0,148
Protéines (g)	57,48	231,18	168,88±96,70 (28,09%)	10-20% ¹	70,08	207,09	117,90±49,60 (25,85%)	10-20% ¹	0,315
Fibres (g)	42,00	78,09	54,16±20,72	≈ 38 g/d ³	27,69	61,80	41,99±13,32	≈ 25 g/d ³	0,312
Eau total (g)	2445,10	3203,90	2906,56±270,92	--	1392,09	3693,58	2003,74±563,67	--	0,168

R.: Recommandations, ^o Significativement différent à p<0,05, E.T.: Écart-type, g/j: grammes/jour

¹ Selon Otten *et al.*, 2006. ² selon Evert *et al.*, 2013. ³ selon NRC, 2005. ⁴ Selon Elmadfa et Kornsteiner, 2009.

L'évaluation des apports énergétiques en principaux nutriments (tableau 5.9) n'a dévoilé aucune différence significative ($p > 0,05$) entre les trois groupes de corpulence selon leur statut tabagique.

Nous avons remarqué que l'apport en glucides a été couvert (selon les recommandations) dans les trois groupes de corpulence aussi bien chez les fumeurs et que chez les non-fumeurs. Les glucides représentent la source énergétique la plus rapidement utilisée, dont 1g de glucides fournit 4 kcal pour l'organisme. Pour les lipides, les apports ont été dans l'intervalle des apports conseillés, selon Elmadfa et Kornsteiner 2009, et cela dans les trois groupes de corpulence à l'exception des patients obèses non-fumeurs (19,23% d'apport énergétique total <20-30%). Les lipides représentent la source énergétique la plus puissante puisque 1g de lipide fournit 9 kcal pour l'organisme.

Nos résultats indiquent que l'apport en protéines a été couvert dans le groupe des patients normaux pondéraux fumeurs et non-fumeurs. En revanche des apports supérieurs aux seuils recommandés selon Otten *et al.* (2006) (10-20%) en protéines ont été remarqués dans le groupe des patients en surpoids avec 23,45% pour les non-fumeurs et 24,69% pour les fumeurs et dans le groupe des patients obèses avec 28,09% pour les non-fumeurs et 25,85% pour les fumeurs.

Les fibres alimentaires appartiennent à la famille des glucides, ils sont recommandés pour les patients diabétiques de type 2 car ils servent à contrôler les taux de cholestérol donc protègent les patients contre les maladies cardiovasculaires, facilitent le transit intestinal et maintiennent une glycémie stable.

b. Comparaison des apports en nutriments énergétiques selon la classe de corpulence

Tableau 5.10 Comparaison entre les principaux nutriments énergétiques consommés par les trois groupes de patients

	Corpulence Normale (n=57)	Surpoids (n=89)	Obésité (n=54)	Test d'ANOVA Kruskal-Wallis	
	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Valeur de Khi-2 (X ²)	Valeur de p Signification asymptotique*
Glucides (g)	312,30 288,16±121,59	197,79 221,60±97,37	270,48 265,36±74,42	3,555	0,169
Lipides(g)	73,80 93,38±41,07	87,90 95,67±45,64	85,98 170,77±20,58	0,312	0,856
Protéines (g)	67,38 107,40±62,09	96,04 100,64±44,11	109,38 134,89±67,26	1,571	0,456
Fibres (g)	48,99 250,31±97,52	37,53 39,36±17,63	42,00 46,04±15,97	5,124	0,077
Eau total (g)	2067,69 2310,84±123,78	2611,60 2061±280,97	1897,86 2304,68±897,86	1,609	0,447

* Significativement différent à $p < 0,05$, E.T.: Écart-type

L'utilisation de combinaisons par paires (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) entre le groupe de patients normaux pondéraux et le groupe de patients en surpoids ont dévoilé une différence significative ($p < 0,05$) en ce qui concerne les apports en fibres alimentaires ($p = 0,038$) (tableau 5.10). Néanmoins, aucune différence significative n'a été notée entre le groupe de patients normaux pondéraux et le groupe des patients en surpoids par rapport aux principaux nutriments énergétiques. De même, l'utilisation de combinaisons par paires entre le groupe de patients en surpoids et le groupe de patients obèses n'ont démontré aucune différence significative ($p > 0,05$).

5.3.3 Évaluation des apports alimentaires en acides gras polyinsaturés et en cholestérol

Tableau 5.11 Distribution de la consommation des acides gras polyinsaturés et de cholestérol selon le statut tabagique

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			<i>p</i> * test t de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	
Patients normaux pondéraux (n=57)							
AG Polyinsaturés (g)	8,70	396,99	22,38±6,66	11,49	45,30	21,96±14,79	0,584
Cholestérol (mg)	49,08	795,18	347,48±39,48	171,99	494,19	322,57±10,81	0,883
Patients en surpoids (n=89)							
AG Polyinsaturés (g)	12,90	46,20	26,16±10,06	7,89	62,40	19,29±1,59	0,264
Cholestérol (mg)	14,19	893,50	699,88±68,78	81,90	1147,20	477,50±37,13	0,380
Patients Obèses (n=54)							
AG Polyinsaturés (g)	7,80	46,89	30,89±20,48	7,20	42,99	16,76±3,89	0,253
Cholestérol (mg)	361,59	1779,39	968,86±73,04	201,90	1190,10	590,29±34,19	0,307

(*) Test significatif à $p < 0,05$, E.T. ; Écart-type

Tableau 5.12 Comparaison des apports en acides gras polyinsaturés et en cholestérol entre les trois groupes de patients en fonction de leur corpulence

	Corpulence Normale (n=57)	Surpoids (n=89)	Obésité (n=54)	Test d'ANOVA Kruskal-Wallis	
	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Valeur de Khi-2 (χ^2)	Valeur de <i>p</i> Signification asymptotique*
AG Polyinsaturés (g)	13,80 20,19±12,50	$p=0,423$ 18,39 22,72±13,44	$p=0,370$ 12,60 21,47±16,59	1,209	0,546
Cholestérol (mg)	288,99 330,87±21,47	$p=0,258$ 405,30 588,69±54,99	$p=0,278$ 539,28 716,48±492,23	4,147	0,126

(*) Test significatif à $p < 0,05$, E.T. ; Écart-type

Le cholestérol est une particule essentielle qui entre dans la composition de la membrane cellulaire. À des taux normaux, le cholestérol constitue une substance essentielle pour le bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, les taux élevés de cholestérol représentent un risque de maladies cardiovasculaires. Toutefois, une alimentation riche en acides gras polyinsaturés diminue les taux élevés de cholestérol.

Les acides gras polyinsaturés sont divisés en deux catégories : les omégas 3 (n-3) et les omégas 6 (n-6), ce sont des acides gras indispensables que l'organisme ne peut pas les synthétiser et qu'ils doivent être apportés par l'alimentation.

Ces acides gras protègent l'organisme contre les maladies cardiovasculaires, ce sont des régulateurs de la tension artérielle et ils représentent des constituants majeurs des membranes cellulaires.

Aucune différence significative n'a été remarquée en ce qui concerne la consommation des acides gras polyinsaturés et de cholestérol selon le statut tabagique (fumeurs et non-fumeurs) (tableau 5.11). Les valeurs des apports de cholestérol les plus élevés ont été remarquées chez le groupe de patients obèses, suivis par le groupe des patients en surpoids et en suite les normaux pondéraux.

La comparaison des apports en acides gras polyinsaturés et en cholestérol entre les trois groupes de patients selon leur classe de corpulence n'a révélé aucune différence significative ($p > 0,005$) (tableau 5.12). De même, l'utilisation de combinaisons par paires (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) entre chaque deux classes de corpulence n'a dévoilé aucune différence significative ($p > 0,005$).

5.3.4 Évaluation des apports alimentaires en principales vitamines

Tableau 5.13 Distribution des principales vitamines consommées selon le statut tabagique

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			<i>p</i> *test <i>t</i> de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	
Patients normaux pondéraux (n=57)							
Vitamine A (µg)	912,48	2736,09	1820,65±911,82	1028,19	5512,29	322,57±720,93	0,394
Vitamine E (mg)	3,39	24,30	11,82±6,82	8,10	40,68	12,05±4,92	0,596
Vitamine B1 (mg)	1,29	1,38	1,35±0,05	0,48	2,88	1,63±0,87	0,602
Vitamine B2 (mg)	0,99	1,68	1,22±0,39	0,78	3,78	1,90±0,09	0,342
Vitamine B6 (mg)	1,29	3,30	2,10±1,02	1,20	4,89	2,95±1,42	0,440
Vitamine B9 (µg)	213,00	408,99	323,79±100,46	113,10	1103,58	485,60±43,16	0,463
Vitamine C (mg)	211,50	235,59	223,63±12,04	41,49	796,29	408,48±94,63	0,329
Patients en surpoids (n=89)							
Vitamine A (µg)	71,10	5151,99	3013±424,27	765,69	9047,59	5789,94±477,75	0,264
Vitamine E (mg)	10,38	43,20	22,58±9,31	6,99	25,59	14,59±5,10	0,029
Vitamine B1 (mg)	0,99	28,89	4,20±0,67	0,60	2,58	1,38±0,57	0,317
Vitamine B2 (mg)	1,20	2,28	1,56±0,40	0,90	5,19	2,31±1,51	0,145
Vitamine B6 (mg)	0,90	3,90	2,26±0,95	1,20	3,60	2,46±0,80	0,627
Vitamine B9 (µg)	1,80	607,68	329,25±191,64	150,90	774,78	419,10±96,99	0,315
Vitamine C (mg)	120,00	518,19	330,21±51,54	57,18	551,88	293,17±90,42	0,636
Patients Obèses (n=54)							
Vitamine A (µg)	723,98	10158,10	8303,12±133,77	1966,29	17598,39	10923±824,44	0,827
Vitamine E (mg)	7,38	37,50	20,99±5,26	9,90	37,98	17,68±9,69	0,716
Vitamine B1 (mg)	1,29	2,70	2,09±0,72	0,99	2,10	1,42±0,46	0,158
Vitamine B2 (mg)	1,38	6,00	3,56±2,32	1,29	10,08	3,18±0,34	0,872
Vitamine B6 (mg)	1,68	5,28	3,95±1,97	1,80	4,50	2,82±1,16	0,306
Vitamine B9 (µg)	365,88	1038,48	744,42±44,16	247,80	771,48	430,61±20,38	0,121
Vitamine C (mg)	423,69	575,70	492,66±76,97	175,59	443,88	295,07±10,54	0,025

(*) Test significatif à $p < 0,05$, E.T. ; Écart-type

La distribution des apports alimentaires en principales vitamines selon le statut tabagique (tableau 5.13) a montré un apport significativement élevé pour les apports en vitamine E chez les patients diabétiques de type 2 non-fumeurs en surpoids ($p=0,029$) et aussi pour les apports en vitamine C chez les patients diabétiques non-fumeurs obèses ($p<0,025$).

Tableau 5.14 Comparaison des apports en vitamines entre les trois groupes de patients en fonction de leur classe de corpulence

	Corpulence Normale (n=57)	Surpoids (n=89)	Obésité (n=54)	Test d'ANOVA Kruskal-Wallis	
	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Valeur de Khi-2 (X^2)	Valeur de p Signification asymptotique*
Vitamine A (μg)	2472,09 2476,98±516,96	2665,69 4401,50±542,92	3373,68 10050,03±5354,38	2,401	0,301
Vitamine E (mg)	20,88 20,16±11,45	15,79 18,58±8,37	14,58 18,78±11,67	0,336	0,845
Vitamine B1 (mg)	1,38 1,54±0,70	1,50 2,79±1,61	1,48 1,67±0,62	0,340	0,844
Vitamine B2 (mg)	1,29 1,67±0,95	1,59 1,94±1,14	1,68 3,31±2,97	3,088	0,214
Vitamine B6 (mg)	2,40 2,70±1,29	2,25 2,36±0,86	2,40 3,20±1,46	2,478	0,290
Vitamine B9 (μg)	349,38 431,66±287,52	369,39 374,17±194,68	418,50 535,21±282,54	1,453	0,483
Vitamine C (mg)	235,59 346,86±250,66	323,85 311,69±168,57	395,58 360,93±134,92	0,622	0,733

(*) Test significatif à $p<0,05$, E.T. ; Écart-type

La comparaison des apports en vitamines entre les trois groupes de patients en fonction de leur classe de corpulence (tableau 5.14) n'a révélé aucune relation significative ($p>0,05$). L'utilisation de combinaisons par paires (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) entre chaque deux classes de corpulence n'a montré aucune différence significative ($p>0,05$).

Les vitamines sont des substances essentielles pour le bon fonctionnement de l'organisme et participent aux différents processus physiologiques. Les vitamines sont classées en deux catégories :

Les vitamines liposolubles (A, E, K et D) qui peuvent se dissoudre dans les graisses, et les vitamines hydrosolubles qui sont représentées par les vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 ou acide folique et B12) et la vitamine C qui peuvent se dissoudre dans l'eau.

Vitamine A (rétinol) : C'est une vitamine essentielle pour la vision, pour le bon fonctionnement du système immunitaire et pour la croissance, elle se trouve dans le beurre, les fromages et le foie des animaux. Le terme vitamine A inclut également les caroténoïdes de la provitamine A qui sont des précurseurs alimentaires du rétinol (Otten *et al.*, 2006), elle est connue par son effet antioxydant et elle se trouve dans les fruits et légumes de couleur comme les carottes, les tomates et les fraises...etc.

Nous avons enregistré une consommation élevée de vitamine A dans le groupe des patients obèses, suivi par le groupe des patients en surpoids et le groupe des normaux pondéraux. La moyenne des apports en vitamine A est supérieure aux seuils recommandés dans les groupes des patients obèses et en surpoids que ce soit fumeurs ou non. Cependant, les apports en vitamine A sont inférieurs aux recommandations chez le groupe des patients normaux pondéraux fumeurs.

Vitamine E (tocophérol) : Elle agit comme un antioxydant, un anti-inflammatoire et protège l'organisme des maladies cardiovasculaires. Les aliments les plus riches en vitamine E sont les huiles (ex : colza et de tournesol) et les fruits secs oléagineux.

Chez les participants à notre étude, les apports moyens en vitamine E (tableau 5.13) restent encore au-dessous les apports recommandés chez le groupe des patients normaux pondéraux (fumeurs et non-fumeurs).

Vitamine B1 (thiamine) : Elle se trouve dans les graines de tournesol, les graines de soja, les haricots secs et les viandes. Elle est essentielle dans le fonctionnement du cerveau. La carence en vitamine B1 est la cause principale du béribéri.

Vitamine B2 (riboflavine) : C'est une vitamine qui se trouve beaucoup plus dans les céréales complètes, les fromages, le foie de bœuf et les œufs. Les apports en cette vitamine sont couverts dans tous les groupes à l'exception du groupe des patients non-fumeurs normaux pondéraux. Des maladies telles que le cancer, les maladies cardiaques et le diabète sucré sont connus pour précipiter ou exacerber une carence en riboflavine (Otten *et al.*, 2006).

Vitamine B6 : Elle intervient dans différents processus reliés au métabolisme des acides aminés et des protéines sous forme d'un cofacteur et elle est essentielle dans le bon fonctionnement du système nerveux. Les sources alimentaires riches en vitamine B6 comprennent des céréales hautement enrichies, du foie de bœuf et d'autres abats, ainsi que des substituts de viande hautement enrichis à base de soja (Otten *et al.*, 2006). Elle doit être apportée régulièrement par l'alimentation, car l'organisme ne peut ni la fabriquer ni la stocker. Les besoins en vitamine B6 sont couverts dans tous les groupes de notre étude.

Vitamine B9 (folates ou acide folique) : C'est une vitamine essentielle pour la croissance, pour prévenir les maladies cardiovasculaires, et pour diminuer l'hypertension et elle agit comme un cofacteur dans le métabolisme des acides aminés. Elle se trouve beaucoup plus dans les légumes à feuilles, les légumineuses et les abats. Les besoins en cette vitamine ne sont pas suffisamment couverts dans le groupe des non-fumeurs normaux pondéraux et/ou en surpoids. Un apport insuffisant et chronique en folates entraîne une anémie macrocytaire (Otten *et al.*, 2006).

Vitamine C : Elle est connue par son effet antioxydant, pour prévenir les maladies cardiovasculaires, le cancer, et pour renforcer le système immunitaire et elle participe à

plusieurs processus dans l'organisme. Les aliments riches en vitamine C sont les fruits et légumes colorés. Les apports en vitamine C sont suffisants dans tous les groupes.

5.3.5 Évaluation des apports alimentaires en sels minéraux

Tableau 5.15 Distribution des principaux sels minéraux consommés selon le statut tabagique

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			<i>p</i> *test <i>t</i> de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	Min.	Max.	Moy.±E.T (%)	
Patients normaux pondéraux (n=57)							
Sodium (mg)	3908,28	4863,99	4335,25±485,91	1914,09	7576,59	5487,05±2076,77	0,389
Potassium (mg)	3516,90	5413,30	4155,03±1089,90	1843,50	9391,80	5251,14±2802,63	0,545
Calcium (mg)	457,59	631,38	552,09±87,88	460,20	2224,59	1100,50±620,54	0,184
Magnésium (mg)	361,50	467,49	416,97±53,16	174,78	1176,99	605,43±58,98	0,411
Phosphore (mg)	953,88	1418,58	1159,92±236,77	805,98	3698,88	2068,73±148,27	0,231
Fer (mg)	14,10	17,70	16,26±1,90	9,96	31,59	19,92±8,23	0,485
Zinc (mg)	14,70	15,60	15,03±0,49	11,10	30,69	16,09±7,45	0,819
Patients en surpoids (n=89)							
Sodium (mg)	385,38	15102,78	6921,18±4401,71	1273,89	8580,09	4871,69±2555,10	0,219
Potassium (mg)	2653,50	5699,58	4163,24±1191,24	2535,00	7583,28	4631,58±1713,93	0,487
Calcium (mg)	471,39	7256,69	2501,31±190,34	319,98	1441,08	847,58±52,03	0,328
Magnésium (mg)	289,08	666,30	451,65±118,19	259,50	765,39	452,38±151,32	0,991
Phosphore (mg)	359,49	2476,50	1456,46±553,72	834,69	2817,78	1494,51±627,60	0,887
Fer (mg)	12,00	822,48	99,00±4,23	9,60	841,70	99,13±9,05	0,334
Zinc (mg)	9,78	20,10	15,78±3,63	9,09	42,30	16,20±9,56	0,897
Patients Obèses (n=54)							
Sodium (mg)	4221,78	5080,38	4783,15±486,44	1233,09	11128,08	5705,50±338,85	0,659
Potassium (mg)	3534,39	9687,90	6566,56±307,77	734,58	5086,80	3272,48±470,42	0,058
Calcium (mg)	982,38	1441,08	1172,68±239,11	435,00	1557,48	843,52±378,19	0,218
Magnésium (mg)	341,58	947,10	628,22±304,04	355,20	652,98	450,87±113,89	0,226
Phosphore (mg)	1132,50	3012,48	2322,56±1034,98	1117,59	2809,08	1676,33±647,30	0,279
Fer (mg)	12,18	33,39	25,99±11,97	13,80	30,99	21,22±8,08	0,495
Zinc (mg)	10,29	33,99	21,99±11,85	11,49	27,78	18,33±6,46	0,556

(*) Test significatif à $p < 0,05$, **E.T.** ; Écart-type

Tableau 5.16 Comparaison des apports en sels minéraux entre les trois groupes de patients en fonction de leur corpulence

	Corpulence Normale (n=57)	Surpoids (n=89)	Obésité (n=54)	Test d'ANOVA Kruskal-Wallis	
	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Médiane Moy.±E.T	Valeur de Khi-2 (χ^2)	Valeur de p Signification asymptotique*
Sodium (mg)	4863,99 5103,11±1756,78	6198,99 5896,43±657,25	5047,29 5398,05±690,59	0,342	0,843
Potassium (mg)	4232,79 4885,77±2346,61	3854,23 4397,41±1456,49	3778,20 4370,50±536,17	0,312	0,856
Calcium (mg)	807,00 917,70±563,73	860,25 1674,46±679,58	822,39 953,24±361,62	0,617	0,735
Magnésium (mg)	422,19 542,61±300,22	472,24 452,02±132,15	541,08 509,98±197,69	0,454	0,797
Phosphore (mg)	1418,58 1765,79±102,20	1423,95 1475,48±576,36	1450,08 1891,74±796,28	1,160	0,560
Fer (mg)	16,98 18,70±6,83	18,58 59,06±17,98	25,38 22,81±9,07	0,738	0,691
Zinc (mg)	14,70 15,73±5,92	15,49 15,99±7,04	21,48 19,55±8,03	1,629	0,443

(*) Test significatif à $p < 0,05$, E.T.: Écart-type

La distribution des apports en principaux sels minéraux (tableau 5.15) n'a présenté aucune différence significative entre les deux groupes de patients selon leur statut tabagique ($p > 0,05$). De même, la comparaison des apports en sels minéraux entre les trois groupes de patients (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) en fonction de leur classe de corpulence n'a montré aucune relation significative ($p > 0,05$) (tableau 5.16).

Les macroéléments :

Le sodium (Na) : Ce minéral joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement des nerfs, des muscles et dans l'hydratation du corps humain. Le sodium se trouve dans l'eau minérale, dans

les fruits et légumes, les produits fermentés et dans les conserves. Une consommation idéale de ce minéral est bonne pour la santé des patients, par contre la surconsommation provoque une élévation de la pression artérielle chez les patients diabétiques de type 2. Les apports moyens représentés dans le tableau 5.15, montrent une surconsommation de ce minéral chez tous les groupes des patients diabétiques de type 2.

Potassium (K) : Il est généralement associé au sodium. Le potassium favorise le bon fonctionnement des muscles (permet la contraction) et des cellules nerveuses. On le trouve en quantité importante dans la banane, la pomme de terre, les légumineuses et le chocolat. Une hypokaliémie (carence en potassium) provoque des problèmes cardiaques, une fatigue, des crampes musculaires et plusieurs problèmes de santé.

Nos résultats indiquent que la moyenne des apports en potassium était suffisante chez le groupe des fumeurs (patients en surpoids et normaux pondéraux) et chez le groupe des patients obèses non-fumeurs.

Calcium (Ca) : Les aliments riches en calcium sont le lait, le yaourt, le fromage, le tofu calcifié, le jus d'orange enrichi en calcium, le chou chinois, le chou vert et le brocoli (Otten *et al.*, 2006).

À l'exception du groupe des patients en surpoids non-fumeurs ; les apports en calcium dans tous les groupes étaient inférieurs aux seuils recommandés.

Magnésium (Mg): Le chocolat noir, le blé, quelques fruits de mer et les fruits secs oléagineux sont les aliments les plus riches en ce minéral important à de nombreuses réactions enzymatiques et à la diminution du stress. Selon plusieurs études, un apport adéquat en magnésium permet aux patients diabétiques de type 2 de contrôler leurs taux de glycémie.

Pour tous les groupes de notre étude, l'apport conseillé en magnésium était suffisant.

Phosphore (P): Il se trouve beaucoup plus dans les produits laitiers, les viandes, les poissons et les œufs. C'est un constituant majeur de l'ensemble des cellules de l'organisme et participe à plusieurs réactions chimiques cellulaires.

Les oligoéléments :

Fer (Fe): On distingue dans ce groupe le fer héminique mieux absorbé jusqu'à 50% est qui se trouve exclusivement dans les produits animaux et le fer non-héminique qui est moins absorbé (5%) et qui se trouve beaucoup plus dans les végétaux. Ce minéral est indispensable pour l'oxygénation des cellules et des tissus de l'organisme. Le fer peut exister dans différents états d'oxydation, y compris les états ferreux et ferriques (Otten *et al.*, 2006).

Zinc (Zn): Le zinc est un antioxydant par excellence et joue un rôle très important dans le maintien des défenses immunitaires. Il se trouve dans la viande rouge, les abats, le pain complet et les œufs.

5.4 Étude des paramètres biochimiques

5.4.1 Évaluation des paramètres biochimiques selon le statut tabagique

L'étude des analyses biochimique concerne la glycémie, le taux de cholestérol total, le taux d'HDL, le taux d'LDL, le taux des triglycérides, l'HbA1c et les Apolipoprotéines A1 et B.

Tableau 5.17 Distribution des principaux paramètres biochimiques mesurés à jeun selon le statut tabagique

Paramètres sanguins à jeun	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			Valeurs cibles *	p*test t de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T	Min.	Max.	Moy.±E.T		
Patients normaux pondéraux (n=57)								
Glucose (g/L)	0,61	4,41	1,60±0,69	0,92	3,67	1,68±0,69	1,10	0,016
Cholestérol Total (g/L)	1,00	2,67	1,61±0,44	0,97	2,74	1,59±0,45	<2,40	0,501
Cholestérol-HDL (g/L)	0,13	0,61	0,37±0,09	0,17	0,60	0,39±0,08	>0,40	0,826
Cholestérol-LDL (g/L)	0,28	1,75	0,86±0,36	0,22	1,66	0,93±0,35	<1,30	0,183
Triglycérides(g/L)	0,69	4,53	1,77±0,97	0,40	3,92	1,35±0,74	<1,50	0,549
Patients en surpoids (n=89)								
Glucose (g/L)	0,50	3,15	1,45±0,47	0,86	3,10	1,57±0,54	1,30	0,300
Cholestérol Total (g/L)	0,90	3,16	1,58±0,46	0,73	2,74	1,68±0,38	<2,00	0,265
Cholestérol-HDL (g/L)	0,20	0,68	0,41±0,10	0,15	0,70	0,39±0,12	>0,40	0,501
Cholestérol-LDL (g/L)	0,21	2,15	0,90±0,41	0,20	1,66	0,92±0,31	<1,00	0,819
Triglycérides (g/L)	0,60	3,51	1,45±0,64	0,45	6,54	1,70±1,14	<1,50	0,201
Patients Obèses (n=54)								
Glucose (g/L)	0,61	4,41	1,60±0,69	0,71	3,55	1,56±0,63	1,30	0,826
Cholestérol Total (g/L)	1,00	2,67	1,61±0,44	0,89	2,64	1,57±0,43	<2,00	0,735
Cholestérol-HDL (g/L)	0,13	0,61	0,37±0,09	0,23	0,94	0,39±0,16	>0,40	0,628
Cholestérol-LDL (g/L)	0,28	1,75	0,86±0,36	0,38	1,63	0,87±0,38	<1,00	0,966
Triglycérides(g/L)	0,69	4,53	1,77±0,97	0,70	2,48	1,45±0,44	<1,50	0,168

(*) Test significatif à $p<0,05$, **E.T.** ; Écart-type, **HDL** ; Lipoprotéines de haute densité, **LDL** ; Lipoprotéines de faible densité ; Selon * Handelsman *et al.*, 2020

Le tableau 5.17 illustre la distribution des principaux paramètres biochimiques (profil lipidique et glycémie). Un taux significativement élevé de glucose sanguin a été noté chez patients diabétiques de type 2 fumeurs normaux pondéraux ($p=0,01$). Cependant, aucune

différence significative n'a été remarquée entre les fumeurs et les non-fumeurs concernant les autres paramètres chez le groupe des normaux pondéraux, et pour tous les paramètres dans le groupe des patients en surpoids et obèses.

Les valeurs moyennes de glycémie chez l'ensemble des participants de notre étude sont supérieures aux valeurs de références pour les fumeurs et les non-fumeurs, et cela, dans les trois classes de corpulence.

À l'exception des sujets diabétiques en surpoids non-fumeurs, les taux d'HDL-c étaient inférieurs aux valeurs de référence chez les fumeurs et les non-fumeurs des trois classes de corpulence. Le taux moyen de cholestérol total et d'LDL-c étaient inférieurs aux valeurs de référence chez tous les patients, quelle que soit leur classe de corpulence. Cependant, les taux de triglycérides étaient supérieurs aux normes chez les groupes obèses et les normaux pondéraux non-fumeurs et aussi chez le groupe des patients fumeurs avec excès de poids.

Tableau 5.18 Distribution des taux d'hémoglobine glyquée et des apolipoprotéines selon le statut tabagique

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			p*test t de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T	Min.	Max.	Moy.±E.T	
Patients normaux pondéraux (n=57)							
HbA1c (%)	4,31	15,40	7,31±2,35	6,00	13,30	8,02±2,05	0,308
Apolipoprotéines A1 (g/L)	1,00	2,50	1,80±0,67	0,92	2,50	1,60±0,63	0,461
Apolipoprotéines B (g/L)	0,46	0,756	0,61±0,08	0,45	2,50	0,79±0,53	0,286
Patients en surpoids (n=89)							
HbA1c (%)	5,28	12,10	7,14±1,39	4,90	10,50	7,04±1,55	0,787
Apolipoprotéines A1 (g/L)	0,96	2,50	1,96±0,66	1,12	2,50	2,17±0,58	0,249
Apolipoprotéines B (g/L)	0,33	0,90	0,64±0,14	0,32	0,99	0,67±0,16	0,533
Patients Obèses (n=54)							
HbA1c (%)	5,10	9,80	7,41±1,35	5,10	7,90	6,52±0,96	0,047
Apolipoprotéines A1 (g/L)	1,10	2,50	1,77±0,65	0,81	2,50	1,68±0,73	0,786
Apolipoprotéines B (g/L)	0,31	0,97	0,58±0,20	0,36	2,50	0,78±0,55	0,335

(*) Test significatif à $p < 0,05$, E.T. ; Écart-type, HbA1c ; Hémoglobine glyquée

La comparaison des taux d'HbA1c et d'apolipoprotéines A1 et B entre les patients diabétiques de type 2 ; fumeurs et non-fumeurs, en fonction du poids corporel a révélé un taux d'HbA1c significativement élevé chez les sujets non-fumeurs obèses par rapport aux obèses fumeurs ($p=0,047$), bien que, chez l'ensemble des participants, les taux d'HbA1c étaient supérieurs aux taux valeur de référence de 6,5%, ce qui suggère un déséquilibre glycémique chez tous les participants. Tandis que, les valeurs moyennes des apolipoprotéines A1 et B étaient dans l'intervalle des seuils de références.

5.4.2 Évaluation des paramètres biochimiques selon les classes de corpulence

Tableau 5.19 Comparaison des paramètres biochimiques entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence

	Corpulence Normale (n=57)		Surpoids (n=89)		Obésité (n=54)		Test d'ANOVA Kruskal-Wallis			
	Médiane	Moy.±E.T	Médiane	Moy.±E.T	Médiane	Moy.±E.T	Valeur de Khi-2 (X ²)	Valeur de p Signification asymptotique*		
État de jeûne										
Glucose (g/L)	1,38	1,48±0,56	p=0,545	1,35	1,51±0,51	p=0,523	1,45	1,59±0,66	1,202	0,548
Cholestérol Total (g/L)	1,50	1,55±0,39	p=0,203	1,61	1,63±0,42	p=0,388	1,54	1,60±0,43	1,841	0,398
Cholestérol-HDL (g/L)	0,39	0,39±0,08	p=0,794	0,39	0,40±0,11	p=0,166	0,36	0,38±0,12	2,358	0,308
Cholestérol-LDL (g/L)	0,83	0,86±0,32	p=0,427	0,87	0,91±0,36	p=0,471	0,86	0,86±0,36	0,833	0,659
Triglycérides (g/L)	1,15	1,29±0,65	p=0,068	1,34	1,58±0,93	p=0,366	1,45	1,65±0,82	6,995	0,030
État de non-jeûne										
HbA1c (%)	7,10	7,61±2,23	p=0,088	7,15	7,09±1,47	p=0,682	7,15	7,14±1,30	0,494	0,781
Apolipoprotéines A1 (g/L)	1,38	1,70±0,64	p=0,029	2,50	2,06±0,62	p=0,032	1,43	1,72±0,68	6,833	0,033
Apolipoprotéines B (g/L)	0,61	0,70±0,40	p=0,627	0,65	0,65±0,15	p=0,579	0,63	0,70±0,45	0,417	0,812

(*) Test significatif à $p < 0,05$, E.T. ; Écart-type, HDL ; Lipoprotéines de haute densité, LDL ; Lipoprotéines de faible densité, HbA1c ; Hémoglobine glyquée.

La comparaison des taux d'HbA1c et d'apolipoprotéines A1 et B entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence (tableau 5.19) révèle des taux significativement élevés de triglycérides ($p=0,030$) chez les patients diabétiques obèses par rapport aux deux autres groupes de patients (poids normal et surpoids) ($p= 0,033$). Cependant, aucune différence significative n'a été remarquée entre les trois groupes par rapport aux autres paramètres (glucose, cholestérol total, HDL et LDL).

L'utilisation de combinaison par paires (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) indique des taux élevés d'apolipoprotéines A1 chez les sujets diabétiques en surpoids par

rapport aux patients des deux autres classes de corpulence (poids normale « $p = 0,029$ » et surpoids « $p = 0,032$ »).

5.4.3 Évaluation des ratios lipidiques

Les ratios lipidiques représentent un outil diagnostique puissant et efficace pour l'évaluation du risque cardiovasculaire et pour estimer l'efficacité du traitement. Ces rapports donnent un maximum d'informations des dosages qui sont effectués en pratique médicale de routine.

Tableau 5.20 Comparaison des ratios lipidiques traditionnels entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			Références*	p^* test <i>t</i> de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T	Min.	Max.	Moy.±E.T		
Patients normaux pondéraux (n=57)								
Cholestérol total/ HDL-c	2,25	7,30	3,94±1,11	1,62	9,13	4,24±1,71	< 3.0	0,442
LDL-c / HDL-c	0,82	3,92	2,09±0,73	0,37	5,53	2,55±1,27	< 2.5	0,100
Triglycérides / HDL-c	0,83	8,90	3,31±1,89	0,85	13,07	3,82±2,70	< 4.0	0,417
Patients en surpoids (n=89)								
Cholestérol total/ HDL-c	1,96	8,39	4,03±1,31	2,21	13,40	4,73±2,21	< 3.0	0,078
LDL-c / HDL-c	0,53	6,23	2,36±1,24	0,61	9,53	2,69±1,71	< 2.5	0,311
Triglycérides / HDL -c	0,88	13,50	3,91±2,37	1,27	14,40	4,98±3,73	< 4.0	0,114
Patients Obèses (n=54)								
Cholestérol total / HDL-c	2,30	10,46	4,65±1,85	1,66	6,43	4,23±1,23	< 3.0	0,393
LDL-c / HDL-c	0,70	5,00	2,33±1,07	0,40	3,91	2,40±1,03	< 2.5	0,820
Triglycérides / HDL -c	1,30	8,85	5,68±1,97	1,26	6,65	3,97±1,55	< 4.0	0,229

(*) Test significatif à $p < 0,05$, **E.T.** : Écart-type, **HDL** ; Lipoprotéines de haute densité, **LDL** ; Lipoprotéines de faible densité. Selon *Pereira, 2012

Les résultats de la comparaison des ratios lipidiques traditionnels (CT/HDL, LDL/HDL et TG/HDL) entre les fumeurs et les non-fumeurs selon les classes de corpulences sont présentés dans le tableau 5.20. Aucune différence significative n'a été enregistré entre les

patients diabétiques (fumeurs et non-fumeurs) par rapport aux ratios lipidiques étudiés ($p > 0,05$). Néanmoins, plusieurs valeurs des ratios lipidiques étaient supérieures aux normes de références, à savoir : CT/HDL chez les trois classes de corpulence, LDL/HDL chez les patients diabétiques fumeurs normaux pondéreux et en surpoids ($25\text{kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30\text{kg/m}^2$) et le ratio TG/HDL chez les fumeurs en surpoids et chez les non-fumeurs obèses. Ces résultats suggèrent un risque cardiovasculaire (notamment en athérosclérose) considérable chez les patients concernés.

Tableau 5.21 Comparaison des ratios des apolipoprotéines entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence

	Non-fumeurs (n=108)			Fumeurs (n=92)			Références	p^* test t de Student
	Min.	Max.	Moy.±E.T	Min.	Max.	Moy.±E.T		
Patients normaux pondéreux (n=57)								
Apo B/ApoA1	0,21	0,59	0,38±0,14	0,18	1,00	0,51±0,23	0,7-0,89 ¹	0,121
Apo A1 / HDL-c	1,59	7,35	4,25±1,78	2,26	8,62	4,10±2,42	> 3,43 ²	0,867
Patients en surpoids (n=89)								
Apo B/ApoA1	0,18	0,74	0,36±0,15	0,19	0,60	0,33±0,10	0,7-0,89 ¹	0,363
Apo A1 / HDL-c	1,95	8,33	4,78±1,97	2,27	16,67	6,09±3,60	> 3,43 ²	0,126
Patients Obèses (n=54)								
Apo B/ApoA1	0,22	0,85	0,37±0,21	0,24	1,00	0,48±0,22	0,7-0,89 ¹	0,261
Apo A1 / HDL-c	3,01	8,83	5,86±2,38	1,55	10,87	4,58±3,04	> 3,43 ²	0,340

(*) Test significatif à $p < 0,05$, E.T. : Écart-type, HDL ; Lipoprotéines de haute densité, Apo A1 : apolipoprotéines A1 ; Apo B : apolipoprotéines B. ¹ Walldius *et al.*, 2001 ; Yusuf *et al.*, 2004 ; ²Jian *et al.*, 2013

La comparaison des ratios des apolipoprotéines (selon le test d'ANOVA Kruskal-Wallis) entre les trois groupes de patients en fonction des classes de corpulence (tableau 5.21) n'a démontré aucune différence significative entre les patients diabétiques fumeurs et les patients diabétiques non-fumeurs par rapports aux ratios étudiés (Apo B/Apo A1 et Apo A1/HDL). Nous avons enregistré des valeurs du ratio Apo B/Apo A1 inférieures aux valeurs de références dans les trois groupes étudiés (poids normal, surpoids et obésité), ce qui représente

un signe d'absence de risque d'athérosclérose. Cependant, et séparément, toutes les valeurs de ratio Apo A1/HDL ont été supérieures aux normes de références.

5.5 Étude des facteurs de risque associé aux indicateurs d'athérosclérose

5.5.1 Facteurs de risques associés au ratio cholestérol total/HDL

Tableau 5.22 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport cholestérol total/HDL

Facteurs de risque	Rapport CT/HDL ≤3 Effectif (%)	Rapport CT/HDL >3 Effectif (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*Valeur de p
Tranche d'âge				
Inférieur à 40 ans	0 (0,0)	6 (100,0)	Référence	
Entre 40 et 60 ans	16 (18,8)	69 (81,2)	1,230 [1,118–1,890]	0,049
60 ans et plus	24 (22,0)	85 (78,0)	1,211 [0,600–2,471]	0,586
Corpulence				
Poids normal	10 (17,5)	47 (82,5)	Référence	
Surpoids	20 (22,5)	69 (77,5)	1,068 [0,406–2,813]	0,894
Obésité	10 (18,5)	44 (81,5)	0,784 [0,336–1,831]	0,574
Age du diabète				
Moins de 1 an	1 (10,0)	9 (90,0)	Référence	
1 à 2 ans	1 (12,5)	7 (87,5)	2,970 [0,363–24,329]	0,310
2 à 3 ans	1 (3,7)	26 (96,3)	2,310 [0,274–19,476]	0,441
3 à 4 ans	4 (18,2)	18 (81,8)	8,580 [1,120–65,702]	0,039
4 ans et plus	33 (24,8)	100 (75,2)	1,485 [0,469–4,702]	0,501
Statut tabagique				
Non-fumeur	21 (19,4)	87 (80,6)	Référence	
Fumeur	19 (20,7)	73 (79,3)	1,078 [0,539–2,159]	0,831
Niveau d'HbA1c				
HbA1c ≤ 6,5%	25 (23,6)	81 (76,4)	Référence	
HbA1c > 6,5%	15 (16,0)	79 (84,0)	0,615 [0,302–1,253]	0,181
Niveau de LDL				
LDL ≤ 0,8 g/L	30 (34,1)	58 (65,9)	Référence	
LDL > 0,8 g/L	4 (3,8)	158 (82,3)	0,077 [0,026–0,231]	<0,001

* Régression logistique binaire significative à $p = 0,05$; **HbA1c** : hémoglobine glyquée ; **IC** : Intervalle de confiance ; **OR** : Rapport de cotes (Odd Ratio) ; **LDL** : lipoprotéines de faible densité ; **CT** : cholestérol total ; **HDL** : lipoprotéines de haute densité.

Le tableau 5.22, représente les rapports de cotes « Odds Ratio » brut des facteurs de risque associés au niveau du ratio cholestérol total/HDL.

L'âge des patients représente un paramètre très important à considérer lors de l'évaluation du risque cardiométabolique chez les patients diabétiques de type 2. L'appartenance à la tranche d'âge « 40 à 60ans » constitue un facteur de risque d'athérosclérose significatif (IC : 95 %, OR : 1,230 [1,118-1,890], $p = 0,049$) où 16 patients (18,8%) présentait un rapport CT/HDL \leq 3 contre 69 patients (81,2%) qui présentait un rapport CT/HDL $>$ 3.

Un effet significatif de l'âge de diabète (durée de diabète diagnostiqué et confirmé) sur l'augmentation du ratio cholestérol total/HDL ($>$ 3) a été observé pour la durée de 3 à 4 ans (IC : 95 %, OR : 8,580 [1,120-65,702], $p=0,039$). De même, un taux d'LDL $>$ 0,8 g/L évoque un facteur de risque hautement significatif (IC : 95%, OR : 0,077 [0,026-0,231], $p<0,001$) de l'augmentation du ratio cholestérol total/HDL en tant qu'indicateur potentiel de risque d'athérosclérose ; témoignant un risque cardiovasculaire élevé.

Nous avons enregistré des associations non significatives entre les autres facteurs de risque et l'augmentation du ratio cholestérol total/HDL à savoir ; les classes de corpulence, le statut tabagique et le taux élevé d'HbA1c ($>$ 6,5 %).

5.5.2 Facteurs de risques associés au ratio LDL/HDL

Tableau 5.23 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport LDL/HDL

Facteurs de risque	Rapport LDL/HDL ≤2,5 Effectif (%)	Rapport LDL/HDL >2,5 Effectif (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*Valeur de <i>p</i>
Tranche d'âge				
Inférieur à 40 ans	5 (83,3)	1 (16,7)	Référence	
Entre 40 et 60 ans	49 (60,5)	32 (39,5)	0,353 [0,040-3,131]	0,349
60 ans et plus	67 (63,8)	38 (36,2)	1,151 [0,634-2,093]	0,644
Corpulence				
Poids normal	39 (69,6)	17 (30,4)	Référence	
Surpoids	53 (62,4)	32 (37,6)	0,575 [0,260-1,272]	0,172
Obésité	29 (56,9)	22 (43,1)	0,796 [0,393-1,614]	0,527
Age du diabète				
Moins de 1 an	6 (60,0)	4 (40,0)	Référence	
1 à 2 ans	4 (50,0)	4 (50,0)	1,188 [0,319-4,429]	0,797
2 à 3 ans	17 (65,4)	9 (34,6)	1,783 [0,426-7,465]	0,429
3 à 4 ans	12 (60,0)	8 (40,0)	0,944 [0,390-2,287]	0,898
4 ans et plus	82 (64,1)	46 (35,9)	1,188 [0,453-3,118]	0,726
Statut tabagique				
Non-fumeur	69 (65,7)	36 (34,3)	Référence	
Fumeur	52 (59,8)	35 (40,2)	0,775 [0,430-1,396]	0,396
Niveau d'HbA1c				
HbA1c ≤ 6,5%	68 (66,0)	35 (34,0)	Référence	
HbA1c > 6,5%	53 (59,6)	36 (40,04)	0,758 [0,421-1,364]	0,355
Niveau de LDL				
LDL ≤ 0,8 g/L	82 (93,2)	6 (6,8)	Référence	
LDL > 0,8 g/L	39 (37,5)	65 (62,5)	0,044 [0,018-0,110]	<0,001

* Régression logistique binaire significative à $p = 0,05$; **HbA1c** : hémoglobine glyquée; **IC**: Intervalle de confiance ; **OR** :Rapport de cotes ; **LDL** : lipoprotéines de faible densité ; **HDL** : lipoprotéines de haute densité.

Nous avons évalué les facteurs potentiels associés à l'augmentation du ratio LDL/HDL (au-delà de 2,5) en tant qu'indice de risque de cardiopathie ischémique chez les hommes souvent lié à l'athérosclérose et aux complications cardiovasculaires (tableau 5.23). Un effet positif hautement significatif (IC : 95 %, OR : 0,044 [0,018-0,110], $p < 0,001$) a été enregistré entre le taux d'LDL>2,5 et le rapport LDL/HDL. De même, des associations positives non

significatives ont été notées entre l'augmentation du ratio LDL/HDL et plusieurs facteurs de risque notamment ; un âge de 60 ans et plus, et des durées de diabète (âge de diabète) de 1 à 2 ans, 2 à 3 ans et 4 ans et plus. Cependant, aucun effet significatif n'a été divulgué pour les autres facteurs de risques.

5.5.3 Facteurs de risques associés au ratio TG/HDL

Tableau 5.24 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport TG/HDL

Facteurs de risque	Rapport TG/HDL ≤4 Effectif (%)	Rapport TG/HDL >4 Effectif (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*Valeur de <i>p</i>
Tranche d'âge				
Inférieur à 40 ans	5 (83,3)	1 (16,7)	Référence	
Entre 40 et 60 ans	45 (55,6)	36 (44,4)	0,335 [0,038-2,971]	0,326
60 ans et plus	67 (62,6)	40 (37,4)	1,340 [0,744-2,412]	0,329
Corpulence				
Poids normal	39 (69,6)	17 (30,4)	Référence	
Surpoids	51 (59,3)	35 (40,7)	0,471 [0,214-1,035]	0,061
Obésité	27 (51,9)	25 (48,1)	0,741 [0,370-1,483]	0,397
Age du diabète				
Moins de 1 an	7 (70,0)	3 (30,0)	Référence	
1 à 2 ans	5 (62,5)	3 (37,5)	0,723 [0,179-2,929]	0,797
2 à 3 ans	12 (44,4)	15 (55,6)	1,012 [0,232-4,427]	0,987
3 à 4 ans	12 (60,0)	8 (40,0)	2,109 [0,912-4,880]	0,081
4 ans et plus	81 (62,8)	48 (37,2)	1,125 [0,429-2,948]	0,811
Statut tabagique				
Non-fumeur	63 (58,9)	44 (41,1)	Référence	
Fumeur	54 (62,1)	33 (37,9)	1,143 [0,640-2,040]	0,652
Niveau d'HbA1c				
HbA1c ≤ 6,5%	65 (62,5)	39 (37,5)	Référence	
HbA1c > 6,5%	52 (57,8)	38 (42,2)	0,821 [0,461-1,462]	0,503
Niveau de LDL				
LDL ≤ 0,8 g/L	58 (65,9)	30 (34,1)	Référence	
LDL > 0,8 g/L	58 (55,8)	46 (44,2)	0,652 [0,363-1,172]	0,153

* Régression logistique binaire significative à $p = 0,05$; **HbA1c** : hémoglobine glyquée ; **IC** : Intervalle de confiance ; **OR** : Rapport de cotes ; **LDL** : lipoprotéines de faible densité ; **TG** : triglycérides ; **HDL** : lipoprotéines de haute densité.

Dans la présente étude, nous avons estimé le rapport TG/HDL, qui est considéré comme indicateur potentiel du développement d'une maladie coronarienne et est également

lié à la gravité de la compromission des vaisseaux. Ainsi, ce rapport est un moyen facile et non invasif de prédire la présence et l'étendue de l'athérosclérose coronarienne. Nos résultats non pas dévoilés de relations statistiquement significatives entre le ratio TG/HDL et les facteurs de risque probables d'athérosclérose, bien que, l'âge de 60 ans et plus, la durée de diabète (âge de diabète) supérieure à 2 ans et le tabagisme actif (statut « fumeur ») ce sont avérés avoir des impacts sur l'augmentation du ratio TG/HDL (>4).

5.5.4 Facteurs de risques associés au ratio Apo B/Apo A1

Tableau 5.25 Odds Ratio brut des facteurs de risque associés au niveau du rapport Apo B/Apo A1

Facteurs de risque	Rapport Apo B/Apo A1 ≤ 0,7 Effectif (%)	Rapport Apo B/Apo A1 > 0,7 Effectif (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*Valeur de p
Tranche d'âge				
Inférieur à 40 ans	2 (100,0)	0 (0,0)	Référence	
Entre 40 et 60 ans	30 (90,9)	3 (9,1)	0,000	--
60 ans et plus	50 (89,3)	6 (10,7)	0,833 [0,194-3,581]	0,806
Corpulence				
Poids normal	21 (87,5)	3 (12,5)	Référence	
Surpoids	45 (95,7)	2 (4,3)	0,571 [0,112-2,923]	0,502
Obésité	16 (80,0)	4 (20,0)	0,178 [0,030-1,066]	0,059
Âge du diabète				
Moins de 1 an	6 (100,0)	0 (0,0)	Référence	
1 à 2 ans	5 (100,0)	0 (0,0)	0,000	--
2 à 3 ans	6 (85,7)	1 (14,3)	0,000	--
3 à 4 ans	6 (60,0)	4 (40,0)	2,458 [0,235-25,693]	0,453
4 ans et plus	59 (93,7)	4 (6,3)	9,833 [1,945-49,715]	0,006
Statut tabagique				
Non-fumeur	40 (93,0)	3 (7,0)	Référence	
Fumeur	42 (87,5)	6 (12,5)	0,525 [0,123-2,243]	0,384
Niveau d'HbA1c				
HbA1c ≤ 6,5%	66 (91,7)	6 (8,3)	Référence	
HbA1c > 6,5%	16 (84,2)	3 (15,8)	0,821 [0,461-1,462]	0,503
Niveau de LDL				
LDL ≤ 0,8 g/L	41 (97,6)	1 (2,4)	Référence	
LDL > 0,8 g/L	38 (84,4)	7 (15,6)	0,485 [0,109-2,151]	0,341

* Régression logistique binaire significative à $p = 0,05$; **HbA1c** : hémoglobine glyquée ; **IC** : Intervalle de confiance ; **OR** : Rapport de cotes ; **LDL** : lipoprotéines de faible densité ; **Apo A1** : apolipoprotéines A1 ; **Apo B** : apolipoprotéines B ; **HDL** : lipoprotéines de haute densité.

Le rapport Apo B/Apo A1 est considéré comme un excellent marqueur du risque d'un événement cardiovasculaire. Nos résultats de test de régression logistique binaire indiquent une relation significative entre l'âge du diabète, précisément 4 ans et plus, et l'augmentation du rapport Apo B/Apo A1 au-delà du seuil de 0,7 (IC : 95 %, OR : 9,833 [1,945-49,715], $p = 0,006$). Cependant, par rapport aux autres facteurs de risques, aucune influence n'a été dévoilée.

Discussion Générale

Discussion générale

Le diabète de type 2 représente le type de diabète le plus répandu, sa prévalence est en augmentation effrayante. En 2017, environ 462 millions d'individus étaient touchés par le DT2, soit 6,28 % de la population mondiale (Khan *et al.*, 2020).

Les patients diabétiques de type 2 sont exposés à de multiples facteurs qui augmentent le risque de développer d'autres maladies et complications plus dangereuses que le diabète, parmi lesquelles l'athérosclérose, cette maladie devienne très répandue en association avec le DT2 et elle pose de véritables problèmes de santé conduisant au développement de maladies cardiovasculaires.

Le patient diabétique est exposé à des facteurs de risque de multiples complications, certains sont variables et d'autres non. Dans notre étude, nous avons évalué l'effet de trois facteurs : le tabagisme, l'alimentation et l'excès de poids corporel qui sont considérés comme potentiels et conduisent au développement de dyslipidémie, elle même responsable de complications cardiovasculaires tel que l'athérosclérose. L'évaluation des paramètres anthropométriques, les analyses biologiques et le calcul des indices d'athérogénicité nous ont permis d'illustrer cet effet dans la population étudiée.

Dans notre étude, aucune différence statistiquement significative entre les patients fumeurs et les non-fumeurs n'a été observée par rapport aux paramètres anthropométriques. Notre résultat est similaire aux résultats de Paracha *et al.* (2015) et de Stolzenberg-Solomon, *et al.* (2002) qui n'ont déclaré aucune différence entre les patients fumeurs et non-fumeurs en ce qui concerne le poids et la taille et aux résultats de Bradley *et al.* (2010) qui n'ont déclaré aucune différence entre les fumeurs et les non-fumeurs en terme d'IMC.

Selon Paracha *et al.* (2015), l'absence de différences significatives par rapport à la majorité des indicateurs de croissance physique (le poids, la taille, l'indice de masse corporelle) entre les fumeurs et les non-fumeurs indique l'insensibilité de l'anthropométrie à détecter les effets néfastes du tabagisme.

Le tabagisme et le poids corporel favorisent la perturbation de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type 2. Nos résultats suggèrent que les moyennes de pression artérielle étaient à la limite des valeurs recommandées. La comparaison de la pression artérielle entre les fumeurs et les non-fumeurs dans notre étude a montré qu'il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes selon leurs classes de corpulence.

Nous avons remarqué dans notre étude que la pression artérielle systolique des patients normaux pondéraux fumeurs et non-fumeurs était à la limite des valeurs cibles, ce qui est similaire avec une étude réalisée par Primatesta *et al.* (2001) dans laquelle il a exposé que chez les hommes ayant un poids normal, aucune association n'a été constatée entre le tabagisme et la pression artérielle systolique.

Primatesta *et al.* (2001) ont déclarés aussi que parmi les personnes en surpoids ou obèses, les hommes fumeurs modérés et gros-fumeurs avaient une pression artérielle systolique supérieure de 2,1 et 1,8 mm Hg, respectivement, en comparaison aux non-fumeurs, qui est similaire à nos résultats dans lesquelles nous avons remarqué que la pression artérielle systolique des patients fumeurs obèses est supérieure avec une faible différence à celle de patients non-fumeurs obèses. Cependant, nos résultats indiquent que la pression artérielle systolique (PAS) des patients en surpoids non-fumeurs est supérieure avec une faible différence à celle des fumeurs.

Dans la même étude, aucune différence significative n'a été constatée entre les pressions artérielles diastoliques (PAD) des personnes non-fumeurs et les gros fumeurs, ces conclusions sont similaires à nos résultats.

Cette différence entre les groupes étudiés revient au fait que d'autres variables, notamment liées au régime alimentaire, peuvent encore brouiller le lien entre la tension artérielle et le tabagisme, car il a été signalé que les fumeurs ont un régime alimentaire différent de celui des non-fumeurs, comme il a été rapporté par Margetts & Jackson depuis 1993.

Nos résultats concernant le statut marital ont montré que le statut « Marié » été le plus représenté (>90%) ce qui corrobore aux conclusions de Amelia *et al.* (2018) et Sacerdote *et al.* (2012). La notion de famille peut avoir un effet sur le processus psychologique qui conduira à un mécanisme d'adaptation de sorte que le meilleur état psychologique du diabétique est d'éviter le stress (Amelia *et al.*, 2018).

La famille donne au patient diabétique le soutien et le confort pour améliorer son état de santé et pour éviter les complications de sa maladie. Le soutien familial est défini comme l'assistance fournie par d'autres membres de la famille pour améliorer le confort physique et psychologique des personnes confrontées à des situations stressantes (Chesla *et al.*, 2004).

Dans cette étude, nous avons remarqué que le niveau d'étude « Secondaire » été le niveau le plus représenté dans tous les groupes. Les mêmes observations ont été rapportées par Amelia *et al.* (2018) et Seiglie *et al.* (2020).

Le niveau intellectuel est un facteur primordial pour le diabétique. Les patients ayant un niveau d'étude acceptable ou élevé auront généralement beaucoup de connaissances en matière de santé. Le niveau d'éducation permet au patient de mieux comprendre sa maladie et de la gérer en terme de médication étant donné que les patients eux-mêmes sont responsables au quotidien de la régulation du taux de sucre dans le sang (auto-surveillance de la glycémie) (Polikandrioti, 2010), d'activité et de nutrition (un patient diabétique qui a un niveau d'étude acceptable ou élevé choisit mieux sa nourriture).

Selon Blomster *et al.* (2017), un niveau d'éducation plus élevé est associé à un risque réduit de complications cardiovasculaires et microvasculaires majeures et à un risque plus faible de mortalité, toutes causes confondues, chez les patients atteints de DT2.

Dans notre étude, la fréquence des patients illettrés était supérieure dans le groupe des normaux pondéraux par rapport aux autres classes de corpulence ce qui est divergent aux conclusions de Blomster *et al.* (2017) et Sacerdote *et al.* (2012) qui ont rapporté que les personnes ayant un niveau d'éducation plus faible avaient un indice de masse corporelle plus élevé.

Nos résultats relatifs au statut professionnel indiquent que 52,50% de notre population est en retraite et/ou sans aucune occupation professionnelle. Ces observations sont en accord avec l'âge moyen de nos sujets. Les résultats dévoilent aussi que le statut retraité était le plus représenté chez les patients plus âgés fumeurs. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude de Ayyagari (2016). Selon le même auteur, la retraite augmente la probabilité d'être fumeur parmi les sujets de sexe masculin.

Nos résultats indiquent aussi que le statut « Employé de l'état » était fréquent dans le groupe des fumeurs et non-fumeurs obèses, par contre, le statut « Employé indépendant » était fréquents dans le groupe des patients en surpoids fumeurs. Le stress au travail peut également affecter indirectement la santé en augmentant la probabilité de comportements à risque pour la santé tels que le tabagisme, un facteur de risque connu (Pearson, 2002 ; Bergen & Caporaso, 1999) des maladies coronariennes (Kouvonen *et al.*, 2005).

Le stress et une mauvaise santé psychologique tels que les émotions négatives, la dépression et l'anxiété peuvent également être des facteurs de risque d'obésité en favorisant de mauvais comportements de santé (Faghri *et al.*, 2015). Les maladies cardiovasculaires, en tant que complication majeure du DT2 et d'obésité, sont étroitement influencées par l'environnement de travail sur la santé des professionnels (Lang *et al.*, 2012).

Nous avons évalué la durée du diabète (âge de diabète) de la population de notre étude, la majorité des patients sont diabétiques depuis 4 ans et plus avec un pourcentage de 66,50% et sont âgés de 50 ans et plus, nos résultats sont identiques aux résultats de Ramanathan (2017) et Zoungas *et al.* (2014). Les patients qui sont diabétiques depuis longtemps sont plus susceptibles de développer les complications microvasculaires (Ramanathan, 2017).

Dans l'UKPDS, l'incidence de la microalbuminurie était de 2% / an chez les patients atteints de DT2 et la prévalence (après de 10 ans de diagnostic) était de 25% (Gross *et al.*, 2005 ; Adler *et al.*, 2003).

Nos résultats exposent aussi que les patients qui avaient une durée de diabète qui dépasse les 4ans sont plus fréquents dans le groupe des fumeurs en surpoids que les non-fumeurs dans le même groupe. Ramanathan a indiqué dans son étude en 2017 que le facteur de risque le plus courant dans les antécédents personnels était le tabac/le tabagisme, observé chez 210 (42%) patients diabétiques suivi par l'obésité.

L'évaluation de la pratique de l'activité physique nous a montré qu'il n'existe aucune différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs dans les trois classes de corpulence.

Selon nos résultats, les fréquences des patients non-fumeurs normaux pondéraux et non-fumeurs obèses qui pratiquaient une activité physique étaient supérieures par rapport aux fréquences des patients fumeurs normaux pondéraux et fumeurs obèses qui ne pratiquaient aucune activité. Nos conclusions sont similaires aux résultats de Heydari *et al.* (2015) qui ont trouvé dans leur étude que le tabagisme avait une relation étroite avec l'inactivité physique et que les fumeurs avaient tendance à faire moins d'exercice que les non-fumeurs, de même, Azagba & Sharaf (2014) ont démontrés que l'inactivité physique était associée au tabagisme chez les adultes âgés.

Il existe différents types d'exercices physiques, la majorité des patients de notre étude ont mentionné qu'ils pratiquent régulièrement des exercices aérobic. Les activités telles que la marche, le vélo, le jogging et la natation reposent principalement sur des systèmes de production d'énergie aérobic (Colberg *et al.*, 2016).

L'entraînement aérobic augmente la densité mitochondriale, la sensibilité à l'insuline, les enzymes oxydatives, la compliance et la réactivité des vaisseaux sanguins, la fonction pulmonaire, la fonction immunitaire et le débit cardiaque (Garber *et al.*, 2011). Chez les personnes atteintes de DT2, un entraînement régulier réduit l'HbA1c, les triglycérides, la tension artérielle et l'insulinorésistance (Snowling & Hopkins, 2006).

L'exercice physique améliore le contrôle du glucose sanguin dans le DT2, réduit les facteurs de risque cardiovasculaire, contribue à la perte de poids et améliore le bien-être (Chen *et al.*, 2015 ; Lin *et al.*, 2015) comme il peut prévenir ou retarder le développement du DT2 (Schellenberg *et al.*, 2013).

Le côté génétique est parmi les facteurs les plus importants dans l'apparition du DT2, de nombreuses personnes concernées ont au moins un membre de leur famille proche, tel qu'un parent ou un frère ou une sœur et le risque augmente avec le nombre de membres de la famille touchés. Nous avons évalué les antécédents familiaux de diabète de type 2 dans chaque groupe de patients, la majorité des patients de notre population ont au moins un membre de leur famille qui est diabétique. Selon (Scott *et al.*, 2013), Les antécédents familiaux étaient associés à une incidence plus élevée de DT2 et le plus grand risque de DT2 a été observé chez les personnes ayant des antécédents biparentaux de DT2.

Nous n'avons remarqué aucune différence significative en ce qui concerne les antécédents du diabète entre les fumeurs et les non-fumeurs dans les trois classes de corpulence. Dans chaque classe de corpulence, nous avons noté la présence du facteur génétique représenté par la notion des antécédents. Des études précédentes ont également montré une forte

association entre l'incidence du diabète et le diabète parental, même en tenant compte de l'obésité (Knowler *et al.*, 1981).

Des fréquences supérieures ont été notées chez nos sujets fumeurs en surpoids et les non-fumeurs obèses en ce qui concerne les antécédents du diabète d'origine des deux parents (33,3%). Il est à signaler qu'en plus du facteur génétique, le risque augmente avec la présence d'autres facteurs tels que l'obésité et le tabagisme.

Le type de traitement antidiabétique a été évalué entre les deux groupes (fumeurs et non-fumeurs) en fonction de leur classe de corpulence, aucune différence significative n'a été enregistrée. Toutefois, nous avons remarqué que le pourcentage des patients non-fumeurs qui prenaient leurs traitements que ce soit par insuline, par les antidiabétiques oraux (ADO) ou bien les deux, était supérieur par rapport aux fumeurs. Selon Solberg *et al.* (2004), une enquête auprès de spécialistes de santé a révélé que les fumeurs diabétiques étaient susceptibles d'avoir moins de visites de soins et de recevoir des soins préventifs moins fréquents que les non-fumeurs diabétiques.

Le tabagisme et l'obésité sont des facteurs de risque cardiovasculaire importants et agissent en synergie pour provoquer des MCV surtout en association avec le DT2, ce qui nécessite un suivi rigoureux par les spécialistes de santé.

L'évaluation de l'apport énergétique total est primordiale pour le bon contrôle du DT2. La comparaison de l'apport énergétique total entre les patients fumeurs et les non-fumeurs n'a révélé aucune différence significative dans les trois classes de corpulence. Cependant, nous avons remarqué que l'apport énergétique total chez les non-fumeurs était supérieur par rapport à l'apport énergétique total chez les fumeurs, notamment dans les groupes des patients en surpoids et obèses. Nos résultats sont identiques aux résultats de Raatz *et al.* (2017) et de Audrain-McGovern & Benowitz (2011). Selon Raatz *et al.* (2017), le faible niveau

d'apport énergétique signalé chez les fumeurs est attribuable à la diminution des apports énergétiques provenant des protéines et des glucides.

Une méta-analyse datant de 1998 (passant en revue les études publiées dans les années 1980 et 1990) a déterminé que les apports en nutriments chez les fumeurs différaient sensiblement de ceux des non-fumeurs et que les différences observées "*peuvent exacerber le risque de maladie coronarienne et de cancer associé au tabagisme*" (Dallongeville *et al.*, 1998).

La nicotine réduit le poids corporel en augmentant le métabolisme de base tout en atténuant l'augmentation attendue de la consommation alimentaire en réponse à l'augmentation du taux métabolique (Audrain-McGovern & Benowitz, 2011), ce qui explique l'augmentation de l'apport énergétique chez les patients fumeurs normaux pondéraux par rapport aux non-fumeurs du même groupe dans notre population.

L'évaluation des apports énergétiques en principaux nutriments n'a montré aucune différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs, notre résultat est identique à celui de Raatz *et al.* (2017).

Les données de notre étude concernant la différence des apports en principaux nutriments entre les fumeurs et les non-fumeurs obèses ont révélés que les fumeurs obèses consommaient moins de nutriments (glucides, lipides, protéines et fibres) par rapport aux non-fumeurs du même groupe. Ces résultats sont similaires aux résultats de Dyer *et al.* (2003). Pour les hommes britanniques et les Américains avec des IMC élevés, les fumeurs consommaient beaucoup moins d'énergie provenant des protéines végétales et des glucides, et consomment beaucoup moins de fibres alimentaires que les non-fumeurs. Les conclusions de Dyer *et al.* (2003) diffèrent de nos résultats par rapport au groupe des patients en surpoids, tandis qu'ils corroborent les résultats de nos patients obèses.

Chez les normaux pondéraux, les fumeurs consommaient plus de glucides et moins de fibres par rapport aux non-fumeurs. Ces résultats sont similaires à ceux de Sakurai *et al.* (2016). Un apport élevé en glucides a été associé à un apport énergétique total nettement plus faible, à un apport faible en fibres et à une prévalence plus élevée de fumeurs actuels chez les patients DT2 non obèses.

Les glucides sont les principaux facteurs alimentaires affectant la sécrétion d'insuline et la glycémie postprandiale (Brand-Miller, 2004). Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence une association positive entre le risque de diabète et l'apport en glucides (Sluijs *et al.*, 2010 ; Villegas *et al.*, 2007 ; Schulze *et al.*, 2004), et en amidon (Sluijs *et al.*, 2010 ; Hodge *et al.*, 2004), tandis que d'autres chercheurs ont trouvé une association inverse non significative (Meyer *et al.*, 2000 ; Janket *et al.*, 2003 ; Schulze *et al.*, 2008).

Dans nos résultats, la comparaison de la consommation des lipides entre les fumeurs et les non-fumeurs dans tous les groupes n'a révélé aucune différence significative ($p > 0,05$).

La consommation de lipides par les non-fumeurs dans les trois groupes été supérieur de celle des fumeurs, selon Jitnarin *et al.* (2011), les non-fumeurs ont une plus grande proportion d'énergie provenant des graisses que les fumeurs. Par contre, un certain nombre d'études ont montré que les fumeurs consommaient davantage de graisses totales et moins de protéines et de glucides (Palaniappan *et al.*, 2001).

Nos résultats montrent que les apports en acides gras polyinsaturés (AGPI) chez les fumeurs sont inférieurs par rapport à ceux des non-fumeurs, les mêmes observations ont été rapportées par Raatz *et al.* (2017), par Jitnarin *et al.* (2014) et par Scaglia *et al.* (2016). Les apports en cholestérol ont été aussi inférieurs par rapport à ceux des non-fumeurs (Jitnarin *et al.*, 2014).

Le tabagisme peut augmenter la peroxydation lipidique des AGPI en favorisant le stress oxydatif (Wennberg *et al.*, 2012 ; Pawlosky *et al.*, 2007). Le tabagisme peut également être associé à une réduction de l'apport alimentaire en oméga-3 en raison d'un mode de vie inadéquat, y compris les changements dans les choix alimentaires associés (Scaglia *et al.*, 2016).

Les patients fumeurs doivent augmenter leurs apports en AGPI puisqu'ils sont sensibles à l'oxydation et que la fumée de cigarette a un rôle oxydant puissant (Spitale *et al.*, 2012 ; Nitta *et al.*, 2007). Cette diminution de l'apport en AGPI représente un facteur de risque cardiovasculaire puissant pour les patients DT2.

Puisque le DT2 peut être considéré comme une anomalie métabolique, les micronutriments, en tant que composants des enzymes, peuvent jouer un rôle important dans le développement et le contrôle du DT2 (Rajalakshmy, 2019). L'action de l'insuline sur la réduction du glucose sanguin serait potentialisée par de nombreux oligo-éléments (Candilish, 2000). L'administration d'antioxydants tels que le zinc, le magnésium, le sélénium, la vitamine A, la vitamine C et la vitamine E peut améliorer la réponse des tissus à l'insuline et augmenter l'efficacité des médicaments (Rajalakshmy, 2019).

Les besoins en micronutriments sont difficiles à déterminer parce que de nombreuses méthodes d'évaluation sont non invasives et les méthodes d'évaluation alimentaire sont basées sur l'auto-déclaration du patient lui-même ainsi que les bases de données ne sont pas parfaitement précises (O'Connell, 2001).

L'évaluation de l'apport en principales vitamines selon le statut tabagique n'a montré aucune différence significative, sauf pour la vitamine E chez les patients en surpoids et la vitamine C chez les patients obèses. Nous avons remarqué que l'apport en vitamines C, B9, B6, B2, B1, et en vitamine E été supérieur chez les non-fumeurs obèses que chez les fumeurs de la même classe de corpulence. Nos résultats sont similaires aux résultats de Raatz *et al.* (2017) pour les vitamines B 6, 9 et 2, vitamine C et E (patients en surpoids et obèses), et aux résultats

de Carr & Rowe (2020), de Wrieden *et al.* (2000) et les résultats de McCall *et al.* (2019) pour la vitamine C. Les mêmes observations concernant la différence d'apport en vitamine E entre les fumeurs et les non-fumeurs ont été rapportées par Walmsley *et al.* (1999) et Galan *et al.* (2005).

Les fumeurs ont un statut en vitamine C plus faible et une plus grande prévalence de carence que les non-fumeurs ; ceci est en partie dû à un stress oxydatif accru (Carr & Rowe, 2020). De nombreuses études ont montré une association inverse entre le poids corporel ou l'IMC et le statut en vitamine C, les personnes obèses ayant le statut en vitamine C le plus bas (Langlois *et al.*, 2016 ; Schleicher *et al.*, 2009 ; Jungert & Neuhäuser-Berthold, 2015). Pearson *et al.* (2017) ont constaté que les personnes souffrant d'hypovitaminose C (c'est-à-dire <23 mol/L) avaient un poids, un IMC et un tour de taille significativement plus élevés.

Un statut faible en vitamine C chez les personnes ayant le poids le plus élevé pourrait être dû en partie à un apport alimentaire plus faible de cette vitamine (Canoy *et al.*, 2005 ; Garcia *et al.*, 2012). Il a également été suggéré que les différences observées dans le statut de la vitamine C pourraient être le résultat d'une dilution volumétrique due à des différences de masse maigre (Jungert & Neuhäuser-Berthold, 2015).

Nous avons rapporté que les patients fumeurs obèses consommaient beaucoup de lipides et de glucides. L'augmentation des graisses et des sucres alimentaires, qui sont des facteurs de risque pour les maladies cardiométaboliques comme le DT2 et les MCV, est également associée à une diminution de l'apport et du statut en vitamine C (Charlton *et al.*, 2005 ; Carter *et al.*, 2010).

La vitamine E est un important nutriment antioxydant qui joue un rôle central dans la protection contre les radicaux libres et l'oxydation des lipoprotéines (Salvyre *et al.*, 2016). Les dommages oxydatifs peuvent jouer un rôle important dans l'étiologie de nombreuses maladies, y compris les maladies coronariennes (Northrop-Clewes & Thurnham, 2007).

On pense que la fumée de cigarette et la nicotine affectent les attitudes à l'égard de la nourriture et peuvent conduire à des préférences pour certains types de produits (Northrop-Clewes & Thurnham, 2007). Ce qui explique la différence d'apport en certains micronutriments entre les fumeurs et les non-fumeurs.

Même si l'apport alimentaire en vitamines B ne diffère pas de manière significative entre les non-fumeurs et les fumeurs, les concentrations de folate, de vitamine B2 et de vitamine B6 en circulation sont plus faibles chez les fumeurs (Skeie *et al.*, 2015). Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont considérés comme étant d'une importance majeure pour la santé, et des études récentes indiquent que leur métabolisme endogène est influencé par le statut en vitamine B et les habitudes de tabagisme (Skeie *et al.*, 2015), ce qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 surtout avec un IMC élevé.

Un apport alimentaire insuffisant d'acide folique et de vitamines B provenant de sources alimentaires et de compléments semble être l'une des incidences de l'athérosclérose (Serdarevic *et al.*, 2019).

Contrairement à nos résultats concernant la vitamine B1, Vardavas *et al.* (2008) ont constaté que l'apport alimentaire en vitamine B1 était plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

Nos résultats concernant la vitamine A montrent que les fumeurs obèses et en surpoids ont des apports élevés par rapport aux non-fumeurs de même classe de corpulence. Les données sur l'apport en vitamine A chez les fumeurs sont incohérents, et les chercheurs ont constaté des apports plus élevés (Zondervan *et al.*, 1996), plus faibles (Marangoni *et al.*, 1998) et similaires (Walmsley *et al.*, 1999) de ce nutriment en comparant les fumeurs aux non-fumeurs.

Une méta-analyse de 51 études publiées a montré que les fumeurs préfèrent les aliments contenant plus de graisses saturées, par exemple les tissus animaux qui contiennent également

du rétinol préformé, et ont trouvé les fruits et les jus de fruits (riches en caroténoïdes) moins appétissants (Dallongeville *et al.*, 1998).

À l'inverse des apports en vitamines entre les fumeurs et les non-fumeurs obèses et en surpoids, nous avons remarqué que les apports en vitamines chez les patients fumeurs normaux pondéraux étaient supérieurs de ceux des non-fumeurs du même groupe sauf pour la vitamine A dont laquelle nous avons remarqué une consommation moyenne inférieure aux recommandations pour le groupe des fumeurs.

L'évaluation des apports en sels minéraux n'a pas divulgué de différences significatives entre les fumeurs et les non-fumeurs. Toutefois, nous avons remarqué que les apports en minéraux chez les fumeurs normaux pondéraux ont été supérieurs par rapport à ceux des non-fumeurs de la même classe de corpulence.

Nos résultats dévoilent que, à l'exception du sodium, les apports en minéraux chez les non-fumeurs obèses ont été supérieurs par rapport aux fumeurs du même groupe. Ces conclusions sont similaires à celles de Raatz *et al.* (2017) compte tenu du calcium, du magnésium, du fer, du phosphore et du potassium. Les apports en calcium et en sodium étaient supérieurs chez les non-fumeurs en surpoids.

Les apports en sels minéraux (à l'exception du calcium et du sodium) chez les patients fumeurs en surpoids étaient supérieurs par rapport aux apports des non-fumeurs.

L'apport relativement faible en sels minéraux chez les patients fumeurs obèses est expliqué par le fait que les patients fumeurs obèses ont un apport énergétique et un apport en végétaux inférieurs. La situation actuelle en matière de tabagisme est fortement liée aux habitudes alimentaires, les fumeurs consomment moins de fibres alimentaires, de fruits et de légumes que les non-fumeurs (Vardavas *et al.*, 2008).

Les fumeurs obèses et normaux pondéraux avaient des apports élevés en sodium en comparaison aux non-fumeurs. Selon Lampure *et al.* (2015), les fumeurs pourraient avoir une préférence plus marquée pour les goûts salés que les non-fumeurs. Dans les études utilisant une préférence alimentaire, le tabagisme était associé à l'apport en sodium (Lampure *et al.*, 2015 ; Yeon *et al.*, 2012).

Le diabète, en particulier lorsqu'il est mal contrôlé, est associé à une accumulation accrue de produits finaux oxydatifs (Scott & King, 2004 ; Evans *et al.*, 2002). Plusieurs micronutriments ont de puissantes propriétés antioxydantes. Il s'agit notamment des caroténoïdes, des vitamines E et C, du sélénium et de certaines des vitamines B, notamment le folate (Chehade *et al.*, 2009).

Un excès glycémique provoque une augmentation du stress oxydatif chez les diabétiques de type 2, l'augmentation du stress oxydatif ayant été impliquée dans l'augmentation du risque de MCV, l'association entre la consommation de vitamines et de minéraux antioxydants et la réduction du risque de MCV est compréhensible (Chehade *et al.*, 2009).

Les personnes souffrant d'hyperglycémie non contrôlée, en particulier celles qui suivent un traitement diurétique chronique, sont susceptibles de développer des carences en certains minéraux (Mooradian *et al.*, 1994 ; Mooradian, 1999). Le risque de stress oxydatif augmente chez les patients diabétiques fumeurs et obèses, de ce fait il est recommandé d'augmenter leurs apports en micronutriments notamment en vitamines du groupe B, en vitamine C et en calcium.

Parmi les principaux objectifs de notre étude, nous avons évalué le taux de glucose, de lipides sanguins et les indices d'athérogénéité (calcul des ratios des lipides et des apolipoprotéines).

Nos résultats exposent des taux élevés de glycémie dans toutes les classes de corpulence. Une différence significative a été remarquée entre les fumeurs et les non-fumeurs normaux pondéraux en ce qui concerne la glycémie où les fumeurs avaient une glycémie moyenne supérieure par rapport aux non-fumeurs normaux pondéraux et en surpoids. Nos résultats indiquent aussi que les non-fumeurs obèses avaient une glycémie à jeun supérieure à celle des fumeurs.

Selon Noryuki Nakanishi *et al.* (2000), le risque relatif d'une hyperglycémie modérée à jeun et de DT2 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs était plus important chez les hommes ayant un indice de masse corporelle inférieur à 24,2 kg/m² que chez les hommes ayant un indice de masse corporelle de 24,2 kg/m² ou plus, bien que le risque absolu soit plus important chez les hommes plus obèses.

Aucune différence significative n'a été remarquée entre les fumeurs et les non-fumeurs en surpoids et obèses en ce qui concerne la glycémie à jeun, Soulimane *et al.* (2014) ont rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative entre les fumeurs et ceux qui n'ont jamais fumé en ce qui concerne la glycémie à jeun.

Dans l'étude de Farhan *et al.* (2019) qui ont comparé la glycémie à jeun entre trois groupes : contrôle, diabétique fumeurs et non-fumeurs, la glycémie à jeun chez les fumeurs était supérieure à celle des non-fumeurs. Onalan et Gozel (2020), ont déclaré dans leur étude que le taux de glycémie à jeun chez des patients diabétiques fumeurs en surpoids était supérieur à celui des non-fumeurs, ces conclusions sont similaires à nos résultats.

Deux études parmi 12 travaux impliqués dans l'étude DETECT-2 ont trouvé une différence entre les fumeurs et les non-fumeurs en ce qui concerne la glycémie à jeun. Dans une étude sur les Japonais-Brésiliens (Gimeno *et al.* 2002), la glycémie à jeun moyenne était significativement plus élevée de 0,66 mmol/l chez les fumeurs actuels que chez les non-fumeurs avec un IMC moyen de 25,9 kg/m². Cependant, dans les études Egyptian & French

Telecom (Herman *et al.*, 1995 ; Simon *et al.*, 1989), elle était sensiblement inférieure de 0,55 et 0,06 mmol/l, respectivement avec des moyennes d'IMC respectivement 31,6 kg/m² et 23,0 kg/m² (Soulimane *et al.*, 2014). Ces données sont similaires aux données de nos patients obèses et en surpoids, néanmoins, différents par rapport aux résultats obtenus chez les patients normaux pondéraux.

La comparaison des paramètres lipidiques à jeun entre les fumeurs et les non-fumeurs expose que les fumeurs en surpoids avaient des taux de CT, LDL, TG supérieurs par rapport aux taux enregistrés chez les non-fumeurs de la même classe de corpulence. Onalan et Gozel (2020) ont rapporté que les taux de TG et LDL ont été significativement élevés chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

Dans l'étude de Sunshith *et al.* (2012), les taux de CT, de TG et d'LDL étaient significativement élevés chez des patients fumeurs diabétiques que chez les non-fumeurs, les taux de HDL étaient significativement inférieurs chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

Les taux de LDL dans notre étude étaient supérieurs chez les fumeurs que chez les non-fumeurs dans les trois classes de corpulence. Chez les diabétiques fumeurs, la fumée de cigarette contient de nombreuses substances oxydantes qui augmentent les niveaux de radicaux libres induisant l'oxydation des LDL (Ambrose & Barua, 2004 ; Reaven & Tsao, 2003), de plus, l'exposition aux extraits de la fumée de tabac peut diminuer l'activité plasmatique de paraoxonase, une enzyme qui protège contre l'oxydation des LDL (Nishio & Watanabe, 1997). Cette condition augmente le risque d'athérosclérose chez les patients diabétiques fumeurs que chez les non-fumeurs.

Nous avons remarqué que les taux de TG étaient supérieurs aux normes chez les non-fumeurs (normaux pondéraux et obèses) et chez les fumeurs en surpoids avec une différence significative entre les trois classes de corpulence. Les taux de HDL ont été inférieurs aux normes de références chez les fumeurs et les non-fumeurs (normaux pondéraux et obèses) et chez les

fumeurs en surpoids. Selon Cui *et al.* (2016), les patients diabétiques ont des taux plus faibles d'HDL et des taux plus élevés de TG.

Selon Devaranavadi *et al.* (2012), le tabagisme favorise les maladies coronariennes et l'athérosclérose, cela peut être dû à la nicotine contenue dans la fumée de cigarette qui provoque une augmentation des besoins en oxygène du myocarde en augmentant l'utilisation d'acide gras libre et aussi le fait de fumer diminue (par un mécanisme inconnu) le facteur antiathérogène HDL qui reste un prédicteur indépendant important de la maladie coronarienne.

Dans notre étude les taux de HDL ont été inférieurs aux normes dans tous les groupes à l'exception des non-fumeurs en surpoids. Une étude précédente a conclu que les personnes présentant une intolérance au glucose ou un DT2 présentent une hypertriglycéridémie et un catabolisme accru des HDL, ce qui entraîne une diminution des niveaux de HDL (Pietzsch *et al.*, 1998). Cela pourrait être à cause d'une réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), ce qui aurait pour effet d'entraver la maturation des particules HDL (Cui *et al.*, 2016). Il a été démontré que la stimulation normale de l'activité de la LPL par l'insuline est freinée par l'insulinorésistance (Moebus *et al.*, 2007)

Nos résultats concernant les TG et le HDL sont contradictoires chez les patients normaux pondéraux et obèses par rapport aux études précédentes (Jain & Ducatman, 2018 ; Kubihal & Naik, 2019). Les taux élevés de TG chez les fumeurs ont été observés chez les patients en surpoids, Slagter *et al.* (2013) ont constaté une association dose-dépendante de la consommation quotidienne de tabac avec des niveaux plus faibles de cholestérol HDL, des niveaux plus élevés de triglycérides et des ratios cholestérol HDL/apoA1 plus faibles et cela chez les sujets ayant un IMC < 30 kg/m².

Les taux d'HbA1c ont été évalués chez l'ensemble des patients. Aucune différence significative n'a été identifiée entre les fumeurs et les non-fumeurs au sein des classes de

corpulence des normaux pondéraux et des patients en surpoids. Tout de même, les taux étaient légèrement supérieurs chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs normaux pondéraux. Nos résultats concordent les données de Sari *et al.* (2018) et Vlassopoulos *et al.* (2013). En revanche, nos résultats dévoilent des taux supérieurs chez les non-fumeurs en surpoids et obèses par rapport aux fumeurs de ces classes de corpulence, avec une différence significative chez les obèses.

Le tabagisme peut altérer l'homéostasie du glucose ; il peut aussi affecter la concentration en HbA1c (Jansen *et al.*, 2013). L'hémoglobine glyquée fournit une meilleure indication du contrôle glycémique à long terme comparativement au taux de glucose dans le sang (Sari *et al.*, 2018). En raison de ses propriétés, l'HbA1c est souvent utilisée pour surveiller la glycémie chez le patient diabétique et également pour surveiller la réponse du patient au traitement du diabète (Cefalu, 2017 ; Jansen *et al.*, 2013).

Dans notre étude aucune différence significative n'a été notée entre les fumeurs et les non-fumeurs en ce qui concerne les apolipoprotéines A1 et B. Les valeurs des Apo A1 et Apo B sont dans les limites recommandées, à l'exception des patients en surpoids où les taux des apolipoprotéines étaient supérieurs aux valeurs cibles. Ces résultats suggèrent une bonne élimination du cholestérol et donc de protection contre les MCV.

Selon Slagter *et al.* (2013), les fumeurs avaient les niveaux les plus bas d'apoA1, ces derniers ont montré une diminution constante avec l'augmentation de l'IMC. Dans la présente étude, nous avons remarqué les mêmes résultats entre les fumeurs et les non-fumeurs normaux pondéraux et obèses. Par contre, dans le groupe des patients en surpoids, les fumeurs avaient les valeurs supérieures d'Apo A1.

L'Apo A1 est le principal composant protéique des particules de HDL, et des niveaux plus élevés d'apoA1 sont associés à un risque plus faible de MCV (Walldius & Jungner, 2004).

Alors que l'apoA1 est protectrice, l'apo B, le principal composant protéique des particules de LDL, reflète le potentiel athérogène des LDL, et des niveaux plus élevés d'apo B sont associés à un risque accru de MCV (Walldius & Jungner, 2004). Dans notre étude nous avons constaté que les valeurs d'apo B chez toutes les classes de corpulence, étaient supérieures chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Nos résultats sont identiques aux résultats de Slagter *et al.* (2013). Les fumeurs présentaient un taux d'apo B nettement plus élevé (Bayle *et al.*, 1992 ; Fisher *et al.*, 2000).

Des troubles métaboliques complexes des apolipoprotéines sont généralement observés chez le diabétique de type 2, tels que des concentrations plasmatiques élevées en apo B, et de faibles concentrations plasmatiques en apo A1, qui sont liés à une dyslipidémie et à des complications associées (Zhang *et al.*, 2017).

L'étude des ratios lipidiques représente un ajout pour l'évaluation du statut lipidique et le développement du risque athérosclérotique chez les patients diabétiques de type 2. Certaines données suggèrent que les rapports TG/HDL et CT/HDL sont des facteurs de risque indépendants du DT2 (He *et al.*, 2012 ; Hadaegh *et al.*, 2010).

L'évaluation des rapports CT/HDL, LDL/HDL et TG/HDL n'a montré aucune différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs dans les trois classes de corpulences. Dans notre étude, les fumeurs avaient des ratios CT/HDL supérieurs de ceux des non-fumeurs dans les groupes des patients normaux pondéraux et en surpoids. Les valeurs de CT/HDL étaient supérieures aux normes recommandées dans les trois classes de corpulence, nos résultats sont similaires aux résultats de Cullen *et al.* (1998), Ranjit *et al.* (2015) et Agbecha & Ameh (2018). Selon Lemieux *et al.* (2001), un rapport TC/HDL élevé chez les hommes est rencontré chez les personnes en surpoids, hyperinsulinémiques et hypertriglycéridémiques.

Concernent le rapport TG/HDL, nos résultats exposent que les fumeurs avaient des rapports supérieurs que les non-fumeurs. Agbecha & Ameh (2018) et Ranjit *et al.* (2015) ont

rapporté des conclusions similaires. Dans le groupe des patients obèses, les non-fumeurs avaient des rapports supérieurs que les fumeurs. Les ratios TG/HDL étaient supérieurs aux normes dans le groupe des patients en surpoids.

Des auteurs ont expliqué que la forte association entre le TG/HDL et le risque de maladie coronarienne suggérant un lien métabolique entre les lipoprotéines riches en TG et en esters de cholestérol dans l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (Agbecha & Ameh, 2018). Da Luz *et al.* (2008) a expliqué que le rapport TG/HDL représente un puissant marqueur indépendant des maladies coronariennes étendues. Le rapport TG/HDL, initialement proposé par Gaziano *et al.*, est un indice athérogène qui s'est révélé être un indice indépendant très significatif de l'infarctus du myocarde, encore plus fort que le TC/HDL-c et le LDL/HDL (Gaziano *et al.*, 1997).

Les valeurs du rapport LDL/HDL étaient supérieures chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, nos résultats sont similaires aux résultats de Ranjit *et al.* (2015) et Agbecha & Ameh (2018). Les valeurs du rapport LDL/HDL dans notre étude étaient supérieures aux normes à l'exception du groupe des patients obèses.

Nos résultats concernant les rapports Apo B/ApoA1 et ApoA1/HDL, n'ont montrés aucune différence significative entre les trois classes de corpulences. Les valeurs moyennes du rapport Apo B/ApoA1 étaient supérieures chez les fumeurs que chez non-fumeurs dans les groupes des normaux pondéraux et le groupe des obèses. Nos résultats diffèrent des conclusions de Lu *et al.* (2011) qui ont rapporté dans leur étude que le rapport Apo B/Apo A1 est supérieur chez les patients en surpoids par rapport aux normaux pondéraux. Les valeurs moyennes du rapport Apo B/ApoA1 étaient inférieures aux références dans toutes les classes de corpulence des patients de notre étude.

L'apolipoprotéine B est le principal composant des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), des lipoprotéines de basse densité

(LDL) et de la lipoprotéine (a) ; tandis que l'Apo A1 représente la principale Apo des lipoprotéines de haute densité (HDL) et est le principal accepteur de cholestérol lorsque les HDL transportent le cholestérol des tissus vers le foie pour être excrété par l'organisme (Tian *et al.*, 2019).

Le rapport Apolipoprotéine B/A1 reflète partiellement l'équilibre du cholestérol entre les particules lipoprotéiques potentiellement athérogènes et anti-athérogènes (Tian *et al.*, 2019). L'étude INTERHEART et de nombreuses autres études antérieures ont également montré que le rapport élevé ApoB/A1 était un indicateur plus puissant par rapport aux autres facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (notamment le tabagisme, les antécédents d'hypertension, le diabète sucré, l'obésité abdominale, les facteurs psychosociaux et les habitudes alimentaires) de troubles métaboliques (TSG, 2013 ; Janghorbani & Amini, 2016 ; Hwang *et al.*, 2014).

Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels tels que le tabagisme, l'obésité, une faible activité physique, une forte consommation d'alcool et un régime alimentaire riche en sucre et pauvre en produits laitiers fermentés se sont avérés être corrélés à un profil Apo défavorable (Frondelius *et al.*, 2017).

Les valeurs moyennes du rapport Apo A1/HDL de notre population étaient dans les normes référencer ($>3,43$) chez toutes les classes de corpulences (jian *et al.*, 2013). Les fumeurs avaient des moyennes supérieures que celles des non-fumeurs dans le groupe des patients en surpoids, et inférieures que celles des non-fumeurs dans les groupes des patients normaux pondéraux et obèses. Selon Assmann *et al.* (1984), les valeurs des ratios HDL/apolipoprotéine A1 semblent également être plus faibles chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Dans l'étude de Meenakshisundaram *et al.* (2010), une augmentation concordante d'Apo B avec le LDL et une diminution concordante d'Apo A1 et du HDL ont été constatées chez les fumeurs.

Certaines études ont montré que les niveaux sériques d'apolipoprotéines telles que l'apo A1 et l'apo B sont des biomarqueurs plus puissants des complications cardiovasculaires du DT2 que les lipides traditionnels (Onat *et al.*, 2010 et Sasongko *et al.*, 2011).

Un ratio plus élevé de Apo A1/HDL par rapport aux niveaux d'apo A1 a été fortement et indépendamment lié à un risque plus faible de DT2 incident dans diverses populations (Jian *et al.*, 2013 ; Fizekova *et al.*, 2015 ; Abbasi *et al.*, 2013).

Notre étude met en évidence un risque significatif (exprimé en Odds Ratios) d'avoir un rapport CT/HDL élevé chez les patients âgés entre 40 et 60 ans, chez les patients avec un âge de diabète entre 3 à 4 ans et chez les patients qui ont un niveau de LDL > 0,8 g/l. Les patients qui ont des niveaux de LDL > 0,8 g/l avaient plus de chance d'avoir un taux de LDL/HDL élevé que les patients qui ont des niveaux de LDL < 0,8 g/l. De même, un risque significatif (selon le Odd ratio) d'avoir un ratio Apo B/Apo A1 élevé (indice puissant d'athérosclérose) a été constaté chez les patients diabétique depuis 4 ans et plus (âge de diabète supérieur à 4 ans).

Selon Adnan *et al.* (2013), des Odds Ratios pour le cholestérol total (OR : 1,198), les HDL (OR : 1,144) et les LDL (OR : 1,576) ont révélé que les sujets âgés de 45 ans ou plus couraient un plus grand risque d'avoir des taux de lipides dérangés. Les mêmes résultats ont été enregistrés par Humayun *et al.* (2009).

Contrairement à nos résultats concernant l'âge et le risque d'athérogénéité, Ali *et al.* (2015) ont constaté que des valeurs élevées des ratios TC/HDL et LDL/HDL ont été trouvées dans la tranche d'âge de 65-75 ans, affirmant ainsi que l'augmentation de l'âge entraîne un risque d'athérosclérose chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets normaux.

Van Hateren *et al.* (2009) ont rapporté que le rapport CT/HDL et le taux d'LDL été élevés dans chez les diabétiques de type 2, et étaient associés à un risque cardiovasculaire accru.

Selon Thagele *et al.* (2018), il y avait une corrélation positive significative entre la durée de la maladie et les taux de cholestérol total, des triglycérides et de cholestérol VLDL et une corrélation positive entre la durée de la maladie et le cholestérol LDL. Shabana *et al.* (2013), ont constaté que le degré de dyslipidémie augmentait avec la durée du diabète sucré chez les hommes et les femmes atteints de DT2.

Aucun impact significatif n'a été distingué entre l'augmentation du ratio Apo B/Apo A1 au-delà de 0,7 et les facteurs de risque étudiés, à savoir ; l'âge, le poids corporel, le statut tabagique, le niveau de LDL et le niveau HbA1c. Tout de même, le rapport TG/HDL (> 4) n'a pas été significativement associé à aucun facteur de risque. La valeur pathologique du rapport LDL/HDL ($>2,5$) n'a pas été significativement corrélée aux facteurs de risque connus de maladies métaboliques à l'exception du taux de LDL. Cependant, le rapport CT/HDL n'a pas montré une corrélation avec la corpulence, le statut tabagique et le niveau d'HbA1c. Cela suggère que les facteurs de risque étudiés ont le même pouvoir athérogène chez les patients diabétiques de type 2 de toutes les classes de corpulences que ce soit les fumeurs ou les non-fumeurs.

Conclusion

Conclusion

Les patients diabétiques de type 2 sont sujettes au risque d'athérosclérose, cela revient au fait que le DT2 représente un désordre physiologique et affecte le métabolisme des lipides chez les patients. Le risque de dyslipidémie, estimé chez les patients diabétiques de type 2 à travers l'utilisation des différents paramètres lipidiques et leurs ratios, augmente par l'exposition aux différents facteurs de risque notamment l'hypertension artérielle, l'inactivité physique/sédentarité, l'alimentation déséquilibrée, l'obésité/surpoids et le tabagisme.

Au terme de notre enquête qui vise à étudier les indices d'athérogénicité chez les diabétiques de type 2 en fonction de l'exposition à différents facteurs de risques, à savoir ; « l'exposition à la fumée du tabac », « l'excès de poids corporel » et « l'alimentation », les données recueillies permettent de tirer quelques conclusions :

- Il n'existe pas de différences entre les sujets DT2 fumeurs et non-fumeurs au sein des trois classes de corpulence (poids normal, surpoids et obésité) par rapport aux paramètres anthropométriques ;
- Les patients DT2 normaux pondéraux (fumeurs et non-fumeurs) ont des valeurs presque identiques de pression artérielle systolique. Cependant, une PAS élevée est observée chez les sujets fumeurs obèses et une différence significative de PAD est notée chez les patients DT2 en surpoids et obèses.
- L'alimentation joue un rôle primordial dans le bon fonctionnement de l'organisme, le contrôle de la glycémie et la régulation de la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2. Les patients DT2 fumeurs ont généralement un apport énergétique inférieur par rapport aux patients non-fumeurs notamment dans les classes des obèses et surpoids ;

- Les fumeurs normaux pondéraux ont un apport énergétique supérieur par rapport aux non-fumeurs normaux pondéraux, le tabagisme favorise la perte du poids et augmente le métabolisme de base ;
- Les fumeurs obèses consomment moins de macronutriments (glucides, lipides, protéines et fibres) et de micronutriments (vit C, E, B9, B6, B2, B1, potassium, calcium, phosphore, fer et zinc) par rapport aux non-fumeurs obèses. Néanmoins, les fumeurs en surpoids et obèses ont des apports en vit A supérieurs par rapport aux non-fumeurs ;
- Les fumeurs ont des apports faibles en AGPI par rapport aux non-fumeurs bien que ces acides gras représentent un groupe de lipides cardio-protecteurs.
- Les patients DT2 fumeurs normaux pondéraux consomment plus de glucides et moins de fibres par rapport aux non-fumeurs. La consommation de fibres alimentaires est indispensable pour les patients atteints de DT2 car elles diminuent l'absorption intestinale des glucides et contribuent significativement à l'équilibre du métabolisme glucidique ;
- Les sujets DT2 fumeurs normaux pondéraux consomment plus de sodium, potassium, calcium, phosphore, fer, zinc, vit C, E et vitamines B par rapport aux non-fumeurs normaux pondéraux ;
- Les paramètres du bilan lipidique représentent des indices capitaux dans l'évaluation du risque athérosclérotique chez les diabétiques de type 2. Nos patients DT2 fumeurs en surpoids ont des taux élevés de TG, CT, de LDL et des taux faibles d'HDL. De façon générale, les taux de TG sont élevés tandis que les taux d'HDL sont faibles par rapport aux normes chez la population étudiée ;
- Les ratios des paramètres lipidiques traditionnels tels que CT/HDL, LDL//HDL, TG/HDL ainsi que les ratios des apolipoprotéines (ex. Apo B/ApoA1) figurent, sur un même pied d'égalité, comme des outils très intéressants et efficaces pour l'estimation

du risque athérosclérotique chez les patients atteints de DT2. Tandis que, la primauté des apolipoprotéines réside dans leurs techniques de mesure qui ne nécessitent pas des prélèvements à jeun.

- Dans notre étude, nous avons remarqué que les ratios lipidiques sont des dénonciateurs précoces et puissants du risque d'athérosclérose chez les diabétiques de type 2 que ce soit fumeurs ou non. Même avec un poids corporel normal, les patients atteints de DT2 peuvent avoir des ratios lipidiques élevés.

Les chances d'un individu de développer une athérosclérose augmentent avec le nombre de facteurs de risque auxquels il est exposé. La plupart de ces facteurs peuvent être contrôlés et l'athérosclérose peut être prévenue ou retardée, notamment en ce qui concerne les facteurs modifiables comme le tabagisme, l'excès de poids corporel et l'alimentation. Les indicateurs de cette complication cardiovasculaire incluent les taux sériques élevés de cholestérol et des LDL et le taux faible des HDL. Récemment, le ratio lipidique du CT/HDL et le rapport des apo B/apo A1 ont été aperçus comme marqueurs cohérents d'athérogénicité par rapport aux paramètres lipidiques classiques.

La gestion et la prise en charge des patients diabétiques de type 2, qui sont souvent confrontés aux complications cardiovasculaires et notamment l'athérosclérose, doivent inclure une vigilance clinique portant sur les indicateurs de cette athérogénicité. Les ratios des lipides sériques et des apolipoprotéines constituent une pierre angulaire dans cette gestion. Cependant, les autres facteurs associés (tabagisme, l'excès de poids corporel et les paramètres alimentaires) ne doivent pas être négligés.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

- 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. (2019). *Journal of Hypertension*, 37(2), 456.
- 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018. Available from: <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>, accessed 16 July 2019.
- Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, *et al.* Role of HDL cholesterol and estimates of HDL particle composition in future development of type 2 diabetes in the general population: the PREVEND study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: E1352–E1359.
- Abd-Allha E, Hassan BB, Abduo M, Omar SA, Sliem H. Small dense low-density lipoprotein as a potential risk factor of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian*
- Action on Smoking and Health (2014b). What's in a cigarette? London: ASH; Available from. http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_117.pdf.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, *et al.* Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). 2003 *Kidney Int* 63: 225–232.
- Adnan M, Shabbir I, Ali Z, Ali FS, Rahat T. Impact of Age, Gender and Diabetes on Serum Lipid Levels, *Pakistan Journal of Medical Research*, 2013 (January – March).
- Aengevaeren VL, Mosterd A, Sharma S, Prakken NHJ, Möhlenkamp S, Thompson PD, Velthuis BK, Eijssvogels TMH. Exercise and Coronary Atherosclerosis Observations, Explanations, Relevance, and Clinical Management, *Circulation*. 2020;141: 1338–1350.
- Agbecha A, Ameh AE. Atherogenic indices and smoking habits in cigarette smokers. *Environ Dis* 2018;3: 38–44.
- Ahmed K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus, *J. Tradit.Clin.Med.* 2014, 34, 234–237.
- Alberti K, George MM, Zimmet P, and Shaw J. “International Diabetes Federation: A consensus on Type 2 diabetes prevention.” *Diabetic Medicine* 24.5 (2007): 451–463.
- Albu JB, Lu J, Mooradian AD, Krone RJ, Nesto RW, Porter MH, *et al.* Relationships of obesity and fat distribution with atherothrombotic risk factors: baseline results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18: 1046–1054.

- Ali F, Jamil H, Anwar SS, and Wajid N. Characterization of lipid parameters in diabetic and non-diabetic atherosclerotic patients, *J Geriatr Cardiol*. 2015 Jan; 12(1): 37-43.
- Al-Sinani M, Min Y, Ghebremeskel K, Qazaq HS. Effectiveness of and adherence to dietary and lifestyle counselling: Effect on metabolic control in Type 2 diabetic Omani patients. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2010;10: 341-9.
- Ambrose AJ and Barua SR. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731-1737.
- Amelia R, Wahyuni AS, Ariga Felicia RA. Relationship between family support with quality of life among type 2 diabetes mellitus patients at Amplas primary health care in Medan, Indonesia, *IOP.Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series* 1116 (2018) 052004.
- American Heart Association. Recommendations ACCF/AHA ESC Sténoses TSAO. 2011.
- American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42: S173-S181.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes care* 2019; vol 42, suppl 1: S13. S28-S15.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of diabetes, *Diabetes care* 2017; 40 (suppl.1): S11-S24. P11.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2014; 37 (sup.1: S81-S90).
- American Diabetes Association. Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes, *DIABETES CARE*, Volume 27, Supplemant 1, January 2004.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2015 abridged for primary care providers. *Clin.diabetes* 2015, 33 (2), 97-111.
- anket, SJ, Manson, JE, Sesso, H, *et al.* (2003) A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 26, 1008-1015.
- Anthony A. Mercadante ; Avais Raja. *Anatomy, Arteries*, university of yale, StatPearls Publishing LLC.2020. p. 21
- Aravinda J. Risk factors in patients with type 2 diabetes in Bengaluru: A retrospective study, *World J Diabetes*. 2019 Apr 15; 10(4): 241-248. Published online 2019 Apr 15. doi: 10.4239/wjd.v10.i4.241.
- Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, and Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs, *Molecules*. 2020 Apr; 25(8): 1987. Published online 2020 Apr 23. doi: 10.3390/molecules25081987
- Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. [Updated 2020 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.

- Assmann G, Schulte H, Schriewer H. The Effects of Cigarette Smoking on Serum Levels of HDL Cholesterol and HDL Apolipoprotein A-I, *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* / Vol. 22,1984 / No. 6.
- Astrand H, Stallhand J, Karlsson J, Karlsson M, Sonesson B, Lanne T. In vivo estimation of the contribution of elastin and collagen to the mechanical properties in the human abdominal aorta: effect of age and sex. *J Appl Physiol.* 2011; 110: 176–187.
- Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP. Should adipokines be considered in the choice of treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets.* 2010;11(1):122–35.
- Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, and Mikhailidis DP. Dyslipidaemia of Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus: The Case for Residual Risk Reduction After Statin Treatment, *Open Cardiovasc Med J.* 2011; 5: 24–34. Published online 2011 Feb 24.
- Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette Smoking, Nicotine, and Body Weight. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90: 164–8.
- Axelsson T, Jansson PA, Smith U, *et al.* Nicotine infusion acutely impairs insulin sensitivity in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects. *J Intern Med* 2001; 249: 539–544.
- Ayyagari P. The Impact of Retirement on Smoking Behavior, *Eastern Economic Journal*, 2016, 42, (270–287) © 2016 EEA 0094–5056/16.
- Azagba S, Sharaf MF. Physical inactivity among older Canadian adults. *J Phys Act Health.* 2014 Jan; 11(1):99–108.
- Badimon L & Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. 2014 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine *Journal of Internal Medicine*, 2014, 276; 618–632.
- Bailey A, Mohiuddin SS. Biochemistry, High Density Lipoprotein. [Updated 2020 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
- Bandera EV, Fay SH, Giovannucci E, *et al.* The use and interpretation of anthropometric measures in cancer epidemiology: a perspective from the World Cancer Research Fund International Continuous Update Project. *Int J Cancer.* 2016;139: 2391–2397.
- Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, Hogue CW Jr, Nyhan D. (2011). Review article: implications of vascular aging. *Anesth. Analg.* 112, 1048–1060.10.1213/ANE.0b013e3182147e3c
- Bednarz G, Downes B, Werner-Wasik M, Rosenwasser RH: Combining stereotactic angiography and 3D time-of-flight magnetic resonance angiography in treatment

- planning for arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1149–1154, 2000.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE *et al.* Heart disease and stroke statistics–2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 136, e146–e603 (2017).
 - Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *CircRes.*2014;114: 1852–1866.doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
 - Bergen AW, Caporaso N. Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 1365–75.
 - Bergheanu SC, Bodde MC, et Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis, Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J* (2017) 25:231–242.
 - Bergsten P. Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 179–91.
 - Bhan V, Yan RT, Leiter LA, Fitchett DH, Langer A, Lonn E, *et al.* Guidelines Oriented Approach in Lipid Lowering (GOALL) Registry and Vascular Protection (VP) Registry Investigators. Relation between obesity and the attainment of optimal blood pressure and lipid targets in high vascular risk outpatients. *Am J Cardiol.* 2010 Nov;106(9):1270–6.
 - Bhupathiraju SN and Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications, OBESITY, DIABETES, AND CARDIOVASCULAR DISEASES COMPENDIUM, *Circulation Research* Volume 118, Issue 11, 27 May 2016, Pages 1723–1735.
 - Blomster JI, Zoungas S, Woodward M, Neal B, Harrap S, Poulter N, Marre M, Williams B, Chalmers J, Hillis GS. The impact of level of education on vascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the ADVANCE study, *Diabetes Research and Clinical Practice*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.015> 0168–8227/ 2017 Published by Elsevier Ireland Ltd.
 - Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets—the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11: 623–31.
 - Bolton E, Rajkumar C. The ageing cardiovascular system. *Rev Clinical Gerontol.* 2010; 21: 99–109.
 - Borgono CA and Zinman B. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2012, 41, 1–24.
 - Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(1). pii: a009191.

- Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001 Sep.12;286(10):1218–27.
- Bourbon M, Duarte MA, Alves AC, Medeiros AM, Marques L, and Soutar AK. “Genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia: the importance of functional analysis of potential splice-site mutations,” *Journal of Medical Genetics*, vol. 46, no. 5, pp. 352–357, 2009.
- Bowles DK and Laughlin MH. Mechanism of beneficial effects of physical activity on atherosclerosis and coronary heart disease, *J Appl Physiol* (1985). 2011 Jul; 111(1): 308–310.
- Bradley DP, Johnson LA, Zhang Z, *et al*. Effect of smoking status on total energy expenditure. *Nutr Metabol*. 2010; 7: 81–86.
- Brand-Miller JC. Postprandial glycemia, glycemic index, and the prevention of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 80, 243–244.
- Brettfeld C, Maver A, Aumuller E, Peterlin B, Haslberger AG. Integration and Weighing of Omics Data for Obesity. *J Diabetes Metab*. 2016 7: 690.
- Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Value of Anthropometric Measures in Nutrition and Metabolism: Comment on Anthropometrically Predicted Visceral Adipose Tissue and Blood-Based Biomarkers: A Cross-Sectional Analysis. *Nutr Metab Insights*. 2019;12: 1178638819831712.
- Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensinnck JW, Bierman EL and al. Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intervenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 222–9.
- Bulelzai MA, Dubbeldam JL. Long time evolution of atherosclerotic plaques. *J Theor Biol*. 2012 Mar 21;297: 1–10. doi: 10.1016/j.jtbi.2011.11.023. Epub 2011 Dec 2. PMID: 22142625.
- Buscemi S, Nicolucci A, Mattina A, Rosafio G, Massenti FM, Lucisano G, *et al*. Association of dietary patterns with insulin resistance and clinically silent carotid atherosclerosis in apparently healthy people. *Eur J Clin Nutr* 2013;67: 1284–90.
- Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F and Polosa R. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships, *Campagna et al. Diabetol Metab Syndr* (2019) 11:85
- Campbell IC, Suever JD, Timmins LH, Veneziani A, Vito RP, Virmani R, Oshinski JN, and Taylor WR . Biomechanics and Inflammation in Atherosclerotic Plaque Erosion and Plaque Rupture: Implications for Cardiovascular Events in Women. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111785. 10.1371/journal.pone.0111785.
- Candilish DJ. “Minerals”. *Journal of the American College of Nutrition* 17 (2000): 286–310.

- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM *et al.* IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372 :2387–2397.
- Canoy D, Wareham N, Welch A, Bingham S, Luben R, Day N, Khaw KT. Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19,068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 82, 1203–1209.
- Cardiovascular Disease, Dyslipidemia - From Prevention to Treatment, Editions Roya.
- Carr AC, and Rowe S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective, *Nutrients* 2020, 12, 1963.
- Carr-Hill RA, Chalmers-Dixon P, Lin J. *The Public Health Observatory Handbook of Health Inequalities Measurement.* Oxford: South East Public Health Observatory; 2005.
- Carter BE, Monsivais P, Drewnowski A. Absorption of folic acid and ascorbic acid from nutrient comparable beverages. *J. Food Sci.* 2010, 75, H289–H293.
- Cefalu WT. Standards of medical care in diabetes. *American Diabetes Association. Diabetes care.* 2017;37(1):14–5.
- Centers for disease control and prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of diabetes and its Burden in the United States, 2014.* Atlanta: US. Department of Health and Human Services; 2014.
- Cerasi E, Luft R. The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (kbn)* 1967; 55: 278–304.
- Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, and Kalyani RR. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, *Ann Intern Med.* 2017;166:572–578.
- Chancharne L, Therond P, Nigon F. Cholesteryl ester hydroperoxide lability is a key feature of the oxidative susceptibility of small, dense LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19: 810–20. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].
- Chang SA. Smoking and Type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetes Metab J.* 2012 Dec; 36(6): 399–403. Published online 2012 Dec 12.
- Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Therapeut.* 2008;117: 354–73.

- Charlton KE, Kolbe–Alexander TL, Nel JH. Micronutrient dilution associated with added sugar intake in elderly black South African women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005, 59, 1030–1042.
- Chaudhury D, Aggarwal A. Diabetic Dyslipidemia: Current Concepts in Pathophysiology and Management, *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018 Jan, Vol–12(1): OE06–OE09.
- Chaurasia B, Summers SA. Ceramides – Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab.* (2015);26: 538–550.
- Chavan B, Malode Y, Misal B, Sonawane A. Stents for Heart blockage– A Review, *Journal of Scientific and Innovative Research* 2013; 2 (4): 828–832.
- Chehade JM, Gladysz M, Mooradian MD. Dyslipidemia in Type 2 Diabetes: Prevalence, Pathophysiology, and Management, *Drugs* (2013) 73:327–339.
- Chehade JM, Sheikh–Ali M and Mooradian AD. The Role of Micronutrients in Managing Diabetes, *Diabetes Spectrum* 2009 Sep; 22(4): 214–218.
- Chen Y, Michalak M, and Agellon LB. Importance of Nutrients and Nutrient Metabolism on Human Health, *Yale J Biol Med.* 2018 Jun; 91(2): 95–103. Published online 2018 Jun 28.
- Chen L, Pei JH, Kuang J, *et al.* Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta analysis. *Metabolism* 2015;64: 338–347.
- Chesla CA, Fisher L, Mullan JT, Skaff MM, Gardiner P, Chun K, Kanter R. Family and disease management in African–American patients with type 2 diabetes, 2004 Dec;27(12):2850–5.
- Cho M, Park JS, Nam J, Kim CS, Nam JH, Kim HJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, and Huh KB. Association of Abdominal Obesity with Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Korea, *J Korean Med Sci.* 2008 Oct; 23(5): 781–788. Published online 2008 Oct 30.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes, JD, Ohlrogge, AW, and Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271–281. Doi: 10.1016/j. diabres. 2018.O2. 023. (271–281); P.274–275. Elsevier.
- Coakley EH, Rimm EB, Colditz G, Kawachi I, Willett W. Predictors of weight change in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(2): 89–96.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan–Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care.* 2010;33: e147–e167.

- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K and Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2016 Nov; 39(11): 2065–2079.
- Connelly MA, Shalaurova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. *Transl Res.* 2016 Jul;173: 7–18.
- Cooper RG. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res* 2006; 124: 261–268.
- Cui R, Qi Z, Zhou L, Li Z, Li Q, and Zhang J. Evaluation of serum lipid profile, body mass index, and waistline in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus, *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 445–452. Published online 2016 Apr 18.
- Cullen P, Schulte H and Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk, *European Heart Journal* (1998) 19, 1632–1641. Article No. hj981086.
- da Luz PL, Chagas ACP, Dourado PMM, and Laurindo FRM. *Endothelium in Atherosclerosis: Plaque Formation and Its Complications, Endothelium and Cardiovascular Diseases Elsevier, 2018.*
- da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr. Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63: 427–32.
- Dallinga-Thie GM, Dullaart RP, Van Tol A. Concerted actions of cholesteryl ester transfer protein and phospholipid transfer protein in Type 2 diabetes: effects of apolipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(3):251–257.
- Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart J-C, Amouye P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr* 1998;128: 1450–7.
- Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, *et al.* (2006) Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 82: 280–284.
- Davies M, Metcalfe J, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency rather than hyperinsulinemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1993; 10: 305–12.
- Davis TM, Coleman RL, Holman RR, Group.U Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation.* 2013;127:980–987.
- de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. (2012) *Circulation* 125: 1735–1741.

- De Meyts P. The insulin receptor: a prototype for dimeric, allosteric membrane receptors? *Trends Biochem Sci* 33: 376–384, 2008. doi:10.1016/j.tibs.2008.06.003.
- de Ridder D, Kroese F, Evers C, Adriaanse M and Gillebaart M. Healthy diet: Health impact, prevalence, correlates, and interventions, *Psychology & Health*, 2017 Vol. 32, No. 8, 907–941.
- Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP–4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:80.
- Demkowska I, Polkowska Z, Namieśnik J. 2010. Formaldehyde in Human Saliva as an Indication of Environmental Tobacco Smoke Exposure. *Polish J. Environ. Stud.*, 19(3): 573–577.
- Devaranavadi BB, Aski BS, Kashinath RT and Hundekari IA. Effect of Cigarette Smoking on Blood Lipids – A Study in Belgaum, Northern Karnataka, India, *Global Journal of Medical Research Volume 12 Issue 6 Version 1.0 Year 2012 Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal Publisher: Global Journals Inc. (USA) Online ISSN: 2249–4618 Print ISSN:0975–5888.*
- Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:448–55.
- Dietary Fats and Cardiovascular Disease a Presidential Advisory from the American Heart Association *Circulation*. 2017;136: e1–e23.
- Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 221–226.
- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:S52–9.
- Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(1):22–31.
- Dolic K, Siddiqui AH, Karmon Y, Marr K and Zivadinov R. The role of noninvasive and invasive diagnostic imaging techniques for detection of extra-cranial venous system anomalies and developmental variants. *BMC Med* 11, 155 (2013).
- Donadon V, Balbi M, Casarin P. *et al.* Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: potential role of insulin. *World J Gastroenterol*. 2008;14(37):5695–5700.
- Durruty P, Sanzara M and Sanhueza L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Intechopen*. 2019, P02.
- Dyer AR, Elliott P, Stamler J, Chan Q, Ueshima H and Zhou BF for the INTERMAP Research Group. Dietary intake in male and female smokers, exsmokers, and never smokers: The INTERMAP Study, *Journal of Human (R* 1, P173).

- Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, Smith RJ, Smith SR. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1654–1663. doi: 10.1210/jc.2011–0585.
- Eckhardt BJ, Holzman RS, Kuran CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated Hemoglobin A1c as screening for diabetes mellitus in HIV. *Infected individuals. AIDS patients care STDS* 2012; 26: 197–201.
- Eijssvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:316–329.
- El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiro C, Sanchez–Ferrer CF, Rodriguez–Manas L (2012). Mechanisms involved in the aging–induced vascular dysfunction. *Front Physiol*, 3: 132.
- Eldor R, DeFronzo RA, Abdul–Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator–activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 2:S162–74.
- Elmadfa I, Kornsteiner M. Fats and fatty acid requirements for adults. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55(1–3): 56–75.
- Elwing JE, Gao F, Davidson NO. *et al.* Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1866–1871.
- Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, and Machado RA, “Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal,” *Cardiovascular Diabetology*, vol. 5, no. 1, pp. 4–18, 2006.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM: Oxidative stress and stress–activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 23:599–622, 2002
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer–Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(11): 3821–3842.
- Fafa N, Meskine D, Fedala S and Kedad L. Prevalence of obesity in Algeria, *Endocrine Abstracts* (2017) 49 EP718 |
- Faghri PD, Mignano C, Cherniack M and Huedo–Medina TB. Psychological Health and Overweight and Obesity Among High Stressed Work Environments. 2015, *Obesity*, Volume1.1.
- Farbstein D and Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments, *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Mar; 10(3): 353–361.

- Fareed M, Salam N, Khoja AT, Mahmoud MA, and Ahamed M. Life Style Related Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Increased Prevalence in Saudi Arabia: A Brief Review. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2017, 6(3): 125–132.
- Farhan NH, Abbas MT, Hamdan AAA, AL–Musawi YJ, AL–Dulaimi NI, AL–Tmimi MH. A Comparison Study of Some Biochemical Markers in Type 2 Diabetic Patients in Kerbala Between those Who are Non–Smokers and do Exercise and those who are Smokers and don’t Exercise, *Eurasian Journal of Analytical Chemistry* ISSN: 1306–3057 OPEN ACCESS 2019 13 (6): 326–331.
- Farzam K, Jan A. Beta Blockers. [Updated 2020 Jul 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
- Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2018 Feb 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–..
- Feingold KR, Grunfeld C. The role of HDL in innate immunity. *J. Lipid. Res.* 52(1), 1–3 (2018).
- Feng R, Du S, Chen Y, Zheng S, Zhang W, Na G, Li Y and Sun C. High carbohydrate intake from starchy foods is positively associated with metabolic disorders: a Cohort Study from a Chinese population, *Scientific Reports* | 5:16919 | DOI: 10.1038/srep16919, 2015).
- Fernández–Friera L, Peñalvo JL, Fernández–Ortiz A, Ibañez B, López–Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoora A, Mendiguren J, Martínez de Vega V, García L, Molina J, Sánchez–González J, Guzmán G, Alonso–Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovás JM, Sanz G, Jiménez–Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle–Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2104–13.
- Ferranini E, Gastaldelli A and Loggo P. Pathophysiology of prediabetes. *The Medical Clinics of North America*. 2011; 95: 327–339.
- Figueroa DM, Gordon EM, Yao X, Levine SJ. Apolipoproteins as contextdependent regulators of lung inflammation, Laboratory of Asthma and Lung Inflammation, Pulmonary Branch, Division of Intramural Research, NHLBI, NIH, Bethesda, MD, United States, Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease. 2019 Published by Elsevier Inc.
- Fisher S, Zareba W, Moss A, Marder V, Sparks C, Hochman J, Liang C, Krone R. Effect of smoking on lipid and thrombogenic factors two months after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000;86:813–818.

- Fizelova M, Miilunpohja M, Kangas AJ, *et al.* Associations of multiple lipoprotein and apolipoprotein measures with worsening of glycemia and incident type 2 diabetes in 6607 non-diabetic Finnish men. *Atherosclerosis* 2015;240:272–277.
- Flock MR, Green MH, Kris-Etherton PM. Effects of adiposity on plasma lipid response to reductions in dietary saturated fatty acids and cholesterol. *Adv. Nutr.* 2011;2:261–274.
- Fortier A, Gullapalli V and Mirshams RA. Review of biomechanical studies of arteries and their effect on stent performance, *IJC Heart & Vessels* (2014).
- Foulds J, Delnevo C, Ziedonis DM, Steinberg BM. Health Effects of Tobacco, Nicotine, and Exposure to Tobacco Smoke Pollution. *Handbook of the Medical Consequences of Alcohol and Drug Abuse.* The Haworth Press, Inc. 434–445. 2008.
- Fourouhi NG, Wareham NJ. *Epidemiology of diabetes, medicine* (2018). P03. Elsevier.
- Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med. Clin. North. Am.* 2011;95:893–902.
- Freeman AM and Pennings N. Insulin Resistance, *startpearls* 2019, p01 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
- Frohlich DM. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER_(HDL)). *J Clin Biochem.* 2001 Oct; 34(7):583–8.
- Frondelius K, Borg M, Ericson U, Borné Y, Melander O, Sonestedt E. Lifestyle and Dietary Determinants of Serum Apolipoprotein A1 and Apolipoprotein B Concentrations: Cross-Sectional Analyses within a Swedish Cohort of 24,984 Individuals. *Nutrients* 2017;9(3).
- Fujita Y, Herrow AL, Seltzer HS. Confirmation of impaired early insulin response to glycemic stimulus in non-obese mild diabetes. *Diabetes* 1975; 24: 17–27.
- Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. (2009) *Am J Clin Nutr* 89: 1037–1042.
- Galan P, Viteri FE, Bertrais S, *et al.* Serum concentrations of betacarotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1181–90.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, *et al.*; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–1359.

- Garcia OP, Ronquillo D, Caamano Mdel C, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: Results from a cross-sectional study. *Nutr. Metab.* 2012, 9, 59.
- Garcia-Arguinzonis M, Padro T, Lugano R, Llorente-Cortes V, Badimon L. Low-density lipoproteins induce heat shock protein 27 dephosphorylation, oligomerization, and subcellular relocalization in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1212-9.
- Gashaw A, Teshita A and Getachew T. Environmental tobacco smoke exposure and its health impacts: a review, *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 10(3): 1370-1381, June 2016.
- Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(8):2520-5.
- Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM: Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003. *Am J Prev Med* 30:371-377, 2006.
- Gerber PA, Spinass GA & Berneis K. Small dense low-density lipoprotein particles: priority as a treatment target in Type 2 diabetes?, *Diabetes Manage.* (2012) 2(1), 65-74, 10.2217/DMT.11.73.
- Gerstein HC. Diabetes: Dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):508-10; DOI:10.1038/nrendo.2015.
- Gidding SS, Allen NB. Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Lifelong Problem, *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e012924.
- Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L, Moises RS (2002) Prevalence and 7-year incidence of type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. *Diabetologia* 45:1635-1638.
- Global burden diabetes. 2013 mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age- sex specific all-cause and cause specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 385, 117-171 (2015).
- Goedeke L, Fernández-Hernando C. Regulation of cholesterol homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2012; 69:915-930.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(4):431-8.
- Gonzalez EL, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LA: Trends in the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996-2005. *J Epidemiol Community Health* 63:332-336, 2009.

- Goonasekera, CDA. “Vascular Endothelial Cell Activation Associated with Increased Plasma Asymmetric Dimethyl Arginine in Children and Young Adults with Hypertension: A Basis for Atheroma?,” *Blood Pressure*, vol. 9, no. 1, pp. 16–21, 2009.
- Gordon M. Heart and vessels. <http://www.studyblue.com/notes/note/n/heart-and-vessels/deck/6409908>, 2013. 11.
- Gouda J, Prusty RK. Overweight and obesity among women by economic stratum in urban India. *J Health Popul Nutr*. 2014;32:79–88.
- Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev*. 2014;22:163–170.
- Gray A, Threlkeld RJ. Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes, [Updated 2019 Oct 13]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, *et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. 2005, *Diabetes Care* 28: 164– 176.
- Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med*. 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:25S–29S.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella–Tommasino J, Forman DE *et al.* AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018.
- Grundy SM. Atherogenic dyslipidaemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2006; 8:S21–S27.
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co–morbidity related to obesity and overweight: a systematic review and meta–analysis. *BMC Public Health*. 2009 Mar 25;9:88.
- Guillausseau P.–J, Laloï–Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*. Science directe, 2003. ED. Elsevier– SAS.
- Gupta SC, Hevia D, Patchva S, Park B, Koh W, Aggarwal BB. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16:1295–322.
- Gutiérrez–Rodelo C, Roura–Guiberna A and Olivares–Reyes JA. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Mexico City, Mexico. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*. 2017, p201.
- Gutterman DD. Adventitia–dependent influences on vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;277:1265–1272.

- Hadaegh F, Hatami M, Tohidi M, Sarbakhsh P, Saadat N, Azizi F. Lipid ratios and appropriate cut off values for prediction of diabetes: a cohort of Iranian men and women. *Lipids Health Dis.* 2010 Aug 17;9:85.
- Hadi AR Hadi, Cornelia S Carr, and Jassim Al Suwaidi. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome, *Vasc Health Risk Manag.* 2005 Sep; 1(3): 183–198. Published online 2005 Sep.
- Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19: 31–44, 2018. doi:10.1038/nrm.2017.89.
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, and Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018, *NCHS Data Brief*, No. 360, February 2020.
- Hamasaki H. Daily physical activity and type 2 diabetes: A review, *World J Diabetes.* 2016 Jun 25; 7(12): 243–251. Published online 2016 Jun 25.
- Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Rosenblit PD, Smith DA, Wyne KL. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm – 2020 Executive Summary, *AACE/ACE CONSENSUS STATEMENT | VOLUME 26, ISSUE 10, P1196–1224, OCTOBER 01,*
- Haurani MJ, Pagano PJ. Adventitial fibroblast reactive oxygen species as autocrine and paracrine mediators of remodeling: bellwether for vascular disease? *Cardiovasc Res.* 2007; 75:679–689.
- Hayes A. Chi-Square (χ^2) Statistic Definition, 2020. <https://www.investopedia.com/terms/c/chi-square-statistic.asp>.
- He L, Sabet A, Djedjos S, Miller R, Sun X, Hussain MA, *et al.* Metformin and
- He S, Wang S, Chen X, Jiang L, Peng Y, Li L, Wan L, Cui K. Higher ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol may predispose to diabetes mellitus: 15-year prospective study in a general population. *Metabolism.* 2012 Jan;61(1):30–6.
- Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP.. Coronary artery bypass grafting: part 1—the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013;34:2862–72.
- Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH.. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391:939–48.
- Heeschen C, Jang JJ, Weis M, *et al.* Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7: 833–9.

- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–8.
- Herman LL, Padala SA, Annamaraju P, *et al.* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
- Herman WH, Ali MA, Aubert RE *et al.* Diabetes mellitus in Egypt: risk factors and prevalence. *Diabet Med*, 1995 12:1126–1131.
- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, 2016.p536.
- Heydari G, Hosseini M, Yousefifard M, Asady H, Baikpour M, and Barat A. Smoking and Physical Activity in Healthy Adults: A Cross-Sectional Study in Tehran, Tanaffos. 2015; 14(4): 238–245.
- Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia, *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep.1; 25(9): 771–782.
- Hodge AM, English DR, O'Dea K, *et al.* Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27, 2004 2701–2706.
- Holme I, Aastveit AH, Junger I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2008; 264:30–38
http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564434_eng.Pdf
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, *et al.* Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345(11): 790–7.
- Hu S.S., Neff L., Agaku I.T., Cox S., Day H.R., Holder-Hayes E., King B.A. Tobacco product use among adults—United States, 2013–2014. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2016; 65:685–691.
- Hubbard SR. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP.analog. *EMBO J*.1997;16(18):5572–81.
- Hubbard SR. The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(3):a008946.
- Humayun A, Shah AS, Alam S, Hussein H. Relationship of body mass index and dyslipidemia in different age groups of male and female population of Peshawar. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21:141–4.
- Hwang YC, Ahn HY, Park SW, Park CY. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol are more powerful predictors for incident type 2 diabetes than fasting

- glucose or glycated hemoglobin in subjects with normal glucose tolerance: a 3.3-year retrospective longitudinal study. *Acta Diabetol.* 2014; 51(6):941–6.
- IDF Diabetes Atlas. 8th Edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
 - Indonesia (NutriSurvey, 2007).
 - Insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009; 137:635–46.
 - Insull W Jr, The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *The American journal of medicine.* 2009 Jan.
 - Insull WJr. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment, *The American Journal of Medicine*, Vol 122, No 1A, January 2009, 0002–9343/\$ –see front matter © 2009 Published by Elsevier Inc. doi:10.1016/j.amjmed.2008.10.013.
 - International Diabetes Federation. 9th edition, 2019. P13–14.
 - International Diabetes Federation: IDF diabetes Atlas– 7th Edition. *Diabetes Atlas.* 2015. 7th edn Brussels. Belgium.
 - International Diabetes Federation: IDF diabetes atlas. 6th edition; 2013. (Online). [www.idf.org/atlas map/atlas map](http://www.idf.org/atlas_map/atlas_map).
 - International expert committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 2009; 32: 1327.1334.
 - Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140–9. doi:10.2337/dc14-2441.
 - Iqbal J, Hussain MM, Intestinal lipid absorption, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296 (2009) E1183–E1194.
 - *J Endocrinol Metab* 2014; 18:94–98.
 - Jain RB and Ducatman A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged ≥ 20 years. *J Circ Biomark.* 2018;7: 1849454418779310. Published 2018 May 31.
 - Janghorbani M and Amini M. Utility of serum lipid ratios for predicting incident type 2 diabetes: the Isfahan diabetes prevention study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32(6):572–80.
 - Jansen H, Stolk RP, Nolte IM, Kema IP, Wolffenbuttel BHR, Snieder H. Determinants of HbA1c in nondiabetic Dutch adults: Genetic loci and clinical and lifestyle parameters, and their interactions in the lifelines cohort study. *J Intern Med.* 2013;273(3):283–93.

- Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:3634948.
- Jialal I and Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update, *World J Diabetes.* 2019 May 15; 10(5): 280–290. Published online 2019 May 15.
- Jian ZH, Lung CC, Ko PC, et al . The association between the apolipoprotein A1/high density lipoprotein-cholesterol and diabetes in Taiwan – a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2013;13:42.
- Jianping Ye. Mechanisms of insulin resistance in obesity, *Front. Med.* 2013, 7(1): 14–24.
- Jitnarin N, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Boonpradern A, Haddock CK, and Poston WSC. The Relationship Between Smoking, Body Weight, Body Mass Index, and Dietary Intake Among Thai Adults: Results of the National Thai Food Consumption Survey, *Asia Pac J Public Health.* Author manuscript; available in PMC 2016 Apr 7. Published in final edited form as: *Asia Pac J Public Health.* 2014 Sep; 26(5): 481–493. Published online 2011 Dec 20.
- Jomard A and Osto E (2020) High Density Lipoproteins: Metabolism, Function, and Therapeutic Potential. *Front. Cardiovasc. Med.* 7:39.
- Joshi AV, Day D, Lubowski TJ, Ambegaonkar A. Relationship between obesity and cardiovascular risk factors: findings from a multi-state screening project in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2005 Nov;21(11):1755– 61.
- Jungert A and Neuhäuser-Berthold M. The lower vitamin C plasma concentrations in elderly men compared with elderly women can partly be attributed to a volumetric dilution effect due to differences in fat-free mass. *Br. J. Nutr.* 2015, 113, 859–864.
- Kahn AM, Husid A, Odebunmi T, Allen JC, Seidel CL, Song T. Insulin inhibits vascular smooth muscle contraction at a site distal to intracellular Ca²⁺ concentration. *Am J Physiol.* 1998;274(5 Pt 1):E885–92.
- Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J.* 1985;110:1100–1107.
- Karakas M, Zierer A, Herder C *et al.*, “Leptin, adiponectin, their ratio and risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984–2002,” *Atherosclerosis*, vol. 209, no. 1, pp. 220–225, 2010.
- Kardassis D, Mosialou I, Kanaki M, Tiniakou I and Thymiakou E. Metabolism of HDL and its Regulation, *Current Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 21, No. 1.
- Karim R, Buchanan TA, Hodis HN, Li Y, Mack WJ. The association between and subclinical atherosclerosis in Type 2 diabetes: modification by duration of diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:81–7.

- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37:278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137.
- Keles N, Aksu F, Aciksari G, Yilmaz Y, Demircioglu K, Kostek O, Cekin ME, Kalcik M, Caliskan M. Is triglyceride/HDL ratio a reliable screening test for assessment of atherosclerotic risk in patients with chronic inflammatory disease? *North Clin Istanbul.* 2016; 3(1):39–45.
- Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2005. 2008 Sep;32(9):1431–7.
- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H,1 and Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends, *J Epidemiol Glob Health.* 2020 Mar; 10(1): 107–111.
- Khan MS. *Coronary Artery Bypass Grafting: Surgical Anastomosis: Tips and Tricks,* 2019,
- Kim H, Kim S, Han S, Rane PP, Fox KM, Qian Y and Suh HS. Prevalence and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in Korea: a nationwide population-based study, *BMC Public Health* (2019) 19:1112.
- Kim PS, Woods C, Georgoff P, *et al.* A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes care* 2009; 32: 1591–1593.
- Klop.B, Elte JWF and Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets, *Nutrients.* 2013 Apr; 5(4): 1218–1240. Published online 2013 Apr 12.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH .Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol,* 1981 113:144–156.
- Knudsen JG and Rorsman P. β Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes:
- Knudsen, J. G., & Rorsman, P. (2019). β Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes: Drained of Energy?. *Cell metabolism, 29*(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.015>.
- Kočka V. The coronary angiography – An old-timer in great shape, Review article – Special issue: Imaging in Coronary Artery Disease, *j.crvasa.2015.09.007,* P.420.
- Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL – guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(3):144–153.
- Koo SH, Dutcher AK, Towle HC. Glucose and insulin function through two distinct transcription factors to stimulate expression of lipogenic enzyme genes in liver. *J Biol Chem.* 2001;276(12):9437–9445.
- Kotani K, Tsuzaki K, Traniguchi N, Sakane N. LDL particle size and reactive oxygen metabolites in dyslipidemic patients. *Int J Prev Med.* 2012;3(3):160–6.

- Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, Collins PD, Packer M, Wikstrand J, Coats AJ, *et al.* Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
- Kouvonen A, Kivimäki M, Virtanen M, Pentti J, Vahtera J. Work stress, smoking status, and smoking intensity: an observational study of 46,190 employees. *J Epidemiol Community Health*. 2005 Jan;59(1):63–9.
- Kovacic S and Bakran M. Genetic Susceptibility to Atherosclerosis, Hindawi Publishing Corporation Stroke Research and Treatment Volume 2012, Article ID 362941, 5 pages doi:10.1155/2012/362941.
- Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(Suppl 1):S19–S27.
- Kubihal CV and Naik HD. A study of serum lipid profile in smokers and non-smokers: evaluation of role of smoking on lipid profile, *International Journal of Research in Medical Sciences* Kubihal CV *et al.* *Int J Res Med Sci*. 2019 Apr;7(4):xxx–xxx.
- Kumar V, Shukla AK, Sharma P, Choudhury B, Singh P. and Kumar S. ROLE OF MACRONUTRIENT IN HEALTH, *World Journal of Pharmaceutical Research*, Vol 6, Issue 3, 2017.
- Lampure A, Schlich P, Deglaire A, Castetbon K, Peneau S, Hercberg S, Mejean C. Sociodemographic, psychological, and lifestyle characteristics are associated with a liking for salty and sweet tastes in french adults. *J. Nutr*. 2015;145:587–594.
- Landmesser U and Drexler H. “Oxidative stress, the reninangiotensin system, and atherosclerosis,” *European heart journal supplements*, vol. 5, pp. A3–A7, 2003.
- Lang T, Lepage B, Schieber AC, Lamy S, Kelly-Irving M. Social determinants of cardiovascular diseases. *Public Health Reviews*. 2012 ; 33(2) : 601–622.
- Langlois K, Cooper M, Colapinto CK. Vitamin C status of Canadian adults: Findings from the 2012/2013, Canadian Health Measures Survey. *Health Rep*. 2016, 27, 3–10.
- Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE. *et al.* Diabetes mellitus, body size and bladder cancer risk in a prospective study of Swedish men. *Eur J Cancer*. 2008;44:2655–2660.
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121:856–862.
- Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*. 2011;54:1013–1018.
- Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci* 2012;91:1058–64.
- Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, *et al.* Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2001;161:2685–2692.

- Lent-Schochet D, Jialal I. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism. [Updated 2020 Mar 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
- Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: Clarity from complexity. *Diabetes*. 2010; 59: 330-31.
- Ley SH, Schulze MB, Hivert MF, Meigs JB, and Hu FB. RISK FACTORS FOR TYPE 2 DIABETES, Chapter 13, *Diabetes in America 3ed edition*, 2015. p
- Li JJ. Inflammation in hypertension: primary evidence. *Chin Med J* 2006; 119:1215-21.
- Li Y, Xu Y, Jadhav K, Zhu Y, Yin L, Zhang Y. Hepatic forkhead box protein A3 Regulates ApoA-I (Apolipoprotein A-I) expression, cholesterol efflux, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2019) 39:1574-87.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L and Lewis EF. Athérosclérosis. (2019) 5:56.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L and Lewis EF. Athérosclérosis. (2019) 5:56.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317-325.
- Lin J (January 9th 2020). Low-Density Lipoprotein: Biochemical and Metabolic Characteristics and Its Pathogenic Mechanism, Apolipoproteins, Triglycerides and Cholesterol, Viduranga Y. Waisundara and Miljana Z. Jovandaric, IntechOpen.
- Lin X, Zhang X, Guo J, *et al.* Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4:4.
- Linton MRF, Yancey PG, Davies SS *et al.* The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. (Updated 2019 Jan 3). In : Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, *et al.*, editors. *Endotext* (Internet). South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-.
- Liu CH, Chen TH, Lin MS, Hung MJ, Chung CM, Cherng WJ, Lee TH, Lin YS. Ezetimibe-Simvastatin Therapy Reduce Recurrent Ischemic Stroke Risks in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2994-3001.
- Liu X. Research progresses of the mechanism of insulin resistance in type II diabetes. E3 S web of conferences 78, 01006 (2019). P01 EVP.sciences.
- Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N *et al.* Scottish Diabetes Research Network epidemiology group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a scottish Cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015; 313: 37-44.
- Lovren F, Teoh H, Verma S, Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights, *Canadian Journal of Cardiology* (2015), doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.031.

- Lu M, Lu Q, Zhang Y and Tian G. ApoB/apoA1 is an effective predictor of coronary heart disease risk in overweight and obesity, *J Biomed Res.* 2011 Jul; 25(4): 266–273..
- Lurong P, Jere P. Segrest. Computational studies of plasma lipoprotein lipids, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.03.010> 0005–2736/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved. Contents lists available at ScienceDirect *Biochimica et Biophysica Acta* journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbamem.
- Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, Leung K, Hafner AR, Ockene IS. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *J Am Coll Nutr.* 2006; 25:155–63.
- Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer–Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 481–497.
- Majesky MW, Dong XR, Høglund V, Mahoney WM, JR, Daum G. The Adventitia: A Dynamic Interface Containing Resident Progenitor Cells, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Author manuscript; available in PMC 2012 Jul 1. Published in final edited form as: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Jul; 31(7): 1530–1539.
- Mane K, Chaluvvaraju K, Niranjan M, Zaranappa T and Manjuthaj T, J. *Basic Clin. Pharm.,* 2012, 3, 283–293.
- Marangon K, Herbeth B, Lecomte LE, *et al.* Diet, antioxidant status and smoking habits in French men. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:231–9.
- Margetts BM, Jackson AA. Interaction between people’s diet and their smoking habits. *BMJ.* 1993; 307:1381–1384.
- Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, S. Bain S, Petrie J, Franek E, I. Raz I, Comlekci A, Jacob S, van Gaal L, Baeres FMM, Marso SP, Eriksson M and on behalf of the LEADER investigators. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial, *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:29.
- Mathur RK. Role of diabetes, hypertension, and cigarette smoking on atherosclerosis, *Journal of Cardiovascular Disease Research, J Cardiovasc Dis Res.* 2010 Apr–Jun; 1(2): 64–68.
- McCall SJ, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, Myint PK. Plasma vitamin C levels: Risk factors for deficiency and association with self–reported functional health in the European Prospective, Investigation into Cancer–Norfolk. *Nutrients* 2019, 11, 1552.
- McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, Lima JAC, Bluemke DA, Hundley WG, Min JK, Shaw LJ, Lloyd–Jones DM, Barr RG, Budoff MJ, Blumenthal RS, and Nasir K. Cigarette Smoking and Cardiovascular Events: Role of Inflammation and Subclinical Atherosclerosis: The Multi–Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Author manuscript; available in PMC 2016 March 01.

- McHugh ML. The odds ratio: calculation, usage and interpretation. *Biochem Med (Zagreb)*. 2009; 19:120–126.
- McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Rogers G, Yoshida M, Saltzman E, Jacques PF. Dietary carbohydrates and cardiovascular disease risk factors in the Framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28:150–8.
- Meenakshisundaram R, Rajendiran C, Thirumalaikolundusubramanian P. Lipid and lipoprotein profiles among middle aged male smokers: a study from southern India. *Tob Induc Dis*. 2010 Oct 5;8(1):11.
- Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000; 49: 2201–2207 DOI: 10.2337/diabetes.49.12.2201].
- Mennen LI, Walker R, Bennetau-Pelissero C, Scalbert A. Risks and safety of polyphenol consumption. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1 Suppl):326S–9S.
- Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:509–15.
- Meyer, KA, Kushi, LH, Jacobs, DR, *et al.* (2000) Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 71, 921–930.
- Mihir Y Parmar. Obesity and type 2 diabetes mellitus, *Integr Obesity Diabetes*, 2018 doi: 10.15761/IOD.1000217, vol 4(4):1–2.
- Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF, *et al.* Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:757–65.
- Ministry of Health. 2015. Understanding Excess Body Weight: New Zealand Health Survey. Wellington: Ministry of Health.
- Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P, Bramlage P, Wasem J, Jockel KH. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary healthcare: the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6:85–94.
- Monnier L. *Diabetologie*. 2ème Ed, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Demoullins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex. 2014.
- Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 17:464–479, 1994
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:150–9.
- Mooradian AD. Micronutrients in diabetes mellitus. In *Drugs, Diet, and Disease*. Vol. 2. Ioannides C, Flatt PR, Eds. Hemel Hempstead, U.K., Ellis Horwood, 1999, p. 183–200.

- Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, *et al.* Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership. Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology, J. OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY Vol. 66, NO. 12, 2015 ^a 2015 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION ISSN 0735-1097/\$36.00 PUBLISHED BY ELSEVIER INC.
- Mota R, Homeister JW, Willis MS and Bahnson EM. Atherosclerosis: Pathogenesis, Genetics and Experimental Models. eLS © 2017, John Wiley & Sons, Ltd.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, and Fullerton HJ, *et al.*; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2016) Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 133:e38–e360.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:434–41.
- Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354(15):1601–13. [PubMed: 16611951].
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193–203.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health, Preventing Tobacco Use among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General, Centers for Disease Control and Prevention (US), Atlanta, USA, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99237/>.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health, The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, Centers for Disease Control and Prevention (US), Atlanta, USA, 2014.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. NICE clinical guideline 147. guidance.nice.org.uk/cg147 (accessed 14 November 2013) August 2012.
- National Institute of drug abuse. Drug Facts, Cigarettes and Other Tobacco Products • January 2020 •

- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, *et al.*: Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):40–51. 10.7326/M14–2957
- NCD Risk Factor Collaboration (NCDRisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390: 2627–2642.
- Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5: 379–387.
- Nishio E and Watanabe Y. Cigarette Smoke extract inhibits plasma Paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 289–293.
- Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001, 103:604–616.
- Nitta H, Kinoyama M, Watanabe A, Shirao K, Kihara H, Arai M. Effects of nutritional supplementation with antioxidant vitamins and minerals and fish oil on antioxidant status and psychosocial stress in smokers: an open trial. *Clin Exp.Med.* 2007;7(4):179–183.
- Niu YG and Evans RD. Very-Low-Density Lipoprotein: Complex Particles in Cardiac Energy Metabolism, Hindawi Publishing Corporation *Journal of Lipids* Volume 2011, Article ID 189876, 9 pages
- Nordestgaard BG and Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016; 57: 1953–1975.
- Noriyuki Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, and Tataru K. Cigarette Smoking and Risk for Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes in Middle-Aged Japanese Men, *Ann Intern Med.* 2000;133:183–191.
- Northrop-Clewes CA and Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers, *Clinica Chimica Acta* 377 (2007) 14–38, 0009–8981/\$ – see front matter © 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.
- NRC (National Research Council) *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, DC: The National Academies Press, 2005.
- NutriSurvey program 2007 for windows, SEAMEO-TROPMED RCCN–University of
- O'Connell BS. Select Vitamins and Minerals in the Management of Diabetes. *Diabetes Spectrum* August. 2001; 14(3): 133–148.

- O'Meara NM, Sturis J, Van cauter EV, Polonsky KS. Lack of control of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin invest* 1993; 92: 262-71.
- Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, Shimizu H. Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism*. 2010 Nov;59 (11):1574-82. Epub 2010 Mar 29.
- Oikonomou E, Latsios G, Vogiati G, *et al*. Atherosclerotic plaque. In: *Coronary artery disease*. Athens, Greece:Elsevier Inc; 2018. p. 31-41.
- Ojha A, Ojha U, Mohammed R, Chandrashekar A and Ojha H. Current perspective on the role of insulin and glucagon in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical pharmacology: advances and applications*. Review. 2019; 57-65. (R4, P174).
- Oklu R. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2017 Dec; 7(Suppl 3): S131-S133. doi: 10.21037/cdt.2017.11.08.
- Okur EM, Karanta LD, Siafaka PI. Diabetes Mellitus: A review on pathology, current status of oral Medications and future perspectives. *Acta. Pharm. Sci*. Vol 55 No 1. 2017. P64, 62.
- Olie R.H., van der Meijden P.E.J., Spronk H.M.H., ten Cate H. (2020) Antithrombotic Therapy: Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Atherothrombosis. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- OMS (WHO) survey data centre: World Health Survey. Geneva, World Health Organization, 2007 (<http://surveydata.who.int/>, accessed 4 April 2007)
- OMS (WHO) World Health Organisation. Classification of atherosclerotic lesion, Technical report series N0. 143, Geneve, 1958.p03.
- OMS (WHO) World Health Organisation. Obesity and Overweight. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Consulté Décembre 1, 2020.
- OMS (WHO) World Health Organisation. WHO global report: Mortality attributable to tobacco. 2012:392.
- OMS (WHO) World Health Organisations countries: Algeria. 2012. Online available <http://www.who.int/countries/org/en>.
- OMS (WHO) World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet. 2017.
- OMS (WHO) World Health Organization. Classification of diabetes mellitus 2019. ISBN978-2-4-151570-2.p.06.13-14.1-22.
- OMS (WHO) World Health Organization. Global report on diabetes. 2016, 88.

- OMS (WHO) World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed July 1, 2018.
- OMS (WHO) World Health Organization. Obesity and overweight, 2013.
- OMS (WHO) World Health Organization. TADDS: Tool for assessment of diabetes and diabetic retinopathy. Geneva; 2015. Available from: https://www.who.int/blindness/publications/TADDS_ENG.pdf
- OMS (WHO) World health Organization. The global tobacco epidemic. 2017.
- Onalan E and Gozel N. The association between the prevalence of cigarette smoking and complications in patients with type 2 diabetes, *Progress in Nutrition* 2020; Vol. 22, N. 2: 415–419.
- Onat A, Hergenç G, Bulur S, Uğur M, Küçükdurmaz Z, Can G. The paradox of high apolipoprotein A-I levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2010; 142:72–79pmid:19171400.
- Onor ICO, Stirling DL, Williams SR, Bediako D, Borghol A, Martha B. Harris MB, Darensburg TB, Clay SD, kpechi SCO, and Sarpong DF. Clinical Effects of Cigarette Smoking: Epidemiologic Impact and Review of Pharmacotherapy Options *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct; 14(10): 1147. Published online 2017 Sep.28.
- Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C and Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease, *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:122. P02,03
- Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub3
- Ortega RM, Pérez-Rodrigo C, López-Sobaler AM. Dietary assessment methods: dietary records. *Nutr Hosp*. 2015 Feb 26;31 Suppl 3:38–45.
- Ota H, Eto M, Kano MR, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, *et al*. Induction of endothelial nitric oxide synthase SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30: 2205–11.
- Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. Dietary Reference Intakes DRI The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
- Owen DRJ, Lindsay AC, Choudhury RP and Fayad ZA. “Imaging of atherosclerosis,” *Annual Review of Medicine*, vol. 62, no. 1, pp. 25–40, 2011.
- Padro T, Pena E, Garcia-Arguinzonis M, Llorente-Cortes V, Badimon L. Low-density lipoproteins impair migration of human coronary vascular smooth muscle cells and induce changes in the proteomic profile of myosin light chain. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 211–20.

- Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
- Palaniappan U, Starkey LJ, O'Loughlin J, Gray-Donald K. Fruit and vegetable consumption is lower and saturated fat intake is higher among Canadians reporting smoking. *J Nutr.* 2001; 131:1952-1958.
- Pan A, Wang Y, Talaei M, *et al.* Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation* 2015; 132: 1795-1804.
- Paracha PI, Khan T, Vriesekoop F, *et al.* Association between smoking and anthropometric characteristics, biochemical markers, and dietary intake of Pakistani male adult population. *Adv Food Technol Nutr Sci Open J.* 2015; 1(4): 88-96.
- Paradis ME, Badellino KO, Rader DJ, *et al.* Visceral adiposity and endothelial lipase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 3538-43.
- Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, Armitage J, Collins RR, Heart Protection Study Collaborative Group. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF heart protection study. *Circulation.* 2012;125: 2469-78.
- Park YJ and Woo M. Pancreatic β cells: Gatekeepers of type 2 diabetes, *Journal of cell biology*, 2019, Vol 218. No.4, 1094-1095.
- Parmar MY. Obesity and Type 2 diabetes mellitus, *Integrative Obesity and Diabetes*, Integr Obesity Diabetes, 2018.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gjøy J, *et al.* EURODIAB study group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2010: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009; 373: 2027-2033.
- Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Salem N., Jr Compartmental analyses of plasma n-3 essential fatty acids among male and female smokers and nonsmokers. *J Lipid Res.* 2007;48(4):935-943.
- Pearson JF, Pullar JM, Wilson R, Spittlehouse JK, Vissers MCM, Skidmore PML, Willis J, Cameron VA, Carr AC. Vitamin C status correlates with markers of metabolic and cognitive health in 50-year-olds: Findings of the CHALICE cohort study. *Nutrients* 2017, 9, E831.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, *et al.* AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002 Jul 16;106(3):388-91.

- Pereira T. Dyslipidemia and Cardiovascular Risk: Lipid Ratios as Risk Factors for
- Pfeiffer MA, Helter JB, Porte D. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70 : 579–88.
- Pietzsch J, Julius U, Nitzsche S, Hanefeld M. In vivo evidence for increased apolipoprotein A-I catabolism in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 1998;47(12):1928–1934.
- Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, and Mammen AL. Statins: pros and cons, *Med Clin (Barc)*. Author manuscript; available in PMC 2018 Jun 27. Published in final edited form as: *Med Clin (Barc)*. 2018 May 23; 150(10): 398–402. Published online 2017 Dec 29.
- Polikandrioti M. The role of education in diabetes mellitus type 2 management, Editorial Article, *Health Science Journal* ® Volume 4, ISSUE 4 (2010).
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, *et al*. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988, 318: 1231–9.
- Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance—a population-based twin study. *Diabetologia* 1999; 42: 139–145. DOI: 10.1007/s001250051131].
- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V and Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1835; doi:10.3390/ijms21051835. (R12, P173).
- Pratipanawatr T, Rawdaree P, Chetthakul T, Bunnag P, Ngarmukos C, Benjasuratwong Y, *et al*. Thailand diabetes registry project: current status of dyslipidemia in Thai diabetic patients. *J Med Assoc Thail.* 2006;89:S60–S65.
- Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, and Poulter NR. Association Between Smoking and Blood Pressure. Evidence From the Health Survey for England, vol.37, N02, Originally published 1 Feb 2001, *Hypertension*. 2001;37:187–193
- Puhong Zhang , Jialin Gao , Chun Pu , Yao Zhang. Apolipoprotein status in type 2 diabetes mellitus and its complications (Review), *Mol Med Rep*. 2017 Dec;16(6):9279–9286.
- Qaid MM and Mutassim MA. Role of insulin and other related hormones in energy metabolism a review. *Cogent food and agriculture*, 2016. 2: 12676S1. P03.
- Qin R, Chen T, Lou Q, *et al*. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013; 167: 342–350.
- Raatz SK, Jahns L, Johnson LK, Scheett A, Carriquiry A, Lemieux A, Nakajima M, and al'Absi M. Smokers report lower intake of key nutrients than nonsmokers yet both fall short of meeting recommended intakes, *Nutr Res*. Author manuscript;

available in PMC 2018 Sep.1.Nutr Res. 2017 Sep; 45: 30–37. Published online 2017 Jul 28.

- Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw–Hill Education; 2017.
- Rajalakshmy P. "Role of Micronutrients on Type II Diabetes Mellitus". *Acta Scientific Nutritional Health* 3.10 (2019): 44–47.
- Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J *et al.*, "The vascular endothelium and human diseases," *International Journal of Biological Sciences*, vol. 9, no. 10, pp. 1057– 1069, 2013.
- Ramanathan RS. Correlation of duration, hypertension and glycemic control with microvascular complications of diabetes mellitus at a tertiary care hospital, *Akron Neurology Inc, Akron, Ohio, USA, Integr Mol Med*, 2017 Volume 4(1): 1–4.
- Ranjit PM, Pothineni RB, Guntuku G. Estimation Of Lipid Profile And Assesment Of Cardiovascular Risk In Smokers By Using New Atherogenic Indices, *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 8, Issue 3, 2015, 247–250.
- Ratzman KP, Schulz B, Heinke P, Michaelis D. Quantitative and qualitative changes in the early insulin response to glucose in subjects with impaired carbohydrate tolerance. *Diabetes care* 181; 4: 85–91.
- Reaven G and Tsao PS. Insulin resistance and Compensatory hyperinsulinemia: the Key player between cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1044–1047.
- Reaven GM. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulinresistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34: 49–62.
- Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75(3):473–86.
- Renee Ruhaak L, van der Laarse A, Cobbaert CM. Apolipoprotein profiling as a personalized approach to the diagnosis and treatment of dyslipidaemia. *Ann Clin Biochem*. 2019 May;56(3):338–356.
- Riccioni G and Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment, *J Geriatr Cardiol*. 2012 Sep; 9(3): 305–317.
- Robertson L, Paraskevas KI, Stewart M. Angioplasty and stenting for peripheral arterial disease of the lower limbs: an overview of Cochrane Reviews (Protocol), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art.
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd–Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, *et al.* Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70:1–25.

- Russo I, Penna C, Musso T, Popara J, Alloatti G, Cavalot F et al (2017) Platelets, diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Diabetol* 16(1):71.
- Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, *et al.* Look AHEAD Research Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials*. 2003;24:610–628.
- Ryan H, Trosclair A and Gfroerer J. Adult Current Smoking: Differences in Definitions and Prevalence Estimates—NHIS and NSDUH, 2008, Hindawi Publishing Corporation, *Journal of Environmental and Public Health*, Volume 2012, Article ID 918368, 11 pages..
- Sacerdote C, Ricceri YF, Rolandsson YO, Baldi I, Chirlaque MD, Feskens E, Bendinelli B *et al.* Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: The EPIC–InterAct study, Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association The Author 2012; all rights reserved. Advance Access publication 25 June 2012 *International Journal of Epidemiology* 2012;41:1162–1173.
- Saisho Y. Importance of Beta Cell Function for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Clin. Med.* 2014; 3:923–943. doi: 10.3390/jcm3030923.
- Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, and Nakagawa H. Dietary carbohydrate intake, presence of obesity and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men, *J Diabetes Investig.* 2016 May; 7(3): 343–351. Published online 2015 Oct 31.
- Salvayre R, Negre-Salvayre A, Camaré C. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. *Biochimie.* 2016;125:281–96.
- Sami W, Ansari T, Butt NS, Ab Hamid MR. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review, *International Journal of Health Sciences* Vol. 11, Issue 2 (April – June 2017).
- Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* (2012);148:852–871.
- Sanchez Bayle M, Gonzalez Requejo A, Ruiz-Jarabo C, Vila S, Arnaiz P, Asensio J, Baeza J. Smoking and apolipoproteins in adolescents. The Niño Jesus Group. *J Adolesc Health.* 1992;13:524–527.
- Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(13):972–980.
- Sang Ah Chang. Smoking and Type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetes Metab J.* 2012 Dec; 36(6): 399–403. Published online 2012 Dec 12. doi: 10.4093/dmj.2012.36.6.399

- Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 diabetes genetics: beyond GWAS. *J Diabetes Metab.* 2012;3(198):pii6948.
- Santos AC, Alves MJNN, Rondon MUPB, Barretto ACP, Middlekauff HR, and Negrão CE. “Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle vasodilatation in heart failure patients,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 289, no. 2, pp. H593-H599, 2005.
- Sari MI, Sari N, Darlan DM, and Prasetya RJ. Cigarette Smoking and Hyperglycaemia in Diabetic Patients, *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Apr 15; 6(4): 634-637. Published online 2018 Apr 5.
- Sartore S, Chiavegato A, Faggini E, Franch R, Puato M, Ausoni S, Pauletto P. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling: from innocent bystander to active participant. *Circ Res.* 2001;81: 46-53.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration, Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010 Jun 26; 375(9733):2215-22; DOI:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, *et al.* Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. *Diabetes Care* 2011; 34:474-479.
- Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 152-8.
- Scaglia N, Chatkin J, Chapman KR, Ferreira I, Wagner M, Selby P, Allard J, and Zamel N. The relationship between omega-3 and smoking habit: a cross-sectional study, *Lipids Health Dis.* 2016; 15: 61. Published online 2016 Mar 22.
- Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159: 543-551
- Scherer PE, and Hill JA. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium, *Circ Res.* Author manuscript; available in PMC 2017 May 27. Published in final edited form as: *Circ Res.* 2016 May 27; 118(11): 1703-1705.
- Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 90, 1252-1263.
- Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH. *et al.* Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology.* 2005;129:464-475.

- Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, and Soran H. Diabetes Ther. 2016 Jun; 7(2): 203–219. Published online 2016 Apr 7. doi: 10.1007/s13300-016-0167-x.
- Schroeder SA. New evidence that cigarette smoking remains the most important health hazard. The New England journal of medicine. 2013; 368:389–390. The health consequences of smoking–50 years of progress: A report of the surgeon general. Atlanta (GA): 2014.
- Schulze MB, Liu S, Rimm EB, *et al.* Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. Am J Clin Nutr 80, 2004 348–356.
- Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, *et al.* Carbohydrate intake and incidence of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Potsdam Study. Br J Nutr 99, 2008 1107–1116.
- Schwartz BG, Economides C, Mayeda GS, Burstein S, and Kloner RA, “The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy,” International Journal of Impotence Research, vol. 22, no. 2, pp. 77–90, 2010.
- Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, van der Schouw YT, Ekelund U, Kerrison ND, Ardanaz E *et al.* The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC–InterAct study. Diabetologia, 2013 56(1), 60–69.
- Scott JA, King GL. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. Ann N Y Acad Sci 1031:204–213, 2004.
- Seet RC, Loke WM, Khoo CM, Chew SE, Chong WL, Quek AM, Lim EC, Halliwell B. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. Atherosclerosis 2012; 224:195–200.
- Seiglie JA, Marcus ME, Ebert C, Prodromidis N, Geldsetzer P, Theilmann M, Agoudavi K, Andall-Brereton G, Aryal KK, Bicaba B *et al.* Diabetes Prevalence and Its Relationship With Education, Wealth, and BMI in 29 Low- and Middle-Income Countries, Epidemiology/Health Services Research, Diabetes Care 2020 Apr; 43(4): 767–775.
- Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010. Ann Intern Med. 2014;160: 517–525.
- Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. Arch. Pharm. Res. 2019 May;42(5):383–392.
- Serdarevic N, Katana B, Jaganjac A, Bojicic S, Brankovic S, Mahmutovic J. The Cigarette Smoking, Coffee and Supplements Intake at Students of Sarajevo University,

- 2019.73.104–108 MED ARCH. 2019 APR; 73(2): 104–108 RECEIVED: FEB 12, 2019 | ACCEPTED: APR 02, 2019.
- Shabana S and Sasisekhar TVD. Effect of gender, age and duration on dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. IJCRR. 2013; 5(6): 104–13.
 - Shen Y, Prinyawiwtkul W and Xu Z Insulin: a review of analytical method. Royal society of chemistry, 2019. P02. Analyst.
 - Shenkin A. Micronutrients in health and disease, Postgrad Med J. 2006 Sep; 82(971): 559–567.
 - Simon D, Senan C, Garnier P, Saint-Paul M, Papoz L. Epidemiological features of glycated haemoglobin A1c–distribution in a healthy population. The Telecom Study. Diabetologia, 1989 32:864–869.
 - Singh AK. Dipeptidyl peptidase–4 inhibitors: Novel mechanism of actions, Indian J Endocrinol Metab. 2014 Nov–Dec; 18(6): 753–759.
 - Skeie E, Strand E, Pedersen ER, Bjørndal B, Bohov P. *et al.* Circulating B–Vitamins and Smoking Habits Are Associated with Serum Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Suspected Coronary Heart Disease: A Cross–Sectional Study, PLoS One. 2015; 10(6): e0129049. Published online 2015 Jun 3.
 - Skerrett, PJ and Willett WC. Essentials of Healthy Eating: A Guide, Midwifery Womens Health. 2010; 55(6): 492–501.
 - Slagter SN, Vliet–Ostaptchouk JVV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RPF, Kobold ACM, Feskens EJ, Beek APV, der Klauw MMV, and Wolffenbuttel BHR. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size, BMC Med. 2013; 11: 195. Published online 2013 Sep.3.
 - Śliwińska–Mossoń M and Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications, Diabetes & Vascular Disease Research 2017, Vol. 14(4) 265–276.
 - Sluijs I, van der Schouw YT, van der AD, *et al.* Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Netherlands (EPIC–NL) study. Am J Clin Nutr, 2010 92, 905–911.
 - Smith DR and Leggat PA. An international review of tobacco smoking in the medical profession: 1974–2004, BMC Public Health 2007, 7:115.
 - Sniderman AD, Junger I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the apoB/apoA–I ratio to identify the lipoprotein–related risk of vascular disease. J Intern Med. 2006;259: 455–461.
 - Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta–analysis. Diabetes Care 2006;29:2518–2527.

- Sobey FWJ, Beer SF, Carrington CA, Clark PMS, Frank BH, Gray P. and al. Sensitive and specific two-site immunoradiometric assays for human insulin, proinsulins. *Biochem J* 1989; 260: 535– 41.
- Solano MP, Goldberg RB. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev.* 2006;14: 125–135.
- Solberg LI, Desai JR, O'Connor PJ, Bishop DB, Devlin HM: Diabetic patients who smoke: are they different? *Ann Fam Med* 2:26–32, 2004.
- Sonestedt E, Hellstrand S, Schulz C–A, Wallström P, Drake I, Ericson U, *et al.* (2015) The Association between Carbohydrate–Rich Foods and Risk of Cardiovascular Disease Is Not Modified by Genetic Susceptibility to Dyslipidemia as Determined by 80 Validated Variants. *PLoS ONE* 10(4): e0126104.
- Sonestedt E, Wirfalt E, Wallstrom P, Gullberg B, Drake I, Hlebowicz J, *et al.* (2012) High disaccharide intake associates with atherogenic lipoprotein profile. *Br J Nutr* 107: 1062–1069. pmid:22011476.
- Soulimane S, Simon D, Herman WH *et al.* HbA1c, fasting and 2 h plasma glucose in current, ex- and never-smokers: a meta-analysis. *Diabetologia* 57, 30–39 (2014).
- Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2003;16: 41S–45S.
- Spence JD. Recent advances in pathogenesis, assessment, and treatment of atherosclerosis [version 1; referees: 3 approved] *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):1880 (doi: 10.12688/f1000research.8459.1).
- Spitale RC, Cheng MY, Chun KA, Gorell ES, Munoz CA, Kern DG, *et al.* Differential effects of dietary supplements on metabolomic profile of smokers versus non-smokers. *Genome Med.* 2012;4(2):14–17.
- SPSS Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL August 2011) for Windows (SPSS, 2011).
- Srinivasan SR et Berenson GS. "Serum apolipoproteins AI and B as markers of coronary artery disease risk in early life: The Bogalusa Heart Study," *Clinical Chemistry*, vol. 41, no. 1, pp. 159–164, 1995.
- Stolzenberg–Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control.* 2002; 13: 417–426.
- Subramanian M and Tabas I. Dendritic cells in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2014;36: 93–102.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman–Schapira G, Thaiss CA, Maza O, *et al.* Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181–6.

- Sugden M and Holness M. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: implications for atherogenesis and treatment, *Clinical Lipidology*, 6:4, 401–411: 2011.
- Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson–Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, Sauer AG, Shuval K, Gapstur SM, Jacobs EJ, Giovannucci EL, Jemal A. Global Patterns in Excess Body Weight and the Associated Cancer Burden, *CA CANCER J CLIN* 2019;69:88–112.
- Sunshith, Shetty JK, Jeppu AK, Bhagavath P, Shilpa SK, Rashmi M, Kamath V, Shetty S. Lipid profile and Atherogenic index of Plasma (AIP) in diabetic non–smokers and smokers in coastal Karnataka, *International Journal of A J Institute of Medical Sciences* 1 (2012) 93–97. Vol.1, No.2, November 2012.
- Tabas I, García–Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol.* 2015; 209(1):13–22.
- TAHINA (2007). Epidemiological Transition and Health Impact in North Africa. (Contrat No. ICA3–CT–2002–10011).
- TAHINA. Enquête National Santé, Transition épidémiologique et système de santé. 2005
- TAHINA. Etude des causes de décès, 2002. p64–66.
- Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero–protective effect of high density lipoproteins. *J. Int. Med.* 263(3), 256–273 (2008).
- Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, Ling Lim GP, Rong Tay NW, Annan NC, Bhattamisra SK, Candasamy M, Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* (2018).
- Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation.* 2003 ;107 :2435–2439.
- Tanguy B, Aboyans V. Dyslipidémie et diabète, *Revue Générale Métabolisme, réalités Cardiologiques # 303_Octobre 2014_Cahier 1.*
- Tarakçioğlu M, Erbağcı AB, Usalan C, Deveci R, and Kocabas R. “Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines,” *Mediators of Inflammation*, vol. 12, no. 1, pp. 15–19, 2003.
- Temple RC, Carrington GA, Luzio SD, Ourens DR, Schreider AE, Sobey WJ, and al. Insulin deficiency in non–insulin–dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1: 293–5.
- Temple RC, Clark PMS, Nagi DK, Schneider AE, Yudkin JS, Hales CN. Radio immunoassay may overestimate insulin in non–insulin–dependent diabetics. *Clin Endocrinol* 1990: 32: 689–93.

- Ten KGL, Sijbrands EJG, Valkema R, *et al.* Molecular imaging of inflammation and intraplaque vasa vasorum: a step forward to identification of vulnerable plaques? *J Nucl Cardiol* 2010;17: 897–912.
- Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Hiroyuki, Daida, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Lida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M and Yokote K. Diagnosis of atherosclerosis. Executive summary of the Japan atherosclerosis society (JAS) Guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan–2012 version. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* vol.21, No.4, 2013, P296–297.
- Tezera N and Endalamaw A. Current Cigarette Smoking and Its Predictors among School-Going Adolescents in East Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis, *International Journal of Pediatrics* Volume 2019, Article ID 4769820, 9 pages.
- Thagele SN, Sharma AK, Singh N, Kumar M, Rawat D, Sharma S. Impact of Disease Duration on Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus Patients, Shalini Nirmal Thagele et al *JMSCR* Volume 06 Issue 09 September 2018.
- Thapa Subarna Dhoj, KC Shiva Raj, Gautam Santosh, Gyawali Deepika. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pathology of Nepal* (2017) Vol. 7, 1149 –1154. Doi 10.3126/jpn.v7i2.17978.
- Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018; 6: 122–129.
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107: 3109–3116.
- Tian M, Li R, Shan Z, Wang DW, Jiang J and Cui G. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention, Tian *et al.* *Lipids in Health and Disease* (2019) 18:202.
- Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36: 93–99.

- TODAY Study Group. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013; 36(6):1758–64.
- Tran TT, Naigamwalla D, Oprescu AI. *et al.* Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology*. 2006;147:1830–1837.
- Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obes Rev*. 2011;12(1):50–61.
- Tsai C, Huang J, Hwang B, Lee YL. 2010. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir. Res.*,11(11): 1–10.
- Tucker LA, Bagwell M. Television viewing and obesity in adult females. *Am J Public Health* 1991; 81(7): 908– 11.
- Tucker LA, Friedman GM. Television viewing and obesity in adult males. *Am J Public Health* 1989; 79(4): 516–8.
- Tuteja S, Rader DJ. High-density lipoproteins in the prevention of cardiovascular disease: changing the paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 48–56.
- UK Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a prospective disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–58.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B and Schutte AE. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357.
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357.
- Van Hateren KJJ, Landman GWD, Kleefstra N, Logtenberg SJJ, Groenier KH, *et al.* The Lipid Profile and Mortality Risk in Elderly Type 2 Diabetic Patients: A Ten-Year Follow-Up Study (ZODIAC-13). *PLoS ONE* 2009; 4(12): e8464.
- Van Rompay MI, Nicola M, McKeown NM, Carmen Castaneda-Sceppa C, Ordovás JM, and Tucker KL. Carbohydrate Nutrition Differs by Diabetes Status and Is Associated with Dyslipidemia in Boston Puerto Rican Adults without Diabetes. *J Nutr*. 2013 Feb; 143(2): 182–188. Published online 2012 Dec 26.
- Vardavas CI, Linardakis MK, Hatzis CM, Malliaraki N, Saris WHM, and Kafatos AG. Smoking status in relation to serum folate and dietary vitamin intake, *Tob Induc Dis*. 2008; 4(1): 8. Published online 2008 Sep.9.

- Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58: 886–899.
- Vigersky RA. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(2):245–250.
- Vijayaraghavn K. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes, *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 144.
- Villegas R, Liu S, Gao YT, *et al*. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Chinese women. *Arch Intern Med* 167, 2007 2310–2316.
- Virdis A, Neves MF, Duranti E, Bernini G, Taddei S. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. *Current pharmaceutical design* 2013;19: 2382–9.
- Vlassopoulos A, Lean M, Combet E. Influence of smoking and diet on glycosylated haemoglobin and 'pre-diabetes' categorisation: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1013–21.
- Von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der ADL, Masala G, Tjønneland A, *et al*. Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PloS One*. 2011;6(11):e27455.
- Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality, *Journal of Clinical Lipidology* (2016) 10, 472–489.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit A, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB-apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42: 1355–1363.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of evidence. *J Intern Med*. 2006;259: 493–519.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001; 358(9298): 2026–2033.
- Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I. Risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med*. 2004;255: 188–205.
- Walmsley CM, Bates CJ, Prentice A, Cole TJ. Relationship between cigarette smoking and nutrient intakes and blood status indices of older people living in the UK:

- further analysis of data from the National Diet and Nutrition survey of people aged 65 years and over, 1994/5. *Public Health Nutr* 1999;2:199–208.
- Walmsley CM, Bates CJ, Prentice A, Cole TJ. Relationship between cigarette smoking and nutrient intakes and blood status indices of older people living in the UK: further analysis of data from the National Diet and Nutrition survey of people aged 65 years and over, 1994/5. *Public Health Nutr* 1999;2:199–208.
 - Wang D, Wang Z, Zhang L, and Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis, Review Article. *Hindawi Mediators of Inflammation*, Volume 2017, Article ID 8135934, 9 pages, p.: 2–3.
 - Wang H, Peng DQ. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis.* 2011;10.
 - Wang S, Chen J, Wang Y, Yang Y, Zhang D, Liu C and Wang K. Cigarette Smoking Is Negatively Associated with the Prevalence of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Men with Normal Weight but Positively Associated with Stroke in Men, *Journal of Diabetes Research* Volume 2019, Article ID 1853018, 8 pages.
 - Wang Z and Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease, review article, *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* Volume 2010, Article ID 535918, 17 pages.
 - Wansink B, and Sobal J. Mindless eating: The 200 daily food decisions we overlook. *Environment and Behavior*, 39, 106–123, 2007.
 - Weber C and Noels H. Atherosclerosis: Current Pathogenesis and Therapeutic Options. *Nature Medicine*, 17, 1410–1422, 2011.
 - Wennberg M, Tornevi A, Johansson I, Hörmell A, Norberg M, Bergdahl IA. Diet and lifestyle factors associated with fish consumption in men and women: a study of whether gender differences can result in gender-specific confounding. *Nutr J.* 2012;11: 101–108.
 - Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res.* 2012;96: 234–243.
 - West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions, *Psychology & Health*, 32:8, 1018–1036. 2017.
 - Wheeler ML, Dunbar SA, Jacks LM, *et al.* Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012;35: 435–445.
 - White MF. Mechanisms of Insulin Action. In: *Atlas of Diabetes*, edited by Skyler J. New York: Springer, p. 19–38. [7 Nov. 2013].
 - Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19–39.

- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298(222): 2654-64.
- Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481-1486.
- Winter G. Blood Sugar insulin cycle graphic.2013 retrieved from: <http://www.allthingsgym.com/blood-sugar-insulin-cycle-graphic/>.
- Witztum J L and Steinberg D. "Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 88, no. 6, pp. 1785-1792, 1991.
- Wrieden WL, Hannah MK, Bolton-Smith C, Tavendale R, Morrison C, Tunstall-Pedoe H. Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey. *J. Epidemiol. Community Health*, 2000, 54, 355-360.
- Wu H, Walka J, Damhins RA, Brewster DH, Wild SH. Metformin and survival of people with type 2. Diabetes and pleural Mesothelioma: A population. Based retrospective Cohort study. *Lung Cancer* 2016, 99, 194-199.
- Wu X, Zhao H, Do KA. *et al*. Serum levels of insulin growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein predict risk of second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:3988-3995.
- Xie X, Zhang X, Xiang S, Yan X, Huang H, Tian Y, Shou Z, Chen J. Association of very Low-density Lipoprotein Cholesterol with All-cause and Cardiovascular Mortality in Peritoneal Dialysis, 2017.
- Yanhing Wu, yanpig Ding, Yoshimasa Tanaka and When Zhang. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int.J.Med.Sci*. 2014; 11(11): 1185-1200. P1189-1190.
- Yaturu S. Obesity and type 2 diabetes, *Journal of diabetes*, Vol.1, No.4, 79-95 (2011)
- Yeon JY, Kim EY, Lee EJ, Bae YJ. Relationship among pack-years of smoking, metabolic biomarkers, and diet quality in male adults: From the Korean national health and nutrition examination surveys, 2007-2009. *J. East Asian Soc. Diet. Life*. 2012;22: 175-189.
- Yu H, Spitz MR, Mistry J. *et al*. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(2):151-156.
- Yufang Bi, Tiange Wang, Min Xu, Yu Xu, Mian Li, Jieli Lu, Xiaolin Zhu, Guang Ning. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes, *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 2): 32-39.

- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
- Zaheer M, Chrysostomou P, and Papademetriou V. Hypertension and Atherosclerosis: Pathophysiology, Mechanisms and Benefits of BP Control, Springer International Publishing Switzerland 2016. E.A. Andreadis (ed.), Hypertension and Cardiovascular Disease,
- Zaidi Z, Boussouf K, Benkobbi S, Bitat-Aouati C, Ben Boudiaf S, Kaddour F and Djelaoudji A. Burden of Cardiovascular Diseases in the Maghreb Region, 1990-2017: Finding from the Global Burden Diseases Study 1990-2017. *Health Science Journal* ISSN 1791-809X, Vol.13 No.2:632. 2019, p.: 02-03.
- Zannis VI, Fotakis P, Koukos G, Kardassis D, Ehnholm C, Jauhiainen M, *et al.* HDL biogenesis, remodeling, and catabolism. In: von Eckardstein A, Kardassis D, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Cham: Springer International Publishing (2015). p. 53-111.
- Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et ruraux dans la région de Tlemcen (Ouest algérien)- cahier santé Vol. 17, no1, 2007. P16.17.
- Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indones.* 2013;45(2):141-147.
- Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, *et al.* Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000; 101(13):1539-45.
- Zheng Y, Ley SH and Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Vol 2014. 2017. *Art. Nature Reviews Endocr.* Doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Mol Med Rep.* 2015 Sep;12(3):4015-4021.
- Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP and Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment, Ziff *et al.* *BMC Medicine* (2020) 18:103
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* (2001);414:782-787.
- Zondervan KT, Ocke MC, Smit HA, Seidell JC. Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status. *Int J Epidemiol* 1996;25:70-9.

- Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, Marre M, Patel A, Poulter N, Williams B, Chalmers J, ADVANCE Collaborative group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes, *Diabetologia*. 2014 Dec;57(12):2465–74. Epub 2014 Sep.17.

Annexe

Identification du répondant :

بطاقة تعريف

Nom اللقب
Prénom..... الاسم
Age..... العمر.....
Date de naissance..... تاريخ الميلاد
Adresse personnelle..... العنوان الشخصي
Numéro de téléphone..... رقم الهاتف.....
E-mail..... البريد الالكتروني.....

Données socioprofessionnelles :

معلومات اجتماعية و مهنية

Statut civil الحالة المدنية
Célibataire Veuf ارملة اعزب
Marié Divorcé مطلق متزوج
Nombre d'enfants..... عدد الاطفال.....
Niveau d'étude
Primaire Secondaire ثانوي ابتدائي
Moyen Universitaire جامعي متوسط
Sans بدون مستوى

Profession

المهنة

Est-ce que vous êtes actuellement en activité?

هل تشغل وظيفة حاليا؟

Oui

نعم

Non

لا

Quelle est votre profession ?

ما هي مهنتك؟

Employé de l'état

موظف في الدولة

Employé indépendant

خاص

Employé dans le privé

موظف في القطاع الخاص

Etudiant

طالب

Retraité

متقاعد

Chômeur

عاطل عن العمل

Autres.....

مهن اخرى.....

Résidence

الإقامة

Urbaine

منطقة حضرية

Rurale

منطقة ريفية

Alimentation, mode de vie et hygiène

تغذية، نمط الحياة و الوقاية

Est-ce que vous êtes fumeur ?

هل انت مدخن

Oui non

نعم لا

Si oui, depuis quand ?.....

حدد من متى و انت تدخن اذا اجبت بنعم؟.....

Fumez-vous : Quotidiennement

هل تدخن : يوميا

Occasionnellement

احيانا

Combien de cigarette fumez-vous par jours ?

كم تدخن من سيجارة في اليوم؟

.....

.....

Est-ce que vous êtes un consommateur d'alcool ?

هل تشرب الكحول؟

Oui non

نعم لا

Si oui, depuis quand ?.....

حدد المدة اذا كانت اجابتك نعم:.....

A quelle fréquence ? Quotidiennement

Occasionnellement

كم مرة تشرب ؟ : يوميا

احيانا

Combien de fois mangez-vous au cours de la journée ?.....

كم مرة تأكل في اليوم ؟.....

Prenez-vous certaines collations pendant la journée ?

هل تتناول بعض الوجبات الخفيفة في اليوم ؟

Oui non

نعم لا

Habituellement, combien de jours par semaine ?.....

عادة كم يوما في الاسبوع ؟.....

Consommez-vous des fruits ?.....

هل تتناول الفواكه ؟

Oui non

نعم لا

Habituellement, combien de jours par semaine ?.....

عادة كم مرة في الاسبوع ؟.....

Consommez-vous des légumes ?.....

هل تتناول الخضر ؟

Oui non

نعم لا

Évitez-vous un certain type d'aliment ?

هل تتفادي اكل نوع محدد من المأكولات ؟

Non oui , lequel ?.....

نعم لا , ما هو.....

Quel est votre aliment préféré ?.....

ما هو طعامك المفضل ؟.....

Est-ce que vous mangez des fast-foods ?

هل تتناول الوجبات السريعة ؟

Oui non

نعم لا

Suivez-vous un régime alimentaire équilibré ?

هل تتبع حمية غذائية متوازنة ؟

Oui Non

نعم لا

Combien de litre d'eau buvez-vous au cours de la journée ?

كم لترا من الماء تشرب خلال اليوم ؟

.....l/j

.....ل/يوم

Pratiquez-vous une activité physique ?

هل تمارس رياضة بدنية ؟

Oui non

نعم لا

Si oui, combien de jours par semaine ?..... j

اذا كانت اجابتك نعم حدد كم من يوم في الاسبوع ؟ يوما

Combien de temps y consacrez-vous ?..... h

كم تخصص لها من وقت ؟.....

Questions sur le diabète

اسئلة عن مرض السكري

Depuis quand êtes-vous diabétique ?

Moins de 1 an

Entre 1 et 2ans

Entre 2 et 3ans

Entre 3 et 4ans

Plus de 4ans

منذ متى و انت مريض بالسكري ؟

اقل من سنة

ما بين سنة و سنتين

ما بين سنتين و ثلاث سنوات

ما بين ثلاث و اربع سنوات

اكثر من اربع سنوات

Y a-t-il quelqu'un dans votre famille qui souffre du diabète?

Père mère

Frère sœurs

Autres

هل يوجد شخص في عائلتك مريض بالسكري ؟

الاب الام

الاخ الاخت

شخص اخر

Comment avez-vous découvert que vous êtes diabétique ?

.....

كيف اكتشفت انك مريض بالسكري؟

.....

Avez-vous une maladie cardiovasculaire ?

Oui

Non

هل تعاني من مرض قلبي وعاني ؟

نعم

لا

Prenez-vous des hypocholestérolémiants?

Oui Non

هل تتناول ادوية خاصة بالكولسترول ؟

نعم لا

Suivez-vous votre glycémie régulièrement ?

Oui Non

هل تتابع نسبة السكر في دمك بشكل منتظم ؟

نعم لا

Quel traitement antidiabétique prescrit par votre médecin ? ما العلاج المضاد لمرض السكري الذي وصفه لك الطبيب ؟

ADO Oui non

نعم لا أدوية المضادة لمرض السكر عن طريق الفم

Insuline seule Oui non

نعم لا انسولين وحده

Les deux Oui non

نعم لا الاثنين معا

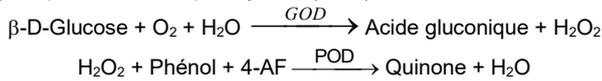
Merci pour votre collaboration

Détermination quantitative de glucose IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD):



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé^{1, 2}.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Le glucose est la plus grande source d'énergie pour les cellules de l'organisme ; l'insuline facilite l'entrée de glucose dans les cellules.

Le diabète est une maladie qui se manifeste par une hyperglycémie, causée par un déficit d'insuline^{1, 5, 6}.

Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et de laboratoire.

RÉACTIFS

R	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Phénol	0,3 mmol/L
	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
	Peroxydase (POD)	1000 U/L
	4 - Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L

PRÉPARATION

Tous les réactifs sont prêts à l'emploi.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination.

Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (a) du blanc à 505 ≥ 0,32.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Auto-analyseur SPIN640 / SPIN640Plus.
- Equipement classique de laboratoire.

ÉCHANTILLONS

Sérum ou plasma, sans hémolyse¹.

Le sérum doit être séparé le plus tôt possible du coagulum.

Stabilité de l'échantillon : Le glucose en sérum ou plasma est stable 3 jours à 2-8°C.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibre.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

POUR TRAVAILLER AVEC CODES A BARRES, IL FAUT CHARGER LA BASE DE DONNEES QUE VOUS DEVEZ SOLLICITER PREALABLEMENT A SPINREACT.
APPLICATION AU SPIN640

INFORMATIONS DE TEST		VOLUME RÉACTIF	
Numéro	**	Vol. R1	300
Test	GLU	Vol. R2	
Nom complet	Glucose	Vol. R3	
Standard n°	1	Vol. R4	
VOLUME ÉCHANTILLON		RESULT SETUP	
Vol. Échantillon Stand.	3	Décimal	1 Pente 1
Vol. Échantillon Inceas.		Unité	mg/dL Inter. 0
Vol. Échantillon Dec.			
PARAMÈTRES DE RÉACTION			
Réac. Type	End Point	Direction	Augmenter
Long. onde Primaire	505	Blanc réactif	10-11
Long. onde Second.		Temps réaction	79-80

APPLICATION AU SPIN640Plus

EDIT PARAMETERS			
Test	GLU	No.	**
Full name	GLUCOSE	Print name	GLU
Reac. Type	End Point	Direction	Increase
Pri. Wave.	505	Sec. Wave.	
Unit	mg/dL	Decimal	0.1
Reagent Blank	10 - 11	React. Time	81 - 82
Vol. Sample	3 ul	R1	300 ul
Increased		R2	
Decreased		R3	
Sample blank		R4	

L'étalonnage est stable jusqu'à **36 jours**. Passé ce délai, doit étalonner de nouveau pour obtenir de bons résultats.

VALEURS DE REFERENCE¹

Sérum ou plasma :

$$60 - 110 \text{ mg/dL} \approx 3,33 - 6,10 \text{ mmol/L}$$

Ces valeurs ont un caractère d'orientation. Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Plage de mesure: Depuis la *limite de détection* de 0,3709 mg/dL, jusqu'à la *limite de linéarité* de 500 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
	Moyenne (mg/dL)	SD	Moyenne (mg/dL)	SD
Moyenne (mg/dL)	98,5	264,6	92,5	250
SD	0,5754	1,2733	2,76	6,44
CV (%)	0,59	0,48	2,98	2,57

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,0039 (A)

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r)²: 0,99492.

Equation de la Courbe de régression: y=1,104x - 1,249.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

REMARQUES

1. La calibration avec l'Étalon aqueux peut donner lieu à des erreurs systémiques dans les méthodes automatiques. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des calibreurs sériés.
2. Utiliser des embouts de pipette jetables propres pour la dispensation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kaplan L.A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036.
2. Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
3. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
4. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
5. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
6. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRÉSENTATION

Ref: MD41011

Cont.

R: 6 x 40 mL

Détermination quantitative de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) dans le sang humain
IVD

Conservé à 2 - 8 °C

PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Cette méthode utilise l'interaction entre l'antigène et l'anticorps, afin de déterminer directement la HbA_{1c} totale dans le sang. L'hémoglobine totale et la HbA_{1c} ont la même absorption non spécifique pour les particules de latex. En cas d'ajout de l'anticorps monoclonal anti-HbA_{1c}(souris) (R2), un complexe latex - HbA_{1c} - anticorps HbA_{1c} de souris est formé. Une agglutination a lieu lorsque l'anticorps polyclonal IgG de chèvre anti-souris interagit avec l'anticorps monoclonal. La quantité d'agglutination est proportionnelle à la quantité de HbA_{1c} absorbée sur la surface des particules de latex. La quantité d'agglutination est mesurée comme absorbance. La valeur de HbA_{1c} est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Tout au long de la vie circulatoire des hématies, de l'hémoglobine A_{1c} est continuellement formée en ajoutant du glucose au groupe N-extrême de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Ce processus, qui n'est pas enzymatique, reflète l'exposition moyenne de l'hémoglobine au glucose au cours d'une période prolongée. Dans une étude classique, Trivelli et al¹ a montré que l'hémoglobine A_{1c} augmente de 2-3 fois chez les individus diabétiques par rapport aux individus normaux. Plusieurs chercheurs ont recommandé que l'hémoglobine A_{1c} serve d'indicateur du contrôle métabolique de diabétiques, étant donné que les niveaux d'hémoglobine A_{1c} atteignent des valeurs normales chez les diabétiques sous contrôle métabolique.^{2,3,4}

L'hémoglobine A_{1c} a été définie comme la « fraction rapide » d'hémoglobine (Hb_A, A₁B, A₁C) éluée la première dans une chromatographie sur colonne avec des résines échangeuses de cations. L'hémoglobine non glycosylée, qui représente la plus grande part d'hémoglobine, est désignée comme HbA₀. Cette procédure utilise une réaction antigène-anticorps, afin de déterminer directement la concentration de HbA_{1c}.

RÉACTIFS

R1	Latex 0,13 %, Tampon, stabilisant.
R2	Anticorps monoclonal anti-HbA _{1c} (souris) 0,05 mg/mL, anticorps polyclonal IgG de chèvre anti-souris 0,08 mg/dL, tampon, stabilisants.
R3 (Réactif hémolysant)	Eau et stabilisants
En option	Réf : 43105 HbA _{1c} CALIBRATEUR. (4 niveaux) Réf : 43106 HbA _{1c} CONTRÔLE. (4 niveaux)

PRÉCAUTIONS

Tous les échantillons humains doivent être traités comme potentiellement biodangereux. Il faut donc utiliser les précautions universelles de traitement d'échantillons (gants, vêtements de laboratoire, éviter la production d'aérosols, etc.).

PRÉPARATION

R1, R2 et R3 sont prêts à être utilisés. Mélanger doucement avant utilisation.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'emballage, lorsque les flacons sont maintenus bien fermés à 2-8 °C, et en évitant leur contamination lors de leur utilisation. Ne pas utiliser de réactifs après leur date d'expiration.

R1 et R2, une fois ouverts, sont stables pendant au moins 1 mois s'ils sont conservés à 2-8 °C.

Indicateurs de détérioration des réactifs : Altérations de l'aspect physique des réactifs ou valeurs de contrôle hors de la plage établie.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

- Bain-marie à 37 °C.
- Spectrophotomètre ou photomètre avec cuvette thermostable à 37 °C pour lectures à 660 nm.
- Équipement habituel de laboratoire^(Remarque 1).

ÉCHANTILLONS

Aucune préparation particulière du patient ni de conditions spécifiques d'alimentation ne sont nécessaires. Aucun additif ni conservateurs particuliers ne sont requis, à l'exception d'anticoagulants. Prélever le sang veineux avec de l'EDTA en utilisant des techniques aseptiques. L'hémoglobine HbA_{1c} dans le sang totale recueillie avec de l'EDTA est stable pendant une semaine à 2-8 °C.⁵

Pour déterminer la HbA_{1c}, il faut préparer un hémolysat pour chaque échantillon :

- Distribuer 1 ml de Réactif hémolysant dans des tubes étiquetés : Calibrateur, Contrôle, patients, etc. Remarque : Les tubes en plastique ou en verre de taille appropriée sont valides.
- Placer 20 µL de sang total bien mélangé dans un tube correctement étiqueté. Mélanger.
- Laisser reposer pendant 5 minutes ou jusqu'à ce que la lyse complète soit évidente. Les hémolysats peuvent être conservés pendant 10 jours à 2-8 °C.

PROCÉDURE

- Conditions d'essai:
Longueur d'onde: 660 nm (600 – 660)
Température : 37 °C
Passage de lumière de la cuvette. 1 cm
- Ajuster le spectrophotomètre à zéro par rapport à l'eau distillée.
- Pipeter dans une cuvette:^(Remarque 2)

R1 (µL)	360
Calibrateur ou échantillon (µL)	10

4. Mélanger et incubé pendant 5 minutes à température ambiante.

5. Pipeter dans la même cuvette :

R2 (µL)	120
---------	-----

6. Mélanger et lire l'absorbance (A) 5 minutes après l'ajout du Réactif R2.

CALCULS
Concentration HbA_{1c} (%)

Représenter l'absorbance (A) obtenue par rapport aux concentrations de HbA_{1c} de chaque Calibrateur (du 1 au 4). Le pourcentage de HbA_{1c} dans l'échantillon est calculé par interpolation de son absorbance (A) dans la cuve d'étalonnage.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est recommandé d'utiliser des sérums de contrôle pour contrôler les essais aussi bien lors de procédure manuel qu'automatique, Spinreact dispose de sérums de contrôles HbA_{1c} (Réf : 43106). **Les Contrôles, une fois reconstitués, requièrent un traitement hémolysant avant leur utilisation.**

Chaque laboratoire doit établir son propre Contrôle de Qualité et des corrections en cas de non-conformité des contrôles en termes de tolérances exigées.

VALEURS DE RÉFÉRENCE¹¹

Valeurs recommandées : inférieure à 6 % pour non-diabétiques, inférieure à 7 % pour contrôle glycémique de personnes diabétiques.

Chaque laboratoire devrait établir ses propres valeurs de référence. En cas d'utilisation d'hémoglobine A_{1c} pour le contrôle de patients diabétiques, les résultats doivent être individuellement interprétés. Ceci signifie que le patient doit être contrôlé par rapport à ses propres valeurs. Il existe un intervalle de temps de 3-4 semaines avant que l'hémoglobine A_{1c} ne reflète des variations du niveau de glucose dans le sang.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTHODE

Gamme de mesures: Depuis la *limite de détection* de 2% jusqu'à la limite de linéarité de 16%.

Précision:

Moyenne (mg/dL)	Intra-série (n= 20)		Inter-série (n= 20)	
	5,95	12,15	5,97	12,21
SD	0,19	0,18	0,14	0,15
CV (%)	3,20	1,47	2,31	1,24

Sensibilité analytique: 1 % = 0,056 A.

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 40 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r)²: 0,995.

Equation de la Courbe de régression: y=0,989x – 0,047.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFÉRENCES ET LIMITATIONS

- La bilirubine jusqu'à 50 mg/dL l'acide ascorbique jusqu'à 50 mg/dL, les triglycérides jusqu'à 2000 mg/dL, la Hb carbamylée jusqu'à 7,5 mmol/L et la Hb acétylée jusqu'à 5,0 mmol/L n'interfèrent pas dans l'essai.
- Les résultats peuvent être incohérents chez des patients avec les conditions suivantes : dépendance aux opiacés, empoisonnement au plomb, alcoolisme, fortes ingestions d'aspirine.^{6, 7, 8, 9}
- Il a été démontré que des valeurs élevées de HbF peuvent conduire à une sous-estimation de HbA_{1c} car l'urémie n'interfère pas dans la détermination de HbA_{1c} par immunoessai.¹⁰ Il a également été démontré que des intermédiaires labiles (base de Schiff) ne sont pas détectés et n'interfèrent pas dans la détermination de HbA_{1c} par immunoessai.⁵
- Il a été déterminé que les variantes d'hémoglobine HbA₂, HbC et HbS n'interfèrent pas par cette méthode.
- D'autres variantes rares d'hémoglobine (ex. HbE) n'ont pas été évaluées.

REMARQUES

- Afin d'éviter toute contamination, l'utilisation du matériel jetable est recommandée.
- Utilisez la pipette jetable propre pour la dispensation.
- SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.**

BIBLIOGRAPHIE

- Trivelli, L.A., Ranney, H.M., and Lai, H.T., New Eng. J. Med. 284,353 (1971).
- Gonen, B., and Rubenstein, A.H., Diabetologia 15, 1 (1978).
- Gabbay, K.H., Hasty, K., Breslow, J.L., Ellison, R.C., Bunn, H.F., and Gallop, P.M., J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 859 (1977).
- Bates, H.M., Lab. Mang., Vol 16 (Jan. 1978).
- Tietz, N.W., Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia, W.B. Saunders Company, p.794-795 (1999).
- Ceriello, A., et al, Diabetologia 22, p. 379 (1982).
- Little, R.R., et al, Clin. Chem. 32, pp. 358-360 (1986).
- Fluckiger, R., et al, New Eng. J. Med. 304 pp. 823-827 (1981).
- Nathan, D.M., et al, Clin. Chem. 29, pp. 466-469 (1983).
- Engbaek, F., et al, Clin. Chem. 35, pp. 93-97 (1989).
- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations (Position Statement). Diabetes Care 24 (Suppl. 1): S33-S55, (2001).

PRÉSENTATION

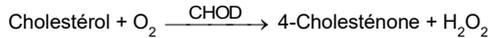
Cont..	Réf. 43099	Réf : 43100	Réf : 43101
R1 :	1x15 mL	1 x 30 mL	1 x 90 mL
R2 :	1x5 mL	1 x 10 mL	1 x 30 mL
R3 :	1x60 mL	1 x 125 mL	4 x 125 mL

Détermination quantitative de cholestérol IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:


 L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé^{1,2}.

SIGNIFICATION CLINIQUE

 Le cholestérol est une substance grasse présente dans toutes les cellules de l'organisme. Le foie produit naturellement tout le cholestérol dont il a besoin pour former les membranes cellulaires et pour produire certaines hormones. La détermination du cholestérol est l'un des outils les plus importants pour diagnostiquer et classifier les lipémies. L'augmentation du niveau de cholestérol est l'un des facteurs de risques cardiovasculaires possibles^{5,6}.

Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIFS

R 1 Tampon	PIPES pH 6,9 phénol	90 mmol/L 26 mmol/L
R 2 (Remarque 2) Enzymes	Cholestérol estérase (CHE) Cholestérol oxydase (CHOD) Peroxydase (POD) 4 - Aminophénazone (4-AF)	300 U/L 300 U/L 1250 U/L 0,4 mmol/L
CHOLESTEROL CAL	Patron primaire de détection du cholestérol 200 mg/dL. Contient Triton X-114 10-15%.	

PRÉCAUTIONS

 CAL : H225- Liquide et vapeurs très inflammables. H318- Provoque des lésions oculaires graves. H412- Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
 Suivez les conseils de prudence donnés en SDS et étiquette.

PREPARATION

 Réactif de travail (RT): Dissoudre (→) le contenu d'une capsule d'enzymes R 2 dans un 1 flacon de tampon R 1.
 Refermer et mélanger doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout
 Stabilité (RT): 4 mois au réfrigérateur (2-8°C) ou 40 jours à 15-25°C.
 Conserver à l'abri de la lumière.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (A) du blanc à 505 nm $\geq 0,1$.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm (500-550).
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ECHANTILLONS

 Sérum ou plasma^{1,2}: Stabilité de l'échantillon 7 jours à 2-8°C et 3 mois si l'échantillon est congelé (-20°C).

PROCEDURE

- Conditions de test:
 Longueur d'ondes: 505 nm (500-550)
 Cuvette: 1 cm d'éclairage
 Température: 37°C/15-25°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
- Pipetter dans une cuvette (Remarque 4):

	Blanc	Étalon	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon (Remarque 1,3) (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

- Mélanger et incuber pendant exactement 5 minutes à 37°C ou 10 min. à température ambiante.
- Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 60 minutes.

CALCULS

$$\frac{(A) \text{Échantillon} - (A) \text{Blanc} \times 200 \text{ (étalon conc.)}}{(A) \text{Étalon} - (A) \text{Blanc}} = \text{mg/dL de cholestérol dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 0,0258 = mmol/L.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibre.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE

 Evaluation du risque^{5,6}:

Moins de 200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Modéré
≥ 240	Elevé

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE
Gamme de mesures: Depuis la limite de détection de 0 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 900 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
	Moyenne (mg/dL)	SD	92,8	193
SD	1,15	1,01	1,98	2,39
CV (%)	1,27	0,54	2,14	1,24

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,00152 A.

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

 Coefficient de corrélation (r)²: 0,99541.

Equation de la Courbe de régression: y=0,95293x - 3,020.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

 Aucune interférence d'hémoglobine n'a été constaté jusqu'à 5 g/L et bilirubine jusqu'à 10 mg/dL^{1,2}.

 Différentes drogues ont été décrites ainsi que des substances pouvant interférer dans la détermination du cholestérol^{3,4}.

REMARQUES

- CHOLESTEROL CAL: Etant donné la nature du produit, il est conseillé de le manipuler avec une grande précaution. En effet, il peut être contaminé avec facilité.
- LCF (*Lipid Clearing Factor*) intégré au réactif.
- Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques
- Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
- SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.**

BIBLIOGRAPHIE

- Naito H.K. Cholesterol. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1194-11206 and 437.
- Meiattini F. et al. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone Chromogenic System. Clin Chem 1978; 24 (12): 2161-2165.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTATION

Ref: 1001090	R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001091	R1: 10 x 20 mL, R2: 10 → 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001092	R1: 4 x 125 mL, R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001093	R1: 4 x 250 mL, R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL

HDL Cholestérol D

Directe. Enzymatique colorimétrique

Détermination quantitative de cholestérol HDL

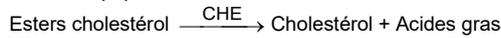
IVD

Conserver à 2-8°C

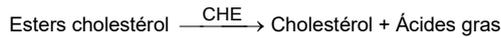
PRINCIPE DE LA METHODE

Détermination directe de HDL (cholestérol de lipoprotéines de haute densité) sans besoin de prétraitement ou centrifugation de l'échantillon^{3,5}. La détermination est réalisée en deux étapes :

- 1° Elimination de lipoprotéines non-HDL



- 2° Mesure de HDL



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de HDL présente dans l'échantillon testé.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Les particules de HDL sont des lipoprotéines qui transportent le cholestérol vers les cellules. Le cholestérol transporté par les lipoprotéines à forte densité est appelé "bon cholestérol", étant donné que des niveaux élevés sont associés à un risque cardiovasculaire faible. Un niveau faible de cholestérol HDL est considéré comme l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire et y de maladies des artères coronaires^{1,2,4}.

Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIF

R 1	N,N-bis (2-hydroxyéthyl)-2-Acide Aminoéthanesulfonique pH 6.6	100 mM
	N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-diméthoxyaniline (HDAOS)	0,7 mM
	Cholestérol estérase	≥800 U/L
	Cholestérol oxydase	≥ 500U/L
	Catalase	≥300 U/L
	Ascorbique oxydase	≥3000 U/L
R 2	N,N-bis (2-hydroxyéthyl)-2-Acide Aminoéthanesulfonique pH 7,0	1,1 mmol/L
	4 - Aminoantipyrine (4-AA)	100 mM
	Péroxydase	≥ 3500 U/L

PREPARATION

- R 1 et R 2: Prêts à l'emploi.

CONSERVATION ET STABILITÉ (Remarque 1)

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la capsule, et si les capsules sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas congeler les réactifs.

- R 1 et R 2: Une fois ouverts, restent stables 8 semaines à 2-8°C.

-Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Auto-analyseur SPIN640 / SPIN640Plus.
- Equipement classique de laboratoire

ECHANTILLONS

Sérum, plasma hépariné ou plasma EDTA. Si tout échantillons montrent précipités, centrifugeuse avant d'utiliser.

Stabilité de l'échantillon: 6 jours à 2-8°C et 1 année stocké à -70°C.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibre.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

POUR TRAVAILLER AVEC CODES A BARRES, IL FAUT CHARGER LA BASE DE DONNEES QUE VOUS DEVEZ SOLLICITER PREALABLEMENT A SPINREACT.

APPLICATION AU SPIN640

TEST INFORMATION		REAGENT VOLUME	
N°	**	Vol. R1	210
Test	HDL	Vol. R2	70
Full Name	HDL Cholesterol	Vol. R3	
Standard n°	1	Vol. R4	
SAMPLE VOLUME		RESULT SETUP	
Vol. Sample Stand.	2	Decimal	0.1 Slope 1
Vol. Sample Increas.		Unit	mg/dL Inter. 0
Vol. Sample Dec			
REACTION PARAMETERS			
Reac. Type	Fixed Time	Direction	Increase
Pri. Wave.	570	Reagent Blank	0-0
Sec. Wave.		React. Time	43-76

APPLICATION AU SPIN640Plus

EDIT PARAMETERS			
Test	HDL	No.	**
Full name	HDL Cholesterol	Print name	HDL
Reac. Type	Fixed Time	Direction	Increase
Pri. Wave.	570	Sec. Wave.	
Unit	mg/dL	Decimal	0.1
Reagent Blank	0 - 0	React. Time	51 - 82
Vol. Sample	2 ul	R1	210 ul
Increased		R2	70 ul
Decreased		R3	
Sample blank		R4	

L'étalonnage est stable jusqu'à 36 jours. Passé ce délai, doit étalonner de nouveau pour obtenir de bons résultats.

VALEURS DE REFERENCE

	Hommes	Femmes
Risque mineur	> 50 mg/dL	> 60 mg/dL
Risque normal	35 - 50 mg/dL	45 - 60 mg/dL
Risque élevé	< 35 mg/dL	< 45 mg/dL

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la limite de détection 9,7 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité 151 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

Moyenne (mg/dL)	Intra-série (n= 30)		Inter-série (n= 30)	
	SD	CV (%)	SD	CV (%)
52,4	1,31	2,52	50,1	5,57
61,6	1,35	2,18	61,6	4,27

Sensibilité analytique: 1mg/dL = 0,001897 (A).

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r)²: 0,994.

Equation de la Courbe de régression: y=0,93x + 0,033

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

REMARQUES

1. Le réactif 2 présente une coloration jaune due à la peroxydase qu'il contient, ce qui n'affecte pas dans l'absolu la fonctionnalité du réactif.

BIBLIOGRAPHIE

- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Triglyceride, High Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. Washington D.C. Feb 26-28, 1992.
- Izawa S., Okada M., Matsui H., and Horita Y. J. Medicine and Pharmaceutical Sci., 1385 - 1388, 37 (1997).
- Shih WJ, Bachorik PS, Haga JA, Myers GL, Stein EA; Clinical Chemistry, 2000; 46:3:351 - 364
- Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA Publication, Vol 285, No. 19, P2486 - 2497; 2001.
- Jacobs, D. et al. In Laboratory and Test Handbook; Jacobs, D.S.; Kasten, B.L., De Mott, W.R., Wolfson, W.L., Eds; Lexi - Comp Inc: Hudson (Cleveland), 1990; P. 219.

PRÉSENTATION

Ref:MD1001096	Cont.	R1: 4 x 30 mL
		R2: 2 x 20 mL

LDL Cholestérol D

Enzymatique colorimétrique. Liquide

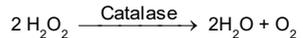
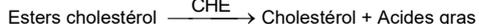
Détermination quantitative de cholestérol LDL IVD

Conserver à 2-8°C

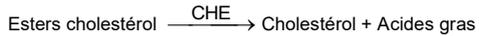
PRINCIPE DE LA METHODE

Détermination directe du LDLc (cholestérol de lipoprotéines de faible densité) sans besoin de prétraiter ou centrifuger l'échantillon^{3,4}. La détermination est réalisée en deux étapes :

- 1° Élimination de lipoprotéines non-LDL



- 2° Mesure du LDLc



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de LDLc présent dans l'échantillon testé.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Les particules de LDLc sont des lipoprotéines qui transportent le cholestérol dans les cellules. Des niveaux élevés de cholestérol LDL constituent un facteur de risque de développement de maladies cardiovasculaires, c'est pourquoi on l'appelle souvent « mauvais cholestérol ». Des niveaux élevés de cholestérol LDL sont rattachés à l'obésité, aux diabètes et à la néphrose^{1,2,9}.

Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et de laboratoire.

RÉACTIFS

R 1	Tampon PIPES pH 7,0	50 mmol/L
	Cholestérol-estérase (CHE)	≥600 U/L
	Cholestérol-oxydase (CHOD)	≥500 U/L
	Catalase	≥600 KU/L
	TOOS	2 mmol/L
R 2	Tampon PIPES pH 7,0	50 mmol/L
	4-Aminoantipyrine (4-AA)	4 mmol/L
	Peroxydase (POD)	≥4 KU/L
	HDLc/LDLc CAL	Calibrateur. Sérum humain lyophilisé

PRÉCAUTIONS

HDLc/LDLc CAL : Tous les composants d'origine humaine sont apparus comme négatifs pour l'antigène HBs, HCV et pour l'anti-HIV (1/2). Toutefois, ils doivent être traités avec précaution car ils sont potentiellement infectieux.

PRÉPARATION

R 1 et R 2 : Prêts à l'emploi.

HDLc/LDLc CAL : Reconstituer le contenu d'un flacon avec 1 mL d'eau distillée. Boucher le flacon et mélanger doucement jusqu'à dissoudre son contenu.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination.

R 1 et R 2 : Une fois ouverts, ils sont stables 4 semaines à 2-8°C.

HDLc/LDLc CAL : Une fois reconstitué, il est stable 30 heures à 20-25°C, 2 semaines à 2-8°C ou 3 mois à -20°C. Ne pas utiliser les réactifs si la date indiquée est dépassée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 600 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire

ÉCHANTILLONS

Sérum, plasma hépariné ou plasma EDTA.

Si un échantillon a précipité centrifugeuse avant d'utiliser⁵.

Le sérum est stable pendant 6 jours à 2-8 °C Ne pas congeler les échantillons.

PROCEDURE

- Conditions de test:
Longueur d'ondes: 600 nm (590-700)
Cuvette: 1 cm d'éclairage
Température: 37°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

3. Pipeter dans une cuvette:

	Blanc	Étalon	Échantillon
R 1 (µL)	300	300	300
Étalon (µL)	--	4	--
Échantillon (µL)	--	--	4

4. Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 37°C

5. Ajouter :

R 2 (µL)	100	100	100
----------	-----	-----	-----

6. Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 37°C et lire l'absorbance (A) contre le Blanc du réactif.

CALCULS

$$\frac{(A)\text{Échantillon} - (A)\text{Blanc}}{(A)\text{Étalon} - (A)\text{Blanc}} \times \text{Conc. Étalon} = \text{mg/dL de LDL cholestérol dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion : mg/dL x 0,0259 = mmol/L

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibre.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE^{6,7,8}

Optimal	< 100 mg/dL
Bon	100-129 mg/dL
Modérément élevé	130-160 mg/dL
Élevé	> 160 mg/dL

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Plage de mesure: Depuis la limite de détection de 10 mg/dL, jusqu'à la limite de linéarité de 976 mg/dL

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du NaCl 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

Moyenne mg/dL	Intra-série (n= 20)		Inter-série (n= 20)	
	SD	CV (%)	32,1	68,1
31,4	0,42	1,35	0,92	2,87
67,8	1,11	1,64	2,02	2,97

Sensibilité analytique: 1mg/dL = 0,001784 (A).

Exactitude^{10,11}: Les réactifs de SPINREACT (y) ne présentent pas de différences systématiques significatives quand ils sont comparés à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r)²: 0,99123

Equation de la Coubre de régression: y=0,914x + 1,58283

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé

INTERFERENCES

Le test n'a pas été affecté par échantillons icteriques. Les concentrations en acide ascorbique n'interfèrent pas jusqu'à 50 mg/dL, l'hémoglobine jusqu'à 0,5 g/dL, as d'interférences ont été détectées jusqu'à 30 mg/dL de bilirubine, les facteurs rhumatoïdes jusqu'à 1000 UI/mL et les échantillons lipémiques jusqu'à 1200 mg/dL de triglycérides.

Les échantillons lipémiques avec concentration de triglycérides supérieure à 1200 mg/dL doivent être dilués à raison de 1/10 avec NaCl 9 g/L et il faut multiplier le résultat final par 10.

REMARQUES

SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.

BIBLIOGRAPHIE

- Naito H. K., et al, Clin Chem, 41: 132-133, 1995.
- Seidel d., et al, Internist, 28: 606-314, 1987.
- Weiland H. and Seidel D., J Lip Res, 24: 904-909, 1983.
- Friedewald w.F., et al, Clin Chem, 18:499-502, 1972.
- Clinical Laboratory Diagnostics: use and Assesment of Clinical Laboratory Results: First Edition T-H Books Germany; p 172.
- Rifai N., et al, Clin Chem, 38 : 150-160, 1992.
- National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, Vol.285, No. 19; p.2846-2897 Publication 2001.
- Armstrong V., et al, Arztl Lab, 31: 325-330, 1985.
- Bachorik P.S. and Ross J.W., Clin Chem, 41: 1414-1420, 1995.
- Passing H. and Bablok W., J Clin Chem Clin Biochem, 21: 709-720, 1983.
- Bablok W., et al, J Clin Chem Clin Biochem, 26: 783-790, 1988.

PRÉSENTATION

Réf: 41023	R 1	1 x 30 mL
	R 2	1 x 10 mL
	CAL	1 x 1 mL



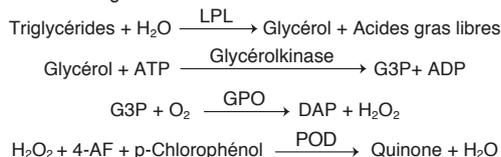
Détermination quantitative de triglycérides IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le GPO.

Au final, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé^{1,2,3}.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Les triglycérides sont des graisses qui fournissent à la cellule son énergie. Tout comme le cholestérol, ils sont transportés vers les cellules de l'organisme par les lipoprotéines du sang.

Un régime fort en graisses saturés ou en carbohydrates peut élever les niveaux de triglycérides.

Leur augmentation est relativement neutre. Diverses maladies, telles que certaines dysfonctions hépatiques (cirrhose, hépatite, obstruction biliaire) ou diabète mellitus, peuvent être associées à des hausses de triglycérides^{3,6,7}.

Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIFS

R 1	GOOD pH 7,5	50 mmol/L
	p-Chlorophénol	2 mmol/L
R 2	Lipoprotéine lipase (LPL)	150000 U/L
	Glycérol kinase (GK)	500 U/L
	Glycérol-3-oxydase (GPO)	2500 U/L
	Peroxydase(POD)	440 U/L
	4 - Aminophénazone (4-AF)	0,1 mmol/L
	ATP	0,1 mmol/L
TRIGLYCERIDES CAL	Patron primaire de détection de triglycérides	200 mg/dL

PREPARATION

Réactif de travail (RT): Dissoudre (→) le contenu d'une capsule d'enzymes R 2 et un flacon de tampon R 1.

Refermer et agiter doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout. Stabilité du RT: 6 semaines au réfrigérateur (2-8°C) ou une semaine à 15-25°C.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (A) du blanc à 505 nm ≥ 0,14.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ECHANTILLONS

Sérum ou plasma héparinisé ou EDTA¹. Stabilité de l'échantillon : 5 jours à 2-8°C.

PROCEDURE

- Conditions de test:
Longueur d'ondes: 505 nm (490-550)
Cuvette: 1 cm d'éclairage
Température: 37°C/15-25°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
- Pipetter dans une cuvette (Remarque 4):

	Blanc	Étalon	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon ^(Remarque 1, 3) (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

- Mélanger et incubé 5 minutes à 37°C ou 10 min. à température ambiante.
- Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

CALCULS

$$\frac{(A) \text{ Échantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Étalon} - (A) \text{ Blanc}} \times 200 \text{ (Étalon conc.)} = \text{mg/dL de triglycéride dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 0,0113 = mmol/L.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibre.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE

Hommes: 40 – 160 mg/dL
Femmes: 35 – 135 mg/dL

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la limite de détection de 0,000 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 1200 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (mg/dL)	103	219	103	217
SD	0,41	0,93	3,74	7,80
CV (%)	0,39	0,43	3,62	3,59

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,00137 A.

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x). Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r): 0,99760.

Equation de la Courbe de régression: y=0,905x +10,77.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

Aucune interférence n'a été relevée avec bilirubine jusqu'à 170 µmol/L et hémoglobine jusqu'à 10 g/L².

Différentes drogues ont été décrites ainsi que d'autres substances qui peuvent interférer lors de la détermination de la triglycérides^{4,5}.

REMARQUES

- TRIGLYCERIDES CAL: Etant donné la nature du produit, il est conseillé de manipuler le produit avec une grande précaution. En effet, il peut être contaminé très facilement.
- Du LCF (Lipid Clearing Factor) est intégré au réactif.
- Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques.
- Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
- SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.**

BIBLIOGRAPHIE

- Buccolo G et al. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. Clin Chem 1973; 19 (5): 476-482.
- Fossati P et al. Clin. Chem 1982; 28(10): 2077-2080.
- Kaplan A et al. Tryglycerides. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 437 and Lipids 1194-1206.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTATION

Ref: 1001310	R1: 1 x 50 mL, R2: 5 → 10 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001311	R1: 10 x 20 mL, R2: 10 → 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001312	R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001313	R1: 4 x 125 mL, R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001314	R1: 4 x 250 mL, R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL

Détermination quantitative de l'apolipoprotéine A-I (APO A-I) IVD

Conserver à 2 - 8°C

PRINCIPE DE LA MÉTHODE¹

Essai turbidimétrique pour la quantification d'apolipoprotéine A-I en sérum ou plasma humain.

Les anticorps anti-Apo A-I forment des composés insolubles quand ils sont associés avec les Apo A-I de l'échantillon du patient, occasionnant un changement d'absorption proportionnel à la concentration d'Apo A-I dans l'échantillon, et qui peut être quantifiée par comparaison avec un calibre d'Apo A-I de concentration connue.

SIGNIFICATION CLINIQUE¹

L'Apo A-I est la principale apolipoprotéine structurelle associée à la lipoprotéine HDL et constitue environ 70% du total de la protéine. L'Apo A-I, est un cofacteur de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT), enzyme responsable de la majeure partie de l'estérification du cholestérol et du transport de celui-ci à partir des cellules des tissus vers la foie, pour être finalement excrété. La mesure de la concentration d'Apo A-I est particulièrement importante dans la détection du risque de maladie cardiovasculaire (CHD) et dans le diagnostic de l'hyperlipoprotéïnémie. Les concentrations <120 mg/L peuvent être associées à une augmentation du risque CHD tandis que les concentrations ≥ 160 mg/L peuvent même protéger de ce même risque. Le risque de CHD augmente énormément chez les individus avec des déficiences dans la synthèse d'Apo A-I.

La maladie de Tangier, conséquence d'un défaut dans le catabolisme de l'Apo A-I, se caractérise par une grave diminution des concentrations de HDL cholestérol (HDL-c), une composition anormale de HDL et une accumulation d'esters de cholestérol dans de nombreux tissus corporels. Chez les individus homozygotes, la concentration Apo A-I et HDL-c est très faible, tandis que celle d'Apo A-II est inférieure à 10% de sa concentration normale. Chez les individus hétérozygotes, la concentration de HDL-c, Apo A-I et Apo A-II est réduite à la moitié. Ces patients possèdent une augmentation de l'incidence de CHD.

RÉACTIFS

Diluant (R1)	Tampon tris 20 mmol/L, PEG pH 8,3. Conservateur.
Anticorps (R2)	IgG de chèvre, anti-Apo A-I humaine, tris 50 mmol/L, pH 7,5. Conservateur.
En option :	APO CAL réf : 93005

ÉTALONNAGE

La sensibilité des réactifs ainsi que la valeur de concentration du calibre sont standardisées face au Matériel de référence certifié WHO/IFCC SP1-01 (CDC, USA). Il est recommandé d'utiliser le calibre APO CAL pour l'étalonnage.

PRÉPARATION

Réactifs : Prêt à l'usage.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date d'expiration quand les flacons sont gardés bien fermés à 2-8°C, et que la contamination est évitée au cours de leur utilisation. Ne pas utiliser de réactifs qui ont dépassé la date d'expiration.

Indicateurs de détérioration : La présence de particules et de turbidité. Ne pas congeler, la congélation de l'anticorps ou du diluant peut affecter leur fonctionnalité.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

- Auto-analyseur SPIN640 / SPIN640Plus.
- Equipement classique de laboratoire.

ÉCHANTILLONS

Sérum ou plasma frais, recueilli avec héparine ou EDTA comme anticoagulants. Stable 2 semaines à 2-8°C ou 3 mois à -20°C.

Les échantillons avec des restes de fibrine doivent être centrifugés. Ne pas utiliser d'échantillons fortement hémolysés ou lypémiques.

VALEURS DE RÉFÉRENCE⁵

Entre 122 - 161 mg/dL.

Il est conseillé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est conseillé d'utiliser des sérums de contrôle pour contrôler les essais aussi bien en procédure manuel qu'automatique. Spinreact dispose du Sérum APO Contrôle Réf : 93006. Chaque laboratoire devrait établir son propre Contrôle de qualité et établir des corrections dans le cas où les contrôles ne sont pas conformes aux tolérances exigées.

REMARQUES

Le diagnostic clinique ne doit pas être réalisé uniquement avec les résultats d'un seul essai, il faut considérer en même temps les données cliniques du patient.

POUR TRAVAILLER AVEC CODES A BARRES, IL FAUT CHARGER LA BASE DE DONNÉES QUE VOUS DEVEZ SOLLICITER PREALABLEMENT A SPINREACT.

APPLICATION AU SPIN640

TEST INFORMATION		REAGENT VOLUME		
N°	**	Vol. R1	240	
Test	ApoA1	Vol. R2	60	
Full Name	ApolipoproteinA1	Vol. R3		
Standard n°	6	Vol. R4		
SAMPLE VOLUME		RESULT SETUP		
Vol. Sample Stand.	2	Decimal	1 Slope 1	
Vol. Sample Increas.		Unit	mg/dL Inter. 0	
Vol. Sample Dec				
REACTION PARAMETERS				
Reac. Type	Fixed Time	Direction	Increase	
Pri. Wave.	340	Reagent Blank	0-0	
Sec. Wave.		React. Time	43-76	
CALIBRATION DILUTION (5 CAL + 1 WATER BLANK)				
CALIBRATION TYPE: SPLINE				
N° CAL DIL	CONCENTRATION	SAMPLE DIL	VOL DIL	VOL SAMPLE
0	CAL *0.1	10.0	90.0	2.0
1	CAL *0.25	30.0	90.0	2.0
2	CAL *0.4971	30.0	90.0	4.0
3	CAL *0.7412	30.0	90.0	6.0
4	CAL	0.0	0.0	2.0

APPLICATION AU SPIN640Plus

EDIT PARAMETERS																																													
Test	APO A1	No.	**																																										
Full name	APO A1	Print name	APO A1																																										
Reac. Type	Fixed Time	Direction	Increase																																										
Pri. Wave.	340	Sec. Wave.																																											
Unit	mg/dL	Decimal	0.1																																										
Reagent Blank	15 - 16	React. Time	51 - 82																																										
Vol. Sample	2.1 ul	R1	240 ul																																										
Increased		R2	60 ul																																										
Decreased		R3																																											
Sample blank		R4																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>CALIBRATION</th> <th>Spline</th> <th>Water</th> <th>0</th> <th>Vol aspirated</th> <th>Vol net</th> <th>Vol dil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Calibrator</td> <td>*0.1</td> <td></td> <td></td> <td>2.1</td> <td>13</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>Calibrator</td> <td>*0.25</td> <td></td> <td></td> <td>2.1</td> <td>35</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>Calibrator</td> <td>*0.489</td> <td></td> <td></td> <td>4.2</td> <td>35</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>Calibrator</td> <td>*0.735</td> <td></td> <td></td> <td>6.3</td> <td>35</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>Calibrator</td> <td>(*Cal Value</td> <td></td> <td></td> <td>2.1</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table>				CALIBRATION	Spline	Water	0	Vol aspirated	Vol net	Vol dil	Calibrator	*0.1			2.1	13	115	Calibrator	*0.25			2.1	35	105	Calibrator	*0.489			4.2	35	105	Calibrator	*0.735			6.3	35	105	Calibrator	(*Cal Value			2.1	--	--
CALIBRATION	Spline	Water	0	Vol aspirated	Vol net	Vol dil																																							
Calibrator	*0.1			2.1	13	115																																							
Calibrator	*0.25			2.1	35	105																																							
Calibrator	*0.489			4.2	35	105																																							
Calibrator	*0.735			6.3	35	105																																							
Calibrator	(*Cal Value			2.1	--	--																																							

L'étalonnage est stable jusqu'à 27 jours. Passé ce délai, doit étalonner de nouveau pour obtenir de bons résultats.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTHODE

- Gamme de mesure :** jusqu'à 250 mg/dL dans les conditions décrites de l'essai. Les échantillons avec des valeurs supérieures doivent être dilués 1/5 avec NaCl 9 g/L et testés à nouveau. L'intervalle de mesure dépend du rapport échantillon/réactif. En réduisant le volume d'échantillon, on augmente la limite supérieure de l'intervalle de mesure, même si la sensibilité est réduite.
- Limites de détection :** les valeurs en dessous de 0.1 mg/dL entraînent des résultats peu reproductibles.
- Précision :** Le réactif a été testé pendant 20 jours avec trois niveaux de sérum différents dans une étude basée sur les normes EP5 (NCCLS).

EP5	CV (%)		
	27,22mg/dL	65,74 mg/dL	131,07 mg/dL
Total	4%	3,7%	4,8%
Pendant	2,2%	0,8%	1,1%
Entre l'exécution	2,3%	1,3%	1,4%
Entre jours	2,4%	3,3%	4,5%

- Exactitude :** Le comportement de cette méthode (y) a été comparé avec une méthode immunoturbidimétrique de Bayer. 39 échantillons de concentrations d'Apo-A1 entre 50 et 200 mg/dL ont été analysés avec les deux méthodes. Le coefficient de régression (r) a été de 0,92 et l'équation de la droite de régression $y = 1,18x - 37,8$.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier selon l'analyseur utilisé.

BIBLIOGRAPHIE

- Clinical Guide to Laboratory Tests, Edited by NW Tietz W B Saunders Co., Philadelphia, 483, 1983.
- Mahley RW et al. J Lipids Res 1984; 25: 1277-1294.
- Rifai N Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 694-701.
- Freedman DS et al. N Eng J Med 1986; 315: 721-726.
- Sakurabayashi I et al. Clinica Chimica Acta 2001; 312: 87-95.
- Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Pres, 1997.
- Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Pres, 1997.

PRÉSENTATION

Réf : MD1103012

Cont.

R1. Diluant : 2 x 40 mL
R2. Anticorps : 1 x 20 mL

Détermination quantitative de l'apolipoprotéine B (APO B) IVD

Conserver à 2 - 8°C.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE¹

Essai turbidimétrique pour la quantification d'apolipoprotéine B en sérum ou plasma humain.

Les anticorps anti-Apo B forment des composés insolubles quand ils sont associés avec les Apo B de l'échantillon du patient, occasionnant un changement d'absorption proportionnel à la concentration d'Apo B dans l'échantillon, et qui peut être quantifiée par comparaison avec un calibre d'Apo B de concentration connue.

SIGNIFICATION CLINIQUE¹

L'Apo B est la principale apolipoprotéine structurelle associée aux lipoprotéines de VLDL (Very Low Density Lipids), LDL (Low Density Lipides) et chylomicrons. Sa principale fonction est la sécrétion de lipoprotéines riches en triglycérides depuis l'intestin et le foie vers d'autres tissus. L'Apo B existe sous deux formes distinctes. Apo B-100 composant majoritaire de la LDL synthétisée dans le foie et excrétée dans le plasma comme partie de VLDL et l'Apo B-48, composant majoritaire des chylomicrons et synthétisée dans l'intestin.

Diverses études montrent que des individus avec une maladie coronaire (CHD) subissent des changements dans les concentrations d'Apo A-I et Apo B, semblables aux changements de concentration de HDL et LDL. En outre, la concentration d'Apo A-I et Apo B sont de meilleurs indicateurs que la concentration LDL et HDL cholestérol.

Dans l'hyperbétalipoprotéinémie, la concentration de LDL cholestérol est normale ou légèrement basse, tandis que la concentration d'Apo B-100 est nettement élevée. Le rapport de LDL cholestérol et l'Apo B-100 diminue chez ces patients.

Les défauts dans la structure d'Apo B ou les lipoprotéines qui contiennent de l'Apo B empêchent la sécrétion des lipoprotéines intestinales et hépatiques riches en triglycérides. Cette dislipoprotéinémie se nomme abétalipoprotéinémie ou hypobétalipoprotéinémie homozygotique.

RÉACTIFS

Diluant (R1)	Tampon tris 20 mmol/L, PEG pH 8,3. Azoture de sodium 0,95 g/L.
Anticorps (R2)	IgG de chèvre, anti-Apo B humaine, tris 50 mmol/L, pH 7,5. Azoture de sodium 0,95 g/L.
En option :	APO CAL réf : 93005

ÉTALONNAGE

La sensibilité des réactifs ainsi que la valeur de concentration du calibre sont standardisées face au Matériel de référence certifié WHO/IFCC SP3-07 (CDC, USA). Il est recommandé d'utiliser le calibre APO CAL pour l'étalonnage. Le réactif (aussi bien monoréactif que biréactif) doit être recalibré toutes les trois semaines, quand les contrôles sont en dehors des spécifications, et quand le lot de réactif ou la configuration de l'instrument change. Dans le cas de monoréactif il faut verser un blanc de réactif avant les échantillons.

PRÉPARATION

Réactifs : Prêt à l'usage.

Courbe d'étalonnage : Préparer les dilutions suivantes du calibre APO CAL dans CINA 9 g/L comme diluant. Pour obtenir les concentrations de chaque dilution d'Apo B, multiplier la concentration d'Apo B du calibre par le facteur correspondant indiqué dans le tableau :

Dilution calibre	1	2	3	4	5	6
Calibreur (µL)	--	10	25	50	75	100
CINA 9 g/L (µL)	100	90	75	50	25	-
Facteur	0	0.1	0.25	0.5	0.75	1.0

CONSERVATION ET STABILITÉ

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date d'expiration quand les flacons sont gardés bien fermés à 2-8°C, et que la contamination est évitée au cours de leur utilisation. Ne pas utiliser de réactifs qui ont dépassé la date d'expiration.

Indicateurs de détérioration : La présence de particules et de turbidité.

Ne pas congeler, la congélation de l'anticorps ou du diluant peut affecter leur fonctionnalité.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

- Bain d'eau à 37°C.

- Spectrophotomètre ou photomètre avec cuvette thermostabilisable à 37°C pour des lectures à 340 nm.

ÉCHANTILLONS

Sérum ou plasma frais, recueilli avec héparine ou EDTA comme anticoagulants.

Stable 2 semaines à 2-8°C ou 3 mois à -20°C.

Les échantillons avec des restes de fibrine doivent être centrifugés.

Ne pas utiliser d'échantillons fortement hémolysés ou lypémiques.

PROCÉDURE

1. Chauffer les réactifs et le photomètre (porte-cuvettes) à 37°C.

2. Conditions de l'essai :

Longueur d'onde : 340 nm

Température : 37°C

Passage de lumière de la cuvette : 1 cm

3. Régler le spectrophotomètre à zéro par rapport à l'eau distillée.

4. Introduire la pipette dans une cuvette :

Réactif R1	800 µL
Échantillon ou calibreur	7 µL

5. Mélanger et lire l'absorption (A₁) après l'ajout de l'échantillon.

6. Introduire la pipette dans la cuvette tout de suite après :

Réactif R2	200 µL
------------	--------

7. Mélanger et lire l'absorption (A₂) exactement 2 minutes après avoir ajouté le réactif R2.

Spinreact dispose d'adaptations détaillées à la majorité des analyseurs automatiques du marché. Demandez des informations à votre distributeur.

CALCULS

Calculer la différence d'absorptions (A₂ - A₁) obtenues pour les différents calibreurs, et construire la courbe d'étalonnage des valeurs obtenues face aux concentrations d'Apo B de chaque dilution du calibreur. La concentration d'Apo B dans l'échantillon est calculée par interpolation de sa différence (A₂ - A₁) dans la courbe d'étalonnage.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est conseillé d'utiliser des sérums de contrôle pour contrôler les essais aussi bien en procédure manuel qu'automatique. Spinreact dispose du Sérum APO Contrôle Réf : 93006.

Chaque laboratoire devrait établir son propre Contrôle de qualité et établir des corrections dans le cas où les contrôles ne sont pas conformes aux tolérances exigées.

VALEURS DE RÉFÉRENCE⁵

Entre 69 - 105 mg/dL.

Il est conseillé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTHODE

- Plage de mesure :** jusqu'à 250 mg/dL dans les conditions décrites de l'essai. Les échantillons avec des valeurs supérieures doivent être dilués 1/5 avec NaCl 9 g/L et testés à nouveau. L'intervalle de mesure dépend du rapport échantillon/réactif. En réduisant le volume d'échantillon, on augmente la limite supérieure de l'intervalle de mesure, même si la sensibilité est réduite.
- Limites de détection :** les valeurs en dessous de 3.02 mg/dL entraînent des résultats peu reproductibles.
- Précision :** Le réactif a été testé pendant 20 jours avec trois niveaux de sérum différents dans une étude basée sur les normes EP5 (NCCLS).

EP5	CV (%)		
	23,92 mg/dL	59,08 mg/dL	119,07 mg/dL
Total	7,4%	4,3%	3,6%
Pendant l'exécution	2,0%	1,4%	1,0%
Entre l'exécution	3,7%	2,2%	1,8%
Entre jours	6,1%	3,4%	3,0%

- Précision :** Le comportement de cette méthode (y) a été comparé avec une méthode immunoturbidimétrique de Daiichi. 48 échantillons de concentrations d'Apo B entre 50 et 200 mg/dL ont été analysés avec les deux méthodes. Le coefficient de régression (r) a été de 0,982 et l'équation de la droite de régression $y = 0,996x + 5,112$.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier selon l'analyseur utilisé.

INTERFÉRENCES

Bilirubine (40 mg/dL), hémoglobine (20 g/L), lipides (2.5 g/L) et facteurs rhumatoïdes (800 UI/mL), n'interfèrent pas. D'autres substances peuvent interférer⁶⁻⁷

REMARQUES

Le diagnostic clinique ne doit pas être réalisé uniquement avec les résultats d'un seul essai, il faut considérer en même temps les données cliniques du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- Clinical Guide to Laboratory Tests, Edited by NWTietz W B Saunders Co., Philadelphia, 483, 1983.
- Mahley RW et al. J Lipids Res 1984; 25: 1277-1294.
- Brown MS et al. Science 1986; 232:34-47.
- Freedman DS et al. N Eng J Med 1986; 315: 721-726.
- Sakurabayashi I et al. Clinica Chimica Acta 2001; 312: 87-95.
- Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Pres, 1997.
- Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Pres, 1997.

PRÉSENTATION

Réf : 1003013	Cont.	R1. Diluant : 1 x 40 mL
		R2. Anticorps : 1 x 10 mL

Publication

ASSESSMENT OF COMMON RISK FACTORS AND LIFESTYLE HABITS ASSOCIATED WITH ATHEROGENIC RISK AND LIPID-LOWERING THERAPY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES

Zakiya Hadj-Benali, Mustapha Diaf , Méghit Boumediene Khaled

Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria

received: November 06, 2019

accepted: December 14, 2019

available online: February 01, 2020

Abstract

Background and aims: Our objective was to determine common risk factors and lifestyle habits associated with atherogenic risk and with the use of lipid-lowering therapy in men with type 2 diabetes. **Material and Methods:** A comparative cross-sectional study was performed in the northwestern Algeria during eleven months on adult men patients with type 2 diabetes. Anthropometric parameters, blood pressures and lipid profile were evaluated. Data of common risk factors and lifestyle habits associated to atherosclerosis were compared between two groups according to the lipid lowering therapy use based on statins. **Results:** 147 adult men patients with type 2 diabetes were involved in the study, 68 (46.26%) were under statins therapy and 79 (53.74%) were not. Significant associations with statins use were observed regarding the age group of 61-70 years (OR: 0.156 [0.043-0.570]; $p=0.005$), a salary of less than 30000 Algerian dinars ($\approx 250.60\$$) (OR: 5.758 [1.299-25.512]; $p=0.021$), age of diabetes of 2-3 years (OR: 0.105 [0.013-0.867]; $p=0.036$) as well as with lipid ratios and body mass index (BMI). However, no significant associations were noted regarding the other studied parameters (marital status, educational level, occupation, salary, and family history, smoking status, alcohol consumption and sports practices) with lipid lowering therapy. **Conclusion:** Age of patients, diabetes duration, lipid ratios and the low income of patients are the strongest factors associated with the use of lipid lowering therapy (statins). However, largest longitudinal studies are needed to determine whether modifiable lifestyle habits could influence the lipid lowering therapies prescription in diabetic patients over time.

key words: type 2 diabetes, lipid-lowering therapy, lifestyle habits, atherogenic risk, statins

Background and aims

The epidemic of diabetes mellitus and its related complications poses a worldwide health threat. Data suggest that the burden of diabetes continues to increase in most countries, which is often interpreted as evidence of increasing risk

in the population. However, selective incidence studies and some evidence of risk factors that follow suggest the opposite [1-3]. In 2015, the International Diabetes Federation (IDF) estimated that 1 in 11 adults worldwide aged 20 to 79 years had diabetes mellitus (about 415

 PO Box 89, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali LIABES University of Sidi-Bel-Abbes (22000), Algeria. Tel: 00213 696495465; *corresponding author e-mail:* diafmustapha@gmail.com

million adults). This estimate is expected to increase to 642 million adults by 2040, with the largest contribution from countries with low-income to middle-income levels [4].

Type 2 diabetes (T2D) is now recognized as a pandemic and a significant risk factor for cardiovascular disease (CVD) and peripheral vascular disease especially in the presence of other common risk factors, such as smoking, hypertension, male gender and dyslipidemia [5]. The higher risk of atherosclerosis in type 2 diabetic patients consists of several factors. Diabetic dyslipidemia as one of the key factors that intensify the risk of CVD in diabetics, is characterized by high levels of plasma triacylglycerol, low concentration of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and increased concentration of small-dense particles of low-density lipoprotein (LDL) [6].

The management of dyslipidemia is majorly based on LDL-cholesterol lowering therapy with the use of statins as treatment of choice for CVD prevention. A significant reduction in cardiovascular events has been observed in a large number of large-scale, randomized and clinical trials on LDL reducing therapies [7].

Although the associated complications of T2D are often responsible of important rates of morbidity and mortality, it is a preventable disease. To control the diabetes disease, it is essential to determine associated risk factors [8]. The uncontrollable factors consist of socioeconomic status, age, sex, genetic predisposition, family history and other environmental factors. However, controllable risk factors include anthropometric characteristics such as obesity and waist circumference, life style habits, hypertension, dyslipidemia, and smoking status [9].

The main purpose of the present study is to assess common risk factors associated to the atherosclerosis-related cardiovascular diseases

by comparing two groups of male adult patients suffering from type 2 diabetes treated or not with statins as a preliminary lipid-lowering therapy.

Material and method

Framework of the study and selection of patients

A comparative cross-sectional study was carried out at the level of the public establishment of local health (Larbi BEN M'HIDI Diabetes Center) in the *Wilaya* of Sidi-Bel-Abbes located in the northwestern Algeria. The investigation lasted for 11 months (September, 2018 to July, 2019). Male patients, aged between 35 and 75 years, with confirmed type 2 diabetes (for less than 10 years) coming for medical consultation according to a pre-established schedule have been solicited to participate in the study. Authorizations were obtained from the director of the Public Establishment of the Proximity Health of the *Wilaya* of Sidi-Bel-Abbes and the chief of the Antidiabetic Centre, in order to perform the study. Excluding criteria were used in order to reduce confounding effects on the studied parameters; female gender, hypothyroidism, renal impairment, liver dysfunction and patients already operated on for cardiovascular complications as well as patients with non-communicable diseases and patients with a motor or mental disability.

The study population was divided into two groups: a group of T2D patients treated with statins, as a preliminary lipid-lowering therapy, and a comparative group of T2D patients not treated with statins.

Questionnaire data

Data were collected through a face-to-face interview with patients using a well-detailed questionnaire includes questions on socio-economic status, lifestyle, marital status,

education level, food hygiene, smoking and alcohol consumption, the duration of diabetes, periodic medical consultation, medical treatment and physical activity. The average time allocated to each patient was 30 minutes.

Anthropometric measurements

The anthropometric parameters were measured in the morning on patients with a minimum of clothing and without shoes by taking care of the instructions of the World Health Organization (WHO) [10]. The weight and height parameters were measured using a digital column scale with height measuring rod (TCS-200-RT: max: 200kg, d: 100g, min: 2kg). The weight and height measurements of each patient were used to calculate the body mass index (BMI) as follows: $BMI = \text{weight (Kg)} / \text{height}^2 (\text{m}^2)$. Waist circumference was measured using a plastic tape (max: 150 cm, graduation length: 1mm) at the line with the navel.

Blood pressure measurement

Blood pressure was measured using a manual sphygmomanometer and stethoscope (Riester, Jungingen Germany). An average mean of three measurements was considered for each patient.

Biochemical parameters

From patients' medical records, the results of the latest analysis of blood were taken namely; fasting glycaemia, glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and triglycerides (TG). Furthermore, lipid ratios as indicators of atherogenic risk were calculated; TC/HDL, LDL/HDL and TG/HDL.

Statistical analysis

Statistical analyses were processed using the SPSS statistical software version 22.0 [11]. Number and percentage were calculated for qualitative variables and means \pm standard deviations were considered for quantitative variables. However, Odds Ratios (OR) with a confidence interval of 95% were calculated to assess risk factors associated to the lipid lowering therapy prescription. Student *t*-test was employed to compare quantitative variables and Chi-square test for comparing qualitative variables. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

[Table 1](#) summarises the comparison of basic characteristics of participants. 147 adult men patients with confirmed type 2 diabetes were included in this study. Amongst all patients, 68 (46.26%) were under treatment with cholesterol-lowering therapy based on statins and 79 (53.74%) were not. Using Chi-square test, higher significant effect ($p=0.002$) of age group difference was found between the two groups of diabetic patients (treated vs. not treated with statins). The age group of 61-70 years was the most frequent in patients treated with statins; however, the 50-60 years group was for patients non-treated with statins. All the same, significant effect ($p=0.038$) of age of diabetes was recorded between the two groups of diabetic patients treated vs. non-treated with statins. Nevertheless, no significant influences were noted for the other studied parameters (marital status, educational level, occupation, salary, family history and sports practices) between the two groups of patients.

[Table 2](#) displays the comparison of anthropometric characteristics, blood parameters and life style habits between type 2 diabetic patients treated or not with statins. The age of

patients treated with statins was significantly higher ($p=0.005$) comparing to those non-treated. Likewise, regarding the anthropometric parameters, the body weight ($p=0.020$) and the BMI ($p=0.037$) were significantly higher in

patients treated with statins. When analysing the diet characteristics of our patients, the frequency of fast-food consumption was significantly higher in patients who were not under statins therapy comparing to the statin users.

Table 1. Comparison of demographic and socio-economic characteristics between cases (treated with statins) and controls (not treated with statins)

Variables	Group treated with statins (n=68)		Group non treated with statins (n=79)		p value
	Count	%	Count	%	
Age (In years)					0.002
<50	8	11.8	10	12.6	
50-60	16	23.5	41	51.9	
61-70	34	50.0	24	30.4	
≥ 70	10	14.7	4	5.1	
Marital Status					0.224
Single	1	1.5	6	7.6	
Married	65	95.5	71	89.9	
Widowed	1	1.5	0	0.0	
Divorced	1	1.5	2	2.5	
Educational level					0.052
Illiterate	10	14.7	8	10.1	
Primary	8	11.8	19	24.1	
Middle	9	13.2	20	25.3	
Secondary	20	29.4	14	17.7	
High	21	30.9	18	22.8	
Occupation					0.261
Jobless	4	5.9	11	13.9	
Employed in the state sector	13	19.1	17	21.5	
Employed in the private sector	6	8.8	4	5.1	
Independent job	8	11.8	14	17.7	
Retired	37	54.4	33	41.8	
Salary (in Algerian dinars)					0.110
Without	3	4.4	10	12.6	
<30000	24	35.3	27	34.2	
30000-50000	22	32.4	30	38.0	
50000-100000	19	27.9	11	13.9	
≥100000	0	0.0	1	1.3	
Age of diabetes (In years)					0.038
<1	4	5.9	9	11.4	
1-2	1	1.5	8	10.1	
2-3	5	7.4	9	11.4	
3-4	3	4.4	7	8.9	
≥ 4	55	80.9	46	58.2	
Family history of diabetes					0.218
No one	26	38.2	38	48.1	
Father	11	16.2	10	12.7	
Mother	18	26.5	18	22.8	
Both of parents	6	8.8	11	13.9	
Not mentioned	7	10.3	2	2.5	
Sport practices					0.523
Yes	45	66.2	53	67.1	
No	23	33.8	26	32.9	

p value for Chi-square test, $p<0.05$ was considered as statistically significant.

Our results about the comparison of arterial blood pressure, blood parameters, lipid ratios, smoking status, alcoholism and physical activity did not reveal any significant differences between the patients treated and those non-treated with statins.

Table 2. Comparison of anthropometric characteristics, blood parameters and life style habits between type 2 diabetic patients treated or not with statins.

Variab les	Group treated with statins (n=68)	Group non treated with statins (n=79)	p value
<i>Age of patients (in years)</i>	61.89±8.61	58.10±7.68	0.005 [#]
Anthropometric parameters			
<i>Height (m)</i>	1.72±0.06	1.71±0.05	0.810 [#]
<i>Weight (kg)</i>	84.75±13.54	79.67±12.33	0.020 [#]
<i>Waist circumference (cm)</i>	108.33±10.48	105.46±8.95	0.078 [#]
<i>BMI (kg/m²)</i>	28.59±4.16	27.07±4.44	0.037 [#]
Arterial blood pressure			
<i>Diastolic blood pressure (mmHg)</i>	131.7±21.8	124.7±15.0	0.245 [#]
<i>Systolic blood pressure (mmHg)</i>	63.8±10.5	61.1±11.9	0.437 [#]
Blood tests results			
<i>HbA1c (%)</i>	7.29±0.98	8.75±2.80	0.117 [#]
<i>TC (g/l)</i>	1.52±0.63	1.60±0.53	0.789 [#]
<i>HDL-c (g/l)</i>	0.37±0.06	0.36±0.08	0.850 [#]
<i>LDL-c (g/l)</i>	0.80±0.46	0.88±0.30	0.703 [#]
<i>TG (g/l)</i>	1.71±1.16	1.44±0.61	0.550 [#]
Lipid ratios			
<i>TC/HDL</i>	4.31±2.45	4.00±0.66	0.771 [#]
<i>LDL/HDL</i>	2.30±1.65	2.35±0.57	0.933 [#]
<i>TG/HDL</i>	5.10±2.27	3.48±1.84	0.382 [#]
Smoking status			
<i>Smoker (%)</i>	7.35	11.39	0.405*
<i>Ex-smoker (%)</i>	67.64	36.29	0.740*
<i>Non-smoker (%)</i>	25.01	52.32	0.041*
<i>Beginning age of active smoking for smokers and ex-smokers (in years)</i>	28.00±16.85	20.37±13.29	0.382 [#]
<i>Age of smoking cessation for ex-smokers (in years)</i>	39.74±11.96	37.95±10.32	0.447 [#]
<i>Active smoking duration for smokers and ex-smokers (in years)</i>	20.39±13.65	18.33±10.72	0.432 [#]
<i>Number of cigarettes per day for smokers and ex-smokers</i>	22.14±20.12	19.63±11.99	0.448 [#]
<i>Number of packets of cigarettes per day for smokers and ex-smokers</i>	1.70±1.08	1.26±0.51	0.055 [#]
Alcohol consumption			
<i>Alcohol drinker (%)</i>	--	--	--
<i>Ex-alcohol drinker (%)</i>	41.17	30.37	0.172*
<i>Non-alcohol drinker (%)</i>	58.82	69.62	0.214*
<i>Age of alcoholism cessation for ex-drinkers (in years)</i>	35.36±11.73	32.38±9.05	0.395 [#]
<i>Active alcoholism duration for ex-drinkers (in years)</i>	14.16±1.20	12.37±0.99	0.623 [#]
Diet characteristics			
<i>Frequency of meals per day</i>	3.53±0.78	3.51±0.67	0.848 [#]
<i>Taking snakes (%)</i>	<i>Yes</i>	19.1	0.369*
	<i>No</i>	80.9	
<i>Eating fast food (%)</i>	<i>Yes</i>	13.4	0.034*
	<i>No</i>	86.6	
Physical activity			

Practice of physical activity (%)	Yes	66.2	67.1	0.907*
	No	33.8	32.9	
Frequency of practicing physical activity (%)	Everyday	81.8	84.9	0.777*
	Everyweek	7.0	3.8	
	Occasionally	11.6	11.3	

([#]) *p* value for student *t* test; (*) *p* value for Chi-square test; *p*<0.05 was considered as statistically significant; BMI: body mass index; HbA1c: glycated haemoglobin; TC: total cholesterol; HDL: high-density lipoproteins; LDL: low-density lipoprotein; TG: triglycerides.

Table 3. Multivariate logistic regression displaying crude association of mean risk factors associated with statins use.

Variabales	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age group (In years)		
<50	Reference	--
50-60	0.320 [0.072-1.415]	0.133
61-70	0.156 [0.043-0.570]	0.005
≥ 70	0.567 [0.159-2.022]	0.381
Marital status		
Single	Reference	--
Married	0.333 [0.014-8.182]	0.501
Widowed	1.831 [0.162-2.672]	0.625
Divorced	1.323 [0.031-3.164]	0.974
Educational level		
Illiterate	Reference	--
Primary	1.071 [0.349-3.293]	0.904
Middle	0.361 [0.128-1.020]	0.054
Secondary	0.386 [0.141-1.056]	0.064
High	1.224 [0.484-3.100]	0.669
Occupation		
Jobless	Reference	--
Employed in the state sector	2.103 [0.543-8.138]	0.282
Employed in the private sector	4.125 [0.749-22.714]	0.104
Independent job	1.571 [0.374-6.611]	0.538
Retired	3.083 [0.895-10.621]	0.074
Salary (in Algerian dinars)		
No salary	Reference	--
<30000	5.758 [1.299-25.512]	0.021
30000-50000	2.444 [0.601-9.939]	0.212
50000-100000	2.963 [0.729-12.045]	0.129
≥100000	1.116 [0.778-2.506]	0.149
Currently smoking status		
Non Smoker	Reference	--
Smoker	1.620 [0.516-5.091]	0.409
Past smoking status		
Non Smoker	Reference	--
Smoker	0.880 [0.414-1.871]	0.740
Alcohol consumption		
No	Reference	--
Yes	0.623 [0.316-1.231]	0.173
Age of diabetes (In years)		
<1	Reference	--
1-2	0.372 [0.107-1.286]	0.118
2-3	0.105 [0.013-0.867]	0.036
3-4	0.465 [0.145-1.484]	0.196
≥ 4	0.358 [0.088-1.465]	0.153
Diabetes treatment		

<i>Diet alone</i>	Reference	--
<i>Oral antidiabetics</i>	0.378 [0.170-0.844]	0.018
<i>Insulin alone</i>	0.193 [0.051-0.725]	0.015
<i>Oral antidiabetics and insulin</i>	2.071 [1.235-3.758]	0.025
Family history of diabetes		
<i>No one</i>	Reference	--
<i>Father</i>	0.314 [0.052-1.882]	0.205
<i>Mother</i>	0.286 [0.052-1.567]	0.149
<i>Both of parents</i>	0.156 [0.024-1.001]	0.050
Hypertension		
<i>No</i>	Reference	--
<i>Yes</i>	0.365 [0.186-0.714]	0.003
Sport practices		
<i>No</i>	Reference	--
<i>Yes</i>	1.042 [0.524-2.072]	0.907
Corpulence		
<i>Normal weight</i>	Reference	--
<i>Overweight</i>	0.375 [0.148-0.948]	0.038
<i>Obese</i>	0.708 [0.313-1.604]	0.408

CI: confidence interval; OR: Odds Ratio.

For the whole study population (Table 3), the crude association of mean risk factors associated with statins use resulted in significant associations regarding the age group of 61-70 years (OR: 0.156; CI 95%: 0.043-0.570; $p=0.005$), a salary of less than 30000 Algerian dinars ($\approx 250.60\$$) (OR: 5.758; CI 95%: 1.299-25.512; $p=0.021$), age of diabetes of 2-3 years (OR: 0.105; CI 95%: 0.013-0.867; $p=0.036$). Furthermore, regarding the clinical considerations, significant associations were found with all kind of diabetes treatments (oral antidiabetics and/or insulin alone), with family history of diabetes in “both of parents” (OR: 0.156; CI 95% 0.024-1.001; $p=0.050$), with hypertension (OR: 0.365; CI 95% 0.186-0.714; $p=0.003$) and with overweight as one of the corpulence variants (OR: 0.375; CI: 0.148-0.948; $p=0.038$).

Discussion

People with type 2 diabetes mellitus as an independent risk factor, as well as the common coexisting conditions (hypertension and dyslipidemia), are prone to several cardiovascular events such as atherosclerosis and stroke [12]. In the present study, 53.74% of adult

male patients with type 2 diabetes mellitus aged 35 to 75 years were not statin users. Evidences support that the use of statin therapy, as recommended by guidelines, in patients with type 2 diabetes is an indicator of the existence of a preliminary cardiovascular risk [13]. In their study, involving 56,934 patients and based on 18 randomized controlled trials studies, Taylor et al (2013) found that statin therapy reduced all-cause mortality. Similarly, statin therapy reduces the incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events, especially cerebrovascular and atherosclerotic events [14,15].

Our findings showed that statins users comparing to those non-treated with statins had significantly higher age, diabetes duration and were categorised in older age groups. This approach is supported by evidence showing that the majority of type 2 diabetic patients are considered at lower risk. However, mostly individuals will attain a higher risk with a long duration of diabetes disease (about 20% over a 20-year period) [13].

In the current study, male T2D patients were more likely to be less educated (illiterate, primary and middle levels) and to have lower monthly salary (<250.60\$). Rabi et al (2006)

established the same conclusions [16]. The relationship between income and development of diabetes is complex. It has been speculated that the increased diabetes risk encountered in low income groups is correlated to the increased prevalence of obesity within this group. People with a high income can afford to maintain a healthy lifestyle by buying healthier products and food [17,18]. Likewise, regarding the educational level, it is possible that high-educated patients are advocate for their health and care better of their disease [19].

We demonstrated that the prevalence of T2D was higher in married patients. Our results are in accordance with the consequences of Murad et al (2006) and Qi et al (2019) [8,19]; however, previous findings showed that marital status was not correlated with diabetes development [20].

The comparison of anthropometric characteristics and arterial blood pressure in our study population revealed higher values of body weight, waist circumference, BMI, systolic and diastolic blood pressures in T2D patients under statin therapy comparing to those who were not. Ho et al (2018) reported the same observations; the corpulence parameters and hypertension are significantly correlated to the statins prescription and to their high intensity use [21]. However, other authors suggest that statin therapy reduces subcutaneous fat, usually related to BMI, but not visceral fat (waist circumference) that is significantly associated with CV complications [22,23].

The results of lipid parameters and their ratios indicated high levels of LDL cholesterol in both patients treated with statins (0.80 ± 0.46 g/l) and those non treated (0.88 ± 0.30 g/l), these LDL values suggest a higher cardiovascular risk in T2D population. In addition, TC/HDL, and TG/HDL ratios were higher in both groups thus exceeding the atherosclerosis risk thresholds of 4.1 for both TC/HDL and TG/HDL [24-26].

Nichols et al (2018) established that even with statin therapy, CV event rates were greater among diabetes patients [27].

Our results regarding smoking status, alcohol consumption and physical activity did not reveal any significant difference between the two groups of patients (patients treated with statins or not). These findings are in accordance with conclusions of previous works [21,28]. Furthermore, smoking status was not associated with statin prescription. The finding is consistent with previous literature showing that people continued to smoke despite known adverse health effects. In addition, even non- and ex-smokers treated with statins or not are exposed to passive smoking, which can be a confounding factor since it is difficult to quantify [29,30].

No difference in alcohol consumption between statin-treated and untreated patients. Previous studies have reported conflicting results despite the known effect of alcohol consumption as a CV risk factor. However, there is no consensus on the relationship between alcohol consumption and statin prescription [31].

This study showed no relationship between physical activity and statin prescription. Our results differ from previous studies, which showed that statin-treated patients exercise less physical activity than untreated patients do [32]. In addition, according to a French study, among patients taking statins, several complications were observed (muscle symptoms, symptoms that interfere with daily activities and there were even patients who became bedridden with their symptoms) [33].

There are some limitations to the present study. First, the participation in the study was voluntary and several parameters were self-reported, which may have underestimated or overestimated these factors. Second, the study was done in a single area of Algeria, wherever the time was constrained, however, despite these

inherent limitations, we believe that our conclusions would remain unchanged in the general population. Third, the cross-sectional design does not assess the real causality between prescription of statins and lifestyle, since lifestyle factors may certainly change over time.

Conclusions

In adult male patients suffering from type 2 diabetes, a significant proportion of statin users did not achieve the goals of normal lipid status (especially LDL levels) and threshold of lipid ratios (atherosclerosis risk indices), compared with patients not treated with statins, which means that the risk of cardiovascular complications still persists.

REFERENCES

1. **Zheng Y, Ley SH, Hu FB.** Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 14(2): 88-98, 2018.
2. **Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM et al.** Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 366: l5003, 2019.
3. **Abraham TM, Pencina KM, Pencina MJ et al.** Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 38: 482-487, 2015.
4. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas-7th Edition. *Diabetes Atlas*, 2015.
5. **Peela JR, Latiwesh OB, Elshaari F et al.** Investigating the Atherogenic Risk of Lipoprotein (a) in Type 2 Diabetic Patients. *Cureus* 10(7): e3030, 2018.
6. **Li Z, Huang Q, Sun L et al.** Atherogenic Index in Type 2 Diabetes and its Relationship with Chronic Microvascular Complications. *Int J Endocrinol* 2018: 1765835, 2018.
7. **Xiao C, Dash S, Morgantini C et al.** Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes* 65(7): 1767-1778, 2016.
8. **Murad MA, Abdulmageed SS, Iftikhar R et al.** Assessment of the common risk factors associated with

Statin users had higher body weight, waist circumferences and BMI, higher blood pressures and blood lipid ratios. However, there was no difference in smoking status, physical exercise levels or alcohol consumption, as life style factors, between statin users and non-users after adjusting for clinically important covariates. Longitudinal studies are needed to determine whether possible lifestyle modifications among statin users are sustained over time.

Acknowledgements. The authors express their heartfelt thanks to the LBM Diabetes Center staff as well as all the patients who participated in this study.

Conflict of interest. No conflict of interest is to declare.

type 2 diabetes mellitus in jeddah. *Int J Endocrinol* 2014: 616145, 2014.

9. **Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al.** Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One* 13(3): e0194127, 2018.

10. **World Health Organization.** La mesure de l'obésité-Classification et description des données anthropométriques. Genève: Bibliothèque OMS, EUR/ICP/NUT 125, 1989.

11. **SPSS 22.0** (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL August 2013) software for Windows.

12. **Kamari Y, Bitzur R, Cohen H et al.** Should all diabetic patients be treated with a statin?. *Diabetes Care* 32(Suppl2): S378-S383, 2009.

13. **Hammad MA, Syed Sulaiman SA, Aziz NA et al.** Prescribing statins among patients with type 2 diabetes: The clinical gap between the guidelines and practice. *J Res Med Sci* 24: 15, 2019.

14. **Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al.** Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1): CD004816, 2013.

15. **Elnaem MH, Mohamed MHN, Huri HZ et al.** Statin Therapy Prescribing for Patients with Type 2

Diabetes Mellitus: A Review of Current Evidence and Challenges. *J Pharm Bioallied Sci* 9(2): 80-87, 2017.

16. Rabi DM, Edwards AL, Southern DA et al. Association of socio-economic status with diabetes prevalence and utilization of diabetes care services. *BMC Health Serv Res* 6: 124, 2006.

17. Moor I, Spallek J, Richter M. Explaining socioeconomic inequalities in self-rated health: a systematic review of the relative contribution of material, psychosocial and behavioural factors. *J Epidemiol Community Health* 71(6): 565-575, 2017.

18. Mackenbach JP, Looman CWN, Artnik B et al. 'Fundamental causes' of inequalities in mortality: an empirical test of the theory in 20 European populations. *Sociol Health Illn* 39(7): 1117-1133, 2017.

19. Qi Y, Koster A, van Boxtel M et al. Adulthood Socioeconomic Position and Type 2 Diabetes Mellitus-A Comparison of Education, Occupation, Income, and Material Deprivation: The Maastricht Study. *Int J Environ Res Public Health* 16(8). pii: E1435, 2019.

20. Cornelis MC, Chiuve SE, Glymour MM et al. Bachelors, Divorcees, and Widowers: Does Marriage Protect Men from Type 2 Diabetes?. *PLoS One* 9(9): e106720, 2014.

21. Ho K, Jansen KM, Bell JS et al. Demographic, clinical and lifestyle factors associated with high-intensity statin therapy in Australia: the Aus Diab study. *Eur J Clin Pharmacol* 74(11): 1493-1501, 2018.

22. Solanki JD, Makwana AH, Mehta HB et al. Body Mass Index, use of Statins or Current Lipidemic Control: Do they Affect Body Fat Distribution in Sedentary Type 2 Diabetes Mellitus?. *J Obes Metab Res* 2: 79-83, 2015.

23. Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 12: 38, 2013.

24. Leiter LA, Genest J, Harris SB et al. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 30: 230-240, 2006.

25. Pereira T. Dyslipidemia and Cardiovascular Risk: Lipid Ratios as Risk Factors for Cardiovascular

Disease. In *Dyslipidemia - From Prevention to Treatment*, 279-302, 2012.

26. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr et al. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo)* 63(4): 427-432, 2008.

27. Nichols GA, Philip S, Reynolds K et al. Increased Residual Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes and High vs. Normal Triglycerides Despite Statin-Controlled LDL Cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 21(2): 366-371, 2019.

28. Li H, Lin H, Zhao H et al. Statins use and risk of new-onset diabetes in hypertensive patients: a population-based retrospective cohort study in Yinzhou district, Ningbo city, People's Republic of China. *Ther Clin Risk Manag* 14: 823-832, 2018.

29. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J et al. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 22(9): 1212-1219, 2015.

30. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J et al. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J* 35(9): 590-598, 2014.

31. Johal S, Jansen KM, Bell JS et al. Do statin users adhere to a healthy diet and lifestyle? The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Eur J PrevCardiol* 24(6): 621-627, 2017.

32. Lee DS, Markwardt S, Goeres L et al. Statins and physical activity in older men: the osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern Med* 174(8): 1263-1270, 2014.

33. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 19(6): 403-414, 2005.