



HAL
open science

Impact de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité et le contrôle glycémiques dans la prise en charge du diabète de type 2

Anne-Esther Breyton

► To cite this version:

Anne-Esther Breyton. Impact de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité et le contrôle glycémiques dans la prise en charge du diabète de type 2. Santé. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1239 . tel-03610590

HAL Id: tel-03610590

<https://theses.hal.science/tel-03610590v1>

Submitted on 16 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT : 2020LYSE1239

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° ED 205 (EDISS)

Spécialité de doctorat : Biologie, Médecine et Santé

Discipline : Recherche Clinique

Soutenue publiquement le **16 Novembre 2020**, par :

Anne-Esther BREYTON

Impact de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité et le contrôle glycémiques dans la prise en charge du diabète de type 2

Devant le jury composé de :

Pr Martine LAVILLE

Dr Julie-Anne NAZARE

Dr Sophie VINOY

Pr Ariane SULTAN

Dr Marie-Joséphine AMIOT-CARLIN

Pr Éric BERTIN

Pr Yves BOIRIE

Pr Noël PERETTI

Directrice de thèse

Co-directrice de thèse

Co-directrice de thèse

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Président

Remerciements

Je remercie chaleureusement tous les membres de mon **jury de thèse** de me faire l'honneur d'assister à ma soutenance. Merci de l'intérêt que vous portez à mon travail et du temps précieux que vous y avez consacré !

Merci à **Hubert Vidal** de m'avoir accueillie au sein de ce laboratoire. Votre aide m'a été précieuse !

Chère **Martine**, vous êtes un peu comme notre deuxième maman, ici au CRNH ! Merci pour vos conseils avisés, pour votre générosité et pour votre aide précieuse tout au long de ces 3 ans ! Vous avez toujours su trouver les mots pour m'aider à avancer et me guider au mieux pour accomplir ce travail. Merci !

Chère **Sophie**, merci pour ta confiance et pour l'accueil que tu as su me réserver au sein de Mondelez ! Tu m'as fait découvrir ton monde et ta vision de la vie. Tu as toujours été à l'écoute et prête à m'aider. Merci de m'avoir accompagnée et soutenue durant ces années. J'ai énormément appris à tes côtés et je ne t'en remercierais jamais assez ! Merci pour tes encouragements, ta bonne humeur et les moments passés en ta compagnie.

Chère **Julie-Anne**, tu es un peu la perle rare des chefs. Je n'aurais pu espérer mieux et je ne cesse de le répéter à qui veut bien l'entendre. Merci pour ton dévouement à mon égard (et il en a fallu !!!), merci pour cette bonne humeur qui te caractérise ! J'ai peut-être écrit 3 thèses en 1 mais toi tu vis 3 vies en 1, et tout ce que j'ai accompli, je n'aurais pas pu le faire sans ton soutien infailible. Je suis admirative de ton optimisme et de ton amour de la vie. Merci pour ces bons moments passés, entre apéros, congrès et arrosages divers et variés, on a toujours une bonne excuse au final pour souffler un peu et refaire le monde. Tu es une chef en Or !
Merci <3

Un grand merci à toute l'équipe du CBS, **Valérie, Laure, Corinne et Adeline**. Je crois que la galère de FiTABlé nous a rendu bien solidaires ☺. Merci pour votre aide, votre dévouement et votre gentillesse, merci pour ces repas et ces bons moments partagés.

Emmanuel, merci pour tes conseils avisés et pour ton aide précieuse pour mes projets !

Stéphanie et Nathalie, merci pour vos précieux conseils, pour votre implication et pour votre aide tout au long de ma thèse ! Vous avez souvent été les cobayes de mes présentations, et je vous ai probablement bien usées avec toutes mes questions ☺. Merci pour votre gentillesse et votre générosité au quotidien.

Sylvie, Zohra et Tatiana, merci pour votre bonne humeur, pour votre dévouement et pour tous les bons moments passés avec vous ! Vous avez été témoins des réussites et des échecs et vous avez toujours eu la bonne phrase, le sourire ou le mot d'encouragement adapté pour rendre ces 3 années meilleures.

Monique, je crois que tu détiens la palme de mes brainstormings sur les protocoles ! Merci d'avoir toujours été là pour répondre à mes questions diet parfois tirées par les cheveux, on en

aura bavé avec ces volontaires ! Haha. Merci pour ta générosité, ta bonne humeur et tes encouragements.

Laurie, Eloïse et Audrey, je dois avouer que sans vous ces 3 ans m'auraient semblé bien longs... Pour toutes nos discussions, nos fous rires, nos « Tu sais pas quoi ? » suivis de 2h de potins, notre groupe Whatsapp, nos cadeaux d'anniversaires, nos chaussettes secrètes (ou pas), pour tous ces moments qui me font me lever le matin (alors que je vous jure que je serais bien restée au lit), un grand merci ! Vous êtes toutes les 3 de superbes personnes, attentionnées et généreuses. Merci pour votre soutien sans faille, vous avez toujours été là pour partager les bons comme les mauvais moments de cette thèse et je savais que je pouvais compter sur vous si j'avais un coup de mou. À nos volontaires plus ou moins compliants, à mes protocoles maudits, à tes moutons **Audrey**, à tes beaux-parents **Laurie** et au cadeau d'anniversaire de ton mec **Eloïse**. Ce ne sont que des bribes de nos moments, de ces moments si chers à mon cœur, mais il me faudrait bien plus que des remerciements de thèse pour tous les raconter et pour vous montrer combien vous comptez pour moi ! Merci à toutes les 3 <3

Maxime, toi le seul homme dans ce monde de femmes ☺ Tu es bien courageux ! Merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre et toutes mes excuses de te laisser avec mes protocoles « maudits » comme le dit si bien Audrey !

Hari, ma fidèle collègue de bureau qui partage mes joies et mes peines ! Tu prends parfois peur en me voyant et en imaginant ce qu'il t'attend j'en suis sûre, mais je reste persuadée que tu vas tracer ta voie avec brio et leur montrer à tous de quel bois tu te chauffes ! Merci pour nos discussions au coin d'un resto Rennais, pour notre quotidien de doctorantes, pour tes réparties toujours adéquates et pour toutes tes petites attentions. Merci pour ta bienveillance et pour ta joie de vivre ! À quand l'apéro sur ta terrasse aménagée au coin d'une bougie à la citronnelle (saletés de moustiques !!!)? ☺

Maud (à prononcer Môte pour les non-avertis), je n'énumérerais pas tous les petits surnoms à la consonance délicate dont on s'affuble tous les jours, mais ils sont à peu près à la hauteur de notre relation je crois : décalée, sans gêne et avec une bonne dose de rire et de franchise. Je ne sais même pas quoi écrire qui ne soit pas trop gênant et qui ne mette pas en péril notre réputation ! À nos soirées K-L où on passait plus de temps à commenter l'émission à distance qu'à vraiment la regarder, à tes messages d'incompréhension sur les bouteilles qui arrivent comme par magie dans l'eau, à notre désir de voir les coulisses... À nos soirées Top Chef et à tes exploits culinaires avec comme thème la salade en mono-produit agrémentée de citron caviar et de main de Bouddha, le tout parsemé de bois fumé, de fève de tonka et mis au four vapeur ! A nos pronostics foireux, à ta bonne humeur, à toutes ces pauses (plus ou moins méritées) et nos histoires incongrues, à nos fous rires, à ta bienveillance, tes encouragements perpétuels et bien plus encore... Tu m'as rendu ces 3 années bien plus belles ! Merci <3

Erika, ma collègue de bureau à temps partiel, merci pour ces bons moments passés, entre mariages et congrès, ces petits coups de téléphone pendant le confinement et pour notre soutien mutuel dans la galère ! On s'organise un repas chez Paul Bocuse bientôt ? ☺

Aurélie, Alexandra, Gautier et Agnès, merci pour votre bienveillance à mon égard ! Merci pour ces moments partagés entre le pilote, le bureau et les restos d'équipe. J'ai beaucoup appris à vos côtés, aussi bien d'un point de vue scientifique qu'humain. Merci pour votre bienveillance et votre aide précieuse !

Un grand merci à **Victoire, Christine et Fatiha**. Vous m'avez su m'accueillir et m'intégrer au sein de l'équipe. Votre dévouement m'a beaucoup touché ! Un grand merci à vous toutes.



Camille, notre petite poulette de Bresse, merci pour ton sourire communicatif, merci pour nos fous rires (parfois à tes dépens... sacré 2° degré ☺), pour tous ces moments partagés et bien plus encore ! Tu es une très belle personne, toujours prête à rendre service (sauf pour la vaisselle, on l'a bien compris !), d'une grande générosité et d'une amitié sans faille. Merci pour ces instants apéros, WE et autres où l'on pouvait s'échapper un peu de notre quotidien ! Tu mets de la bonne humeur partout où tu passes ! La Belgique est bien chanceuse de t'avoir <3

Flo, Sharkyky, tu m'as fait trop pitié tu m'as soules vas-y parle à ma maiiiiin ! Je crois qu'on se sera bien trop époumoné sur cette stupide chanson ! Que de beaux instants avec toi, tu nous as initié aux vidéos de thèse (Merci... ^^), à la braderie de Lille, à l'accueil chaleureux du Nord... Merci pour ta générosité légendaire (tant redoutée à 4h du mat...), pour les footings du genre « T'inquiète c'est tranquille, en 1h on monte à Fourvière et on redescend » (il n'y en aura eu qu'un seul d'ailleurs, on se demande pourquoi..), pour tes talents culinaires fabuleux, des sushis au Welsh en passant par les pancakes (un peu TA marque de fabrique), pour toutes ces soirées indénombrables et les coups de fil du lendemain « Euuh Sharky, comment je suis rentré ? », bref pour ces merveilleux moments passés avec toi ! J'ai des souvenirs plein la tête, et ce n'est pas terminé. Tu es dans mon petit cœur copain <3

Marwa, notre maman de l'aventure, merci pour ce cœur énorme que tu as et pour toute la bienveillance dont tu nous as inondés pendant ces années et qui te caractérise si bien. Tu es une personne extraordinaire, une maman aimante, une femme attentionnée et une amie en or (de surcroît, tu es toujours parfaitement apprêtée et comme disait Khassem, un peu la 8° merveille du monde). Tu m'as énormément appris, tant d'un point de vue scientifique que sur la vie en général ! Merci d'être toi tout simplement <3

Agathe, ma copine, à ton tour ! Aristote a dit « L'amitié est une âme en deux corps » et je crois que sans le savoir, il a parfaitement résumé notre histoire. Tu es mon véritable coup de cœur de cette aventure, toujours présente dans les moments de joies comme dans les moments de peines, tu es une oreille attentive et une épaule sur laquelle se reposer à chaque instant. Merci de m'avoir aidé à traverser ces années, merci de m'avoir toujours soutenue. Ton optimisme sans faille et ton sourire ont été un réconfort de chaque instant. Merci pour tous nos moments de partage, de discussions plus ou moins sérieuses, dans ton bureau entre 2 manips, sous une toile de tente ou dans ta voiture sur le retour de la boîte, même 5 minutes nous suffisaient à refaire le monde et à rêver plus grand. Je ne pourrais énumérer tous nos souvenirs car il me faudrait bien plus que quelques lignes de remerciements pour en faire le

tour. Pour ne pas citer Aya, tu es la plus bonne de mes copines et tu resteras à jamais dans mon cœur ! Merci d'être entrée dans ma vie <3

Étienne, en tant que +1, tu as droit à une place de choix ☺. L'œnologue attiré de la bande ! Merci pour toutes ces dégustations, ces soirées, ta visite de Reims, ton étonnement quand tu t'es rendu compte que je n'avais jamais fait de plein à Troyes (ou de plan à trois on ne saura jamais), ta passion pour les règles des jeux et ton déhanchement investi sur Just Dance ! Que de beaux moments passés avec vous 2, un grand merci !

Laura, notre petite Strasbourgeoise exilée à Lyon ! Tu ne devais rester que 6 mois et te voilà toujours parmi nous pour notre plus grand bonheur ☺. Tu es toujours partante et volontaire, merci pour ta générosité hors du commun, pour ta bonne humeur, tes fringales de 11h se soldant par un petit « Rdv sur la terrasse pour manger à 12h ? » et ton vocabulaire parfois étrange qui me fait tant rire (quelle idée d'appeler les viennoiseries des « petits pains » et un pain aux raisins un « schneck » ??). Je découvre chaque jour un peu plus l'Alsace à travers tes yeux pour mon plus grand plaisir ! Ton tour arrive bientôt, mais je suis sûre que tu vas gérer tout cela d'une main de maître ! Merci pour tout !

Julien, notre Normand au grand cœur, merci pour ta joie de vivre, pour ces moments de franche rigolade et pour ces soirées où l'on finit dans un champ à regarder une comète et à chanter du Céline à tue-tête histoire de réveiller les copains ! Ta bonne humeur est contagieuse et tes blagues (parfois pas drôles il faut bien se l'avouer) assez communicatives. Ta passion pour Alexandre Astier m'a presque donné envie de regarder Kamelott (j'ai bien dit presque) mais j'attends toujours ton Calva ! En tant que sosie de Ryan Gosling, ton pas de danse est parfait même si le petit saut arrière sur le banc de l'abri bus t'a donné du fil à retordre ☺ Merci pour tout.

Pauline, tu as su apprivoiser notre Normand au grand cœur, quel courage ☺. Merci pour les bons moments passés et merci pour la compagnie sur le chemin du retour à la fin des soirées bien arrosées ☺ Même si Lola est un peu cabossée, quelle « tristesse »... je suis sûre que tu feras tout pour prendre soin d'elle car tu es véritablement attentionnée et généreuse ! Merci

Johan, tu n'as pas à rougir de ton superbe pas de danse sur la Carioca ! Gégé n'a qu'à bien se tenir ! Toujours volontaire pour une petite bière, ton entrain à nous faire venir au my beers suivi (parfois) de ta désolation de ne pas nous avoir convaincu font de toi une personne tellement attachante ! Tu croques la vie à pleines dents (avec un peu de saucisson et de fromage savoyard) et tu as bien raison ☺. Merci pour ta joie de vivre quotidienne (même si ces derniers temps on se demande où tu es^^), tu égayes le monde qui t'entoure ! Merci

François, notre éternel papi râleur, merci pour tes plats du midi impossibles, pour tes gâteaux bizarres, pour tous tes « Ah non j'aime pas », pour tes organisations de soirée « À 21h30 je vais me coucher », pour ton four, pour me foutre les jetons dans la prison d'Alcatraz, pour ta tête suite à l'Eqwalizer de Walibi (petite vengeance), pour toutes tes remarques sur mes tenues, pour tes tentatives pour m'apprendre à jouer à GTA, pour tes rhums arrangées, pour tes tentatives de devenir un maître du cidre, pour ton amour des jeans slim ou encore pour tes blagues plus que douteuses ! Tu m'as directement considérée comme votre 4° coloc et cela

m'a fait très chaud au cœur ! Ta générosité et ta bienveillance font de toi une très belle personne. Merci pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ces années. On aura quand même eu de bonnes tranches de rigolades et je pense que ton dos, suite à un certain été, s'en souvient encore ! Merci pour tout !

Anaïs, notre belle petite Savoyarde, merci pour cette session shopping et nos tentatives (plus ou moins fructueuses) d'implanter l'idée dans la tête des garçons qu'un jean slim est quand même bien mieux qu'un jean droit, merci pour toutes ces anecdotes sur notre papi râleur (ne désespère pas, un miracle est encore possible !), merci pour mon fou rire quand tu as voulu payer le bubble tea de François avec des zloty, merci pour tout ce bon reblochon et ces plateaux de charcuterie XXL. Merci de cet altruisme qui te caractérise au quotidien et merci pour tous les bons moments passés. Tu es une personne formidable avec un bel avenir devant toi ! Merci !

Alexandre, la relève, merci pour ta bonne humeur et ta sympathie ! Et surtout bon courage ☺

Clémence, notre future 2^o maman, c'est avec grand regret que l'on t'a vu t'envoler vers Clermont bien que ce qui t'y attend soit juste formidable ! Prépare nous une chambre on arrive (au pire on dormira avec **Estéban** t'inquiète pas ☺) ! Merci pour ce Mudday où l'on avait notre propre reporter photo grâce à **Ugo**, merci pour le cours privé sur le microbiote, merci de nous avoir fait partager les grandes nouvelles de ta vie, merci pour tous ces beaux souvenirs que je garde précieusement ! Tu es la bienveillance incarnée et tu fais preuve d'une bonté sans limite. Merci !

Un grand merci à vous, **Guillain, Quentin, Gaël et Edel**, vous seuls avez été raisonnables et ne vous êtes pas embarqués dans une thèse (bien que Quentin, vu la voie que tu as pris, je ne suis pas sûre que la raison soit le meilleur des adjectifs ☺) ! Merci pour ces moments passés à vos côtés, entre soirées, apéros, repas au RU et j'en passe ! Vous êtes géniaux !

Marion, Cédrine et Axelle, merci pour votre joie de vivre, pour ces franches parties de rigolade et pour votre bonne humeur au quotidien. Le labo a été bien animé grâce à vous ☺

Marie-Caroline, Grande Manue, Petite Manue, Sandra et Manu, c'est avec vous que j'ai fait mes premiers pas au laboratoire ! Un grand merci du fond du cœur pour tout ce que vous m'avez apporté et appris. **Marie-Caroline**, merci pour votre investissement et votre dévouement à mon égard, je vous dois une bonne partie de mon parcours ! Merci pour votre gentillesse et votre attention. **Grande Manue**, merci pour ces heures passées derrière l'écran à essayer désespérément d'analyser ces fameuses puces, merci pour ton temps et pour ta générosité. **Petite Manue et Sandra**, vous êtes les reines de la RT-qPCR (et des potins !) et travailler avec vous a toujours été un réel plaisir ! Que de bons moments à rigoler et à refaire le monde en se moquant allègrement des conventions, un grand merci pour votre joie de vivre ! **Manu**, le seul homme dans ce monde de femme, je crois que je te dois à peu près tout mon savoir-faire fondamental, entre les extractions, les WB, les broyages et j'en passe ! Merci de m'avoir si bien accompagnée tout au long de mon stage et de m'avoir fait partager de bons moments de rigolade sous une Sorbonne ou dans une chambre froide quand il faisait 40°C dehors !

Un grand merci à **Chloé, Cécile, Mélanie** et **Marie** pour ces moments de partage autour d'un ordi, d'un pique-nique, d'un RU, d'un verre, d'un resto ou d'une soirée ! Merci pour votre convivialité et votre gentillesse !

Merci à tous les **membres du laboratoire CarMeN** avec qui j'ai eu l'occasion de partager ou d'échanger un mot ! Merci pour votre gentillesse et votre altruisme, vous avez tous été acteurs de cette thèse !



Gaëtan, notre commercial préféré ! Avec ton éternel bagou, tu pourrais vendre une paire de lunettes à un aveugle. Merci pour tes barbeucs, pour ces virées dans ta GROSSE voiture, pour ces soirées mémorables (se terminant plus ou moins bien pour toi^^) et pour ton humour et ta répartie sans fin ! Bien que tes « rafraichissements » du matin et du soir durent 3h et que ton affublement peignoir-pantoufle ait un peu effrayé ma sœur ☺, tu as un cœur énorme et tu es toujours prêt à rendre service ! Merci de m'avoir acceptée dans votre coloc de mecs et merci pour ces bons moments passés !

Ma **Master 2 Family**, merci de m'avoir si bien accueillie, moi la pièce rapportée, au sein de cette belle famille ! Merci pour ces petits zooms en plein confinement, merci pour les soirées libanaise, raclette ou pizza, merci pour la joie que vous m'avez apporté tout au long de cette thèse, pour vos conseils et pour votre bienveillance ! Je suis la petite dernière de la lignée à devenir Dr, mais vous m'avez tous montré la voie avec brio (malgré ce foutu Covid, hein **Camille** et **Justine** ?!). **Laure** et **Gaël**, merci pour ces sessions « Roue des problèmes », pour votre passion pour les Marseillais, pour ces bonnes gueules de bois et pour tous ces défis de fin de soirée plus improbables les uns que les autres. Merci de nous avoir fait partager un des plus beaux jours de votre vie. J'ai forcément une pensée émue pour cette sacrée Granouche, mon jambon, mon beurre et mon canapé ! **Camille** et **Éric**, merci pour ces danses endiablées, pour ces filtres snap à n'en plus finir, pour votre faux-mariage, pour le baume du tigre, les conseils sportifs, le besoin de proximité constant de l'un des deux (on taira ton nom **Éric**), pour votre accueil à la campagne et pour tous ces bons moments partagés ! **Justine, Romain** et **Raphaël** (le plus beau !!!), merci de partager avec nous votre vie de famille, merci pour ce petit champion qui égaye nos vies, merci pour ces apéros, merci pour votre générosité et votre bienveillance. J'ai bien sûr une petite pensée pour Magala et Galipette, mon téléphone a maintenant un dossier « Chats » bien rempli, car oui, je deviens complètement gaga avec elles ! **Nolwenn** et **Pierre**, nos premiers expats, merci pour les paysages qui nous font voyager, merci pour les matchs de l'Euro et votre passion du foot, merci pour ce super WE au ski, pour votre soirée de mariage que l'on attend avec impatience, bref merci pour tous ces moments inoubliables passés à vos côtés ! Merci à vous tous, vous êtes formidables !

Un grand merci à tous ceux de la Côte, **Lardon, Claire, Lucas, Lise, Benjamin** et tous les autres ! Merci pour ces soirées, ces petits road trip en Corse et j'en passe ! J'ai appris à vous découvrir au fil des années et vous êtes vraiment de belles personnes !

Thibault, Lise, Calvin, Camille et **Alexis**, merci à vous pour votre humour incroyable (je ne me remets toujours pas de vos jeux de mots plus impossibles les uns que les autres), votre

générosité et votre accueil ! Merci pour ces tranches de vie passées avec vous, vous êtes juste géniaux !

Mélanie, mon chaton, et dire que tout a commencé par un caps ! On en a fait du chemin depuis cette soirée sur la Côte ! Merci pour ce voyage en Corse magique, merci pour ces tutos maquillages incroyables (je te book déjà pour mon mariage), pour ces discussions de 2h au téléphone, pour ces soirées plus que réussies et pour tous les goodies auxquels on a eu droit ! Tu es tellement généreuse et bienveillante, que c'est un bonheur de t'avoir comme amie ! Merci aussi à **Alex**, qui te rend heureuse et rayonnante. Merci <3

Thib et **Luce**, les détenteurs en titre des plus gros mangeurs de chocolat ! Merci pour votre bonne humeur, pour votre accueil toujours parfait, pour les soirées Miss France et pour tous ces bons moments passés à vos côtés. Vous êtes formidables <3 (PS : Luce, je vais venir au cab pour prendre des petits cours !)

Cécile et **Théo**, mes futurs Griliot. À toutes nos soirées Top Chef, à tous nos apéros gargantuesques, à tous les petits plats que l'on remporte avec nous chaque fois, à toutes ces soirées où l'on a fini à Since The Cavern, à toi **Cécile** et ta célèbre phrase « On prend une bouteille ? », à toi **Théo** et tes tentatives pour nous entraîner à la course avec **Agathe**, à Duck, à votre mariage et à votre future vie de bobos, aux ravioles et aux commandes Mondelez qui encomrent votre appart', à votre générosité sans limite et à nos discussions sans fin ! Merci pour votre accueil chaleureux de chaque instant, merci pour cette bienveillance dont vous faites preuve chaque jour, merci pour votre dévouement et votre amitié ! Merci <3

Hélène, **Lauren** et **Lise**, ma bande de chibresses ! A nos années passées à Toulouse, à ces soirées K'fet, BDE et BDS, aux mélanges pas très ragoutants qui nous imposaient des lendemains de soirées difficiles, à nos soirées Chartreuse & Spaghetti, à ces p..... de partiels, à GDG, à nos WE Ardéchois, à nos histoires de vies impossibles, à notre groupe Kikou, à nos 15 conversations messenger, à la potée Vendéenne, aux pâtes de fin de soirée, aux photos ratées, à tes boobs **Lise**, à notre maître mot « communication » **Hélène**, à nos WE Bruxellois **Lauren** et à notre amitié ! Même si des milliers de km nous ont séparés où nous séparent encore, ces souvenirs restent intacts dans ma mémoire et j'ai hâte que l'on puisse écrire les prochains ! Merci pour toutes ces tranches de vie partagées, merci pour ce que l'on est toutes devenues, merci parce que vous m'avez fait grandir et merci simplement d'être là <3

Alex, mon grand nounours, merci pour tous ces WE lyonnais, pour ces dégust' de Whisky, pour ces brunchs au Wallace, pour ces lendemain de jour de l'an improvisés, pour mon anniversaire surprise, pour ces heures de trains et de route impossibles pour que l'on puisse se voir, pour les pompoms et pour ton superbe porté avec **Lise**. Tu es une personne extraordinaire et un ami précieux. Merci pour ta générosité, ta bienveillance et pour tous ces beaux moments <3

Sandra, **Marion** et **Pauline**, mes copines, à nos camps éclais, nos constructions, nos concours de bouffe, nos explos, nos 5°, nos routes, nos soirées chips, raclette et glaces (5 fruits et légumes par jour on est LARGES), notre soirée Ardéchoise en haut de la tour où il n'y en avait pas une pour rattraper l'autre, à tes délicieux picodons **Sandra**, à mon paon, à BB

notre bougie (**Pauline**, je crois que tu seras la première à l'avoir sur ta table de mariage !), à nos galas, à Chat-uzange le Goubet, à Astérix et Obélix Mission Cléopâtre, à nos mollets égratignés au possible dont on avait un peu honte aux mariages, à ton tiroir sous le lit **Marion**, à tous ces moments de bonheur avec vous et à ceux à venir ! Merci <3

À toute ma route, **Tim, Kyria, Julie, Alex, Emeraude, Sandra, Matthis** et **Mic** et à nos aventures à Madagascar. À notre métier de serveurs improvisés, à nos ventes de tartes aux noix, à nos WE chez les Lubac, à nos discussions interminables et à tous nos souvenirs mémorables. Merci !

Kyria, ma meilleure amie d'enfance, je crois qu'à nous deux on aura fait les 400 coups ! À toutes ces années où je passais mon temps fourrée chez toi, aux films d'horreur que tu adorais et que je détestais, à la franCHipane, à nos couleurs de cheveux plus que douteuses, à nos photos de stars, à nos karaokés, à toutes nos confidences sur l'oreiller, à notre inséparabilité (qui allait très très loin il faut le préciser), à notre absence de tabous, à toi qui m'a fait passer pour ta correspondante italienne en cours de Math, à notre JAPD (d'ailleurs, on n'a jamais joué au loto^^), à tous ces camps éclais que l'on a partagé, à ton rire extraordinaire, à nos sorties dans Valence, à nos jours de l'an, à ton mariage pour lequel tu m'as fait l'honneur d'être ta témoin, à **Élio** votre petite merveille et à **Tim** ton super mari ! Merci pour ces merveilleux moments, merci de m'avoir permis de grandir à tes côtés, merci pour ta générosité et ton amour de la vie <3

Elena, mon zygote, Hubbard (ne me demande pas qui c'est car je n'en n'ai aucune idée !) a dit : « Un ami, c'est quelqu'un qui sait tout de toi, et qui t'aime quand même ». Je pourrais m'arrêter là dans mes remerciements car je pense que tout est dit et qu'à elle seule, cette phrase transcrit avec une profonde exactitude notre relation. Ma première pensée envers toi a été « Elle a l'air vraiment cool cette fille, mais qu'est ce qu'elle doit travailler vu ses cernes ! Il faut à tout prix que j'aille lui parler, ce sera mon but de l'année ». Et bien voilà, 10 ans après on en est là : toi à Bordeaux, moi à Lyon et notre amitié inébranlable. À toutes nos soirées à s'époumoner sur du K-Marou ou du Tragédie, à ton amour du thé, à nos fiches de révisions, aux colles et aux concours, à nos vacances en Corse, à nos listes à rallonge, à toi qui t'endors sur mon épaule, à notre virée à l'hôpital, à nos verres de rosé, aux joies de nos retrouvailles, à nos discussions jusqu'à des heures indues « Attends, je t'ai pas dit ?! », à notre WE Bordelais, au café de la gare Part Dieu, à mes pleurs et aux tiens, à mes joies et aux tiennes, à tes ambitions et à ta détermination à conquérir le monde, à ton génie et à mon ébahissement et mon admiration devant ta rapidité à résoudre les problèmes de Mr Buzy. À nos moments passés, à ceux présents et aux nombreux futurs ! T'aime <3

Clara et **Pauline**, mon éternel trinôme de colle, nous avons définitivement très bien choisi nos places le jour de la rentrée ! Je pense qu'au bout de 5 min de Mme Kleman, on savait qu'on allait devenir un trio infernal ! À BiMoBrou, notre poisson rouge et à nos crabes, à nos aller-retours chez Botanic car bizarrement ils mourraient tous, à nos crêpes post-colles « La meilleure paye sa tournée », à nos repas de classe, à nos soirées au Sun Valley et au SOS Apéro, à nos WE Lyonnais et Haut-Savoyards, à nos 25 ans, à toi **Clara** et ta meilleure blague de l'année « Euuuh AE je suis tombée dans les escaliers et je me suis cassée la jambe », à toi

Pauline et ton amour pour l'orthographe, à notre virée au Grau du roi, à notre sortie Géol', aux trajets en train pour faire Valence-Grenoble **Clara**, à ton déguisement d'aubergine **Pauline**, à Mr Buzy qui hurlait nos noms de famille pour qu'on aille au tableau, à ces foutus DS du samedi matin, à notre démotivation collective (toujours suivie d'une crêpe) et à toutes ces années qui nous ont tellement soudées ! **Clara**, on a gagné notre pari avec **Pauline**, te voilà la première mariée et maman de surcroît, quelle joie pour moi de te voir construire ta famille pleine d'amour, entourée par **Flavien**, **Robin** et bientôt un deuxième petit bout de chou. **Pauline**, pas besoin de t'expatrier à l'autre bout du monde si on te soulait hein ?! Fallait nous le dire et on aurait arrêté ☺. Merci pour ce que vous m'avez apporté, je pense que le mot « solidarité » prend tout son sens avec vous. Merci pour ces moments magiques durant lesquels on pouvait passer du rire aux larmes, merci pour votre amitié, merci pour votre soutien indéfectible, pour tout cela et bien plus encore, pour tout ce qui est passé et ce qui reste à venir merci du fond du cœur <3

Au cœur sacré de la bande des meules, **Yoyo**, **Titi**, **Guiguette**, **Dahu**, **Giuge**, **Cléclé**, **Marion**, **Cloclo**, **Clara** et **Pauline**, à tout ce que l'on a vécu ensemble, à nos soirées, à nos jours de l'an, à nos retrouvailles, aux SUP 1 et 2, à la SPÉ 1, à la 5/2, à nos joies et nos peines, à nos galères mais surtout à nous tous et à cette belle équipe, MERCI !

Aurore, ma cousine au 5° degré mais rien à faire on est cousines, je revois nos petites têtes d'enfants quand on s'est rencontrées pour la première fois en 6^{ème} 4...Je revois le bus interminable qui nous ramenait du lycée le mercredi midi, ton papa qui était un peu au-delà de la limitation de vitesse le dimanche matin pour aller à l'église car on était « un peu en retard, merci les filles ! », nos après-midi dans ta chambre à prendre des photos improbables, ton anniversaire un peu surprise, les robes « SOLDES », ton EVJF, ton beau mariage avec **Benjamin** et tes superbes enfants **Élie** et **Louison** Merci pour ta bienveillance et ta fidèle amitié, merci pour ces moments qui resteront à jamais gravés dans mon cœur <3

Marion et **Manon**, mon fabuleux trinôme du RDC forever ! À ce merveilleux projet avec vous, à Marie-Thérèse et votre manque de solidarité total quand j'ai dû aller à l'avant de sa voiture, à l'ouverture de la clairette qui a manqué de briser une fenêtre, à nos petites bières en face d'AgroParisTech et à Daniel Balavoine, à tous ces congrès ou on se recroise et où on finit par ne plus se rappeler notre soirée, à nos fous rires, à SAS, à François Mariotti, à nos foutues thèses respectives et à tous ces moments inoubliables passés avec vous ! Merci <3

Célie, **Clarisse** et **Lucie**, mes expats d'AgroParisTech, merci pour toutes ces soirées, pour ces déguisements improbables en femmes de la jungle « Non mais c'était notre thème de promo... », pour ces virées à Versailles, pour ces repas au RU et ces thés verts à la Grande Mosquée, pour ces pots de départs, ces crémaillères et pour ces retrouvailles à Lyon. Merci pour tous ces instants de joie partagée, vous avez fait de Paris un souvenir mémorable ! Merci <3

Éliane, je ne pouvais pas écrire ces remerciements sans avoir une pensée pour toi ! Tu m'as accompagnée tout au long de ma scolarité et bien plus encore. Je me souviens encore des After Eight ou des Werther's Original de tes cours d'anglais ou des petits stickers que tu collais sur nos cahiers si notre poésie était bien apprise et bien illustrée ! Au-delà de ça, nous

avons partagé bien des moments, tu nous as toujours accueillis avec cet art des bonnes manières qui te caractérise et avec cette bienveillance si chère à ton cœur ! Tu m'as vu grandir et évoluer d'années et années, enchaîner les études (je suis sûre que tu as dû te demander ou allais-je m'arrêter) et j'ai vraiment envie de te dédier cette thèse, au final tu as été la première pierre à l'édifice ☺ Merci pour ta pédagogie, ton grand cœur et ta volonté à nous faire réussir !

À vous tous, rencontrés aux quatre coins du monde qui m'avez appris la vie et aidé à grandir !



Ma **Maman**, merci de ta présence réconfortante, merci de t'inquiéter pour moi comme tu le fais, merci de la fierté que j'entends dans ta voix et que je lis sur ton visage dès que tu parles de moi. J'ai longtemps essayé d'être parfaite à vos yeux mais tu m'as fait comprendre que ce n'était pas pour cela que tu m'aimais et que ton amour était sans conditions. Merci pour ton soutien dans les dures périodes que nous avons pu traverser, merci de n'avoir jamais baissé les bras avec moi et de m'avoir aidé à comprendre un peu mieux le monde qui m'entoure. Tu m'as forgé et tu m'as permis de faire de mes faiblesses des forces pour toujours aller de l'avant. Merci pour ces moments d'évasion que tu m'as offert sur l'Ile de Beauté, ces sessions joggings à 6h du mat sur une plage déserte et ces virés shopping que l'on aime toutes les 2 et durant lesquelles on redevient un peu des enfants☺. Je te dois énormément, je pense que je te ressemble bien plus que ce que les gens peuvent le dire ou l'imaginer et j'en suis très fière. Je t'aime.

PS : J'ai forcément une pensée affectueuse pour ce pacha de **Micky**, déguisé en père Noël ou tout simplement avachi sur l'accoudoir de ton canapé, vivant sa meilleure vie !

Filippu caru, Beau-Papà (sò ch'ellu ti piace stu picculu cugnome in publicu !), à ringrazià ti d'avè mi accoltu nant'à to isula di billezze è d'avè mi fattu scopre sti lochi magnifichi chì sbarzanu in ogni scornu di a to isula ! À ringrazià ti d'esse stu pupusgiu colmu d'amore è di generosità pà tutti quelli in giru à tè, è grazie dinò pà a spartera di calchì stonda di felicità. Ancu s'ell' hè difficiule par tè, à di "Google" (è sicura, risona à pena cum'è Gogole) è chì pà contu toiu, e linee bianche è i sensi interdetti sò qui, solu pà fà ci a paura è cambià idea, ai sapiutu accittà mi, eiu a zitella di u Cuntinente, à mezu à i toi. Grazia à tè, cù Mamma, ci ghjuvemu di u to nome pà risirvà un restò è dà l'illusione ch'è no semu propiu Corse è micca Pinzute. À ringrazià ti pà a to sosula di e frittelle di zucchette, ancu sì, e misure ùn sò cusi chjare in lu me spiritu... È dubiteghju ch'ell' hè listessu da tè ! À prestu u me Beau-Papà. Spessu cunquista mai sottumessa ! Une énorme pensée pour Matthéo, Nathan et Raphaël, tes 3 petits Corses surfeurs (Matthéo, NON, la Corse N'EST PAS INDÉPENDANTE ☺)

Ma **Petite Sœur**, je pourrais écrire des pages entières sur nos 23 ans de vie commune et quand bien même ça ne suffirait pas ! Merci pour tous ces moments passés ensemble, merci de me faire voir la vie à travers tes yeux, merci de t'appuyer sur moi et de me faire confiance. Tu m'as donné le plus beau des rôles de grande sœur et je ne t'en remerciais jamais assez. Nos 5 ans d'écart ont eu parfois raison de notre bonne entente (surtout quand tu me suivais de partout et quand tu t'obstinais à t'habiller comme moi, ce qui avait le don de me mettre hors

de moi ☺) mais je pense que cela est la définition par excellence de la fraternité et le ciment qui nous a permis d'avoir cette belle relation aujourd'hui. Je me souviens encore des pâtisseries individuelles du dimanche et des règles que l'on avait instaurées pour ne pas être lésées : je coupe (honneur de l'aînée) et tu choisis la part que tu veux ! Je peux te dire que je suis devenue experte en partage équitable ! Merci de m'avoir accompagné à chaque étape de ma vie, d'être venue me voir à l'autre bout du monde (avec ou sans valise), merci pour ces bonnes tranches de rigolade, et ces confessions « tu ne dis rien à Papa et Maman hein ?! » ! Peut-être qu'un jour on finira par leur raconter, qui sait ☺. Tu es une jeune femme extraordinaire et pleine de ressources et je suis extrêmement fière de toi, de ton parcours et de tes ambitions ! Sois pleine de confiance pour l'avenir, je sais qu'il sera très beau. Je t'aime.

Étienne, mon beau-frère, merci pour tous ces moments passés en ta compagnie, tu es d'un optimisme assez contagieux et d'une grande générosité ! Ce repas de Noël où vous n'êtes pas rentrés dans une fraîcheur optimale, ces apéros où tu arrives à casser mes supers cadeaux palettes, tes incroyables histoires de vélo, les dégust' de Whisky... bref on pourrait en écrire des lignes. Ma sœur est heureuse et épanouie à tes côtés et même si ça ne doit pas être tous les jours facile avec une psy à la maison (et oui^^), je sais que vous êtes en train de construire une belle histoire ! Merci pour tout cela. Tu es le prof d'Arthur mais le mien aussi (je voudrais de ce fait une photo de moi sur votre cadre pleaaase) ☺

Mon **Papa**, merci d'avoir cru en moi depuis mon plus jeune âge, merci de m'avoir poussé à ne jamais renoncer et de m'avoir encouragé à suivre la voie que je voulais. Merci à mon maître de CP sans qui je n'aurais jamais pu écrire les 474 pages de cette thèse. Merci pour ta pédagogie et pour ton aide précieuse lors de mes exercices de maths de prépa, même si il faut se l'avouer tu étais tout autant perdu que moi face à ces systèmes linéaires et ces matrices, à ces espaces vectoriels ou encore à ces probabilités et variables aléatoires ! Dire que tu voulais être prof de maths... ☺. Merci de m'avoir soutenue alors que mon monde s'écroulait et de m'avoir toujours tirée vers le haut en croyant à mes capacités pour me relever et avancer. Je te dois une bonne partie de ce que je suis devenue aujourd'hui et je suis très fière d'être ta grande fille, même si, disons-le à demi-mot, vu ta jeunesse (même si le poivre et sel te va très bien), cela semble impensable que tu ais une fille de mon âge ☺. Merci pour qui tu es. Je t'aime.

Laetitia, merci pour ta joie et ton sourire communicatif, merci pour toutes ces discussions entre copines durant lesquelles mon pauvre Papa perd le fil si rapidement et renonce à comprendre nos histoires. Merci de toujours m'accueillir chaleureusement dans votre petit coin de paradis ! Merci pour ces soirées Crétoises autour d'un (ou plusieurs) raki ou d'un punch fait dans la chambre d'hôtel avec les moyens du bord ! Tu auras été complice de pas mal de choses bien plus simple à te raconter à toi qu'à Papa (même si on commence à lui lâcher quelques indices de temps en temps). Merci pour tes conseils avisés, ta générosité au quotidien et l'amour que tu nous portes ! Merci pour tous ces bons moments passés avec toi et avec tes « moinesses » qui me rappellent toujours le sud avec ses chocolaines et ses poches ! Grâce à toi, on peut dire que je suis devenue 3 fois plus grande sœur, 1 fois plus belle-fille mais j'ai surtout gagné une amie ! Bon et les petits monstres on en parle ☺ ?

Romain, Noémie et Maxime, je vous ai tous les 3 vu grandir et devenir de très belles personnes, enjouées, attentionnées, parfois un peu chafouines mais toujours de bonne humeur et avec un cœur énorme ! **Rom**, mon petit ado (je SAIS que tu me dépasses...), merci pour tes dessins qui ont égayé mon quotidien et qui sont toujours affichés dans mon bureau, merci de me faire partager ta vision de la vie et de donner à Daddy un coup de jeune en lui apprenant le vocabulaire actuel ! **Nono**, ma syster forever, merci pour tes talents de coiffeuse, ta joie de vivre et ton petit air de chipie, prête à taquiner la terre entière avec ta vivacité d'esprit. Bon, c'est quand tu as 16 ans qu'on puisse aller en boîte entre filles ? **Maxou**, mon Patachou, merci de voir la vie avec tes yeux d'enfants déjà bien affutés et bien malicieux ! Ta soif de savoir est contagieuse et je compte sur toi pour devenir le premier Astronome Boulanger du monde ☺

Mamie Evelyne et Papi Gilbert, merci de m'apprendre tant sur la vie comme vous le faites ! Vous êtes des modèles de générosité et d'amour. Vous m'avez aidé à grandir au fil des années et vous m'avez toujours soutenu même si cela signifiait de ne pas se voir pendant de longues périodes. Merci pour ces moments passés en famille lors des fêtes, votre maison sonne un peu comme la maison du bonheur où on aime tous se retrouver ! **Mamie**, tu es une grand-mère extraordinaire, tu débordes d'attention pour tes petits-enfants et tu remplis très bien leur frigo à la fin des WE ☺. Tes rochers font toujours autant sensation, ne parlons même pas de tes suisses ! **Papi**, tu es un merveilleux grand-père (je sais que tu aimes cette appellation), tes histoires de vie sont passionnantes et je pourrais rester des heures à t'écouter ! Tu forces l'admiration et tu es devenu expert en découpage de pommes pour les crumbles de Mamie. Tu as même accepté que je transforme ton bureau en chambre et que j'emménage avec toutes mes affaires, si ce n'est pas de l'amour ça ☺. Vous avez tellement pris soin de moi qu'aucune parole ne sera jamais suffisante pour vous remercier ! Je vous aime très fort.

Tatie Nadine et Tonton Mic, votre bonne humeur et votre joie de vivre est contagieuse ! Merci pour ces fous rires interminables lors des repas de famille, pour ces jeux improbables que vous êtes toujours les premiers à nous faire découvrir. Merci de m'avoir soutenu dans les moments compliqués et d'avoir toujours été présents. **Tatie**, merci pour tes paroles réconfortantes, merci pour l'amour qui se lit sur ton visage et pour la joie que tu transmets autour de toi. Je pense que ton rire résonnera à vie dans ma tête, tant il est sincère et empreint de partage et de générosité. **Tonton**, heureusement pour toi, ça ne se fait pas trop de mettre des photos dans les remerciements ☺ Même si tu as eu une petite frayeur en voyant arriver Arthur, tu restes bel et bien mon plus grand Tonton ! Merci pour nos 5 bises sorties de nulle part qui rendent notre complicité unique, merci pour ton entrain et tes badineries incessantes qui égayent nos repas de famille !

Matthias, Laetitia, Emma, Johan et Maureen, mes petits cousins adorés ! Merci pour ces beaux moments de partage et pour tous nos fous rires ! **Matthias et Laetitia (#Alba)**, mes beaux mariés, profitez de cette belle vie qui s'offre à vous, vivez là pleinement et ne vous départissez jamais de votre bonne humeur ! **Emma et Johan**, ce sera sûrement vous les prochains, à moins que Nono vous ravisse la 2^o place ! Vous êtes beaux ensemble et vous vous tirez mutuellement vers le haut, ne changez rien ! **Maureen et Jean-Christophe** (ah non pardon^^), ton sourire et ta joie de vivre sont communicatifs, tu égayes tout ce petit monde de ta répartie ! Je te lègue définitivement mon titre de Miss Intergalactique ! Fais-en bon

usage ☺. Vous êtes cher dans mon cœur (vous noterez l'emploi de cette onomatopée Lyonnaise incongrue mais qui parsème vos discussions)!

Tonton Éric, merci d'avoir accepté de jouer ce rôle de parrain avec ta première nièce ! Merci pour ces séjours passés en Savoie et ces premières fois en snow alors qu'on était aussi doué l'un que l'autre ! Tu étais un peu mon Tonton kéké et tu savais tellement bien en rire. Merci pour ce tour du Maroc, il faut en avoir du courage pour en plus de ses 3 enfants amener sa nièce au pays des dromadaires☺. Merci d'être là et de partager autant de bons moments avec nous.

Nadège, merci de nous faire partager ces magnifiques endroits qui vous réunissent avec Tonton, merci pour ta générosité, ta gentillesse et nos discussions au coin du feu ! Merci de te moquer de Tonton et de sa manie de ramasser les miettes ☺ Tu fais partie intégrante de la famille et je suis très heureuse de t'avoir rencontré.

Noéline, Maxime, Naël et **Nessia**, mon deuxième lot de cousins adorés ! Merci à vous, bande de petits Savoyards, pour votre générosité et vos badineries. Les repas de familles n'en sont que mieux grâce à vous ! **Noéline** et **Maxime**, ne vous battez pas la seconde place, quoi qu'il en soit ce sera un mariage au saucisson et à la raclette, le tout arrosé d'une bonne tranche de rire et de Chartreuse ! L'amour vous va plutôt bien ☺. **Naël**, mon futur chef étoilé, suis cette belle voie qui s'offre à toi, tu as un avenir radieux devant toi ! **Nessia**, ma petite dernière, bientôt tu souffleras tes 15 bougies... Tu croques la vie à pleines dents et tu as bien raison, fais tout de même attention à ne pas suivre de trop près les pas de ta sœur (pas très recommandable quoi ☺) ! Cœur sur vous bande de fous !

Tatie Sandrine, merci pour tous ces moments que nous avons partagés, merci pour ta bienveillance et ta délicatesse hors du commun, merci pour toutes ces sessions de bricolages où ton salon était envahi par nos créations, merci pour tout ce que tu m'as apporté !

Mamie Nicole et **Papy Christian**, merci pour tous ces bons moments partagés ! Merci pour votre amour et vos larmes quand je débarque par surprise pour le dîner. Merci pour votre générosité et les 30 bocaux et 10 bouteilles de vins avec lesquelles je repars à chaque fois parce qu'il faut bien que « je me nourrisse de bons produits ». C'est grâce à vous que j'ai appris l'existence des malles, des poches et des chocolatines et que je repartais en faisant résonner les « aing » de chaque fin de phrase. **Mamie**, merci pour ces repas délicieux où l'entrée fait office de mise en bouche et desquels on ressort repus... mais c'est tellement bon ! Merci d'avoir accepté que Réglisse subisse nos jeux d'enfants sans rien dire, en nous regardant simplement en souriant avec tendresse. **Papy**, merci de m'aimer comme ta petite-fille, de me faire partager tes passions et d'avoir toujours une attention à mon égard ! Je peux te dire que tu fais de l'effet quand je raconte que j'ai un Papy qui chasse à l'arc ! Même si la distance nous sépare, vous êtes toujours dans mon cœur ! Je vous aime très fort.

Tatie Rose et **Tonton Thierry**, merci pour votre bonne humeur, pour ces Noël en Corse durant lesquels ton côté surfeuse a été révélé **Tatie** (merci à l'escalator du Leclerc !), pour ces sangliers cuits à la broche, pour l'évidage des poulets, pour ces bons repas et pour tous ces

moments passés ensemble ! Merci à **Pauline** et **Thibaut** pour la tribu des petits-enfants que l'on forme et pour ces instants de vie partagés !

Tatie Manue et **Nathan**, merci pour votre accueil toujours parfait dans le Sud-Ouest, merci pour ces repas de fou que tu nous prépares chaque fois **Tatie**, merci pour toutes les petites attentions que tu as à mon égard, pour vos petits messages toujours remplis d'amour et de bonne humeur ! Merci pour tout !

Tonton David, **Crystal**, **Samuel** et **Jérémy**, merci à tous les 4 pour votre joie de vivre et pour ces moments rares mais toujours conviviaux ! Merci pour ces repas chez **Papy** et **Mamie**, merci pour votre accueil et votre sens du partage !

Mémé Anita, ma petite mémé, même si la distance nous sépare, tu auras toujours une place dans mon cœur et dans mes pensées. Merci pour ton amour inconditionnel, pour toutes ces bonnes pâtes fraîches et ces raviolis que tu prenais plaisir à nous faire pendant les vacances, tu nous faisais voyager et découvrir tes origines ! Merci pour ta bonne humeur, merci pour ton émotion lorsque l'on se retrouve, merci pour tout !

Papi Daniel, merci pour ces moments passés avec toi, pour ces Noël, pour ces sorties vélo quand tu t'étais donné la mission de me préparer pour la Corse, merci pour toutes ces fois où tu es venu nous chercher à nos sorties de camps ou de vacances à l'autre bout de la France. Merci pour tout !

Mamy Joëlle, merci pour tous tes accueils plus que chaleureux, merci de m'avoir toujours considéré comme ta petite-fille, merci pour tous tes goûters, merci pour toutes ces cartes joliment manuscrites que je reçois pour Noël ou mon anniversaire, merci de penser à nous comme tu le fais ! Merci pour tout !

Karine, ma marraine, merci d'avoir toujours répondu présente pour les grands moments de ma vie, merci pour ces petits moments que l'on partage via un message ou une photo ! Merci !

Thomas, mon cousin des 400 coups, à nos sorties ski (ou tu oublies parfois de te lever^^), à nos apéro qui n'en finissent plus, à nos soirées à refaire le monde, à nos moments inoubliables en Crête « Bon j'arrive demain, c'est bon pour toi ? » entre paysages à couper le souffle, soirées et mal de tête « Euh je crois que je vais prendre un doliprane », à toutes nos confidences, à notre absence de tabous et de jugements, à ton mariage où je n'ai pas été invitée (j'étais OBLIGÉE) et au mien où tu le seras (sans rancune ☺), à tes ambitions sans limites, à ta générosité, à ton oreille attentive, à tes conseils avisés et à ta joie de vivre ! Avec **Pauline**, **Maël**, **Ethan** et **Sophie**, vous formez une magnifique petite famille, et même si je fais encore peur à tes enfants (☺), je me sens toujours très bien accueillie chez vous ! Merci pour tout cousinou <3



Nadine et **Alain**, ma deuxième famille, merci de m'avoir si bien accueillie il y a bientôt 4 ans de cela, merci pour votre bienveillance de chaque instant et pour votre générosité. Merci pour tous ces Noël où le sapin déborde de cadeaux, pour tous ces anniversaires où votre seul but et

de réunir toute la famille et de partager ces moments ensemble. **Nadine**, merci pour ces instants entre filles, merci pour les couscous du dimanche, pour la brioche perdue, pour le cake au citron, pour ces délicieux plateaux de fromages (**Alain**, vous loupez vraiment quelque chose... ☺) et pour mon coffre de voiture rempli à la fin de chaque WE ! Merci pour toutes les invitations (promis, un jour je viendrais dormir !) même si Arthur est à l'autre bout du monde, merci pour vos appels et vos messages qui me font à chaque fois très chaud au cœur. **Alain**, je dois vous l'avouer, vous m'impressionniez un peu au début mais finalement sous votre uniforme de Major se cache un papa attentionné avec un cœur énorme (et ce n'est pas **Anastasia** qui dira le contraire !). Merci pour vos histoires de vie qui me passionnent et merci de m'avoir permis de partager de grands moments à vos côtés ! Merci à tous les 2 pour votre soutien sans faille et pour votre amour !

Anaïs et Guillaume, ma belle-sœur et mon beau-frère préférés (bon ok, vous êtes les seuls !), aux Eurocks, aux dégustations de Whisky, à ces supers WE passés avec vous, à ce magnifique Noël à Nancy, à **Brooklyn**, à vos encouragements, à votre ambition qui vous a toujours réussi, à nos moments, à la joie que l'on a de se retrouver, à votre amour de la vie et à votre accueil plus que généreux ! Merci de m'avoir acceptée telle que je suis, merci d'être toujours présents dans ces instants qui comptent, merci pour votre dévouement et votre altruisme ! Vous êtes formidables <3

Nicole et Jean-Claude, je pense que je ne pouvais rêver mieux comme grands-parents par procuration. Merci pour tous ces dimanches passés avec vous, merci pour toutes vos petites attentions à mon égard et pour votre gentillesse. Merci pour ces Noëls, anniversaires et réunion de famille, merci pour votre délicieuse tarte aux pommes et vos barres infernales **Nicole**, merci pour toutes ces fois où vous vous asseyez à côté de moi **Jean-Claude** pour pouvoir manger un peu plus qu'à l'accoutumée, merci pour ces merveilleux moments passés à vos côtés et pour tous ceux qu'il nous reste à partager. L'amour et la bienveillance que vous transportez avec vous réchauffent les cœurs ! Merci à vous !

Arthur, mon amour, je devrais sûrement remercier tes parents pour l'homme merveilleux que tu es et que j'ai eu la chance de rencontrer il y a presque 5 ans maintenant. J'avais envie de ne t'écrire qu'une seule phrase, de ne te poser qu'une seule question dans ces remerciements, mais je respecterai les traditions et attendrai sagement ☺. J'ai écrit toutes ces lignes sans verser une larme, mais c'est avec la gorge nouée et les yeux embués que je commence ton paragraphe. À toi mon amour et à la personne formidable que tu es. À ton ambition sans limite, à tes rêves, à toutes tes passions, à ma fierté d'être à tes côtés, à ton courage, à ta détermination, à ta réussite et à notre chemin de vie que l'on trace ensemble, main dans la main. À petit Louis qui ne s'appellera jamais ainsi, à ta barbe qui pousse un peu plus chaque jour, à tes étoiles phosphorescentes collées au plafond, à Luke, Leia, Chewi et tous les autres, à tes douches de 2h, à ton lisseur et ton excuse « Je ne m'en suis jamais servi ! », à tes sauces dignes d'un grand chef, à nos virées chez Ikéa « juste pour manger à la cafet », à ta commande de salade qui se termine en burger « J'te promets j'ai demandé a salad with chicken », à nos surnoms uniques et à mes grognements quand tu oses m'appeler par mon prénom, à ton amour du repassage, à tes 150 chemises, à ton sac XXL quand on rentre juste un WE, à ton air taquin quand tu t'apprêtes à faire une bêtise, à ma pauvre voiture qui en aura

bavé avec toi, à nos sessions shopping, à Patrick, Sardou, Joe Dassin et j'en passe et notre passion pour leurs chansons, à ton instinct et à mon organisation, à nos St Valentin, à nos anniversaires et à tous ces bons restos et ces endroits merveilleux où tu m'as emmenée, à ton 1,92m et à mes mots d'enfants (déjà très pragmatiques !) « Je ne veux pas d'un grand chéri parce que je ne veux pas avoir à repasser ses immenses chemises », à tes tentatives pour me remonter le moral après mes pâtisseries ratées, à ton sens critique surdéveloppé, à Marseille et à Flo Thauvin, à ta superbe thèse, à la praluline QUI NE VIENT PAS DE LYON, à nos soirées bien trop arrosées, à ta mine contrite quand j'arrêtais de te faire des papouilles, à ton regard désespéré suite à mes retours de shopping où je tentais de t'expliquer que NON ce tee-shirt n'a rien à voir avec celui que j'ai déjà, à ton œil au beurre noir et à ta peur que je finisse esquincée à la boxe, à nos fous rires très souvent partis de rien, à nos disputes sur la place des Terreaux et au jour où tu m'as dit « Je t'aime ». À tous ces moments qui nous construisent, qui nous aident à mieux nous comprendre, à nos différences qui font notre force, à cette distance qui nous sépare mais qui forge notre relation, à mes silences et à ta patience hors norme, à mes larmes lors de ton départ et à toutes ces choses qui nous rendent complices et me font t'aimer un peu plus chaque jour. Merci pour ton soutien et ton réconfort, même à 7 384 km de distance, pendant nos innombrables skypes où je te fais part de ma peur de ne pas être à la hauteur. Tu arrives toujours à trouver les mots pour me tirer vers le haut et m'aider à garder confiance en moi. Quand ton regard se pose sur moi, je sens qu'il est plein d'amour et de bienveillance et j'espère que tu vois la même chose dans mes yeux. Notre avenir n'est peut-être pas encore tout tracé et bien défini, mais la seule chose dont je suis certaine aujourd'hui, c'est qu'il sera beau à tes côtés. Je t'aime

À vous tous, que j'ai peut-être oublié, qui par un simple geste, un simple regard ou une simple phrase bienveillante resterez gravés dans ma mémoire ! Merci.

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières

Titre / Résumé / Mots clefs	9
Title / Abstract / Keywords	11
Préface	21
Avant-propos	25
INTRODUCTION	29
CHAPITRE I. LE DIABÈTE, GÉNÉRALITÉS	31
I.A. Origine et découverte du diabète de type 2 : un peu d'histoire	31
I.B. Prévalence, complications et mortalité	32
I.B.1. Prévalences et estimations actuelles et futures	32
I.B.2. Complications et mortalité du diabète	35
I.B.2.a. Les complications dégénératives	35
I.B.2.a.α. Les complications microvasculaires	35
I.B.2.a.β. Les complications macrovasculaires	37
I.B.2.b. La mortalité liée au diabète	37
I.B.3. Coût du diabète	38
I.C. Les différents types de diabètes	40
I.C.1. Le diabète de type 2	40
I.C.2. Les autres types de diabètes	40
CHAPITRE II. PHYSIOPATHOLOGIE DU DT2 ET DIAGNOSTIC.....	43
II.A. Les facteurs de risque liés au développement du DT2.....	43
II.B. Critères de diagnostic actuels des anomalies métaboliques de la glycémie et du DT2	45
II.C. La régulation de la glycémie	46
II.C.1. A jeun	46
II.C.2. En postprandial	53
II.C.3. L'insulino-résistance et la mise en place du DT2.....	59
II.D. Hyperglycémie et phase postprandiale : des défis majeurs.....	69
II.D.1. Rôle de l'hyperglycémie chronique dans les complications associées au DT2	69
II.D.2. L'intérêt de contrôler la phase postprandiale	70
II.D.3. La dysglycémie du diabète	72
II.E. La variabilité glycémique, une composante importante de la dysglycémie du diabète	73

II.E.1. Evaluation de la variation glycémique intra-journalière.....	77
II.E.2. Evaluation de la variation glycémique inter-journalière.....	79
II.E.3. Les autres paramètres de la variabilité glycémique	79
CHAPITRE III. PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2	83
III.A. Objectifs de la prise en charge	83
III.B. Stratégies thérapeutiques et recommandations	85
III.C. Prise en charge non-médicamenteuse	86
III.C.1. Education thérapeutique	86
III.C.2. Activité physique et comportement sédentaire	86
III.C.3. Prise en charge nutritionnelle	87
III.C.3.a. Evolution de la position de la diététique dans le traitement du DT2	87
III.C.3.b. Les recommandations alimentaires dans la gestion du DT2 : une constante évolution.....	88
III.C.3.b.α. Objectifs de la thérapie nutritionnelle chez les patients atteints de DT2	88
III.C.3.b.β. Evolution des recommandations nutritionnelles	89
III.C.3.c. Les effets de certains régimes alimentaires sur le DT2 et ses complications	101
III.C.3.c.α. Les régimes les plus étudiés dans le DT2	102
III.C.3.c.β. Les autres régimes	104
III.C.3.c.γ. Faisabilité des régimes sur le long terme	105
III.C.3.d. Les effets du rythme et du fractionnement alimentaire sur le DT2 et ses complications	107
III.D. Prise en charge médicamenteuse	108
III.E. Les outils de suivi de la glycémie	109
III.E.1. Un peu d'histoire dans les outils de suivi du diabète	109
III.E.2. La mesure en continue de la glycémie (MCG).....	109
CHAPITRE IV. LA MODULATION DE LA RÉPONSE GLYCÉMIQUE POSTPRANDIALE POUR LA GESTION DU DT2	113
IV.A. Le rôle des aliments.....	113
IV.B. L'indice et la charge glycémiques	114
IV.B.1. Définition et calcul.....	114
IV.B.2. Indice glycémique des aliments	117
IV.B.3. Effets physiologiques des aliments à faible IG	118
IV.C. La digestibilité de l'amidon	120

IV.C.1. L'amidon : quelques informations générales	120
IV.C.2. Les différents types d'amidon	123
IV.D. Focus sur l'amidon lentement digestible	128
IV.D.1. Mesure et structure du SDS	128
IV.D.2 Facteurs influant la teneur en SDS	129
IV.D.3. Les effets physiologiques du SDS	131
IV.D.3.a. Chez le sujet métaboliquement sain	131
IV.D.3.b. Chez le sujet à risque métabolique	133
IV.D.3.c. Répétabilité des données	134
IV.D.4. Le SDS en application	135
IV.E. SDS et IG	137
BUT, HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS	141
I. But de la thèse	141
II. Hypothèses et Objectifs	141
PARTIE 1 : Conception et validation d'un régime riche en amidon lentement digestible pour les patients diabétiques de type 2 afin d'améliorer significativement le profil glycémique.....	145
I. Matériel et méthodes.....	145
I.A. Conception des régimes riches et pauvres en amidon lentement digestible.....	145
I.B. Composition du régime High-SDS : un régime riche en amidon lentement digestible	145
I.C. Composition du régime Low-SDS : un régime pauvre en amidon lentement digestible	146
I.D. Méthode de détermination de la teneur en SDS des aliments	147
II. Résultats.....	149
II.A. Résumé.....	149
II.B. Article : « Design and validation of a diet rich in slowly digestible starch for type 2 diabetic patients for significant improvement in glycemic profile ».....	151
PARTIE 2 : CGMS et variabilité glycémique, pertinence en recherche clinique pour l'évaluation des interventions chez le patient avec un DT2, une revue de la littérature	154
I. Matériel et méthodes.....	154
II. Résultats.....	159
II.A. Résumé.....	159
II.B. Revue : « CGMS and glycemic variability, relevance in clinical research to evaluate interventions in T2D, a literature review ».....	160

PARTIE 3. La modulation de la digestibilité de l'amidon améliore la variabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : étude pilote 163

I. Matériel et méthodes.....	163
I.A. Conception et design de l'étude	163
I.B. Sujets	165
I.C. Produits et régimes testés	166
I.C.1.. Le régime High-SDS.....	166
I.C.2. Le régime Low-SDS	167
I.D. Des conseils diététiques et des recommandations.....	168
I.E. Méthodes.....	174
I.E.1. Mesures anthropométriques	174
I.E.2. Dosages biochimiques.....	174
I.E.3. Carnet de suivi et recueil alimentaire.....	174
I.E.4. Compliance et questionnaire de satisfaction	175
I.E.5. Système de suivi en continu de la glycémie et profil glycémique	175
I.E.6. Analyse des aires sous courbes (ASC) et des paramètres de variabilité glycémique	178
I.F. Analyses statistiques	181
I.F.1. Calcul d'effectif.....	181
I.F.2. Méthode de randomisation	182
I.F.3. Tests statistiques.....	182
II. Résultats.....	183
II.A. Résumé.....	183
II.B. Article : « Starch digestibility modulation significantly improves glycemic variability in type 2 diabetic subjects: a pilot study ».....	184

PARTIE 4. Impact sur le contrôle glycémique et le profil cardio-métabolique et inflammatoire de la digestibilité de l'amidon chez les patients diabétiques de type 2 : conception et mise en place de l'étude de démonstration 187

I. Matériel et méthodes.....	187
II. Résultats.....	188
II.A. Conception et design de l'étude	188
II.B. Produits et régimes testés	195
II.B.1. Conception et composition des régimes High-SDS et Low-SDS.....	195
II.B.2. Des conseils diététiques et des recommandations	195
II.C. Sujets	196

II.D. Méthodes	196
II.D.1. Recrutement des sujets	196
II.D.2. Carnet du volontaire et recueil alimentaire	196
II.D.3. Compliance et questionnaire de satisfaction	197
II.D.4. Système de suivi en continu de la glycémie.....	197
II.E. Analyses statistiques.....	197
II.E.1. Calcul d'effectif.....	197
II.E.2. Méthode de randomisation.....	198
DISCUSSION	202
Publications, congrès et communications.....	242
Bibliographie.....	252
Autres taux de thèse	293
Étude FiTABlé : Étude pilote de la signature métabolique du son de blé enrichi en ¹³ C, liée à la fermentation intestinale chez l'Homme : identification de nouveaux biomarqueurs ..	297
Étude SINFONI : Synergistic INnovative Functional fOod concepts to Neutralize Inflammation for cardiometabolic risk prevention	317

RÉSUMÉ / ABSTRACT

Titre / Résumé / Mots clefs

Titre : Impact de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité et le contrôle glycémiques dans la prise en charge du diabète de type 2

Résumé :

Avec 463 millions d'adultes diabétiques dans le monde, dont 90% de diabète de type 2 (DT2), cette maladie est aujourd'hui une véritable pandémie mondiale qui ne cesse de croître avec des prévisions plus qu'alarmantes pour 2045. L'hyperglycémie chronique est impliquée dans le développement de complications associées au DT2 et la variabilité glycémique (VG), qui correspond à la mesure des fluctuations de la glycémie, apparaît comme une composante à part entière de l'homéostasie du glucose. Les mesures hygiéno-diététiques, en première ligne dans la prise en charge du DT2, passent entre autres par une modification de l'alimentation, dans laquelle les glucides occupent une place prépondérante. Au-delà de la quantité, la qualité des glucides a été mise en avant comme ayant un impact déterminant sur les excursions glycémiques. Notamment, la digestibilité des produits à base d'amidon pourrait alors avoir un impact sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2, comme cela a précédemment été montré par nos équipes chez des sujets sains et insulino-résistants. Mais il y a aujourd'hui un réel besoin d'apporter une caractérisation des produits plus complète sur cet aspect et de mener des études de faisabilité et d'efficacité de tels régimes modulant la digestibilité de l'amidon. Mes travaux de thèse montrent qu'il est possible de concevoir un régime riche en amidon lentement digestible (SDS), grâce à des choix de produits amyliacés disponibles dans le commerce, des conseils de cuisson et des recommandations adaptées. Pour la première fois, nous avons montré que le contrôle de la digestibilité de l'amidon de produits amyliacés avec des instructions de cuisson appropriées dans une population atteinte de DT2 augmentait la consommation de contenu en SDS dans un contexte de vie réelle et que ce type de régime était bien accepté dans telle population. De plus, nous avons montré que l'augmentation du rapport SDS/glucides était associée à une amélioration du contrôle glycémique postprandial et qu'il existait une corrélation linéaire inverse entre les paramètres de VG et la teneur en SDS. La mise en œuvre d'un régime riche en amidon lentement digestible dans une population atteinte de DT2, dans une étude clinique randomisée en cross-over, a montré une différence significative sur le profil de variabilité glycémique, notamment

sur l'amplitude moyenne des excursions glycémiques (MAGE), la déviation standard (SD) et le coefficient de variation (CV), mais également sur les excursions glycémiques postprandiales, évalués par le CGMS, en comparaison avec un régime pauvre en amidon lentement digestible. Ce type de régime a également permis aux patients d'atteindre des cibles glycémiques postprandiales plus appropriées. Grâce à un travail de revue de la littérature, nous avons mis en évidence que la déviation standard (SD), le coefficient de variation (CV), l'amplitude moyenne des excursions glycémiques (MAGE) et la moyenne glycémique (MBG) étaient les paramètres de VG les plus étudiés en termes de relation avec les paramètres de diagnostic du DT2 et les complications liées au DT2 et qu'ils montraient des relations fortes, en particulier avec l'HbA1c. Dans les études interventionnelles, nous avons pu voir que la SD, le MAGE et le temps dans la cible (TDLC) étaient les paramètres les plus utilisés comme critères d'évaluation, montrant des améliorations significatives suite aux interventions pharmacologiques ou nutritionnelles, souvent en lien avec des paramètres de contrôle glycémique comme l'HbA1c, la glycémie à jeun ou en postprandial. La VG apparaît donc comme une composante clé de la dysglycémie du DT2. Au-delà de son utilisation par le patient comme support du contrôle glycémique, le CGMS apparaît comme un outil pertinent en recherche clinique pour évaluer l'efficacité des interventions même si à ce jour, il reste encore très peu utilisé pour les interventions nutritionnelles. Des études plus approfondies seront cependant nécessaires pour confirmer l'impact bénéfique de telles interventions alimentaires à long terme. Sur la base des résultats de notre étude pilote et de l'analyse de la littérature, nous avons conçu une étude à plus grande échelle pour étudier l'impact à long terme d'un régime riche en SDS sur la variabilité et le contrôle glycémiques (CGMS) et les complications et comorbidités associées chez le patient atteint de DT2. La modulation de la digestibilité de l'amidon dans l'alimentation pourrait alors être utilisée comme un outil nutritionnel simple et approprié pour améliorer l'homéostasie glucidique au quotidien et le profil glycémique dans le DT2.

Mots clefs : Variabilité glycémique, Diabète de type 2, CGMS, Amidon lentement digestible, Contrôle glycémique, Excursion glycémique postprandiale, Qualité des glucides

Title / Abstract / Keywords

Title: Impact of starch digestibility modulation on glycemic variability and glycemic control in type 2 diabetes management

Abstract:

With 463 million of adults with diabetes worldwide, 90% having type 2 diabetes (T2D), this disease is today a real global pandemic which is constantly growing with more than alarming forecasts for 2045. Hyperglycaemia is involved in the development of complications associated with T2D and glycemic variability (GV) appears now as a fully-fledged component of glucose homeostasis, together with HbA1c, fasting and postprandial glycemia and is an integral part of the parameters of T2D dysglycemia to be considered. The lifestyle measures, on the first line in the management of T2D, involve, among other things, a re-modulation of the diet, with carbohydrates being a central actor. Beyond the quantity, the quality of carbohydrates has been put forward for its determinant impact on glycemic excursions. In particular, the digestibility of starch-based products could have an impact on glycemic control in T2DM, as previously shown by our teams in healthy and insulin-resistant subjects. In this sense there is still a real need to provide a more complete food products' characterization on this aspect and to conduct feasibility and effectiveness studies to investigate the impact of such diets modulating the digestibility of starch. My thesis work showed that it was possible to design a diet rich in slowly digestible starch (SDS), thanks to carefully selecting commercially available starchy products, cooking tips and adapted recommendations and that this high-SDS diet was well accepted by T2D patients. For the first time, we showed that controlling starch digestibility of starchy products with appropriate cooking instructions following a T2D diet for one week increased SDS content consumption in a real-life setting. Besides, a higher SDS/total carbohydrates ratio in the diet was associated with improved glycemic variability indicated by an inverse linear correlation between CGMS parameters and SDS content. The implementation of a diet rich in slowly digestible starch (high-SDS) in a T2D population, in a cross-over randomized study, showed a significant improved profile of glycaemic variability, particularly for the MAGE, the SD and the CV, evaluated by the CGMS, and decreased postprandial glycaemic excursions, in comparison with a diet low in starch slowly digestible. This High-SDS diet has also enabled patients to reach more appropriate postprandial blood sugar targets. In addition, based on our review of literature, we highlighted that the standard deviation (SD), the coefficient of variation (CV), the mean

amplitude of glucose excursions (MAGE) and the mean blood glucose (MBG), measured by continuous glucose monitoring system (CGMS), were the GV parameters the most studied in term of relationship with the T2D diagnostic and related complications parameters, showing strong relationships, in particular with HbA1c. In interventional studies, SD, MAGE and time in range (TIR) were the GV parameters the most used as outcomes, showing significant improvements following pharmacological or nutritional interventions, often linked with glycaemic control parameters such as HbA1c, fasting or postprandial blood glucose. GV therefore appears to be a key component of the dysglycemia of T2D. Beyond its use by the patient as a support for glycemic control, the CGMS as a relevant tool in clinical research to assess the effectiveness of interventions even if to date, it is still very barely used for nutritional interventions' evaluation. More in-depth studies will be needed to confirm the beneficial impact of such long-term dietary interventions. Based on the results of the pilot study and our analysis of the literature, we designed a larger-scale study to study the long-term impact of a diet rich in SDS on glycemic variability and control (including CGMS) and associated complications and co-morbidities in T2D. Finally, modulating the digestibility of starch in food could then be used as a simple and appropriate nutritional tool to improve daily carbohydrate homeostasis and the glycemic profile in T2D.

Key words: Glycemic variability, Type 2 diabetes, CGMS, Slowly digestible starch, Glycemic control, Postprandial glycemic excursion, Carbohydrates quality

ABBREVIATIONS

Abréviations

<u>A</u>C antiGAD	Auto-Anticorps anti Glumate Décarboxylase
Acétyl-CoA	Acétyl-Coenzyme A
ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabétique Oral
ADRR	Average Daily Risk Ratio
AGCC	Acide Gras à Chaîne Courte
aGLP-1	agoniste du GLP-1
AGMI	Acide Gras Mono-Insaturé
AGPI	Acide Gras Polyinsaturé
AGS	Acide Gras Saturé
AGT	Acide Gras Trans
ALAT	Alanine Aminotransférases
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
ASAT	Aspartate Aminotransférases,
ASC	Aire Sous la Courbe
ASG	Auto-Surveillance Glycémique
ATP	Adénosine Triphosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
<u>B</u>GRI	Blood Glucose Risk Index
<u>C</u>G	Charge Glycémique
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System
CONGA	Continuous Overall Net Glycemic Action
CRF	Case Form Report
CRNH	Centre de Recherche en Nutrition Humaine
CRP	C-Reactive Protein
CV	Coefficient de Variation
<u>D</u>ASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
DOM	Département d'Outre-Mer
DP	Degré de Polymérisation
DPP	Diabetes Prevention Program
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DS	Déviation Standard
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2

<u>E</u>ASD	European Association for the Study of Diabetes
EFSA	European Food Safety Authority
EGI	Extended Glycemic Index
EVA	Échelle Visuelle Analogique
<u>F</u>AO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
FG	Free Glucose
FID	Fédération International du Diabète
<u>G</u>amma-GT	Gamma Glutamyl Transferase
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Peptide
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
GLUT 2	Transporteur de Glucose 2
GLUT 4	Transporteur de Glucose 4
GRAS	Generally Recognized As Safe
<u>H</u>AS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine A1c
HDL	High-Density Lipoprotein
HGBI	High-Blood Glucose Index
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
<u>i</u>ASC	Aire Sous la Courbe incrémentale
ICQC	International Carbohydrate Quality Consortium
IC-TIR	International Consensus in Time In Range
iDPP-4	inhibiteur de DPP-4
IG	Indice Glycémique
IMC	Indice de Masse Corporelle
IQR50	Inter-Quartile 50
IR	Insulino-Résistance
iSGLT2	inhibiteur de Sodium-Glucose co-Transporter-2
<u>J</u>PI	Joint Programming Initiative
<u>L</u>ADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LBGI	Low-Blood Glucose Index
LDL	Low-Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide

<u>MAGE</u>	Mean Amplitude of Glycemic Excursion
MBG	Mean Blood Glucose
MC	Maladie Cardiaque
MCG	Mesure en Continue de la Glycémie
MCV	Maladie Cardiovasculaire
MCVASC	Maladie Cardiovasculaire Athérosclérotique
MIME	Mean Indices of Meal Excursion
MODD	Mean Of Daily Differences
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MRC	Maladie Rénale Chronique
MVP	Maladie Vasculaire Périphérique
<u>ND</u>	Néphropathie Diabétique
NeD	Neuropathie Diabétique
NP	Neuropathie Périphérique
<u>OMS</u>	Organisation Mondiale de la Santé
<u>RB</u>	Retour Basal
RBC	Red Blood Cell
RD	Rétinopathie Diabétique
RDS	Rapidly Digestible Starch
RS	Resistant Starch
<u>SDS</u>	Slowly Digestible Starch
SEM	Standard Error of the Mean
SFD	Société Francophone du Diabète
SMBG	Self-Monitoring Blood Glucose
SU	Sulfamide hypoglycémiant
<u>TAR</u>	Time Above Range
tASC	Aire Sous la Courbe totale
TBR	Time Below Range
TDLC (ou TIR)	Temps Dans La Cible (ou Time In Range)
TG	Total Glucose
TRF	Time-Restricted Feeding
TZD	Thiazolidinédione
<u>USD</u>	United-States Dollars
<u>VG</u>	Variabilité Glycémique

WBC

White Blood Cell

PRÉFACE

Préface

« Anne-Esther, est-ce que j'ai le droit de manger ça ? » Jean-Claude, 80 ans, diabétique de type 2, pointant du doigt le homard de Noël. Cela peut vous paraître amusant, anecdotique ou même dérisoire et pourtant c'est le quotidien de nombreuses personnes atteintes de la maladie. Le choix de leur alimentation fait débat et ils n'ont que rarement les outils pour y remédier. Des recommandations alimentaires en constante évolution, un manque d'enseignement et un deuil des habitudes passées très difficile à accepter n'en sont pas moins (en partie) à l'origine de cette perte de repères alimentaires ce qui donne naissance à des dilemmes jusque-là inconnus. Je ne serais pas honnête avec vous si je vous disais que c'est Jean-Claude qui m'a donné l'envie de faire cette thèse, cependant c'est lui qui m'a fait prendre conscience de l'ampleur du travail qu'il restait à mener sur ce sujet et m'a motivé (très certainement à son insu) pour aller jusqu'au bout afin d'apporter une (toute) petite pierre à l'édifice. Il m'a donné l'envie de rendre son quotidien plus facile et m'a inspiré cette préface. Merci !

AVANT-PROPOS

Avant-propos

Les comportements et habitudes alimentaires ont fait l'objet de nombreuses études, mêlant à la fois histoire, sociologie, biologie, économie et anthropologie [1]. Ils sont bien entendu à mettre en relation avec les grandes transformations dont nos sociétés occidentales ont été l'objet tout au long de l'histoire. Si l'on regarde le demi-siècle dernier, l'évolution du mode de vie, les bouleversements socio-économiques, les avancées technologiques, la disponibilité des produits et bien d'autres facteurs font partie intégrante de la transformation des habitudes alimentaires chez l'Homme. Les capacités agricoles s'améliorent, le pouvoir d'achat augmente, l'organisation des espaces et l'urbanisation se mettent en place et la population affirme ses comportements, choix et préférences individuelles. Bon nombre de facteurs ont joué un rôle prépondérant dans l'évolution de nos habitudes et comportements alimentaires. Ne pouvant tous les traiter, cet avant-propos va s'attarder davantage sur la composante alimentaire en elle-même. En effet, dès la fin du 18^e siècle, la révolution industrielle amorce des changements majeurs dans notre société et les Hommes, paysans ou artisans, se tournent peu à peu vers l'industrie. Cet essor amène de nouvelles techniques de fabrication, de conservation des produits, d'automatisation des procédés ce qui permet une augmentation des rendements mais également des produits transformés. Un virage à 90° s'amorce lors de la période d'après-guerre dans les années 50. Après avoir connu le manque de nourriture et les tickets de rationnement, le niveau de vie augmente et un plan prioritaire permettant de moderniser l'agriculture française est mis en place pour améliorer les rendements et subvenir aux besoins de la population [2]. L'industrialisation de l'agro-alimentaire ne cesse de croître, on ajoute du sucre, du sel, de la matière grasse afin de rehausser le goût dans beaucoup de préparations, non plus dans un but de conservation des aliments mais afin de satisfaire les consommateurs dont les préférences alimentaires évoluent ; la restauration rapide fait son apparition et tout cela va pousser l'Homme à un changement de son comportement alimentaire car il a désormais accès à une alimentation diversifiée et abondante. Bien que la structure journalière des 3 repas par jour soit encore aujourd'hui très ancrée en France dans notre quotidien personnel ou professionnel [3], on assiste tout de même à une modification de la structuration des repas : les repas du midi se simplifient, la fréquence de la « prise alimentaire hors repas » augmente et le nombre de repas pris au bureau (et non dans le restaurant d'entreprise) dans un but de gain de temps s'accroît [4], avec parfois la recherche d'une facilité de consommation pouvant primer sur l'équilibre alimentaire [5] et pourtant l'Homme de cette ère industrielle n'a plus les mêmes besoins énergétiques qu'il y a 100 ans.

Dans les pays occidentaux, il/elle se déplace désormais en transports en commun ou en voiture, la mécanisation des appareils le décharge des travaux exigeant les plus gros efforts physiques et la lutte contre le froid n'est plus qu'un lointain souvenir. Sa dépense énergétique diminue mais son apport quotidien en calories tend à augmenter ce qui entraîne, à la longue un déséquilibre de sa balance énergétique, favorisant l'apparition de certaines maladies chroniques comme l'obésité, le diabète de type 2 ou encore les maladies cardio-vasculaires [6,7]. Cependant, l'alimentation reste l'un des besoins primaires de l'Homme. Elle est une source d'énergie permettant à l'organisme de répondre à ses besoins métaboliques et, de manière plus large vise à satisfaire l'individu via le plaisir qu'elle peut procurer. Au cours de ces dernières années, le rôle de l'alimentation a été repensé et approfondi, allant au-delà de la couverture des besoins nutritionnels classiques en intégrant une dimension santé positive. Peu à peu, le changement s'amorce avec, dès la fin du siècle, une (nouvelle) prise en compte dans la vision de l'alimentation des interactions positives de cette dernière avec la santé [8,9]. Bien que la société moderne aime s'en attribuer les mérites, ce concept reste bien ancien et l'histoire refait surface accompagnée de citations d'Hippocrate : « Que ton aliment soit ta seule médecine ! » ou de Térencia : « La cuisine est la servante de la médecine. », nous entraînant finalement vers un retour aux sources.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ma thèse avec une réelle volonté de montrer que des choix de produits issus de l'industrie agro-alimentaire et des conseils alimentaires ciblés, éclairés et simples peuvent être de véritables outils pour permettre une meilleure prise en charge de certaines maladies chroniques tout en gardant en tête qu'« améliorer des habitudes alimentaires ne relève pas du seul individu, c'est aussi un problème sociétal qui requiert une approche pluridisciplinaire, multisectorielle et culturellement adaptée » [10].

Financement de la thèse et organisation du manuscrit

J'ai effectué ma thèse grâce à l'obtention d'une bourse CIFRE, financée par Mondelez International.

Dans ce manuscrit, l'**introduction** présentera dans un premier temps une vue d'ensemble concernant le diabète, de l'histoire de ses origines et de sa découverte aux chiffres épidémiologiques actuels en passant par une synthèse des complications et comorbidités associées. Viendra ensuite un chapitre portant sur la physiopathologie et les mécanismes sous-

jacents du diabète de type 2 (DT2) qui s'intéressera aux facteurs de risques liés au développement du DT2 et aux critères diagnostics avant de continuer sur la régulation de la glycémie et les défis majeurs pour le contrôle glycémique que sont les hyperglycémies, la phase postprandiale et la variabilité glycémique. Nous poserons suite à cela les bases de la prise en charge du DT2 aussi bien nutritionnelle que pharmacologique pour terminer avec le quatrième volet de cette introduction qui sera consacré à la modulation de la réponse glycémique postprandiale pour la prévention et la gestion du DT2. Ce dernier chapitre proposera un focus sur la qualité des glucides et la digestibilité de l'amidon.

Les **objectifs et hypothèses** ayant conduit à mes travaux de thèse seront exposés, suivis de **quatre parties** détaillant le **matériel et les méthodes** et les **résultats** associés.

La **première partie** de ma thèse se focalisera sur un premier article portant sur la conception et la validation d'un régime riche en amidon lentement digestible pour les patients atteints de DT2. La **deuxième partie** se composera d'une revue de la littérature traitant de la variabilité glycémique et de son intérêt et de sa pertinence en clinique et la **troisième partie** comportera un autre article s'intéressant à la modulation de la digestibilité de l'amidon et ses effets sur la variabilité glycémique chez les patients atteints de DT2 dans le cadre d'une étude pilote. Pour clore ces résultats, dans une **quatrième partie**, je vous présenterais la conception et la mise en place d'une étude à plus grande échelle, concernant l'impact sur le contrôle glycémique et le profil cardio-métabolique et inflammatoire de la digestibilité de l'amidon chez les patients atteints de DT2.

Enfin, la **discussion** viendra refermer ce manuscrit. Après un bref rappel des principaux résultats de mes travaux de thèse, nous discuterons de la modulation de la digestibilité de l'amidon via sa caractérisation et sa place au sein d'un régime alimentaire. Suite à cela, nous nous intéresserons au SDS et à la variabilité glycémique et à leur intérêt chez le patient atteint de DT2 et nous terminerons cette discussion avec les retombées attendues et les perspectives de ces travaux pour le patient, le praticien, le chercheur et l'industriel.

INTRODUCTION

CHAPITRE I. LE DIABÈTE, GÉNÉRALITÉS

I.A. Origine et découverte du diabète de type 2 : un peu d'histoire

La description la plus ancienne d'une maladie ressemblant au diabète remonte à l'Antiquité Egyptienne, environ 1550 ans avant J.-C., dans le papyrus Ebers découvert à Thèbes, l'un des plus anciens traités médicaux dans lequel on retrouve toutes les sources de la médecine Egyptienne. On retrouve dans ces écrits, une maladie caractérisée entre autres par une abondance anormale des urines (polyurie), une soif intense et un dépérissement du corps pouvant entraîner la mort. Si l'on s'arrête un instant sur l'étymologie du mot diabète, on s'aperçoit que, tiré du grec ancien *diabaino*, il signifie « passer au travers » [11–13]. En effet entre le II^e et III^e avant J.-C., des médecins grecs anciens observent que « les malades étaient frappés d'une soif continuelle, et qu'ils semblaient uriner aussitôt ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils étaient « traversés par l'eau » sans pouvoir la retenir ». C'est l'un des disciples d'Hippocrate qui évoque pour la première fois le caractère sucré des urines posant un distinguo entre le diabète insipide, pour lequel les urines n'avaient pas de goût, et le diabète sucré [14,15] mais il faudra attendre le V^e-VI^e siècle après J.-C pour que la relation entre la présence de sucre dans les urines et la maladie soit transcrite [16]. Au XI^e siècle, c'est le médecin arabe Avicenne qui, dans son traité *Qanûn*, vient étayer les connaissances du diabète sucré décrivant un appétit anormal, un déclin des fonctions sexuelles et la présence de gangrène et documentant le goût sucré de l'urine. En Europe, il faudra attendre le XVII^e siècle pour que le médecin personnel du roi Charles II d'Angleterre, Thomas Willis, fasse à son tour le constat du goût sucré de l'urine des diabétiques et établisse un lien avec leur sang. C'est à lui que l'on doit le nom latin du diabète sucré *diabetes mellitus*, littéralement diabète au goût de miel, car jusque-là le diagnostic repose en effet sur le goût sucré des urines [13]. En 1776, un médecin anglais, Matthew Dobson prouve la présence de sucre dans le sang des diabétiques en isolant un dépôt sucré dans le sérum sanguin de patients. Il admet ainsi le passage du sucre alimentaire dans le sang [17]. A la fin du XVIII^e siècle, le médecin militaire écossais, John Rollo est l'un des premiers à proposer des régimes alimentaires pour les malades souffrants de diabète. Il leur propose alors de diminuer les aliments à base de céréales et d'augmenter ceux d'origine animale. Ce type de régime sera également préconisé par Apollinaire Bouchardat, pharmacien et chimiste français du XIX^e siècle et restera le seul traitement proposé aux diabétiques jusqu'au début du XX^e siècle [18]. C'est dans son « Traité du diabète sucré, des affections gastriques et des maladies qui en dépendent » que John Rollo expose ses cas cliniques, ses expériences tant sur l'urine et sur le sang et ses traitements

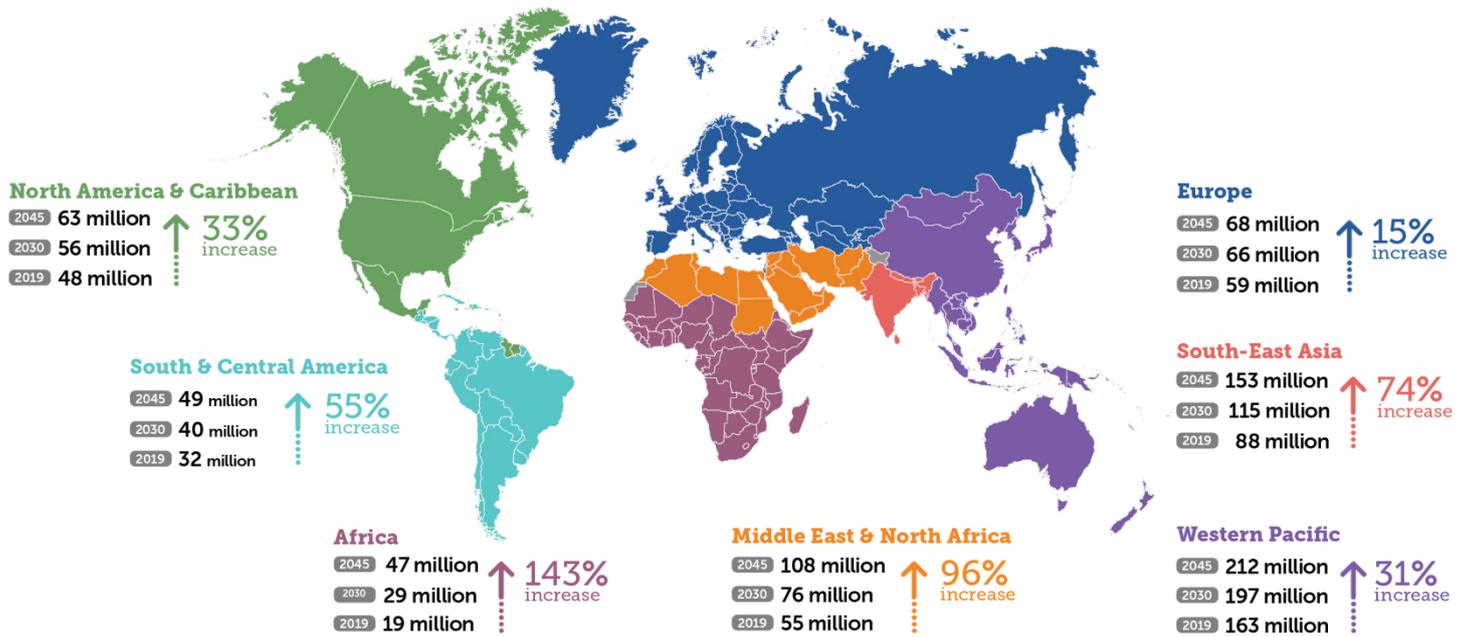
médicaux [19]. Le glucose ayant été identifié comme étant le sucre présent dans les urines des patients diabétiques par le chimiste français Michel-Eugène Chevreul en 1815, Claude Bernard démontre, en 1848, qu'il peut être stocké dans le foie sous forme de glycogène. Il attribue alors au foie une fonction glycogénique [10]. En 1869, le médecin allemand Paul Langerhans montre que le pancréas contient des cellules regroupées en îlots mais c'est 20 ans plus tard, en 1889, grâce aux travaux des médecins allemands Oskar Minkowski et Joseph Von Mering que le rôle du pancréas dans le diabète sucré est mis en évidence [20,21]. Au printemps 1921, le physiologiste roumain Nicolas Paulesco publie un article intitulé *Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive* dans lequel il présente une hormone pancréatique hypoglycémiante qu'il nomme la pancréine et pour laquelle il obtient un brevet d'invention. C'est cependant aux canadiens Macleod et Banting que reviendront les honneurs de la découverte de l'insuline avec le Prix Nobel de Médecine en 1923, décision qui a provoqué de violentes polémiques dans le monde, Paulesco n'étant nullement cité par les chercheurs canadiens. Aujourd'hui les chercheurs et les médecins continuent leurs efforts afin d'apporter le maximum de connaissances et d'outils pour comprendre et traiter cette maladie avec de nouveaux axes de recherches, le diabète étant à l'heure actuelle une véritable pandémie mondiale [22].

I.B. Prévalence, complications et mortalité

I.B.1. Prévalences et estimations actuelles et futures

Dans sa 9^e édition de l'*Atlas du Diabète*, la Fédération Internationale du Diabète (FID) estime qu'il y a 463 millions d'adultes, âgés de 20 à 79 ans, qui vivent avec le diabète dans le monde (dont 90% personnes avec un DT2), soit une prévalence de 9,3% sur cette tranche d'âge. La FID estime que 79,5% de ces adultes vivent dans des pays à faible revenu ou revenu intermédiaire. Si la tendance actuelle se poursuit, 578,4 millions d'adultes (10,2%) vivront avec un diabète en 2030 et 700,2 millions (10,9%) en 2045. Les résultats qui sont présentés dans cette 9^{ième} édition confirment que le diabète constitue l'une des urgences sanitaires mondiales du 21^e siècle qui connaît l'évolution la plus rapide (**Figure 1**) [23].

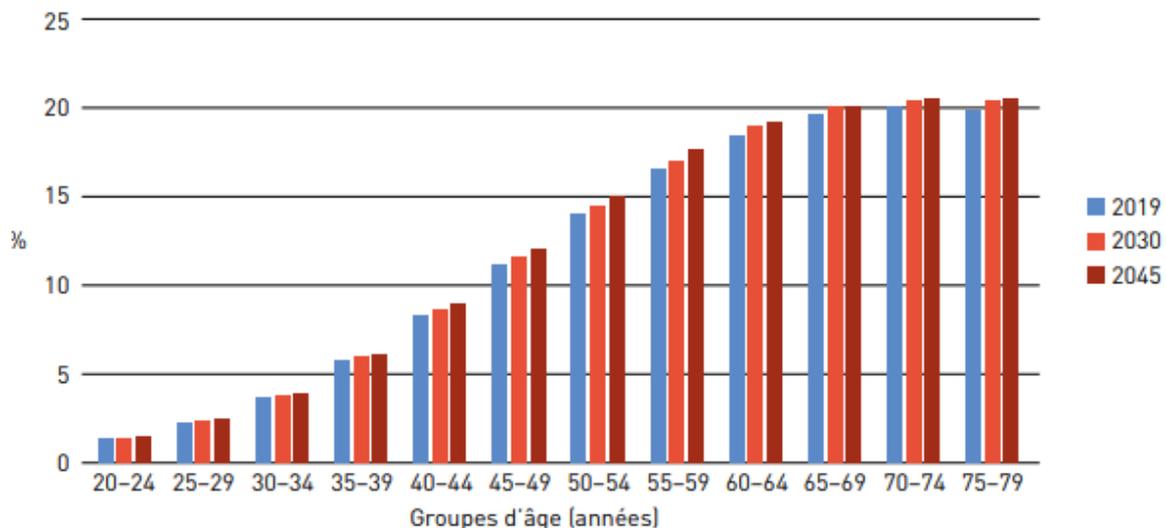
Figure 1. Nombre de personnes (20-79 ans) vivant avec un diabète au niveau mondial et par région de la FID en 2019, 2030 et 2045 [23].



Selon les chiffres de 2019, 351,7 millions de personnes en âge de travailler (20 à 64 ans) présentent un diabète (diagnostiqué ou non). En 2030, ce nombre passerait à plus de 417 millions pour atteindre 486,1 millions d'ici à 2045.

La répartition des personnes atteintes de diabète varie selon plusieurs facteurs dont l'âge. En effet, les estimations pour 2019 indiquent une augmentation de la prévalence du diabète avec l'âge et l'on retrouve la même tendance pour 2030 et 2045 (**Figure 2**) [23].

Figure 2. Prévalence mondiale du diabète selon l'âge chez les adultes de 20 à 79 ans en 2019, 2030 et 2045. D'après [23].



Si l'on s'intéresse maintenant à la répartition selon le sexe, on s'aperçoit que la prévalence estimée du diabète chez les femmes de 20 à 79 ans est légèrement plus faible (9,0 %) que chez les hommes (9,6%) [23].

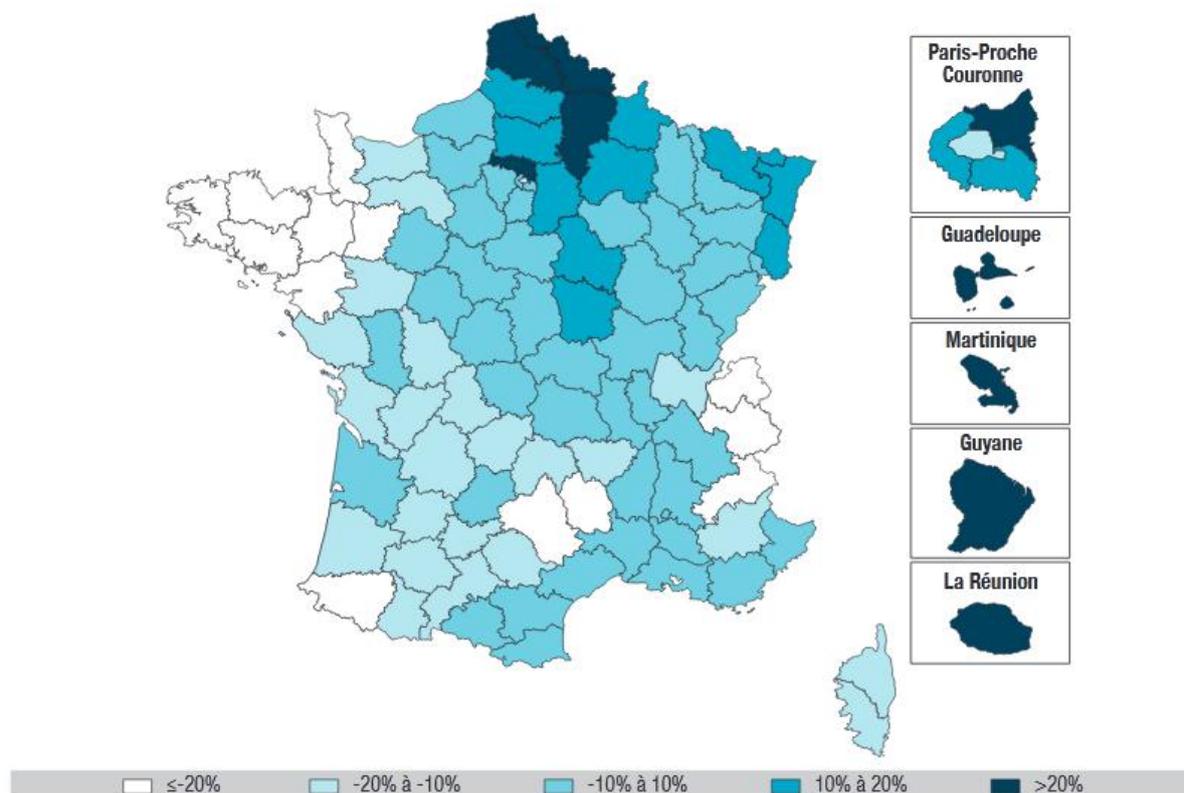
Les zones urbaines regroupent davantage de personnes vivant avec le diabète (310,3 millions, pour une prévalence de 10,8%) que les zones rurales (152,6 millions, pour une prévalence de 7,2%). En raison de l'urbanisation mondiale, ce nombre devrait augmenter de manière bien plus importante dans les zones urbaines pour atteindre plus de 415 millions en 2030 et monter jusqu'à plus de 538 millions en 2045 [23].

Le diabète non diagnostiqué (principalement celui de type 2) reste cependant très important. En effet, en 2019, 50,1% des adultes, soit 231,9 des 463 millions d'adultes, âgés de 20 à 79 ans, vivant avec un diabète, ignore qu'il vit avec le diabète. Cette prévalence varie bien entendu selon les régions et les pays [23].

Et la France dans tout ça ? Selon les chiffres de 2016 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 5,1 millions de personnes seraient concernées par le diabète avec une prévalence de 8% au niveau national, 92% des cas correspondants au DT2. Il existe une disparité selon les sexes avec une prévalence chez les hommes, supérieure à celle des femmes. Comme au niveau mondial, la prévalence de la maladie augmente avec l'âge et c'est chez les hommes situés dans la tranche d'âge 75-79 ans et chez les femmes âgées de 80 à 84 ans qu'elle est la plus importante (respectivement 21% et 15%) [24,25].

Concernant la répartition géographique, il existe de grandes différences régionales. En effet, les Départements d'Outre-Mer sont davantage touchés par le diabète avec une prévalence jusqu'à 2 fois plus importante que la moyenne nationale pour la Réunion, la Guadeloupe, la Guyane et la Martinique. Dans la métropole, ce sont les Hauts de France et la couronne Nord de Paris qui sont les plus concernés avec une fréquence de diabète de 30 à 50% supérieure à la moyenne nationale (*Figure 3*) [25,26].

Figure 3. Variations de la prévalence* départementale du diabète traité pharmacologiquement par rapport à la prévalence nationale en 2015 en France [26].



*Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne : Eurostat, population EU-27
 Champ : France entière hors Mayotte

N'oublions pas cependant que ces chiffres sont largement sous-estimés car ils ne tiennent pas compte des personnes non traitées ou non diagnostiquées. Etant donné le caractère silencieux de la maladie, l'estimation des adultes diabétiques non diagnostiqués atteint les 20 à 30%, estimation qui diminue avec l'âge, ne représentant plus que 13% des 55-74 ans [25].

I.B.2. Complications et mortalité du diabète

I.B.2.a. Les complications dégénératives

Les complications dégénératives sont la conséquence de l'hyperglycémie chronique.

I.B.2.a.α. Les complications microvasculaires

- **Les maladies oculaires**

Les maladies oculaires sont une des complications assez courantes et redoutées du diabète. Elles comprennent principalement la rétinopathie diabétique (RD), l'œdème maculaire diabétique, la cataracte et le glaucome. Dans la majorité des pays, la RD est l'une des

premières causes de cécité parmi la population active avec de lourdes conséquences aussi bien au niveau personnel qu'au niveau socio-économique alors qu'une prise en charge à temps de la RD permettrait de l'éviter et/ou de la traiter. La prévalence estimée par la FID, chez des personnes vivant avec le diabète, est de 35%, avec une menace de la vision dans 12% des cas, chiffres qui augmentent avec la durée du diabète [23].

En France, environ 1 000 000 d'individus sont concernés par la RD qui touche 50% des patients atteints de DT2 [27,28]

- ***Les maladies rénales***

Chez les personnes vivant avec le diabète, la néphropathie diabétique (ND) est l'une des complications associées à la maladie. Au niveau mondial, plus de 80% des insuffisances rénales terminales sont dues au diabète, à l'hypertension ou à un savant mélange des deux. La prévalence des insuffisances rénales est jusqu'à 10 fois supérieure chez les personnes diabétiques au regard du reste de la population. Le diabète et les maladies rénales chroniques sont fortement associés aux maladies cardio-vasculaires (MCV), une surveillance accrue de la glycémie et de la tension artérielle est donc indispensable pour réduire ces complications [23].

En France, en 2016, 133/100 000 personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète ont été mises sous dialyse ou eu une greffe [29].

- ***La neuropathie périphérique diabétique***

La neuropathie diabétique (NeD) se traduit principalement sous forme de neuropathie périphérique (NP). Elle touche les nerfs distaux des membres inférieurs et en particulier ceux des pieds. Les complications du pied diabétique sont graves et chroniques. En effet la prévalence rapportée de la NP chez des personnes vivant avec le diabète va de 16 à 87%. On compte 10 à 20 fois plus d'amputation des membres inférieurs chez les personnes diabétiques que dans le reste de la population [23].

En France, les chiffres de 2016 indiquent que 805/100 000 personnes traitée pour un diabète ont été hospitalisées pour une plaie du pied et que 255/100 000 ont subi une amputation du membre inférieur [29]. On dénombre chaque année près de 10 000 amputations dues aux complications du diabète, ce qui reste assez conséquent sachant qu'un grand nombre pourrait être évité par plus de prévention, de diagnostic précoce et de soins appropriés [30].

I.B.2.a.β. Les complications macrovasculaires

- ***Les maladies cardiovasculaires (MCV)***

Le diabète est associé à de multiples maladies cardiovasculaires (MCV). Ces dernières constituent la plus importante cause de morbidité et de mortalité chez les personnes diabétiques. Selon la FID, la prévalence des MCV atteint les 32% chez les adultes vivant avec le diabète, soit environ un tiers de la population diabétique. Les MCV classiquement associées au diabète sont les coronaropathies (prévalence de 21%), les maladies cérébrovasculaires, l'artériopathie périphérique et l'insuffisance cardiaque congestive. Prises toutes ensemble, les MCV représentent 1/3 à la moitié de tous les décès chez les diabétiques [23].

En France, le risque d'AVC est 1,6 fois plus élevé pour un diabétique [27].

- ***Les cancers***

Un risque plus élevé de cancer a été détecté chez les adultes vivant avec le DT2 et ceux présentant un indice de masse corporelle (IMC) élevé. Il reste cependant difficile de distinguer avec précision les cancers associés à la présence du DT2 de ceux liés à l'obésité. En 2012, Pearson-Stuttard et al. ont estimé que 5,7% des cancers incidents étaient imputables aux effets combinés du diabète et d'un IMC élevé $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ [31].

Pearson-Stuttard et al. ont clairement montré que, dans toutes les régions du monde, le nombre de cancers imputables au diabète et à un IMC élevé a augmenté avec un passage d'1 cas sur 4 en 2001 à 1 cas sur 3 en 2012 [32] et certaines études épidémiologiques suggèrent que la mortalité des patients ayant un cancer pourrait être accrue par la présence simultanée de DT2 [23].

En France, en 2018, on estime une surmortalité des patients diabétiques par tumeurs malignes de 21% chez les hommes et 26% chez les femmes [33].

I.B.2.b. La mortalité liée au diabète

- ***Au niveau mondial***

Selon la FID, près de 4,2 millions d'adultes, âgés de 20 à 79 ans sont morts en 2019 des suites d'un diabète et de ses complications, ce qui représente 11,3% des décès dans le monde

pour cette tranche d'âge. Cette mortalité correspond à un décès toutes les 8 secondes. A elle seule, la population active (les moins de 60 ans) équivaut à près de la moitié (46,2%) des décès liés au diabète. Au niveau mondial, les femmes sont plus touchées que les hommes avec 2,3 millions de décès liés au diabète contre 1,9 millions pour le sexe opposé [23]. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7^o cause de décès dans le monde [34].

- ***Au niveau national***

Au niveau national, il n'existe pas à ma connaissance de données récentes facilement accessibles sur le nombre de décès imputables au diabète, nous allons donc nous intéresser aux chiffres de 2009 de Santé Publique France [35]. Prenant en compte les certificats de décès de personnes résidant en France, 34 599 mentionnent un diabète parmi les causes multiples de décès, ce qui représente 6,3% des décès totaux. 11 675 quant à eux identifient le diabète comme étant la cause initiale du décès, soit 2,1%. Le taux de mortalité liée au diabète en causes multiples (standardisé sur l'âge) est de 30,3/100 000 avec un taux plus élevé chez les hommes que chez les femmes. L'âge moyen au moment du décès est de 79 ans (77 ans en 2001) avec un décès plus précoce chez les hommes (76 ans contre 81 ans chez les femmes). Entre 2001 et 2009, on note une augmentation de 0,8% de la part des décès liés au diabète.

La cohorte de personnes diabétiques Entred 2001 a permis d'étudier la surmortalité à 10 ans (sur la période 2002-2011) globale et par causes spécifiques de la population diabétique traitée pharmacologiquement, par rapport à la population générale. L'analyse a porté sur 8437 personnes de la cohorte avec une surmortalité globale des personnes diabétiques de 1,55 chez les hommes (IC95% [1,48 – 1,63]) et de 1,63 chez les femmes (IC95% [1,54 – 1,72]). Pour tous, un excès de mortalité significativement plus élevé par rapport à la population non diabétique était retrouvé pour les MCV (comme la cardiopathie ischémique avec une surmortalité de 2,19), les maladies rénales (comme l'insuffisance rénale à 2,14) ainsi que pour certains cancers, en particulier du foie chez les hommes (3,00), du pancréas chez les femmes (3,22), et du côlon ou rectum pour les deux sexes (1,66) [35,36].

I.B.3. Coût du diabète

Nous avons vu précédemment que le diabète est responsable d'une mortalité précoce et d'une diminution de la qualité de vie des patients due aux complications qu'il engendre. Ajouté à cela, le diabète, fortement associé au surpoids et à l'obésité, fait également peser un lourd poids économique sur les pays, leurs systèmes de santé et leurs patients (voire leurs

familles) vivant avec le diabète [23]. Il existe 2 types de coûts en lien avec le diabète : les coûts directs qui représentent les dépenses de santé dues au diabète et les coûts indirects dont les 4 sources prises en compte par Bommer et al. sont la diminution de la population active, la mortalité, l'absentéisme (jours de travail perdus en raison d'une maladie) et le présentéisme (baisse de la productivité pendant le travail) [37].

- ***Au niveau mondial***

Concernant les coûts directs du diabète, leur augmentation est considérable. En effet, en 2007 les dépenses dans le monde étaient estimées à 232 milliards USD contre 727 milliards USD en 2017 pour les adultes âgés de 20 à 79 ans, ce qui représente une multiplication par plus d'un facteur 3 des dépenses en 10 ans. L'estimation pour 2019 atteint les 760 milliards USD, soit une hausse de 4,5% par rapport aux estimations de 2017. Tout en les considérant avec prudence (car intégrant seulement les changements démographiques), les projections pour 2030 et 2045 sont à la forte hausse avec des dépenses atteignant 825 milliards USD en 2030 et 845 milliards USD d'ici à 2045, ce qui peut également s'expliquer par l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués [23].

Bommer et al. se sont intéressés aux coûts indirects du diabète, définis plus haut, et estiment qu'ils représentent 34,7% des coûts totaux du diabète (coûts directs + coûts indirects) qui s'élevaient en 2015, à 1 310 milliards USD. On note bien entendu une différence dans ces coûts selon le type de revenu des pays. Parmi les 4 sources de coûts indirects pris en compte par Bommer et al., la diminution de la population active et la mortalité dominent avec 48,5% et 45,5% des contributions, respectivement. On retrouve sensiblement ces mêmes pourcentages dans les pays à revenu élevé, cependant, dans les pays à revenu intermédiaire et faible, la mortalité contribue aux coûts indirects à hauteur de 63,6% et de 90,6%, respectivement [37].

- ***Au niveau national***

Par rapport au total des dépenses de santé dues au diabète en 2019 chez les 20-79 ans, la France possède 16,9 milliards USD de coûts directs liés au diabète [23]. En 2016, le diabète représentait 15% des dépenses de santé en France, pourcentage probablement augmenté à l'heure actuelle. Un rapport de la Haute Autorité de Santé a estimé que, en 2007, tous diabétiques confondus, le remboursement moyen annuel était de 5 300 euros par personne

(4 890 pour les personnes atteintes de DT2). Le montant des remboursements augmentant avec l'âge, il pouvait atteindre 8 700 euros chez les personnes de 85 ans et plus [38].

Dans une politique d'approfondissement et de mise à jour des données, Santé publique France, l'Assurance Maladie, la Sécurité sociale des indépendants, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont lancé au printemps 2019 la 3ème édition de l'étude nationale sur le diabète Entred afin de mieux connaître l'état de santé, la qualité de vie, le recours aux soins et le coût des soins des personnes traitées pour un diabète et d'en étudier les évolutions [39].

I.C. Les différents types de diabètes

I.C.1. Le diabète de type 2

Le DT2 reste le type de diabète le plus courant dans le monde représentant environ 90% des cas de diabètes. Selon l'OMS, le DT2 est une maladie chronique résultant en une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie) [40]. Cette maladie survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline par rapport à la demande de l'organisme (insulinopénie) et/ou lorsqu'il y a un défaut d'utilisation de l'insuline par l'organisme (insulino-résistance) [40,41]. Les conséquences de ces anomalies sont que le glucose n'atteint plus les cellules de l'organisme et reste alors dans la circulation sanguine, élevant ainsi la glycémie [41]. Le DT2 sera décrit plus en détail dans le **chapitre II**.

I.C.2. Les autres types de diabètes

- ***Le diabète de type 1***

Le diabète de type 1 est provoqué par une réaction auto-immune pendant laquelle, le système immunitaire de l'organisme se retourne contre ses propres cellules. Dans le cas du diabète de type 1, le système immunitaire attaque les cellules β pancréatiques des îlots de Langerhans ce qui provoque leur destruction et donc par conséquent une diminution voire un arrêt de la production d'insuline provoquant des hyperglycémies. Les personnes vivant avec un diabète de type 1 sont donc dépendantes d'injections quotidiennes d'insuline afin de maintenir leur glycémie à un taux acceptable [23,42]. Ce type de diabète peut se développer à tout âge bien qu'il soit habituellement diagnostiqué chez les enfants, adolescents ou jeunes adultes [43].

- ***Le diabète gestationnel***

Le diabète gestationnel, d'après la définition de l'OMS, est un trouble de la tolérance glucidique qui conduit à une hyperglycémie avec différents degrés de sévérité. Il débute ou est diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse et disparaît le plus souvent au terme de la grossesse [44].

- ***Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)***

Le diabète MODY est caractérisé par une anomalie de la sécrétion de l'insuline résultant de la mutation d'un gène (diabète monogénique). Ce diabète se déclare généralement avant l'âge de 25 ans, et cela chez des personnes normo-pondérées. Étant fortement héréditaire, les risques de transmission à l'enfant sont d'environ 50% lorsque le parent en est porteur [23,45].

- ***Le diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)***

Le diabète LADA est caractérisé par la présence d'auto-anticorps antiglycémie dans le sang, entraînant une destruction lente et progressive des cellules β pancréatiques et apparaît généralement chez les adultes de 30 à 50 ans [46].

CHAPITRE II. PHYSIOPATHOLOGIE DU DT2 ET DIAGNOSTIC

II.A. Les facteurs de risque liés au développement du DT2

- *Facteurs génétiques et âge*

Comme nous l'avons vu précédemment, le DT2 est une maladie chronique courante résultant principalement de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux ainsi que d'autres, entre autres lié au mode de vie des sujets [47]. Bien que la physiopathologie du DT2 ne soit pas totalement élucidée, la composante génétique reste un facteur déterminant dans le risque de développement d'un diabète comme l'attestent différentes études menées chez des jumeaux montrant une prévalence plus élevée de DT2 lors de leur avancée en âge, en comparaison avec des singletons, sont plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez des jumeaux dizygotes [48,49]. Cette composante génétique se retrouve également dans les liens de parenté avec près de 40% de risque pour une personne ayant un parent au premier degré atteint de DT2, d'en développer également un, alors que le taux d'incidence dans la population générale n'est que de 6% [47]. Des antécédents de diabète gestationnel sont également à prendre en compte dans ces facteurs de risques et un diabète gestationnel chez la mère augmente les risques de l'enfant de développer une obésité et un DT2 [50]. A cette composante génétique vient également s'ajouter la découverte des loci de sensibilité du DT2 avec aujourd'hui pas moins de 75 loci identifiés grâce à des études d'associations à l'échelle du génome [47]. L'origine ethnique fait également partie de ces composantes avec un risque plus élevé de développer un DT2 pour certaines ethnies (Afro-américain, Latino, Amérindien, Américain d'origine asiatique, Insulaire du Pacifique) [51]. On peut également ajouter l'âge à ces facteurs de risques, qui, lors de son avancée est associé à un plus grand risque de développer un DT2 [50].

- *Facteurs liés au mode de vie*

Une grande variété de paramètres liés au mode de vie (et donc potentiellement modifiables) sont également à prendre en compte dans ces facteurs de risques. En effet, le mode de vie sédentaire [52], l'inactivité physique [53], le tabagisme [54] ou la consommation d'alcool [55] peuvent prédisposer les sujets à développer un DT2. Une mauvaise hygiène de vie ou une exposition répétée à la pollution aux pesticides et aux produits chimiques va également augmenter le risque de DT2 [56]. L'alimentation, et ce dès l'enfance, est également

considérée comme un facteur de risque modifiable du DT2 et nous y reviendrons plus en détail dans le **chapitre III**.

- *Facteurs liés aux paramètres métaboliques*

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'obésité restait le facteur de risque le plus important pour le DT2, pouvant influencer la progression de l'insulino-résistance et de la maladie [57]. Selon l'OMS [50], environ 90% des DT2 développés par les sujets sont principalement liés à un excès de poids des patients. Ce surpoids et cette obésité peuvent entraîner des complications, devenant elles-mêmes des facteurs de risques additionnels dans le développement du DT2 comme l'apnée du sommeil [58,59], beaucoup plus répandue chez les patients atteints de DT2 que dans la population générale [60]. L'obésité viscérale plus spécifiquement est indépendamment associée au DT2 (et aux anomalies métaboliques de la glycémie) [61–63], de même que la résistance à l'insuline [61,64] qui sera développée plus en détail dans la **partie II.C.3**.

D'autres conditions médicales comme une pression artérielle élevée, un faible taux de cholestérol HDL, un taux élevé de triglycérides ou encore des antécédents de maladies cardiaques ou d'AVC, qui sont tous des composantes du syndrome métabolique, sont également des cofacteurs de risque et doivent être traité de manière simultanée avec le DT2 [65]. Bien qu'il n'y ait pas de recommandations spécifiques au niveau mondial, les experts s'accordent quasiment tous sur un dépistage sélectif pour des personnes dites « à risque » en proposant une glycémie veineuse plasmatique comme test de premier choix lors d'une consultation pour un motif autre chez un praticien [66]. L'American Diabetes Association (ADA) propose des critères de diagnostic, évalués selon les facteurs de risque du diabète, (*Table 1*) pour les anomalies métaboliques de la glycémie et le DT2 pour les sujets asymptomatiques [51].

Table 1. Critères pour le diagnostic des anomalies métaboliques de la glycémie et du DT2 chez les personnes asymptomatiques [51].

<p>1. Un dépistage est justifié chez les adultes en surpoids ou obèses ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ pour les Américains d'origine asiatique) présentant un ou plus des facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parenté de 1^{er} degré avec une personne diabétique • Origine ethnique à haut risque (i.e. Afro-américain, Latino, Amérindien, Américain d'origine asiatique, Insulaire du Pacifique) • Antécédent de MCV • Hypertension ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$, ou sous traitement pour l'hypertension) • Taux de cholestérol HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ ou taux de triglycérides $> 250 \text{ mg/dL}$ • Femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques • Sédentarité • Autres conditions cliniques associées à l'insulino-résistance (i.e. obésité sévère, acanthosis nigricans)
<p>2. Les patients atteints d'anomalies de la glycémie doivent être dépistés chaque année</p>
<p>3. Les femmes qui ont été diagnostiquées avec un diabète gestationnel doivent être dépistées à vie, au moins tous les 3 ans</p>
<p>4. Pour tous les sujets non cités avant, le dépistage doit commencer à l'âge de 45 ans</p>
<p>5. Si les résultats sont négatifs, le dépistage doit être répété au moins tous les 3 ans, avec des tests plus fréquents en fonction des résultats initiaux et des facteurs de risque</p>

IMC : Indice de Masse Corporelle, MCV : Maladie Cardio-Vasculaire, HDL : High-Density Lipoproteins

II.B. Critères de diagnostic actuels des anomalies métaboliques de la glycémie et du DT2

Les anomalies métaboliques de la glycémies, qui correspondent à une hyperglycémie modérée associée à une augmentation du risque de progression vers le DT2 sont définies, selon les critères proposés en 2020 par l'ADA [51], par :

- une hyperglycémie modérée à jeun : $1,00 \text{ g/L} \leq \text{glycémie} \leq 1,25 \text{ g/L}$ après un jeûne de 8 heures et vérifiée à 2 reprises
- et/ou une intolérance au glucose : $1,4 \text{ g/L} \leq \text{glycémie (sur plasma veineux)} \leq 1,99 \text{ g/L}$, 2 heures après une charge orale de 75g de glucose
- et/ou $5,7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$, non recommandée à l'heure actuelle en France

Le DT2 est défini, selon les critères proposés par l'ADA en 2020 [51], par :

- une glycémie $> 1,26 \text{ g/L}$ après un jeûne de 8h et vérifiée à 2 reprises (seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique)
- et/ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement), associée à une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2 \text{ g/L}$
- et/ou une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2 \text{ g/L}$ 2h après une charge orale de 75g de glucose

- et/ou une HbA1c > 6,5%, non recommandée à l'heure actuelle en France [67,68]

Ce dernier point sur l'HbA1c fait en effet controverse, son utilisation étant séduisante du fait de l'indépendance avec la prise alimentaire immédiate. Son utilisation est recommandée par certains auteurs, offrant à la fois une indication diagnostique, thérapeutique et pronostique mais le dosage a ses limites (faux négatifs lors de certaines anémies et hémoglobinopathies) et de ce fait n'est pas actuellement standardisé. Bien que très souvent utilisé, ce test n'est pas officiellement recommandé en France à titre diagnostique [66].

II.C. La régulation de la glycémie

Afin de maintenir la glycémie le plus constante possible dans le sang, notre organisme met en place différents mécanismes de régulation. C'est l'homéostasie glucidique. Elle correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques, cellulaires et moléculaires qui régulent la glycémie. Cette régulation est indispensable et finement gérée car l'organisme doit faire face en permanence aux variations de la concentration du glucose sanguin provoquées par les changements de flux d'énergie au cours desquels les mécanismes responsables de l'utilisation du glucose par les tissus sont en équilibre avec ceux concourant à sa production. Cet équilibre est dynamique afin de réguler de manière la plus précise possible l'homéostasie énergétique [69]. Cette régulation implique un réseau hautement sophistiqué de diverses hormones et neuropeptides libérés principalement par le foie, le pancréas, le rein, le système nerveux, l'intestin ainsi que les tissus adipeux et musculaires [70]. Selon notre état nutritionnel (à jeun ou en situation postprandiale), les mécanismes et hormones mis en jeu pour réguler la glycémie seront différents mais complémentaires, assurant une balance entre les apports énergétiques discontinus et les besoins continus ou discontinus des organes.

II.C.1. A jeun

A jeun, afin de maintenir une glycémie constante, notre organisme va réagir en mobilisant différents organes et différentes voies métaboliques afin de compenser l'absence d'apport en glucides exogènes (*Figure 4*). Il dispose de plusieurs voies métaboliques permettant de maintenir la glycémie via une production endogène de glucose : la **glycogénolyse**, utilisant les réserves de glycogène du foie et des muscles (pour leur propre usage) et la **néoglucogénèse**, permettant la synthèse de glucose à partir de composés non glucidiques (glycérol, acides aminés...). Cette dernière a lieu dans les organes capables de produire du glucose, à savoir le foie, les reins et l'intestin [71,72].

Figure 4. Régulation de la glycémie à jeun. D'après [73–75].

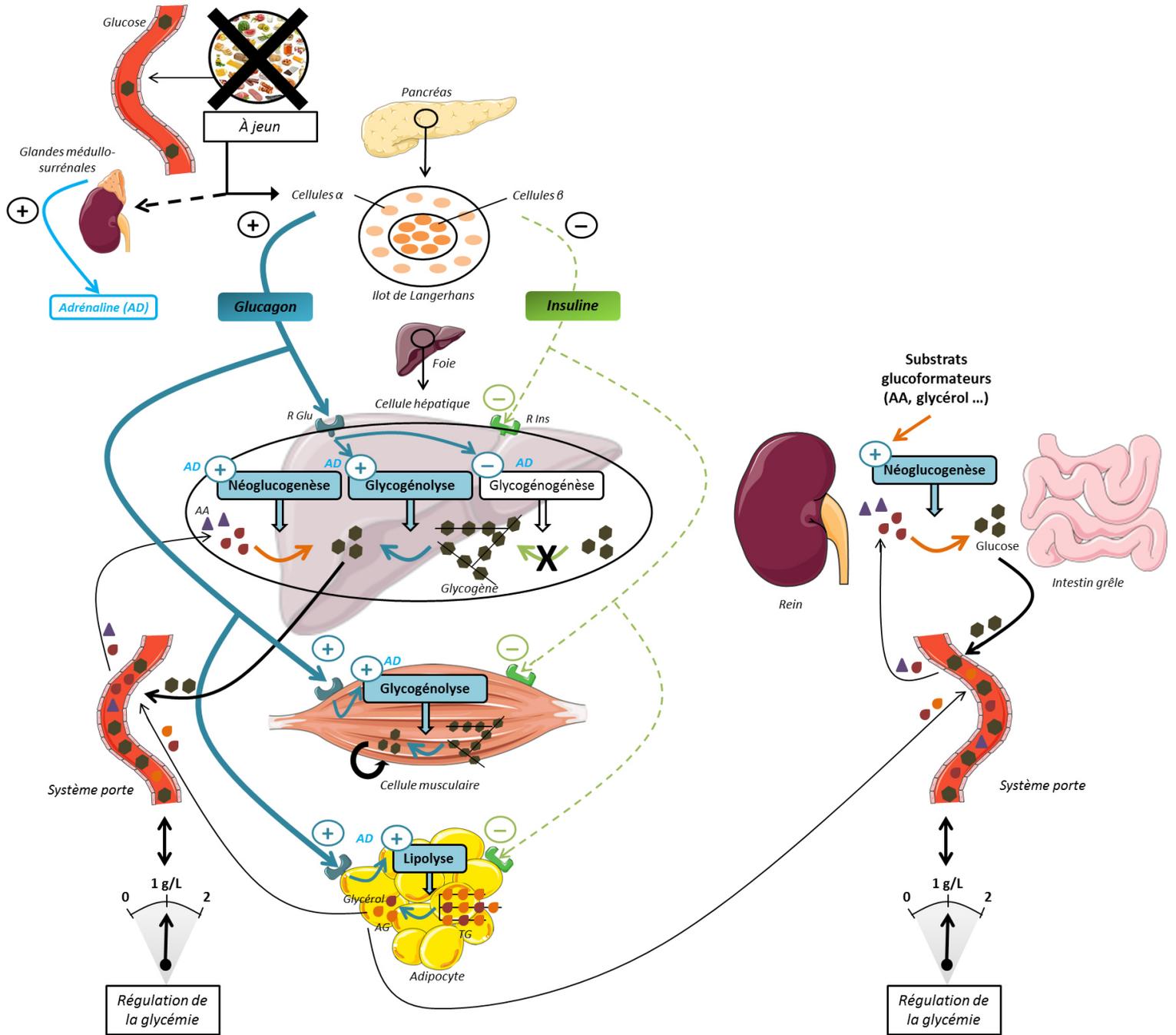
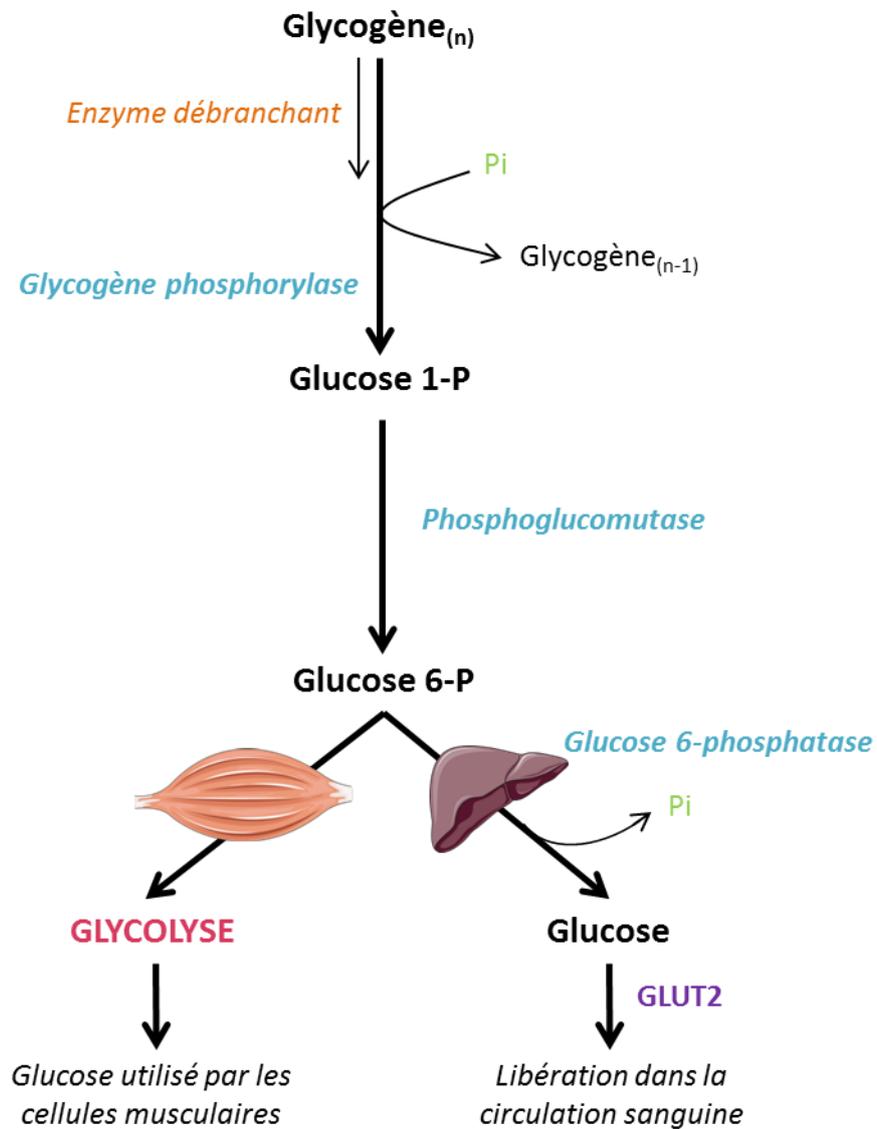


Figure 5. Voie métabolique de la glycogénolyse. D'après [71,76].



L'AMPc active les protéines kinases A, qui phosphorylent plusieurs protéines du cytoplasme dont la glycogène phosphorylase. Cette dernière hydrolyse les glucoses du glycogène liés en α -1,4 jusqu'à ce qu'elle parvienne à un branchement possédant une liaison α -1,6. L'enzyme débranchant hydrolyse alors la liaison α -1,6, libère un glucose et la glycogène phosphorylase peut reprendre son action pour libérer un glucose 1-phosphate (Glucose 1-P). Ensuite, la phosphoglucomutase converti le glucose 1-phosphate en glucose 6-phosphate (Glucose 6-P). Dans le muscle, le Glucose 6-P est utilisé comme substrat pour la glycolyse et dans le foie la Glucose 6-phosphatase hydrolyse le Glucose 6-P en glucose qui quitte la cellule grâce aux transporteurs de glucose GLUT2 et participe au maintien de la glycémie. Pi : orthophosphate, GLUT2 : transporteur de glucose 2.

- **Lors du jeûne à court terme**

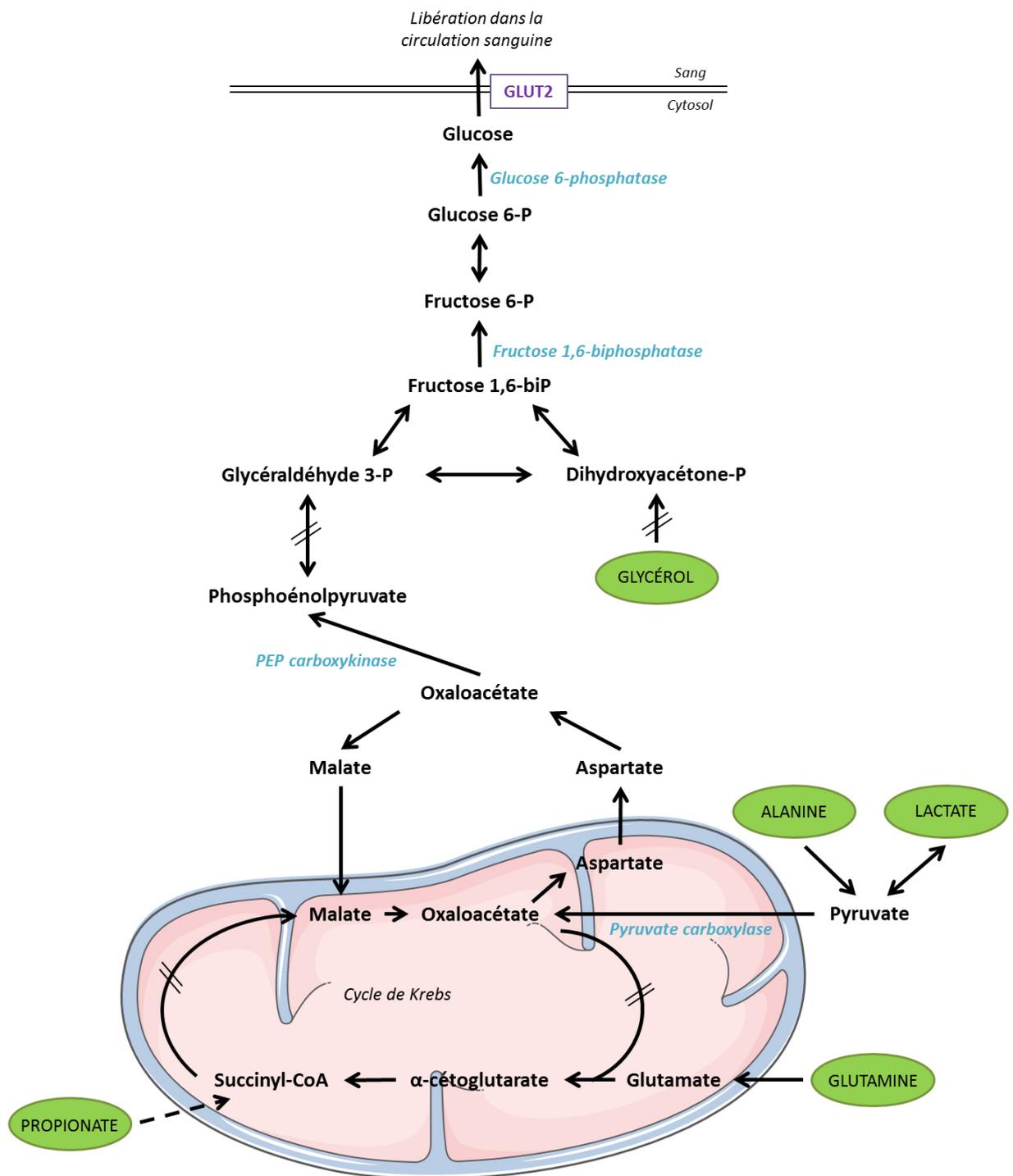
La **glycogénolyse** est activée par une diminution de la concentration d'insuline et une élévation de celle du glucagon ; de plus, elle est couplée à une inhibition de la glycolyse permettant d'orienter le glucose vers la circulation sanguine [71]. Le foie va alors libérer du glucose dans le sang en hydrolysant ses réserves de glycogène pour répondre aux besoins des organes gluco-dépendants. Le muscle va également dégrader son stock de glycogène, cependant, contrairement au foie, le glucose produit par les cellules musculaires ne peut être utilisé que par ces mêmes cellules (dans le muscle, le glucose-6-phosphate est le substrat de la glycolyse et sa formation est irréversible alors que dans le foie, la glycogénolyse se prolonge par la glucose-6-phosphatase permettant ensuite la libération de glucose dans l'organisme) (*Figure 5*) [71,75,77].

La **néoglucogénèse** est activée entre autres par l'augmentation de la quantité de substrats glucoformateurs comme le glycérol (provenant de la lipolyse) ou certains acides aminés (alanine, glutamine). Du glucose va être synthétisé à partir de composés non glucidiques (glycérol, acides aminés...) par le foie, les reins et l'intestin, puis libéré dans la circulation sanguine (**Figure 6**) [78]. Entre les repas, lactate, alanine et glycérol sont les précurseurs les plus abondants. Lors d'un jeun plus long, ce sont les acides aminés glucoformateurs. Le foie va contribuer à environ 70% de la production de glucose endogène lors d'un état post-absorptif [72] et le rein représente environ 25% de la production endogène de glucose [79]. L'intestin grêle est également le siège d'une néoglucogénèse mais apporte une faible contribution (environ 5%) lors de l'état post-absorptif. Cette néoglucogénèse intestinale est également capable, à l'état nourri post-absorptif, de réguler l'homéostasie énergétique grâce à une communication avec le cerveau. En effet, le système neuronal périportal détecte le glucose néoformé dans la circulation portale et envoie un signal au cerveau afin de moduler les sensations de faim et l'homéostasie glucidique [80].

- **Lors d'un jeûne prolongé (>10h)**

Lors d'une période de jeûne prolongée, les réserves de glycogène s'épuisent et ce sont alors les acides aminés contenus dans les protéines des muscles qui vont faire office de réserves susceptibles d'être converties en glucose et devenir les substrats majoritaires de la néoglucogénèse. On parle d'acides aminés glucoformateurs [71]. La production endogène de glucose par le foie va diminuer [72] et celle du rein peut alors augmenter jusqu'à 45% [79], de même que celle de l'intestin grêle pouvant contribuer jusqu'à environ 20 à 25% de la production totale de glucose endogène pendant les périodes de jeûne prolongé [80]. La sécrétion de cortisol va être activée et va induire les enzymes permettant le catabolisme des protéines des muscles.

Figure 6. Voie métabolique de la néoglucogénèse. D'après [71,72].



Les principaux substrats de la néoglucogénèse sont entourés en vert et les enzymes spécifiques sont indiquées en bleu. Les doubles traits indiquent des composés métaboliques intermédiaires. P : phosphate, GLUT2 : transporteur de glucose 2.

En plus du glucose, les acides gras constituent également des substrats qui vont être oxydés lors d'une phase de jeûne. Ils proviennent de la **lipolyse** du tissu adipeux qui va dégrader les lipides en acides gras qui seront ensuite déversés dans le sang et utilisé par la majorité des tissus (en dehors du cerveau et des éléments figurés du sang) comme source d'énergie supplémentaire [71,77,78].

- ***Les principales hormones impliquées au cours du jeûne***

La diminution de la glycémie induit des mécanismes neuroendocriniens produisant des hormones : **adrénaline** et/ou **glucagon** qui vont agir en augmentant le taux intracellulaire d'AMPc. Si le jeûne se prolonge au-delà de 10h, d'autres hormones telles que le **cortisol** vont également être activées.

Le **glucagon** est une hormone hyperglycémiant sécrétée par les cellules α pancréatiques lorsque le taux de glucose dans le sang est trop bas. Il a été décrit pour la première fois dans les années 1950 par un médecin Américain, Roger Unger. C'est la principale hormone hyperglycémiant dont les effets s'opposent à ceux de l'insuline et c'est finalement le ratio glucagon/insuline qui permet le maintien de l'homéostasie glucidique. Le glucagon va stimuler la production de glucose hépatique en favorisant la glycogénolyse et la néoglucogénèse et réduire fortement le captage et le stockage du glucose en inhibant la glycogénogénèse hépatique. Son action principale se situe au niveau du foie et les tissus périphériques n'en sont que peu affectés. Sa sécrétion quant à elle va être inhibée par l'apport alimentaire de glucose ou d'acide gras. Associée à l'effet direct de l'insuline sur le foie, l'inhibition de la sécrétion du glucagon va entraîner la suppression quasi-totale de la production de glucose hépatique chez un sujet sain [81–83].

L'**adrénaline** est sécrétée par les glandes médullo-surrénales, c'est une hormone de réponse au stress qui a les mêmes effets globaux que le glucagon et permet l'activation de la néoglucogénèse au niveau du foie, l'activation de la glycogénolyse au niveau du foie et du muscle et également celle de la lipolyse au niveau du tissu adipeux. L'adrénaline va en retour inhiber la lipogénèse dans le foie et le tissu adipeux mais également la glycogénogénèse dans le muscle et le foie. Via les récepteurs α -adrénergiques, elle va inhiber la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β du pancréas [81,84].

Le **cortisol**, sécrété par les glandes surrénales, est l'un des principaux glucocorticoïdes. C'est une hormone stéroïde agissant au niveau de la transcription des gènes. Il est produit lors d'un

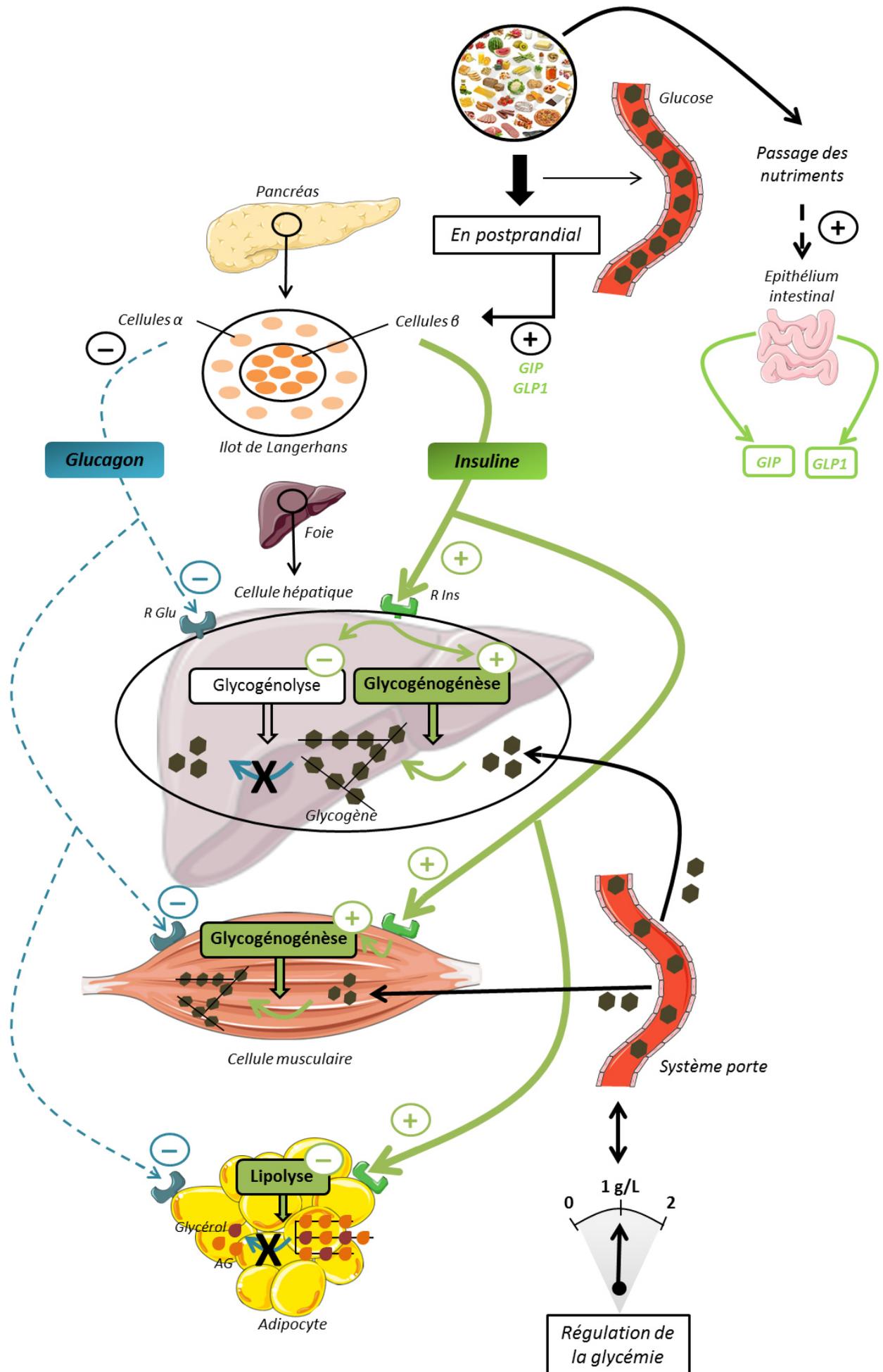
stress physiologique et/ou afin de répondre à une forte mobilisation des réserves par l'organisme. Il agit sur le métabolisme glucidique en inhibant l'utilisation du glucose dans le muscle et le tissu adipeux et en stimulant la néoglucogenèse hépatique mais également la lipolyse. Le cortisol a donc un effet hyperglycémiant [80,90,94].

II.C.2. En postprandial

Suite à un repas contenant des glucides, la glycémie va augmenter temporairement et l'excursion glycémique va dépendre de la nature des glucides ingérés, de la teneur du repas en lipides et protéines et de la quantité d'aliments ingérée. La digestion des glucides va précéder leur absorption au niveau de l'intestin grêle. En effet, l'alimentation est principalement composée de polysaccharides (amidon, ...) et de disaccharides (saccharose, lactose), cependant seuls les monosaccharides (glucose, fructose, galactose) peuvent être absorbés par les entérocytes ce qui implique une digestion complète des composés glucidiques [95]. La première phase de la digestion est pré-intestinale et s'effectue via l'amylase salivaire qui hydrolyse l'amidon à pH neutre. S'ensuit la digestion intestinale avec en premier lieu la digestion extracellulaire dans la lumière du tube digestif par l'amylase pancréatique permettant l'hydrolyse de l'amidon en maltose, maltotriose et dextrines. Au niveau de la bordure en brosse, les oligosaccharidases, sécrétées par les entérocytes vont ensuite hydrolyser les produits issus de l'action de l'amylase pancréatique en monosaccharides pouvant être absorbés au niveau des entérocytes du duodénum et du jéjunum principalement pour se retrouver dans la circulation sanguine portale [95]. Cette absorption se fait grâce à deux familles de transporteurs : les sodium-glucose linked transporter (SGLT), via un transport actif secondaire et les transporteurs de glucose (GLUT) via une diffusion facilitée. La vitesse de la vidange gastrique va conditionner le débit et la concentration de glucose dans la veine porte ce qui va en partie conditionner l'absorption intestinale du glucose [87].

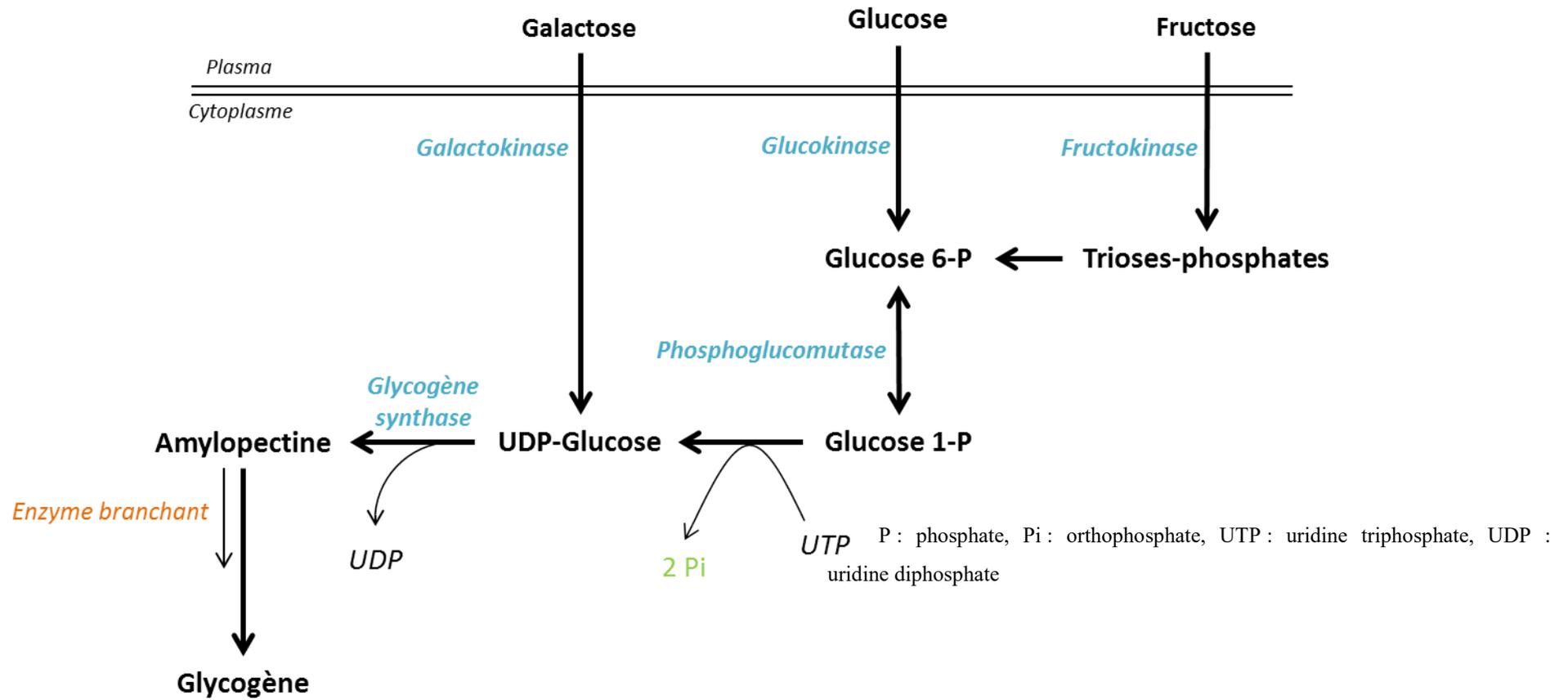
En situation postprandiale, notre organisme dispose de différentes voies métaboliques permettant d'abaisser la glycémie (*Figure 7*).

Figure 7. Régulation de la glycémie en situation postprandiale. D'après [82–84]



Le foie va recevoir le glucose issu de l'alimentation via la veine porte hépatique. Le captage du glucose qui est assuré par le transporteur GLUT2. Les hépatocytes vont alors stocker le glucose excédentaire, sous forme de glycogène (polymère de glucose), via sa transformation en glucose-6-phosphate par la glucokinase, on parle de **glycogénogénèse** (*Figure 8*) [75,78,87].

Figure 8. Voie métabolique de la glycogénogénèse. D'après [71].



Les tissus insulino-dépendants (dont muscles) vont également capter le glucose sanguin et l'oxyder afin de reconstituer leurs réserves de glycogène grâce à la présence d'insuline qui va d'une part augmenter la captation du glucose par activation du transporteur GLUT4 qui migre sur la membrane et d'autre part inhiber la lipolyse, diminuant ainsi la disponibilité en acides gras libres [75,78,84]. Le tissu adipeux lui, va utiliser le glucose pour synthétiser du glycérol afin de ré-estérifier les triglycérides. Les organes cibles gluco-dépendant (cerveau...) vont directement puiser dans le glucose sanguin afin de répondre à leurs besoins énergétiques sans pour autant avoir la capacité de le stocker [75,78,84].

La forme de stockage principale du glucose est le glycogène et la lipogenèse à partir du glucose (lipogenèse de novo) est minime dans les conditions physiologiques et n'est observée in vivo qu'en cas d'alimentation très riche en glucides et d'hyperinsulinisme [78]. Le glycogène est stocké dans le foie et dans le muscle et les réserves de l'organisme en glycogène sont assez limitées (70g dans le foie et de 150 à 300g dans le muscle). Au niveau hépatique, le glucose, associé à l'insuline est le principal élément régulateur de ce stockage. Au niveau musculaire, l'insuline stimule la synthèse du glycogène via la glycogène synthase, indépendamment de la présence de glucose [78].

- *Les principales hormones impliquées*

Le glucose étant le régulateur le plus important de l'expression du gène de l'**insuline**, en période postprandiale, l'augmentation de la glycémie va induire la production et la sécrétion d'**insuline** par les cellules β du pancréas, qui va agir en diminuant le taux intracellulaire d'AMPc [71]. A la fin des années 1960, Perley et Kipnis ont démontré que la sécrétion d'insuline était plus importante suite à l'ingestion de glucose par voie orale par rapport à une administration de la même quantité de glucose par voie intraveineuse [88]. Cet effet, nommé « effet **incrétine** » suggère que les hormones peptidiques libérées par l'intestin, potentialiseraient l'effet du glucose sur la sécrétion de l'insuline.

L'**insuline** est une hormone hypoglycémiante qui joue un rôle majeur dans les mécanismes hypoglycémiants. Elle va stimuler le transport du glucose dans le muscle et le tissu adipeux, favoriser la glycogénogénèse et inhiber en retour la néoglucogénèse, la glycogénolyse et également la lipolyse [82].

Le gène de l'insuline code pour un ARNm traduit en une pré-pro-insuline dans le réticulum endoplasmique des cellules β pancréatiques. Cette pré-pro-hormone va perdre dans un

premier temps son peptide signal pour former la pro-insuline qui va à son tour être clivée dans l'appareil de Golgi, donnant 2 hormones, le peptide C et l'insuline sous sa forme mature et active. Cette insuline est ensuite libérée par exocytose dans le plasma. L'expression du gène de l'insuline et la dégradation de l'ARNm associé vont être régulées par le glucose [81,89].

L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, en réponse à une élévation du taux de glucose sanguin. En effet, le transporteur membranaire GLUT2 va permettre la diffusion facilitée du glucose sanguin dans la cellule β . La production d'ATP résultant de la métabolisation du glucose va entraîner la dépolarisation des cellules via la fermeture des canaux potassiques. Cette dépolarisation provoque l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant. Le calcium va alors entrer dans la cellule déclenchant l'exocytose des vésicules chargées en insuline, directement dans la veine porte [81,82].

L'insuline possède un profil de sécrétion en 2 temps avec un pic précoce suivi d'un pic tardif qui dure le temps de la stimulation hyperglycémique. Calles-Escandon et Robbins ont démontré que la perte de ce pic précoce de sécrétion chez des sujets sains va diminuer leur tolérance au glucose, indiquant le rôle prépondérant de la cinétique de sécrétion de l'insuline dans le contrôle de la glycémie postprandiale. Chez les patients atteints de DT2, la perte de ce pic précoce de sécrétion est caractéristique de la maladie [90].

Même si le glucose est le plus puissant potentialisateur de la sécrétion de l'insuline, il existe d'autres facteurs régulateurs. Parmi eux, des nutriments (acides aminés comme la leucine ou l'arginine, corps cétoniques et acides gras libres), des médiateurs du système nerveux (acétylcholine), des signaux hormonaux (glucagon, sécrétine, gastrine, GIP, GLP-1,...) vont stimuler la sécrétion d'insuline. A l'inverse, les catécholamines, la somatostatine ou encore la noradrénaline vont inhiber sa sécrétion [57,59,61].

Les **incrétines** sont libérées par les cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments. On en retrouve 2 types chez l'homme, le GIP (Glucose-dépendent Insulinotropic Peptide), sécrété principalement par les cellules K du duodénum et du jéjunum proximal et le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), produit majoritairement par les cellules L du jéjunum et de l'iléon par un mécanisme de maturation du pré-pro-glucagon [57,64]. Le GLP-1 et le GIP ont une demi-vie d'environ 2 minutes et 4 minutes respectivement et vont très rapidement être dégradé en métabolites inactifs de par leur clivage par la protéase DPP-4

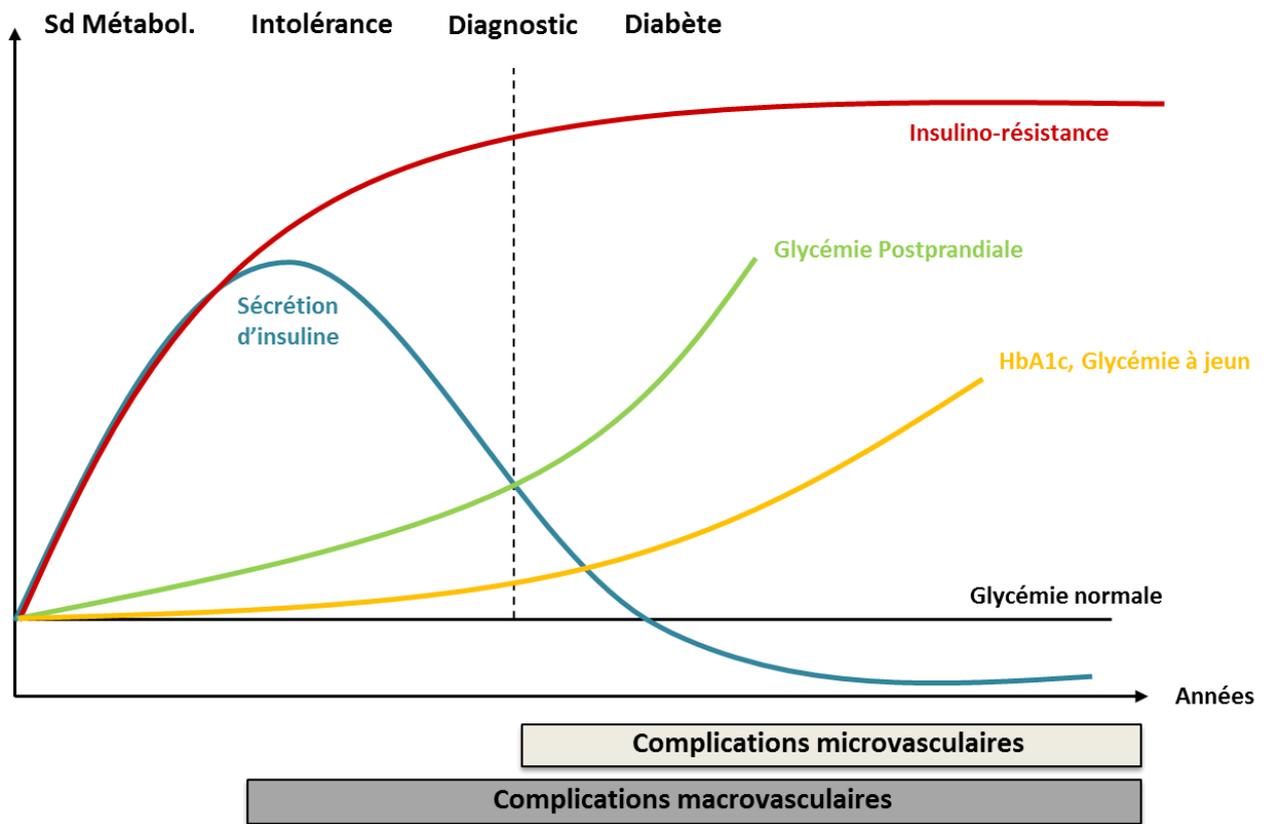
(Dipeptidyl-Peptidase-4) [93]. Ils potentialisent la sécrétion d'insuline au niveau du pancréas et leurs effets insulino-tropes sont similaires et additionnels chez les personnes

saines. Ils sont également impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la survie des cellules β . Le GIP, par exemple a des fonctions anti-apoptotique dans les cellules β pancréatiques [93]. En l'absence de glucose, ils n'ont pas d'effet insulino-trope, ce qui réduit le risque d'hypoglycémie. Contrairement au GIP, le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon et ralentit la vidange gastrique et la sécrétion acide dans l'estomac [81–83,92,94].

II.C.3. L'insulino-résistance et la mise en place du DT2

Le DT2 est une maladie chronique résultant en une concentration accrue de glucose dans le sang, ou **hyperglycémie**. Selon les chiffres de l'ADA, des glycémies supérieures à 1,0 g/L à jeun et à 1,4 g/L en postprandial sont signes d'hyperglycémies [51]. Cette hyperglycémie provient d'une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles périphériques, principalement muscle, foie et tissu adipeux [40]. Cette baisse de sensibilité à l'insuline, appelée **insulino-résistance** (IR), va être compensée dans un premier temps par une augmentation de la production d'insuline, on parle d'**hyperinsulinisme** [95]. Peu à peu, cette production d'insuline « s'essouffle » car les cellules bêta du pancréas peinent à répondre à la demande accrue de l'hormone, l'**insulinopénie** se met alors en place [23,95,96]. La **Figure 9** reprend la chronologie de la mise en place du DT2. On dit souvent que le DT2 est une maladie silencieuse car 10 à 20 ans peuvent s'écouler entre la mise en place de l'insulino-résistance et l'insulino-déficience, ce qui rend très compliqué le diagnostic précoce de la maladie d'autant plus que les personnes atteintes de DT2 peuvent être complètement asymptomatiques [23,96].

Figure 9. Mise en place du diabète de type 2. D'après [95].



Sd Métabol : syndrome métabolique

- **Mise en place de l'insulino-résistance**

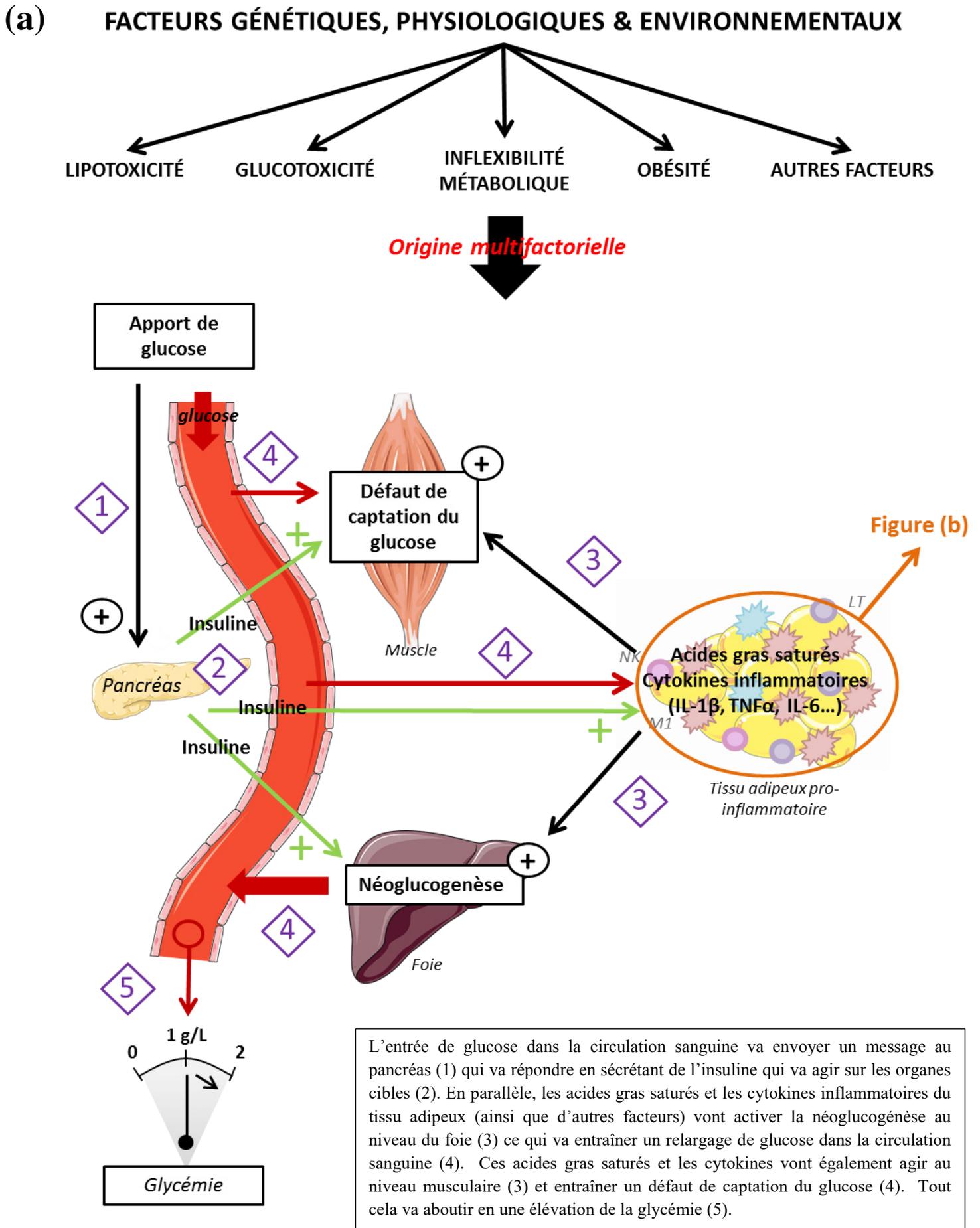
L'**IR** se caractérise par une diminution de l'action de l'insuline au niveau des organes cibles qui va être responsable d'une augmentation de la production de glucose [106,107]. Les tissus cibles périphériques tels que les muscles squelettiques et le tissu adipeux vont présenter un défaut de réponse à l'insuline responsable d'un défaut de captation du glucose provenant de la circulation sanguine [108] (*Figure 10*).

Au niveau musculaire, la diminution de captation et de stockage du glucose va principalement être due à un défaut de la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 du milieu intracellulaire vers la membrane basale [107].

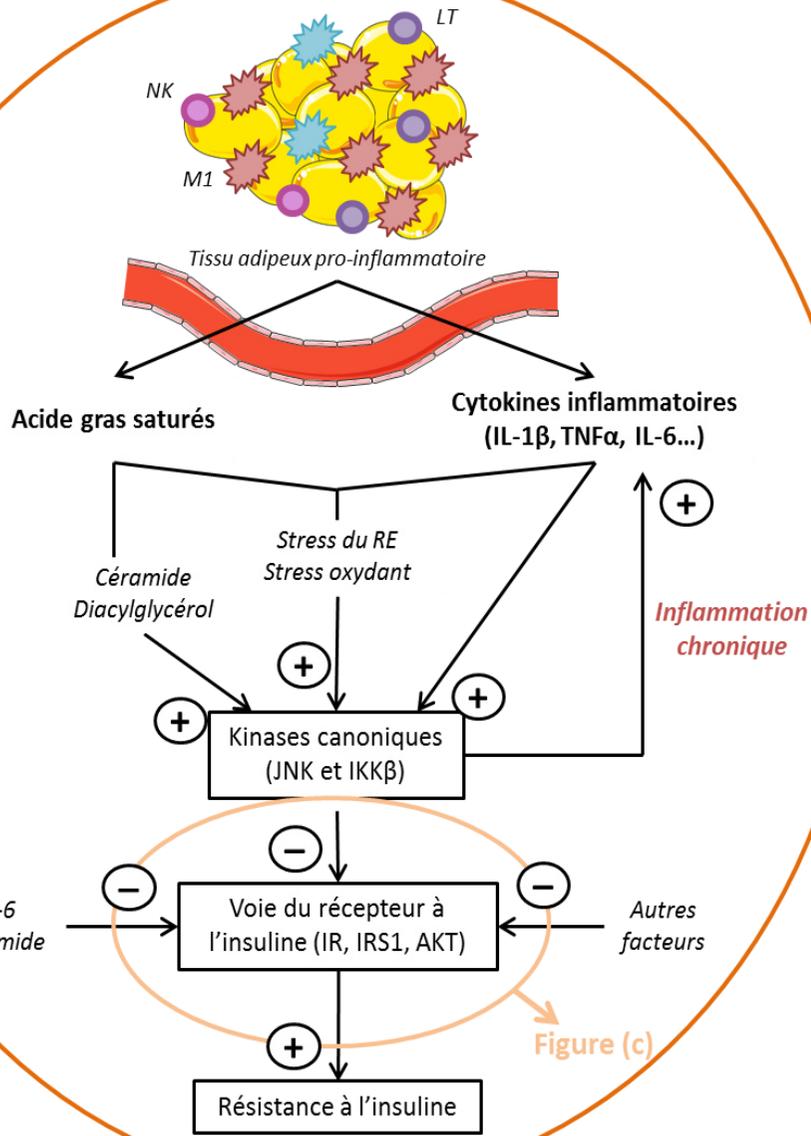
Au niveau du tissu adipeux, en cas d'hypertrophie des adipocytes, la sécrétion locale de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires induit un recrutement de macrophages qui vont amplifier leur sécrétion et entraîner un état inflammatoire chronique. Cet état va provoquer une résistance à l'insuline des adipocytes et augmenter la sécrétion d'acides gras libres impactant par la suite le foie et les muscles [113].

Au niveau hépatique, le flux portal d'acides gras libres va favoriser la synthèse des triglycérides et stimuler la néoglucogénèse hépatique [105].

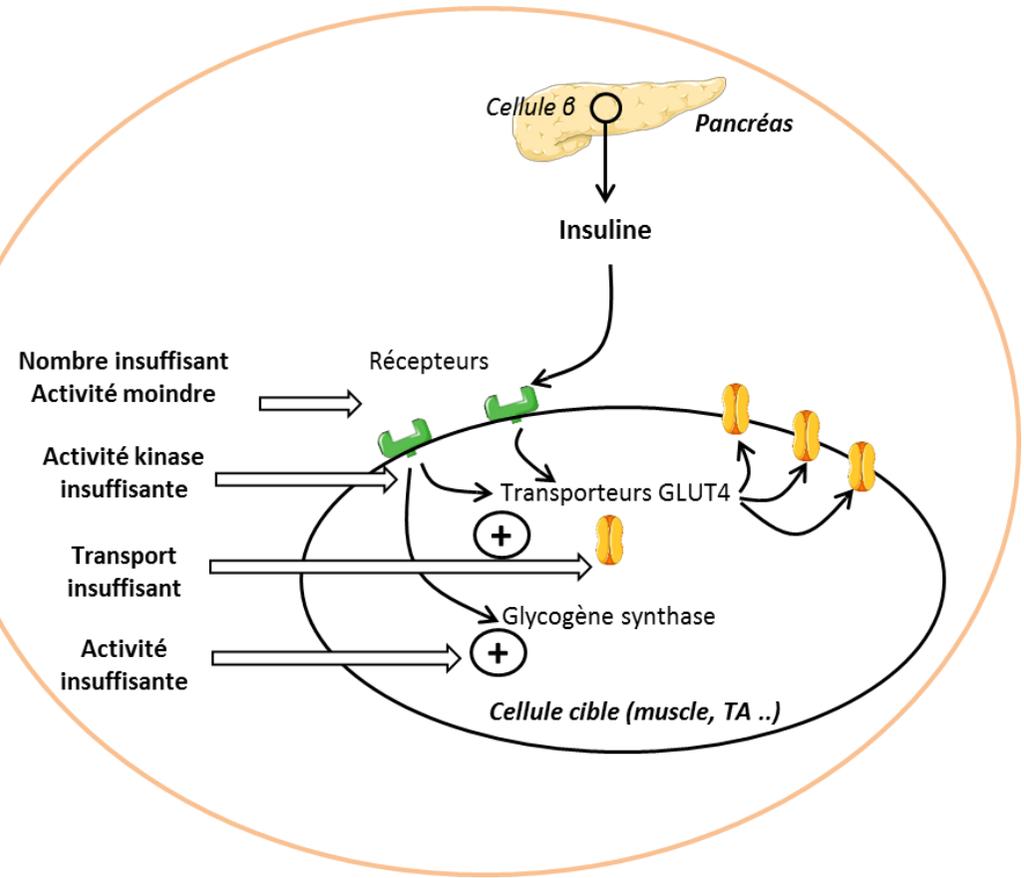
Figure 10. Mise en place de l'insulino-résistance. (a). Schéma général, d'après [82,83,109,110] (b) Rôle du tissu adipeux, d'après [111] (c). Origine plurifactorielle des altérations de la voie du récepteur à l'insuline, d'après [112].



(b)



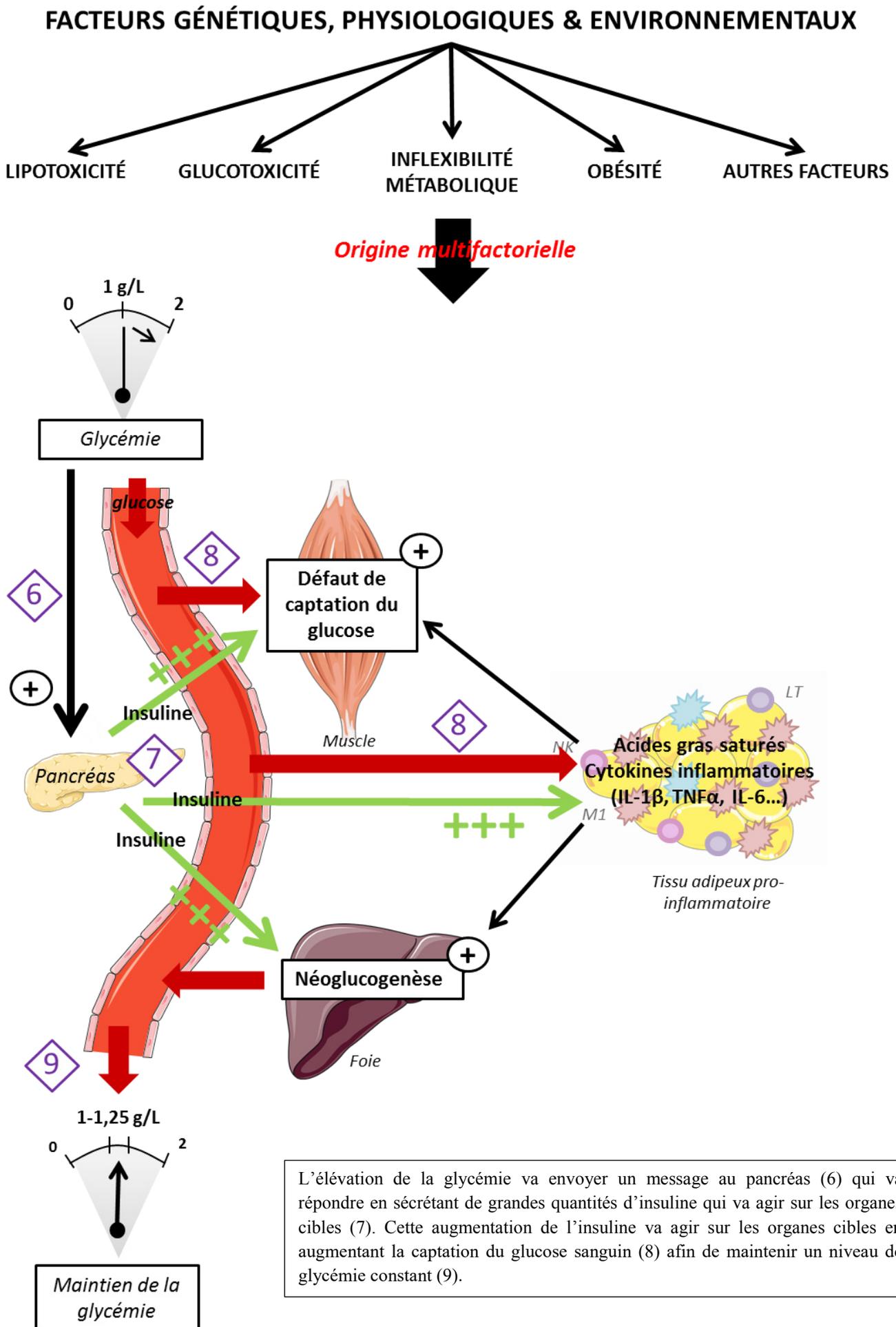
(c)



- **Mise en place de l'hyperinsulinémie**

La glycémie augmentant à cause de l'IR des organes cibles, le pancréas va réagir en produisant et libérant davantage d'insuline de manière à contrecarrer cette hyperglycémie. On assiste alors à un dysfonctionnement de la boucle de régulation et à un **hyperinsulinisme** [114] (*Figure 11*).

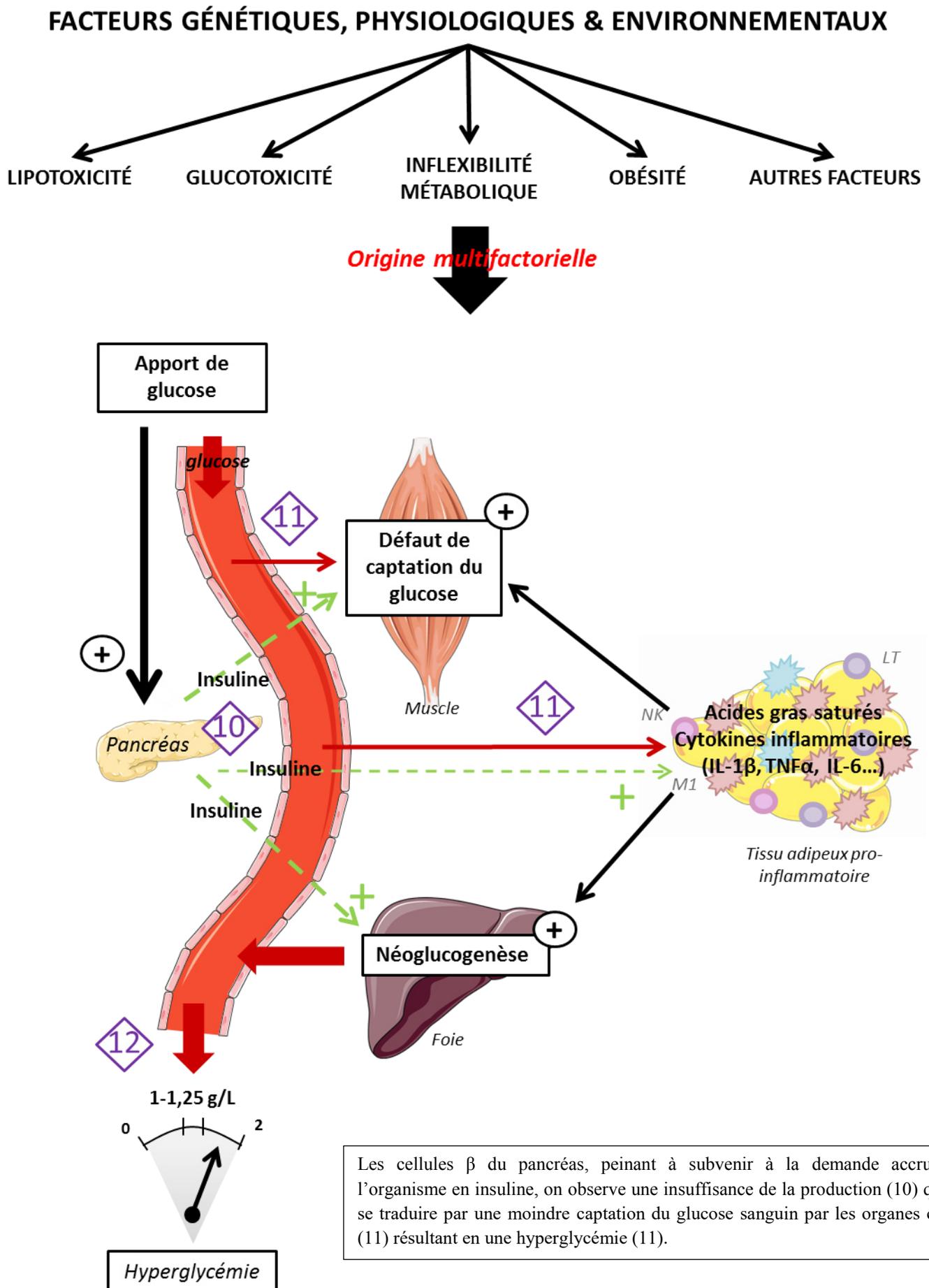
Figure 11. Mise en place de l'hyperinsulinémie. D'après [82,83,109,110].



- **Mise en place de l'insulinopénie**

Lorsque les cellules β pancréatiques peinent à répondre à la demande accrue d'insuline par l'organisme, on observe une insuffisance de sécrétion d'insuline entraînant une carence, on parle d'**insulinopénie** [23,104,105] (*Figure 12*).

Figure 12. Mise en place de l'insulinopénie D'après [82,83,109,110].



Une hyperglycémie chronique va survenir dès l'apparition d'une carence en insuline. Les cellules β , dont la plasticité anatomique et fonctionnelle garantit, en temps normal, un contrôle optimal de l'homéostasie glucidique, vont être peu à peu amenées à une dysfonction sécrétoire, les plaçant dès lors au centre de la physiopathologie du DT2. En effet, la masse fonctionnelle des cellules β va être altérée chez le patient atteint de DT2 et va se dégrader au cours de l'évolution du diabète. Il est indéniable que la détérioration de l'environnement métabolique de la cellule β participe largement à la dégradation de celui-ci. L'apoptose apparaît alors comme un mécanisme envisageable dans la diminution de masse des cellules β , et des études, menées *post-mortem* sur des pancréas de patients atteints de DT2, ont montré une diminution de 30 à 60% de la masse β -cellulaire chez le diabétique, en comparaison à son témoin non-diabétique [115,116].

Tous ces mécanismes menant à la mise en place d'un DT2 vont être amplifiés et aggravés par les phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité. La glucotoxicité est consécutive à une hyperglycémie chronique et va avoir des effets néfastes sur la sécrétion d'insuline des cellules β et l'action de l'insuline sur les tissus périphériques [117,118]. Le développement progressif de l'IR dans les tissus s'explique notamment via l'altération de la voie de signalisation du récepteur à l'insuline provoquée par la glucotoxicité. La surproduction d'insuline entraîne alors la diminution du nombre de récepteurs exprimés à la surface des cellules, induisant ainsi une réduction de l'action de l'insuline et une augmentation de la glycémie [119]. Dans les cellules β , cette glucotoxicité peut induire plusieurs stress comme le stress du réticulum endoplasmique, le stress oxydant ou la perturbation de l'homéostasie calcique activant différentes voies métaboliques pouvant entraîner des effets délétères plus ou moins conséquents dans les cellules pouvant aller jusqu'à l'apoptose [119].

A cette glucotoxicité vient s'ajouter la lipotoxicité, conséquence d'une exposition chronique à des concentrations élevées en acides gras responsables de différentes perturbations du métabolisme cellulaire pouvant conduire jusqu'à la destruction des cellules par apoptose [119,120]. Selon la structure et le type d'acide gras, les effets à long terme sur la cellule β peuvent être différents. Par exemple l'accumulation d'acides gras polyinsaturés va entraîner une inhibition directe de la sécrétion d'insuline alors qu'une accumulation d'acides gras saturés va être responsable d'une IR qui ne sera pas compensée par une augmentation adéquate de la fonction β -pancréatique [121]. Dès lors, en addition des effets dus à l'augmentation seule de la concentration en acides gras, un ratio mal proportionné du type d'acides gras peut avoir des effets délétères à long terme [119].

La part relative de la glucotoxicité et la lipotoxicité, dans la dysfonction des cellules β , voire leur apoptose, reste difficile à définir [113]. Elles sont souvent associées et responsables toutes les deux des altérations cellulaires observées lors de pathologies comme le DT2 dès lors que les sujets sont exposés de manière chronique à des concentrations élevées en glucose et en acides gras [112,113].

II.D. Hyperglycémie et phase postprandiale : des défis majeurs

II.D.1. Rôle de l'hyperglycémie chronique dans les complications associées au DT2

Il est aujourd'hui évident que l'hyperglycémie chronique, définie à la fois par l'hyperglycémie à jeun et celle postprandiale, est impliquée dans le développement de complications tant micro que macro vasculaires associées au diabète [115,116]. L'état d'hyperglycémie chronique conduit à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre production de radicaux libres et espèces anti-oxydantes en faveur de la production de radicaux libres ou espèces réactives oxygénées (ERO) [117,118]. Ce stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie des complications du diabète. Des réactions de glycation (fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines) vont également être favorisée et des produits de glycation avancée (AGE) formés. Ces AGE vont participer au développement d'un stress oxydant et d'un état pro-inflammatoire [118]. Cet état pro-inflammatoire va se traduire par une production anormale de cytokines pro-inflammatoires, une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et une activation des voies de signalisation de l'inflammation. Cet état inflammatoire va jouer un rôle majeur dans le développement d'une IR associée à l'obésité et dans la progression de l'obésité vers le DT2 [119].

Que ce soit pour le diabète de type 1 ou celui de type 2, le *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) et le *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ont établi un lien de causalité entre le contrôle glycémique, dont l'HbA1c en est le témoin, et les complications pouvant survenir au cours du diabète. En effet, Stratton et al. ont montré que chez des patients atteints de DT2, chaque réduction de 1% de l'HbA1c était associée respectivement à 14% et 37% de réduction pour les infarctus du myocarde et les complications macro-vasculaires. Ils ont expliqué cela par un excès de glycation de l'hémoglobine causé par une exposition prolongée à une hyperglycémie [116]. Ces résultats sont confirmés par d'autres études venant appuyer le rôle central de cette hyperglycémie chronique dans la pathogénèse des complications diabétiques en montrant des réductions

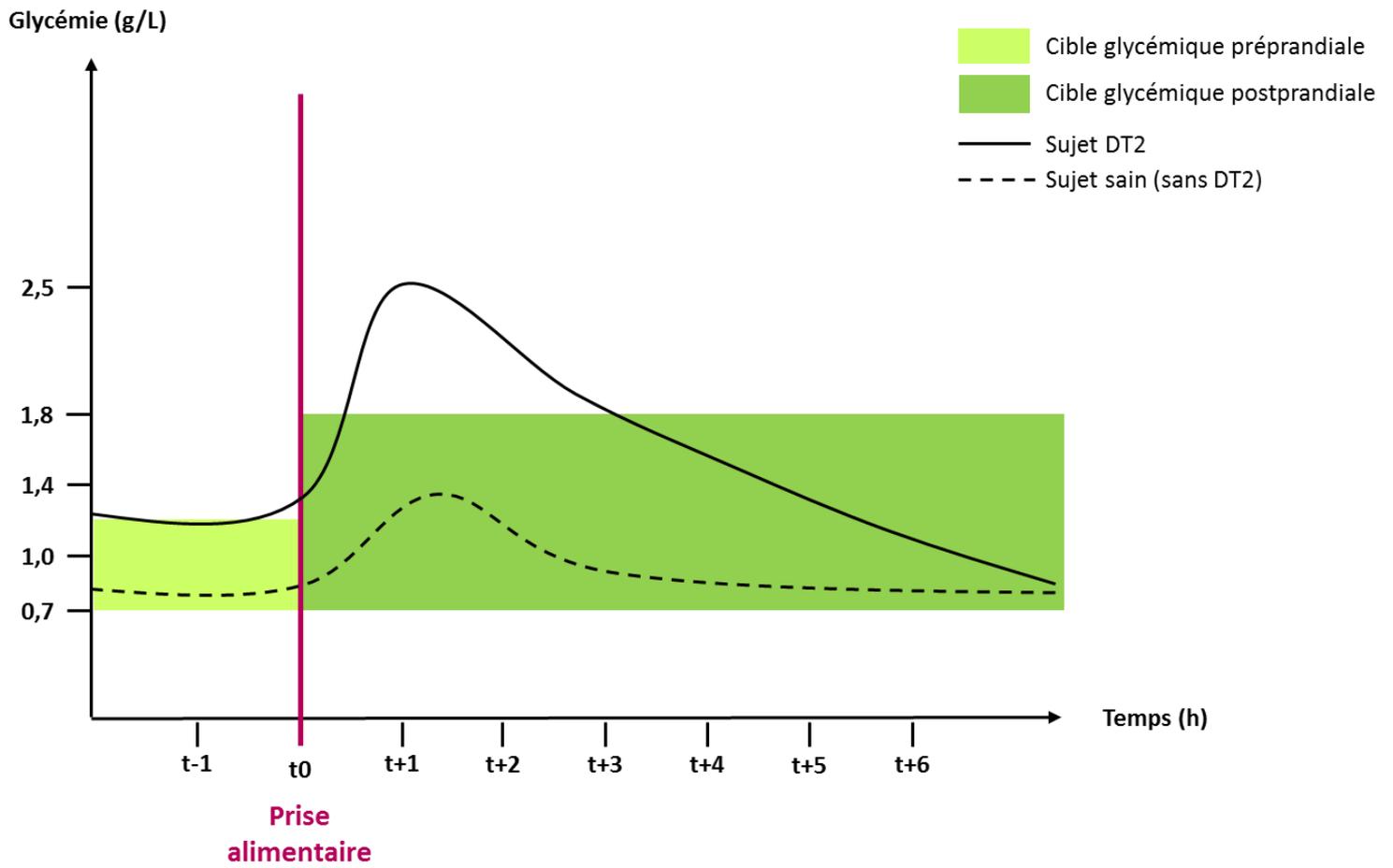
significatives de l'incidence des complications macro et micro-vasculaires chez des patients sous traitement intensif, en comparaison avec d'autres ayant un moindre contrôle glycémique [120].

II.D.2. L'intérêt de contrôler la phase postprandiale

Chez les personnes sans diabète, la période postprandiale s'accompagne d'une augmentation de la glycémie, rapidement compensée par les mécanismes régulateurs de l'organisme (augmentation importante de la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas). Leur glycémie va alors s'élever dès le début de la prise alimentaire mais ne dépassera pas 1,4 g/L pour revenir rapidement à des valeurs proches de 1g/L en moins de 2h. Chez les patients atteints de DT2 ou IR, l'insuline est inefficace ou en carence, de ce fait, en période postprandiale, les mécanismes régulateurs de la glycémie étant altérés, les taux peuvent facilement atteindre et dépasser les 2 g/L. En effet, le GLP-1 et le GIP, hormones incrétines libérées par les cellules intestinales suite à l'ingestion d'un repas sont, chez un sujet sain, responsables d'environ 70% de la sécrétion d'insuline postprandiale. Chez les patients DT2, la sécrétion de GLP-1 est d'autant plus diminuée que l'IR augmente et l'action du GIP est altérée menant à une perte de ses effets insulinothropes. L'effet incrétine mentionné ci-dessus est alors réduit à environ 30%, voire absent chez ces patients [121–123]. Chez les patients atteints de DT2, il y a également une hyper-glucagonémie lors des repas. Cette hyper-glucagonémie va engendrer une production élevée de glucose au niveau du foie. Il en résulte un rapport glucagon/insuline anormalement élevé, favorisant la libération de glucose hépatique et un état d'hyperglycémie postprandial exacerbé [81–83]. La glycémie mettra alors bien plus longtemps (4h à 6h) à revenir à des valeurs préprandiales, valeurs qui ne seront que rarement atteintes dû à l'espacement temporel assez court entre 2 prises alimentaires (**Figure 13**). A hauteur de 3 repas par jour minimum, un patient atteint de DT2 va de ce fait passer au minimum 12h, soit environ 50% de son temps en hyperglycémie postprandiale [124].

Dès lors, pour éviter des hyperglycémies trop délétères chez ces personnes, des cibles pré et postprandiales sont établies afin d'avoir une vision sur l'efficacité des mesures mis en œuvre pour les limiter (mesures hygiéno-diététiques ou traitements médicamenteux). L'HAS recommande donc, pour les patients atteints de DT2, des objectifs glycémiques entre 0,7 et 1,2 g/L avant les repas et 1,8 g/L en postprandial (**Figure 13**) [125].

Figure 13. Exemples de profils glycémiques chez un sujet sain et un sujet atteint de DT2



II.D.3. La dysglycémie du diabète

Contrôler l'hyperglycémie, aussi bien à jeun qu'en postprandial permet de réduire les facteurs de risques impliqués dans les complications liées au diabète. Il reste maintenant à replacer cette hyperglycémie au sein du triumvirat de la dysglycémie du diabète. En effet, cette dysglycémie comporte 2 composantes supplémentaires (en plus des hyperglycémies) que sont les hypoglycémies et la variabilité glycémique. Chacune semble alors jouer un rôle dans l'incidence cardiovasculaire des patients atteints de diabète, cependant beaucoup de questions demeurent concernant leur inter-dépendance. Peut-on évaluer la relative contribution de chacun ? Peut-on savoir si ces paramètres ont un effet additionnel, agissant alors comme des facteurs indépendants sur le risque cardiovasculaire, le résultat final étant la somme des 3 ? Ou ont-ils un effet accélérateur impliquant, en plus du risque indépendant de chacun, un levier d'action sur les autres ? Des études ont montré que la variabilité glycémique peut jouer un rôle délétère chez des patients atteints de DT2 n'utilisant pas d'insuline, en favorisant l'apparition du stress oxydatif, précurseur clé du développement des complications du diabète [126,127]. Des corrélations entre certains marqueurs de la variabilité glycémique et du stress oxydatif ont également été mises en évidence [128]. Le rôle de la variabilité glycémique dans les complications cardiovasculaires s'amointrit néanmoins lorsque l'insuline entre en jeu dans les études. Les épisodes hypoglycémiques sont également au cœur du débat, certaines études semblent indiquer que ces épisodes récurrents peuvent en effet contribuer à l'apparition d'événements cardiovasculaires majeurs, pendant que d'autres voient davantage ces épisodes comme des marqueurs de ces événements et non comme des causes [120]. Il existe des liens entre les 3 entités de ce triumvirat soutenus par des études qui ont montré des associations entre l'hyperglycémie chronique, les épisodes d'hypoglycémies et la variabilité glycémique [120]. D'après Monnier et al, cela nous mène au consensus suivant : « l'hyperglycémie chronique reste de manière indubitable le principal facteur de risque des complications diabétiques, cependant la variabilité glycémique et les épisodes d'hypoglycémie peuvent également exercer un effet délétère et aggravant sur le développement des complications » [120]. Il nous faut alors considérer le triumvirat dans son ensemble afin de proposer la meilleure prise en charge possible des patients.

II.E. La variabilité glycémique, une composante importante de la dysglycémie du diabète

Avec l'avancée des nouvelles technologies pour évaluer la glycémie, de nouveaux paramètres d'intérêt sont envisagés afin de compléter ceux déjà existants et de proposer une aide supplémentaire dans l'évaluation des risques de chacun à développer des complications liées au diabète. C'est dans cette optique que le concept de variabilité glycémique a attiré beaucoup d'attention. On peut définir cette variabilité glycémique comme étant la mesure des fluctuations de la glycémie au cours du temps, c'est-à-dire le degré d'oscillation de la glycémie d'un patient entre des pics et des nadirs. Le plus précis et le meilleur moyen d'évaluer cette variabilité glycémique fait encore débat et le grand nombre de paramètres de variabilité glycémique accessibles renforce cette difficulté à obtenir des standards de comparaison et un consensus sur les paramètres les plus pertinents pour évaluer cette variabilité [129]. En effet, certains de ces paramètres requièrent des calculs mathématiques assez complexes et sont difficiles à appréhender en termes pratiques, il est donc nécessaire de définir des paramètres pouvant être facilement accessibles, compréhensibles et interprétables [130]. Malgré tout, de plus en plus d'auteurs se mettent d'accord sur le fait que les fluctuations glycémiques sont délétères chez les personnes diabétiques et qu'elles devraient être envisagées comme un objectif de traitement additionnel [129].

Plusieurs approches ont été proposées afin de fournir une représentation complète des oscillations glycémiques. La variabilité glycémique est en effet un phénomène complexe incluant à la fois des variabilités intra et inter journalières. La composante intra journalière correspond aux fluctuations glycémiques au sein même d'une journée alors que la composante inter journalière est définie comme les variations glycémiques d'un jour sur l'autre. La complexité de la variabilité glycémique s'explique aussi par la combinaison de fluctuations à la fois majeures (>1 déviation standard) et mineures (<1 déviation standard) et il s'avère compliqué de savoir précisément si certains effets délétères, comme par exemple l'activation du stress oxydant, résultent uniquement des fluctuations majeures ou des fluctuations globales, incluant de ce fait les plus petites [131]. La **Table 2** résume les principaux paramètres de la variabilité glycémique ainsi que leurs caractéristiques. Les formules de calcul associées à chaque paramètre seront détaillées dans la **partie Résultats**.

Table 2. Paramètres de la variabilité glycémique

	Calcul	Interprétation	Avantages	Limitations
DS	A partir de la variance	VG intra-journalière ou inter-journalière si comparaison de plusieurs jours consécutifs	Facile à calculer. Informations sur la dispersion des données autour de la moyenne glycémique.	Pas de pondération selon le type de fluctuations glycémiques (variations mineures ou majeures). Manque de normalité des données de profil glycémique
CV	Calculé en ramenant la DS à la moyenne glycémique (exprimé en %)	VG intra-journalière	Ajusté sur la moyenne glycémique par rapport à la DS. Facile à calculer. Valeur de cut-off de 36% qui sépare les diabètes équilibrés des moins équilibrés	Pas de pondération selon le type de fluctuations glycémiques (variations mineures ou majeures).
MBG	Moyenne des valeurs glycémiques sur un temps donné	VG intra-journalière	Facile à calculer. Bien connue des praticiens et des patients. Utile pour évaluer les effets de l'alimentation, de l'exercice ou de la médication	Ne considère pas l'amplitude des variations glycémiques
J index	Calculé sur les valeurs glycémiques totales	VG intra-journalière	Facile à calculer. Indépendant de tout niveau glycémique de référence choisi de manière arbitraire, contrairement à l'indice M. Permet une comparaison direct du contrôle glycémique de différents centres	Pas de pondération. Valide pour tous les profils de glycémie journaliers sauf pour ceux comprenant des hypoglycémies sévères ou continues
MAGE	Différence moyenne des pics et des nadirs	VG intra-journalière	Prend en compte les fluctuations glycémiques majeures (>1 DS)	Mesure non donnée directement par les appareils mais simple à calculée à partir des données glycémiques. Pas de valeurs/d'intervalles standards disponibles pour les personnes diabétiques

CONGAn	Calcul la différence entre l'observation actuelle et l'observation au cours des n heures précédentes. Il est défini comme la DS des différences enregistrées.	VG intra-journalière ou inter-journalière si la durée de calcul (n) est > 24h	Donne une mesure précise de la variabilité intra-journalière. Intègre la durée et le degré des excursions glycémiques	Calcul complexe. Manque de distribution normale. Pas de valeurs/d'intervalles standards disponibles pour les personnes diabétiques
Indice M	Calculé sur la base des écarts des valeurs de glycémie par rapport à un niveau de glucose choisi arbitrairement représentant des individus en bonne santé	VG intra-journalière	Décrit l'évolution de la glycémie	Relié à un niveau de glucose sélectionné arbitrairement. Indépendant de la glycémie moyenne. Difficile d'être utilisé seul
MODD	Différences moyennes absolues sur 24h entre 2 valeurs mesurées au même moment	VG inter-journalière	Fournit une information plus précise de la variabilité glycémique inter-journalière que ne le ferait un calcul du coefficient de variation du MAGE ou de la moyenne glycémique	Mesure non donnée directement par les appareils. Nécessite un calcul supplémentaire, mais facile à interpréter
ADRR	Somme des pics de risque quotidiens d'hypo et d'hyperglycémie	Mesure la VG relative à une longue période de temps. N'est pas un indicateur de la VG intra ou inter-journalière	Dans le calcul, les épisodes d'hypo et d'hyperglycémies ont le même poids. Les valeurs de glycémies extrêmement hautes ou basses contribuent progressivement à augmenter l'ADRR qui tient de ce fait compte de l'étendue de ces épisodes et non uniquement du nombre de ces épisodes. Des intervalles standardisés sont disponibles (<20 = risque faible, 20–40 = risque modéré, >40 = risque élevé)	Calcul complexe. La période d'observation requise est d'au moins 4 semaines.

MIME	Composé de 3 indices complémentaires : MIME ΔG , MIME ΔT et MIME RB	Mesure les excursions glycémiques postprandiales	Se focalise sur la phase postprandiale. Des valeurs physiologiques sont disponibles ($\Delta T = 45 \pm 5$ min, $\Delta G = 39 \pm 3$ mg/dl et RB = 90 ± 15 %.)	Difficile à utiliser en pratique quotidienne
IQR50	Différence entre le 75 ^{ème} et le 25 ^{ème} percentile des valeurs glycémiques	Mesure la distribution des données de glucose à un moment donné	Ne dépend pas de l'hypothèse d'une distribution normale. Peut être donné directement selon le type d'appareil utilisé	Mesure la dispersion d'un petit nombre de données
LBGI/HBGI	Calculs précédés d'une transformation logarithmique pour rendre symétrique la distribution asymétrique des valeurs glycémiques	Mesure la variabilité par rapport à une longue période de temps spécifique. N'est pas un indicateur de la VG intra ou inter-journalière	Valeur prédictive largement démontrée. Degré de risque très facile à interpréter. Seuils de risques définis.	Calcul complexe. Les deux indices sont plus orientés vers l'étude de la tendance glycémique que vers celle de la variabilité
TDLC	Calcul basé sur le nombre de mesures ou le temps passé dans certains intervalles glycémiques	Rend compte des variations glycémiques (valeurs hautes, basses et dans la cible glycémique) qui caractérisent le quotidien d'un diabétique	Indicateur simple et direct de la qualité du contrôle et de la variabilité glycémiques. Validé récemment comme un critère de mesure pour les essais cliniques	Influence de la définition arbitraire de la cible glycémique qui peut différer d'un patient à l'autre

II.E.1. Evaluation de la variation glycémique intra-journalière

- ***La moyenne glycémique, la déviation standard (DS), le coefficient de variation (CV) et l'indice J***

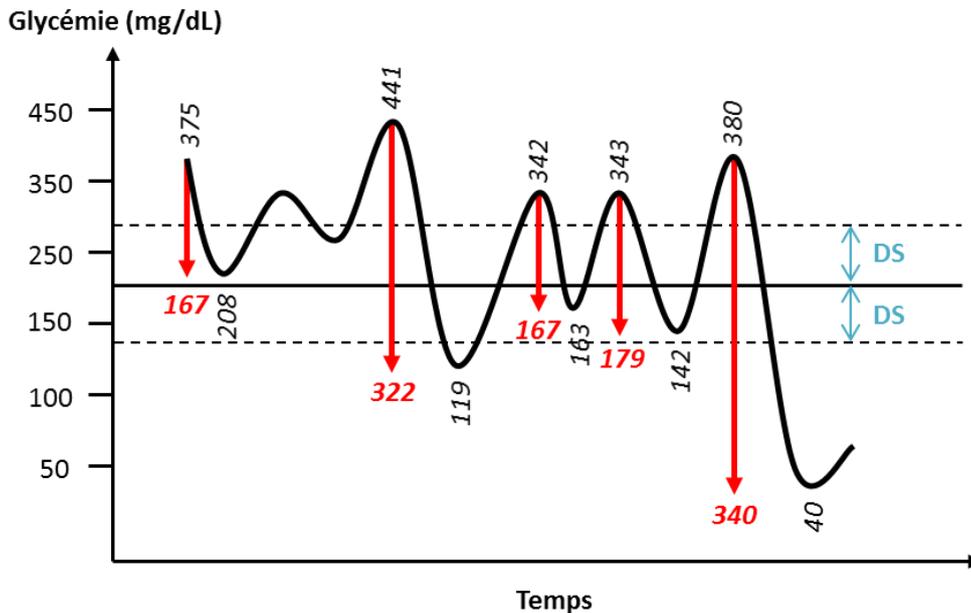
La moyenne glycémique correspond à la moyenne des valeurs de glycémies observées sur un temps précis. La déviation standard représente la variation autour de la moyenne glycémique (**Figure 14**), fournissant ainsi un index de dispersion des données autour de la moyenne glycémique [132,133].

L'indice J, lui, souligne l'importance à la fois de la DS et de la moyenne glycémique et est calculé en prenant le carré de la somme de ces 2 indices multiplié par un coefficient [134,135]. Le coefficient de variation représente la DS ramené à la moyenne glycémique. A choisir entre les 4 indices mentionnés, l'utilisation du CV est prépondérante et cet indice a été choisi pour établir un seuil de 36%, le plus approprié possible pour dissocier les contrôles glycémiques stables de ceux instables [130]. Ce sont des indices faciles à calculer et accessibles même avec un appareil d'auto-surveillance glycémique. Ils prennent en compte une période de temps spécifique et peuvent être, si la comparaison se fait pendant plusieurs jours consécutifs, également des indicateurs d'une variabilité inter-journalière. Cependant, la moyenne est un indicateur un peu brut de la variabilité car elle ne prend pas en compte les amplitudes des fluctuations. La DS, le CV et l'indice J quant à eux sont calculés sur le nombre de mesures totales mais ne sont pas pondérés par le type de fluctuations (majeures ou mineures) [133].

- ***Le MAGE : Mean Amplitude of Glycemic Excursion***

Le MAGE (amplitude moyenne des excursions glycémiques) reste probablement l'indice le plus compréhensible pour évaluer la variabilité glycémique intra-journalière. Il va estimer les pics et nadirs majeurs dans le profil glycémique. Son calcul est obtenu en mesurant la moyenne des différences entre les pics et nadirs consécutifs, ne tenant compte que des différences supérieures à 1 DS de la valeur de la moyenne glycémique (**Figure 14**). La mesure de cet indice peut se faire soit dans le sens pic vers nadir, soit dans le sens inverse, le sens étant défini par la direction de la première excursion glycémique supérieure à 1 DS. Le MAGE ne dépend pas de la moyenne glycémique et va quantifier les fluctuations glycémiques majeures en excluant les plus faibles [133,136].

Figure 14. Représentation visuelle du MAGE et de la DS, d'après [130,137].



Les fluctuations supérieures à 1 DS sont représentées en rouge. Le MAGE représente la moyenne des valeurs de ces fluctuations. DS : Déviation Standard

- **Le CONGA : Continuous Overall Net Glycemic Action**

Le CONGA (action globale nette glycémique continue) est un indicateur de la variabilité glycémique intra-journalière. Sa mesure requiert un tracé glycémique complet sur 24h et son calcul est assez complexe. Pour chaque mesure glycémique obtenue après les n premières heures d'observation, la différence entre la glycémie actuelle et celle n heures précédentes est déterminée. Le n peut varier de 1 à 8h et plus la valeur de CONGA est élevée, plus grande sera l'excursion glycémique. Les indices de CONGA les plus fréquemment utilisés sont CONGA1, CONGA2 et CONGA4, ce qui coïncide avec des observations d'une durée de 1h, 2h ou 4h et sont donc des expressions de la variabilité glycémique dans ces intervalles [133,134].

- **L'indice M**

L'indice M est une mesure nyctémérale durable du comportement glycémique. Son calcul est assez complexe et prend en compte la moyenne de la transformation logarithmique de la déviation de 6 mesures glycémiques (prises sur 24h) par rapport à une valeur de référence. A cette moyenne est ajouté un facteur de correction d'amplitude. L'indice M donne, de par sa formule de calcul, plus de poids aux hypoglycémies en comparaison aux hyperglycémies. [134,138].

II.E.2. Evaluation de la variation glycémique inter-journalière

- ***Le MODD : Mean Of Daily Differences***

Le MODD (moyenne des différences journalières) apparaît comme étant le paramètre le plus approprié pour évaluer la variabilité glycémique inter-journalière chez un même sujet car il intègre à la fois les amplitudes et la dimension temporelle de la variabilité glycémique. Son calcul repose sur la différence absolue entre les deux valeurs glycémiques mesurées au même moment, à 24h d'intervalle, sans tenir compte du signe (positif ou négatif) donné par le calcul de la différence [130,139,140]. De ce fait, une valeur de MODD élevée est synonyme d'une grande variabilité glycémique inter-journalière. Les chercheurs ont pu déterminer une valeur seuil de 60 mg/dL permettant de différencier un contrôle glycémique stable d'un contrôle instable [141]. Certains auteurs considèrent que le MODD est le témoin d'une composante exogène (type de traitement utilisé) de la variabilité glycémique, en opposition au MAGE qui lui représenterait une variabilité endogène (défaut de sécrétion de l'insuline) [139].

II.E.3. Les autres paramètres de la variabilité glycémique

- ***L'ADRR : Average of Daily Risk Ratio***

L'ADRR (intervalle de risque journalier moyen) représente la variabilité glycémique relative à une période de temps spécifiquement longue. Ce n'est pas un indicateur de la variabilité glycémique intra ou inter-journalière. Sa mesure nécessite au moins 4 semaines d'observations et son calcul n'en demeure pas moins complexe [133]. Il équivaut au calcul de l'intervalle moyen quotidien des valeurs glycémiques sur 30 jours, mais les données glycémiques doivent d'abord être normalisées et converties en leurs valeurs de risque correspondantes [142]. L'avantage de cet indice est qu'il concède le même poids aux hypoglycémies qu'aux hyperglycémies [133]. Sur la base de la distribution de l'ADRR, ses valeurs ont été stratifiées en 3 catégories : un ADRR < 20 représente un risque d'hypo et d'hyperglycémies faible, un ADRR entre 20 et 40 un risque modéré et un ADRR > 40 un risque élevé [142].

- ***Le MIME : Mean Indices of Meal Excursion***

Le MIME (indices moyens des excursions postprandiales) a pour but d'évaluer les excursions glycémiques postprandiales liées à la prise alimentaire et pour cela, 3 indices sont utilisés :

- le délai d'obtention du pic glycémique postprandiale (ΔT) qui représente le temps entre le début de la prise alimentaire et l'apparition du pic glycémique
- le delta glycémique entre la valeur pré et la valeur postprandiale (ΔG) obtenu en soustrayant la valeur glycémique du pic postprandial à celle préprandiale
- le retour au niveau glycémique préprandial, une heure après l'apparition du pic glycémique postprandial (RB) exprimé en % de retour au basal, 100% étant un retour à la valeur glycémique préprandiale [139].

- ***L'IQR50 : Interquartile 50***

L'IQR50 est calculé en mesurant la différence entre les 25^e et 75^e percentiles des valeurs glycémiques, ce qui signifie que 50% des valeurs se trouvent dans cet intervalle. Cet indice a l'avantage d'être facilement reconnaissable et calculable et de ne pas dépendre de l'hypothèse d'une distribution normale comme peuvent l'être d'autres paramètres [132,141].

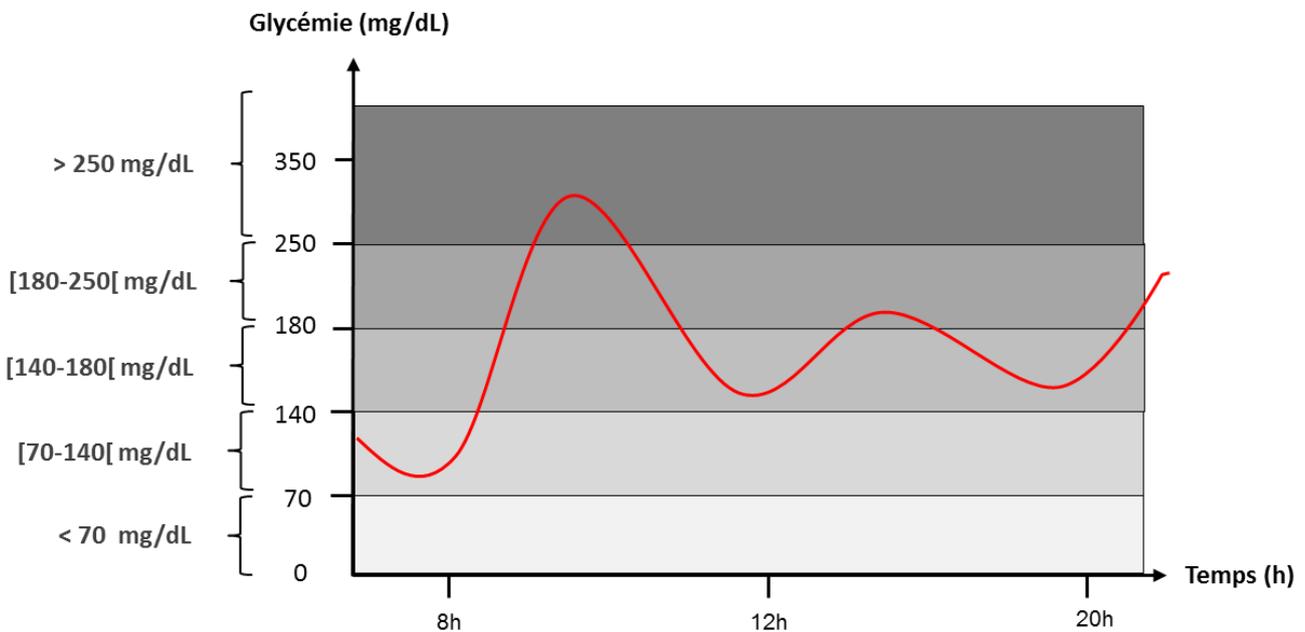
- ***Le LBGI et le HBGI: Low Blood Glucose Index et High Blood Glucose Index***

Ces paramètres ont été développés par Kovatchev à la fin des années 90. Ils permettent d'apprécier le risque de survenue d'hypoglycémies (LBGI) et d'hyperglycémies (HBGI) sévères. Avec les mesures traditionnelles pour des données normalement distribuées (DS, moyenne), il existe un risque de sous-estimation des hypoglycémies et un risque de surestimation des excursions hyperglycémiques. Afin d'obtenir un indice donnant un poids équivalent au risque de développer des épisodes hypo et hyperglycémiques, il est nécessaire d'effectuer une transformation logarithmique des données de glycémies suivie du calcul d'un niveau de risque pour chacune des valeurs glycémiques, le point de risque nul correspondant à une valeur de glycémie de 6,25 mmol/L [139,141]. Les indices sont ensuite exprimés en pourcentage (sur un axe vertical) selon les valeurs glycémiques (sur l'axe horizontal), sachant qu'un risque d'hypo et d'hyperglycémie nul serait obtenu si toutes les valeurs de glycémie mesurées étaient égales à 6,25 mmol/L. Le LBGI et HBGI seraient de 100% si toutes les valeurs glycémiques mesurées étaient égales à 1,10 mmol/L (borne du seuil de l'hypoglycémie) ou 33,3 mmol/L (borne du seuil de l'hyperglycémie) respectivement [141]. Des valeurs de LBGI et HBGI élevées indiquent respectivement un risque d'hypoglycémie et d'hyperglycémie plus fréquent ou plus extrême [133].

- **Le TDLC : Temps Dans La Cible**

Le TDLC (Temps Dans La Cible) représente le temps passé par un patient dans différentes cibles glycémiques. Il peut se calculer sur plusieurs intervalles dépendants de ce que l'on cherche à étudier et donne une idée du temps que le patient peut passer en hypo, hyper ou normoglycémie sur une journée. Les valeurs glycémiques obtenues en continu sont « classées » dans différents intervalles ou cibles glycémiques représentant des objectifs à éviter ou à atteindre. Elles sont ensuite rapportées au temps puis exprimées en %. Les cibles glycémiques peuvent être définies de manière plus ou moins larges. (**Figure 15**). On obtient alors le profil de chaque patient avec le temps qu'il a passé durant 24h (par exemple) dans les différents intervalles glycémiques [132,133,143].

Figure 15. Représentation visuelle du TDLC



La courbe rouge représente un profil glycémique. Chaque rectangle grisé représente un intervalle glycémique (le gradient de gris s'intensifie avec l'augmentation des valeurs cibles). Les intervalles glycémiques sont les suivants : < 70 mg/dL, (hypoglycémie), [70-140 mg/dL[(normoglycémie), [140-180 mg/dL[(hyperglycémie modérée), [180-250 mg/dL] (hyperglycémie importante) et >250 mg/dL (hyperglycémie sévère)

CHAPITRE III. PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2

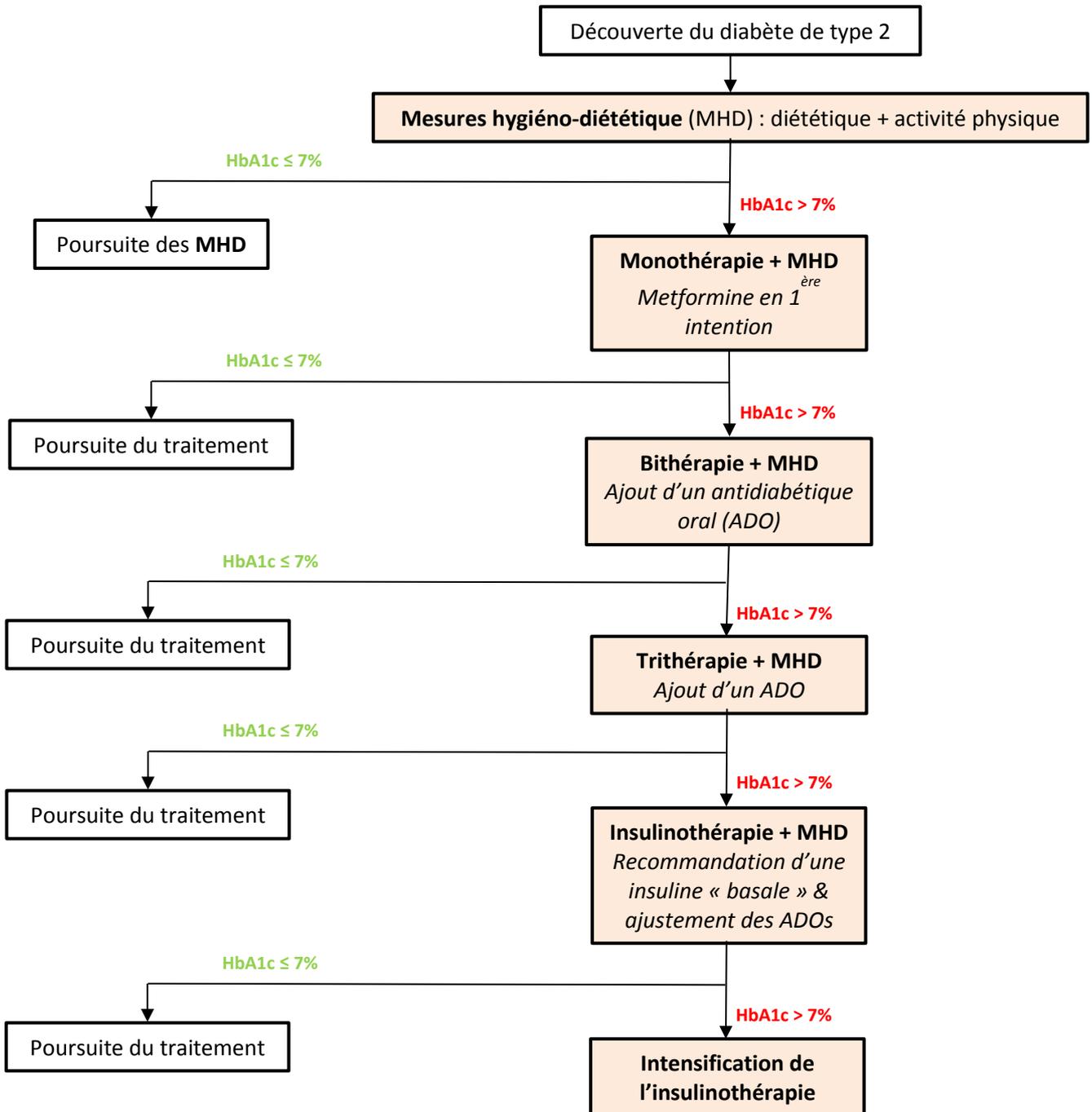
III.A. Objectifs de la prise en charge

La prise en charge du DT2 se doit d'être précoce et globale. La recherche d'un contrôle glycémique optimal, via l'obtention d'une normoglycémie, et la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire associés sont les objectifs généraux du traitement du DT2 [144]. A court terme, la réduction de l'hyperglycémie vise la prévention des complications aiguës et à plus long terme ce sont les complications chroniques micro et macro-vasculaires ainsi que la réduction de la mortalité qui sont au centre des objectifs de prévention [145]. En plus de la mise en place de plans alimentaire adaptés, la prise en charge vise entre autres réduire l'obésité et la sédentarité pouvant toucher les personnes atteintes de diabète. Il est impératif que la prise en charge soit adaptée et individualisée en fonction du profil de chaque patient, selon l'âge, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète ... tout cela impliquant une évolution constante des objectifs à atteindre au cours du temps de prise en charge [144,146].

Le contrôle glycémique optimal va être défini par une valeur cible d'HbA1c, adaptée au contexte. Pour la plupart des patients atteints de DT2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% est recommandée mais il convient de l'individualiser à chaque patient en tenant compte de critères aussi bien pathologiques que motivationnels [144–147]. En pratique, pour la prise en charge optimale du contrôle glycémique d'un patient atteint de DT2, un suivi de l'HbA1c doit se faire régulièrement par un praticien. Pour les patients atteignant les objectifs du traitement (et ayant un contrôle glycémique stable), une mesure de l'HbA1c doit se faire au moins 2 fois par an. Pour ceux qui ont du mal à atteindre les objectifs ou pour ceux dont le traitement a changé, il est recommandé d'effectuer une mesure de l'HbA1c tous les 3 mois [148]. Suivre l'HbA1c de manière régulière pour les patients atteints de DT2 offre en effet la possibilité d'ajuster ou de modifier le traitement en cours plus rapidement et de ce fait de limiter les potentielles complications associées. Un autre objectif du traitement passe par la réduction de la variabilité glycémique, point abordé plus en détail précédemment dans la **partie II.E**.

Les objectifs du traitement vont également passer par une prise en charge stricte des cofacteurs de risque avec des cibles à respecter pour la pression artérielle ou pour le taux de LDL cholestérol ... tout cela bien entendu en fonction du profil de chaque patient et des potentiels facteurs de risque qu'il peut présenter lors de son admission [144].

Figure 16. Stratégie thérapeutique chez un patient atteint de DT2. Les cibles d'HbA1c sont données en exemple, pour un cas général mais doivent être individualisées à chaque patient, d'après [144,146,149,150].



III.B. Stratégies thérapeutiques et recommandations

Selon l'HAS et la Société Francophone du Diabète (SFD), le diabète étant évolutif, le traitement doit être réévalué en permanence dans toutes ses composantes : l'éducation thérapeutique, les mesures hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques fonctionnelles est un prérequis nécessaire au traitement médicamenteux. La stratégie médicamenteuse mise en place en aval repose sur l'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c, l'efficacité attendue des traitements et leur tolérance par les patients mais également leur sécurité et leur coût [146,149]. Le schéma assez classique de la stratégie thérapeutique requiert en premier lieu une discussion avec le patient pour la mise en place d'une diététique appropriée et d'une activité physique suffisante. Si l'efficacité n'est pas prouvée, il y a ensuite orientation vers le traitement médicamenteux qui débute par simple monothérapie pour s'intensifier peu à peu, si les objectifs ne sont pas atteints, vers la bithérapie puis trithérapie pour finir avec une insulinothérapie. Ceci représente le schéma classique général, il existe bien entendu bon nombre de critères à prendre en compte pour adapter les recommandations et stratégies thérapeutiques à chacun. En effet pour un patient âgé, diabétique depuis 15 ans, ayant des antécédents cardiovasculaires, des comorbidités et une volonté moindre, la stratégie thérapeutique mise en place par le praticien sera totalement différente de celle d'un patient jeune, sans comorbidités ni antécédents cardiovasculaires. Sur la **Figure 16**, on retrouve la stratégie classique pour un cas général de DT2 avec le gradient croissant vers une intensification de la thérapie [144,146,149,150].

III.C. Prise en charge non-médicamenteuse

III.C.1. Education thérapeutique

Afin d'assurer le meilleur contrôle possible de leur maladie, tout en préservant leur qualité de vie, les personnes diabétiques ne doivent pas négliger la place du diabète et de sa prise en charge dans leur vie [147]. L'éducation thérapeutique apparaît dès lors comme un volet fondamental de la prise en charge de tout diabétique, et l'OMS la définit comme ayant pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour avancer au mieux et gérer leur quotidien avec une maladie chronique comme le diabète [146,147,151]. Ce processus va mener le patient vers l'autonomie afin de vivre de manière optimale et de concilier les contraintes et traitements de sa maladie avec ses projets personnels et professionnels [152]. L'éducation thérapeutique doit être mise en œuvre dès la découverte du diabète et doit tenir compte de la personnalité de chacun, de sa situation psychosociale, de son stade d'acceptation de la maladie et de ses connaissances sur cette dernière. Qu'elle soit réalisée en groupe ou individuellement par des médecins et/ou des professionnels paramédicaux, elle comporte généralement les étapes suivantes : un entretien de compréhension avec une analyse de la situation à travers le récit du patient, une formulation des besoins et une négociation des objectifs via l'établissement d'un plan de soins, la mise en œuvre de ce plan de soins et enfin l'évaluation des acquis [147].

III.C.2. Activité physique et comportement sédentaire

Selon l'HAS, les patients atteints de DT2 sont souvent sédentaires et près de 70% d'entre eux n'ont pas d'activité physique régulière. La sédentarité, ou comportement sédentaire, est définie comme étant une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à celle de repos en position assise ou allongée [153]. L'obésité et l'inactivité physique sont les deux causes principales et indépendantes du développement de la maladie et que, au-delà du niveau d'activité physique, les comportements sédentaires sont associés à un risque accru de DT2 [154]. On peut définir l'activité physique comme tous les mouvements du corps produits par la contraction des muscles squelettiques conduisant à une dépense énergétique supérieure à celle de repos pour la même période [155]. L'activité physique ne doit pas être obligatoirement associée à une activité physique intense et beaucoup d'activités quotidiennes (i.e. monter les escaliers, promener son chien, marcher, faire du vélo, accomplir les tâches ménagères ...) peuvent également être considérées comme telle à condition que leur durée soit suffisamment longue et qu'elles soient effectuées de manière régulière [156].

Chaque activité physique va être caractérisée par 4 composantes afin d'en déterminer sa valeur : l'intensité, le type, la durée et la fréquence. Lors des recommandations et prescriptions, il faut bien entendu tenir compte des points de vigilance et des contre-indications liées au DT2 et aux comorbidités souvent associées. [154].

D'après l'HAS, la combinaison des activités physiques de type endurance et renforcement musculaire serait plus efficace, en effet, chez les patients atteints de DT2, ces 2 types d'activités physiques semblent avoir des effets similaires sur les risques de complications cardiovasculaires. Que ce soit de manière séquentielle ou continue, les entraînements sont aussi efficaces et permettent à la longue d'augmenter le nombre et les intensités des activités physiques. Afin de maintenir les effets bénéfiques sur le profil de risque cardio-métabolique, les activités physiques d'endurance sont conseillées au minimum tous les 2 jours. Les recommandations sur l'activité physique passent également par des conseils pour diminuer la sédentarité, important facteur de risque du DT2 et des complications cardio-vasculaires, moins de 7h de comportements sédentaires par jour avec des pauses de quelques minutes toutes les heures sont alors recommandées [154].

A long terme, la pratique régulière d'une activité physique chez les patients atteints de DT2, va entraîner une amélioration de la sensibilité à l'insuline des tissus et améliorer de ce fait la tolérance au glucose. En effet, une activité physique régulière va engendrer une modification de la composition corporelle du sujet avec une diminution de la masse grasse au profit d'une augmentation de la masse musculaire, une augmentation des transporteurs de glucose, une amélioration de l'activité des voies de signalisation de l'insuline et une augmentation de la capacité de stockage du glycogène au niveau de la cellule musculaire squelettique mais également une augmentation de la micro-vascularisation, tout ceci concourant à la diminution de l'insulino-résistance [154,157].

III.C.3. Prise en charge nutritionnelle

III.C.3.a. Evolution de la position de la diététique dans le traitement du DT2

Les sociétés savantes nationales et internationales (ADA, SFD, EASD, HAS, ...) qui émettent des recommandations concernant la prise en charge du diabète, reconnaissent que les mesures hygiéno-diététiques restent l'une des pierres angulaires du contrôle glycémique chez les diabétiques [158,159]. Dans leur revue de 2014, Colette et Monnier nous proposent un nouvel éclairage sur la place de la diététique dans le traitement du DT2 [160]. En 2006 l'ADA

et l'EASD, via un groupe d'experts, ont recommandé d'engager de manière simultanée le traitement nutritionnel et pharmacologique dès le diagnostic du DT2 [159]. Leur parti pris reposait sur un postulat assez simple se demandant pourquoi retarder les traitements pharmacologiques en sachant que les mesures diététiques ne seront pas appliquées chez la majorité des patients en ayant pourtant besoin [160]. Cette prise de position est assez intéressante et vient bousculer les codes établis, prenant appui également sur le fait que l'impact de la nutrition, bien que démontré, reste le « maillon faible » de l'*evidence-based medicine* [161], car, les essais interventionnels randomisés de longue durée basés sur la nutrition sont beaucoup plus difficiles à mettre en place et à exploiter par la suite que ceux réalisés dans le domaine pharmacologique [160]. Cependant les études nous montrent que les patients atteints de DT2 ne respectant pas un minimum les mesures hygiéno-diététiques n'atteignent que bien rarement un bon équilibre glycémique en dépit de l'instauration du traitement médicamenteux les menant progressivement d'une monothérapie à une bi ou trithérapie orale voire à une insulinothérapie [160]. Monnier et al ont montré que les patients atteints de DT2 sous insuline pouvaient être sujet à une prise de poids additionnelle d'où le besoin d'appliquer des mesures hygiéno-diététiques et de s'y tenir pour éviter une aggravation des risques de complications [162]. De plus, les médicaments à la fois anti-obésogènes et antidiabétiques, tels que le Liraglutide, un analogue du GLP-1, restent rares et ne sont pas sans effets secondaires [160,163].

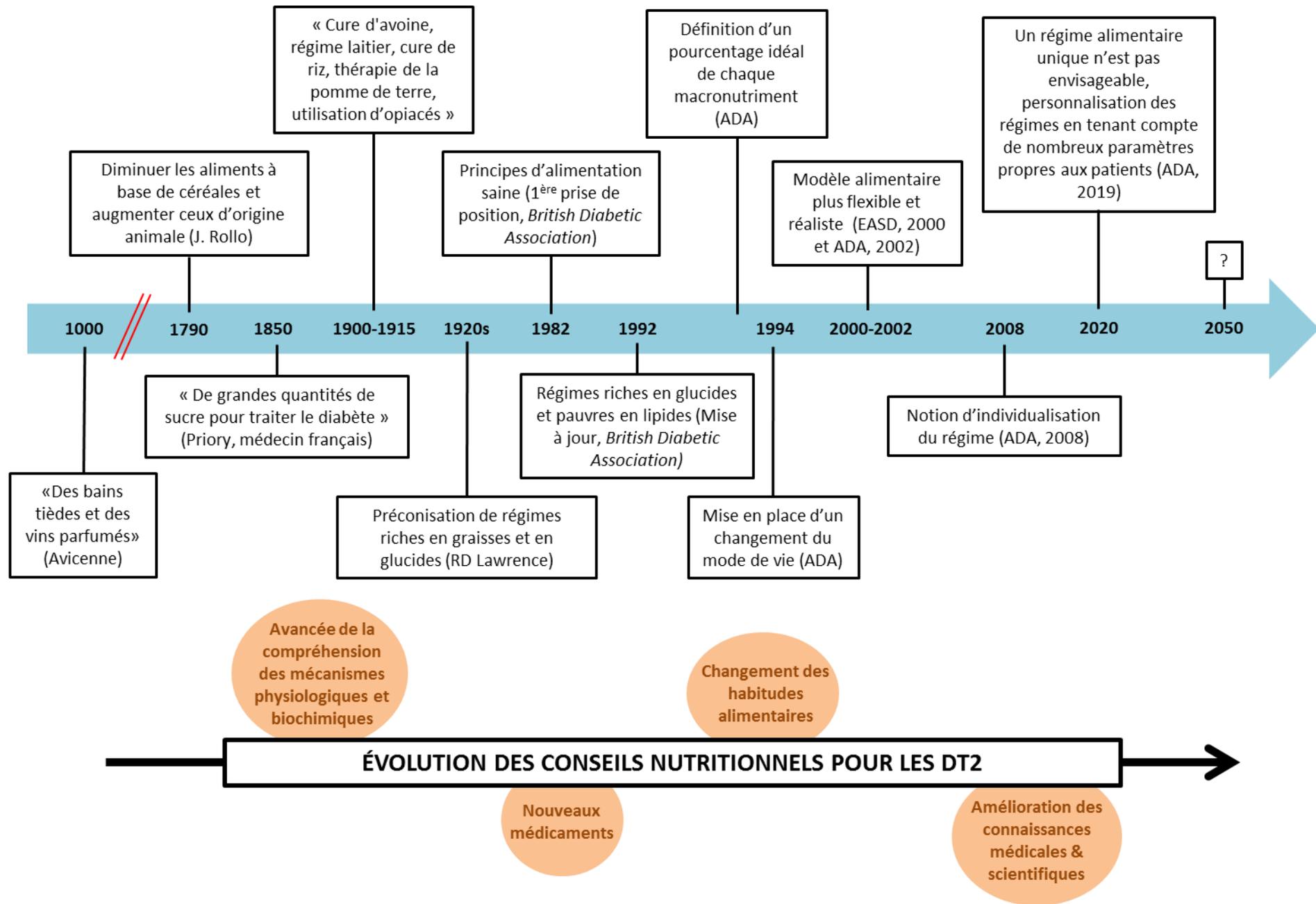
III.C.3.b. Les recommandations alimentaires dans la gestion du DT2 : une constante évolution

III.C.3.b.α. Objectifs de la thérapie nutritionnelle chez les patients atteints de DT2

Le but premier de la thérapie nutritionnelle chez ces patients est d'obtenir une perte de poids qui se maintienne dans le temps. Ce facteur poids est fortement associé, non seulement à une amélioration du contrôle glycémique, mais également à une diminution des facteurs de risques de complications cardiovasculaires par exemple [164,165]. De solides preuves soutiennent l'efficacité de la thérapie nutritionnelle en tant que composante à part entière dans la qualité des soins du diabète, y compris son intégration dans la prise en charge médicale [166]. Il est de ce fait indispensable que les équipes de soins soient familières des messages nutritionnels clés afin de promouvoir et soutenir des habitudes alimentaires saines afin d'améliorer la santé globale des patients [166,167].

d'habitudes alimentaires ou l'amélioration des connaissances au niveau médical et scientifique [174,175]. Il est intéressant de regarder d'un peu plus près les changements qui sont apparus dans la prise en charge nutritionnelle du DT2 afin de voir les progrès réalisés et l'ampleur du travail à accomplir pour fournir des conseils et un soutien adéquat en matière d'alimentation et de style de vie aux personnes atteintes de diabète. De très grands changements se sont profilés au fil des années concernant les recommandations nutritionnelles pour le diabète et il est fort possible que les recommandations dans 100 ans soient sensiblement différentes de celles proposées aujourd'hui [175]. La **Figure 17** résume les principales évolutions des recommandations nutritionnelles depuis les années 1000 jusqu'à nos jours.

Figure 17. Evolution des recommandations nutritionnelles pour les patients atteints de DT2. D'après [175].



Beaucoup de théories concernant les recommandations nutritionnelles et le mode de vie ont été proposées pour prendre en charge les patients atteints de DT2, cependant, les conseils nutritionnels sont en perpétuel renouvellement en réponse aux avancées faites dans la compréhension des mécanismes physiologiques et biochimiques impliqués dans les complications du diabète [176]. La première prise de position sur la nutrition et le diabète est venue de la *British Diabetic Association* (maintenant connue sous le nom de *Diabetes UK*), il y a moins de 40 ans. L'accent était alors mis sur des principes d'alimentation saine, conformément à ceux établis pour la population générale [175]. Une mise à jour de ces recommandations, 10 ans plus tard, a orienté le consensus vers les régimes riches en glucides et pauvres en lipides [177,178]. Avant 1994, les recommandations nutritionnelles de l'ADA ont essayé de définir un pourcentage idéal de chaque macronutriment à proposer lors des prescriptions diabétiques. En déterminant les besoins énergétiques de chaque personne diabétique, un pourcentage idéal de glucides, lipides et protéines était ensuite couché sur papier pour être prescrit aux patients [174]. En 1994, l'ADA a recommandé une approche différente. Au lieu d'une prescription assez rigide sur l'alimentation, les mesures nutritionnelles sont alors basées sur la mise en place d'un changement du mode de vie pour aider les personnes atteintes de diabète à atteindre et maintenir leurs objectifs thérapeutiques, et ce en utilisant des changements que les patients seraient en mesure de suivre [179]. Par exemple, si l'évaluation de l'historique alimentaire d'un patient en surpoids dévoile un apport énergétique d'environ 3000 kcal dont 40% provient des lipides, il va être très peu probable que le patient adhère, au long terme, à un régime restrictif de 1500 kcal. Une approche alors plus réaliste serait de négocier avec le patient un changement d'alimentation réduisant l'apport énergétique et adaptant le pourcentage de lipides qui puisse être envisageable pour lui [174]. La transition vers un modèle plus flexible et réaliste continue avec les recommandations de l'EASD en 2000 [180] et celle de l'ADA en 2002 [181]. Dès 2008, les recommandations de l'ADA font apparaître la notion d'individualisation dans beaucoup de leurs conseils nutritionnels [182]. Aujourd'hui il s'avère assez clair qu'un régime alimentaire unique n'est pas envisageable pour la prévention ou la prise en charge du DT2. C'est une attente plutôt irréaliste compte tenu du large éventail de personnes atteintes de DT2, de leurs antécédents culturels, de leurs préférences personnelles, de leurs comorbidités et de l'environnement social dans lequel ils vivent, mais les nombreuses recherches menées sur le sujet permettent d'orienter les choix et modes alimentaires pouvant aider les personnes diabétiques à atteindre leurs objectifs de santé et améliorer leur qualité de vie [172].

Table 3. Les recommandations thérapeutiques nutritionnelles issues des recommandations de l'ADA 2019 [173].

Élément	Recommandations	Niveau de preuve
Glucides	1. L'apport en glucides devrait mettre l'accent sur les sources de glucides riches en nutriments et riches en fibres, notamment les légumes, les fruits, les légumineuses, les céréales complètes ainsi que les produits laitiers.	B
	2. Pour les personnes atteintes de diabète de type 1 et celles atteintes de DT2 à qui un programme flexible d'insulinothérapie est prescrit, il est recommandé de suivre une formation sur l'utilisation du décompte des glucides (A) et, dans certains cas, sur la teneur en lipides et en protéines (B) pour déterminer le dosage d'insuline au moment des repas et améliorer le contrôle glycémique.	A, B
	3. Pour les personnes dont la posologie quotidienne d'insuline est fixe, un schéma cohérent d'apport en glucides dépendent du temps et de la quantité de glucides peut être recommandé pour améliorer le contrôle glycémique et réduire le risque d'hypoglycémie.	B
	4. Il est conseillé aux personnes atteintes de diabète et aux personnes à risque, d'éviter les boissons sucrées (y compris les jus de fruits) afin de contrôler leur glycémie et leur poids et de réduire le risque de MCV et de stéatose hépatique (B). Il leur est également conseillé de minimiser la consommation d'aliments contenant du sucre ajouté qui ont la capacité de souvent remplacer des choix alimentaires plus sains et plus riches en nutriments (A).	B, A
Protéines	5. Chez les personnes atteintes de DT2, les protéines ingérées semblent augmenter la réponse à l'insuline sans augmenter les concentrations plasmatiques de glucose. Par conséquent, les sources de glucides riches en protéines doivent être évitées lorsque vous essayez de traiter ou de prévenir l'hypoglycémie.	B
Lipides	6. Les données sur la teneur en lipides totaux idéale pour les personnes atteintes de diabète ne sont pas concluantes, donc un plan d'alimentation mettant l'accent sur les éléments d'un régime de style méditerranéen riche en AGMI et AGPI peut être envisagé pour améliorer le métabolisme du glucose et réduire le risque de MCV. Cela peut être une alternative efficace à un régime pauvre en lipides mais relativement riche en glucides.	B
	7. Il est recommandé de manger des aliments riches en acides gras n-3 à chaîne longue, tels que les poissons gras (EPA et DHA) et les noix et graines (ALA) pour prévenir ou traiter les MCV (B) ; cependant, les preuves ne sont pas en faveur d'un rôle bénéfique de l'utilisation systématique des compléments alimentaires n-3 (A).	B, A
Micronutriments et suppléments	8. Il n'y a aucune preuve claire que la supplémentation alimentaire en vitamines, minéraux (comme le chrome et la vitamine D), herbes ou épices (comme la cannelle ou l'aloé vera) peut améliorer les résultats chez les personnes atteintes de diabète n'ayant pas de carences sous-jacentes. Ces supplémentations ne sont généralement pas recommandées pour le contrôle glycémique.	C
Sodium	9. De même que la population générale, les personnes atteintes de diabète devraient limiter leur consommation de sodium à 2 300 mg / jour.	B
Edulcorants artificiels	10. L'utilisation d'édulcorants artificiels pourrait réduire l'apport global de calories et de glucides s'ils remplacent des edulcorants caloriques. Pour ceux qui consomment régulièrement des boissons sucrées, une boisson sucrée à faible teneur en calories peut servir de stratégie de remplacement à court terme, mais dans l'ensemble, les gens sont encouragés à réduire les boissons sucrées et à base d'édulcorants artificiels et à utiliser d'autres alternatives, en privilégiant l'eau.	B

Note : Les lettres A, B et C font référence au niveau de preuve sur lequel se basent les recommandations. A : preuve scientifique établie, B : présomption scientifique, C : niveau de preuve faible

III.C.3.b.γ. Les recommandations nutritionnelles actuelles

Un panel assez large de schémas alimentaires (combinaisons de différents aliments ou groupes d'aliments) est admis dans la prise en charge du diabète et les praticiens peuvent dès lors, dans leurs recommandations, se concentrer sur les éléments clefs de ces différents modèles alimentaires. Un rapport consensuel de 2019 émis par une diversité d'experts, scientifiques, praticiens, industriels et patients, a proposé aux professionnels cliniques des conseils fondés sur des résultats probants issus de l'individualisation de la thérapie nutritionnelle pour des adultes atteints de DT2, à savoir : mettre l'accent sur les légumes (hors féculents), minimiser les sucres ajoutés et les céréales raffinées, choisir des aliments « bruts » au dépend des aliments hautement transformés, réduire l'apport global en glucides via différents modes d'alimentation répondant aux besoins et préférences individuelles et, pour les patients atteints de DT2 n'atteignant pas l'objectif glycémique fixé ou pour ceux chez qui la réduction des antidiabétiques oraux (ADOs) est une priorité, réduire l'apport global en glucides avec des régimes alimentaires pauvres ou très pauvres en glucides [166]. La **Table 3** résume les principales recommandations nutritionnelles de l'ADA pour les principaux macronutriments.

- ***Les glucides***

Dans la prise en charge du diabète, l'objectif principal est un contrôle optimal de la glycémie, aussi bien à jeun qu'en postprandial, et la quantité totale de glucides consommée s'avère avoir une très forte influence sur la réponse glycémique. Et pourtant, la quantité idéale de glucides que doit comporter un régime n'est pas clairement définie [177]. La plupart des personnes atteintes de diabète rapportent une consommation plutôt modérée de glucides, représentant 44 à 46% des calories totales [178]. Dans la littérature, les opinions concernant les recommandations de régimes pauvres, à très pauvres en glucides (allant de 10 à 40% de l'apport calorique total [179]) dans la prise en charge du diabète, divergent, de même que les données des études s'intéressant à des régimes riches en glucides. Le manque de consensus sur une potentielle quantité idéale de glucides dans un régime appuie l'approche actuelle visant à individualiser les plans de repas pour atteindre les objectifs caloriques fixés, et ce, avec une distribution de macronutriments qui est plus cohérente avec l'apport habituel de la personne afin d'augmenter la compliance à long terme. Dans ce contexte, les recommandations actuelles de l'ADA sont les suivantes [167]:

- L'apport en glucides doit se concentrer sur les sources de glucides riches en nutriments avec un contenu élevé en fibres, notamment les légumes, les fruits, les légumineuses et les céréales entières (niveau de preuve B).
- Pour les personnes diabétiques, ayant un programme flexible d'insulinothérapie, il est recommandé de suivre une formation sur l'utilisation du décompte du nombre de glucides (niveau de preuve A), et dans certains cas, sur la teneur en lipides et en protéines (niveau de preuve B), afin de déterminer le dosage optimal d'insuline au moment des repas pour améliorer le contrôle glycémique.
- Pour les personnes dont la posologie quotidienne d'insuline est fixe, un plan cohérent d'apport en glucides, dépendant de la quantité et du temps de repas, peut-être recommandé pour améliorer le contrôle glycémique et réduire le risque d'hypoglycémie (niveau de preuve B).
- Il est conseillé aux personnes à risque et atteintes de diabète d'éviter les boissons sucrées (y compris les jus de fruits) afin de contrôler leur glycémie et leur poids mais également afin de réduire les risques de maladie cardiovasculaire et de stéatose hépatique (niveau de preuve B)

et de minimiser la consommation d'aliments avec sucre ajouté qui vont dès lors remplacer des choix alimentaires plus sains et plus riches en nutriments (niveau de preuve A).

Les **Figures 18** et **19** résument les principaux effets bénéfiques des glucides sur le contrôle glycémique et sur les complications associées au DT2 des glucides.

- ***Les édulcorants nutritifs***

Les 2 formes principales sont le saccharose et le fructose. Le saccharose, également connu comme le sucre de table est un disaccharide composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose et fournit 4kcal/g d'énergie. La consommation excessive d'aliments ou boissons contenant de grandes quantités de ces édulcorants doit être évitée car ils fournissent des calories sans intérêt nutritionnel tel que les apports en vitamines, minéraux ou en fibres et peuvent entraîner une prise de poids [177].

Le fructose est quant à lui un monosaccharide naturellement présent dans les fruits, certains légumes et le miel. Consommé sous forme de «fructose libre» (c.-à-d. naturellement présent dans des aliments tels que les fruits (contenant également des fibres)), le fructose peut permettre un meilleur contrôle glycémique par rapport à l'apport iso-calorique de saccharose ou d'amidon, sans effets néfastes sur les triglycérides tant que l'apport n'est pas excessif (environ 12% de l'énergie totale). Les personnes atteintes de diabète devraient limiter ou éviter la consommation de boissons sucrées pour réduire le risque de prise de poids et l'aggravation du profil de risque cardio-métabolique. Les recommandations concernant la quantité optimale de fructose à consommer restent cependant controversées dues aux potentielles conséquences métaboliques pouvant mener à plus long terme à une insulino-résistance et une obésité [177].

Figure 18. Régimes, macronutriments et rythmes alimentaires ayant un impact bénéfique dans le contrôle glycémique dans le DT2. Images tirées de [180–182]

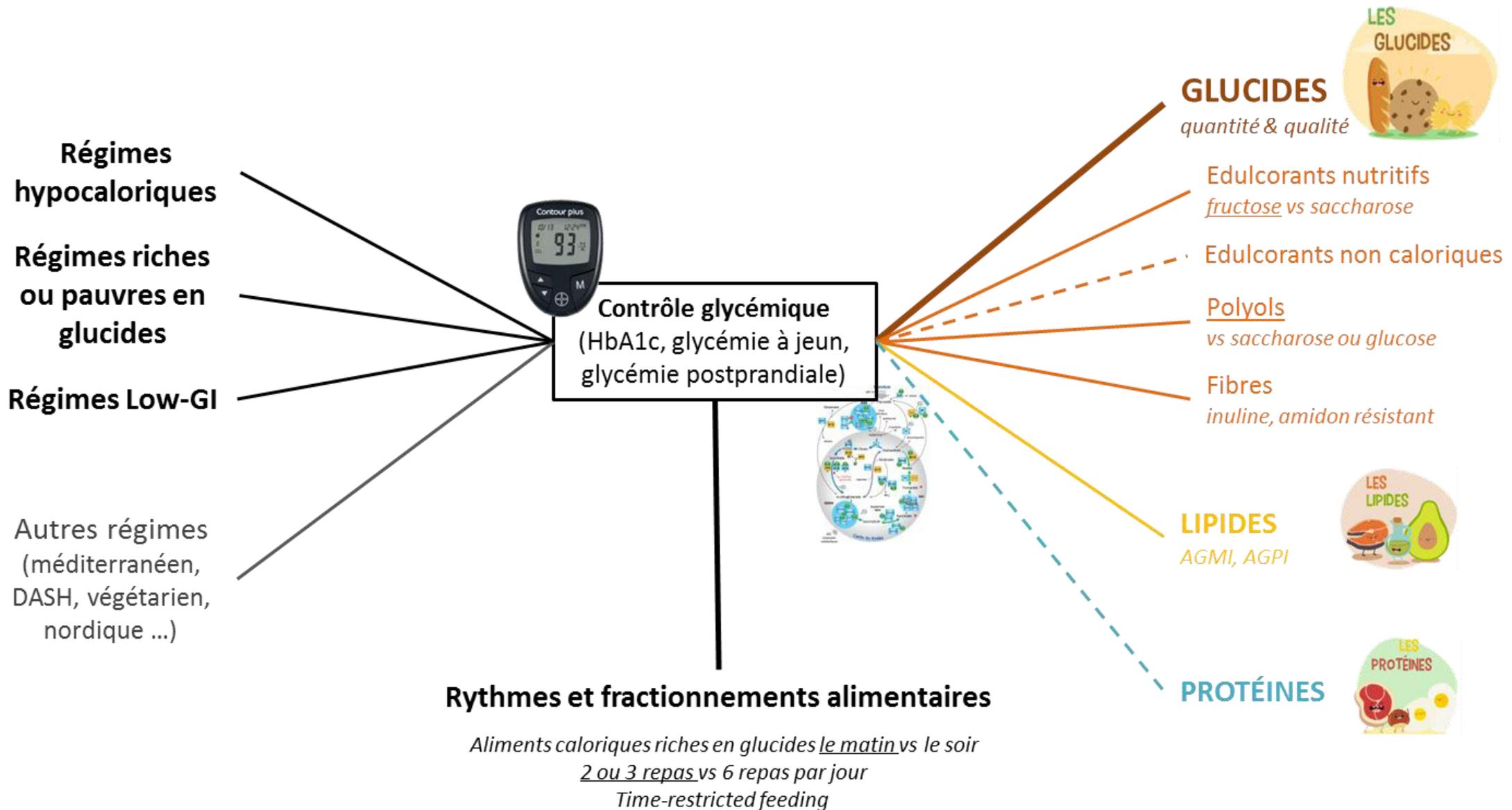
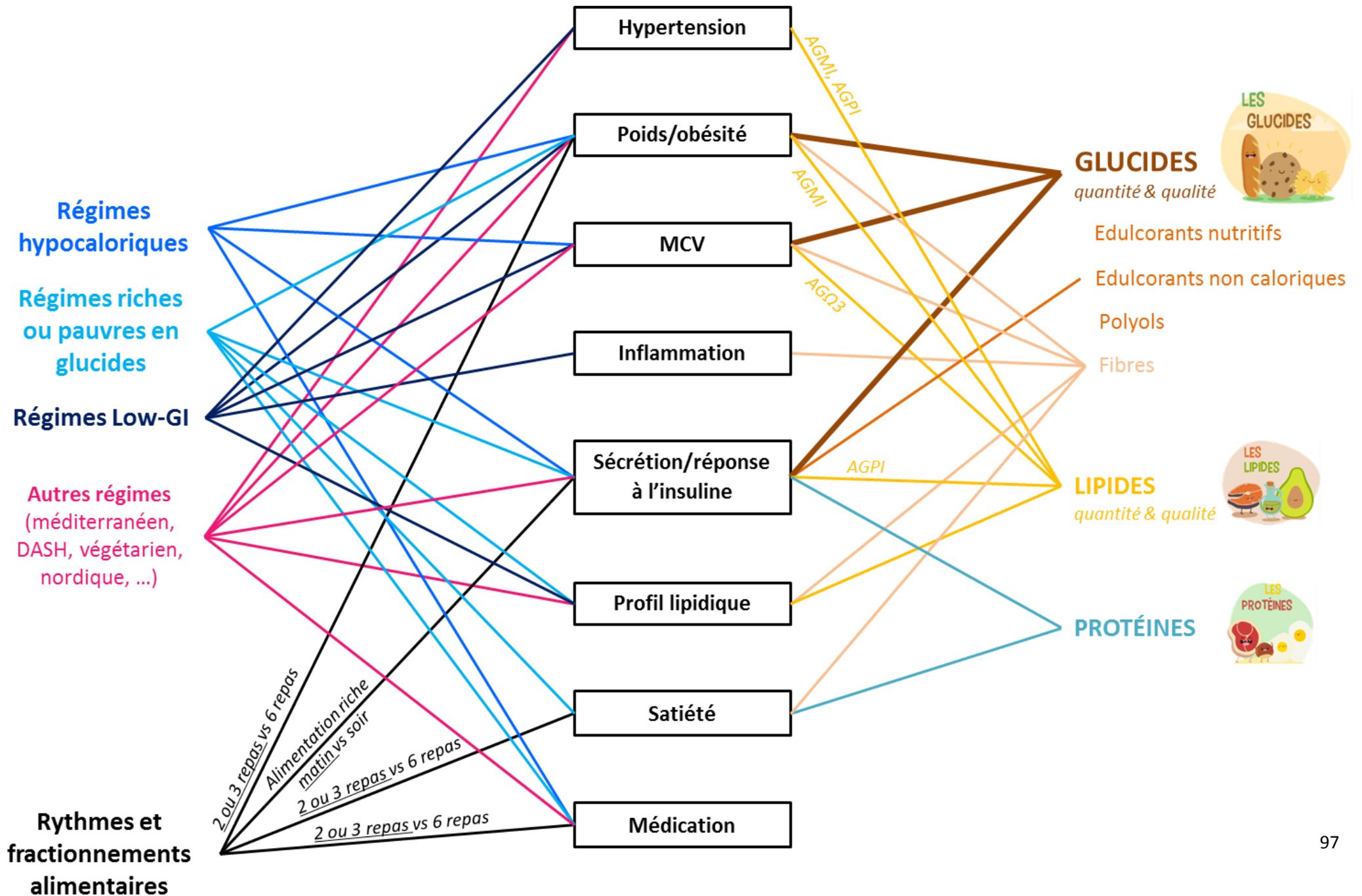


Figure 19. Régimes, macronutriments et rythmes alimentaires ayant un impact bénéfique dans les complications associées au DT2. Images tirées de [181]



- ***Les édulcorants « non-caloriques »***

Ces glucides ne fournissent qu'une quantité insignifiante d'énergie et amènent une sensation sucrée sans augmenter la glycémie ou les concentrations d'insuline. Il y a à l'heure actuelle 7 édulcorants artificiels approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) et considérés comme « sûrs » lorsque consommés dans les quantités journalières recommandées [183]. Parmi eux, on retrouve le sucralose, la saccharine, l'aspartame ou encore la stévia. Tous ces édulcorants artificiels ont un pouvoir sucrant 200 à 13000 fois plus élevé que le saccharose [183]. Une revue récente de 29 essais contrôlés randomisés incluant 741 personnes, dont 69 atteintes de DT2, a montré que les édulcorants artificiels n'augmentent pas à eux seuls la glycémie, mais que le contenu des aliments ou boissons contenant l'édulcorant artificiel doit être pris en compte, en particulier chez les patients atteints de DT2 [184]. Le conseil le plus avisé à donner aux patients atteints de DT2 est d'utiliser tout de même ces édulcorants avec parcimonie [177].

- ***Les polyols***

Les polyols sont des mono ou disaccharides hydrogénés et comprennent des sucres tels que le sorbitol, le mannitol, l'isomalt, le maltitol et plusieurs autres. Les polyols sont utilisés comme édulcorants et agents de charge, et désignés comme GRAS par la FDA. Les polyols ne sont que partiellement absorbés par l'intestin grêle et contiennent, en moyenne, 2 kcal / g, soit la moitié des calories des autres édulcorants nutritifs. Ils entraînent également une réponse glycémique postprandiale plus faible que le saccharose ou le glucose chez les sujets sains et diabétiques. Bien qu'un régime riche en polyols puisse réduire l'apport énergétique total et fournir une amélioration à long terme du contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2, d'autres études sont nécessaires pour amener des niveaux de preuves supplémentaires [177]. De plus, les polyols sont peu ou mal absorbés et peuvent subir une fermentation bactérienne pouvant provoquer des symptômes et intolérances digestifs [185].

- ***Les fibres***

Les fibres alimentaires sont définies de manière générale comme étant des oligomères et polymères glucidiques qui échappent à la digestion dans l'intestin grêle, se retrouvant alors dans le gros intestin ou ils sont fermentés (de manière incomplète ou complète selon le type de fibres) [186]. Jusqu'ici les fibres ont principalement été définies par leur solubilité, cependant des études plus récentes suggèrent que d'autres propriétés des fibres telles que leur

fermentescibilité ou leur viscosité pourraient s'avérer plus pertinente pour déterminer et comprendre les effets physiologiques qu'elles induisent [187].

Une récente revue systématique de la littérature a conclu que la consommation de céréales complètes n'était pas associée avec des améliorations significatives du contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2, cependant des bénéfices autres, comme la réduction de l'inflammation systémique, sont à prendre en compte dans les recommandations [188]. Des auteurs se sont plus particulièrement intéressés aux amidons résistants et bien qu'il ait été proposé que ces derniers puissent affecter la réponse glycémique postprandiale, il y a un manque d'études sur le long terme chez les patients atteints de DT2 pour appuyer les bénéfices et avantages d'une telle utilisation [189].

Dans ce contexte, les recommandations de l'ADA pour un patient atteint de DT2 sont de l'ordre de 20 à 35g de fibres par jour, provenant de légumes crus et de céréales non transformées (soit environ 14g de fibres pour 1000 kcal). Ces recommandations restent cependant similaires à celles faites pour la population générale [167]. Tout comme cette dernière, les personnes atteintes de DT2 devraient consommer des céréales complètes à hauteur d'au moins 50% de leur apport en céréales. Les sources de glucides riches en fibres, plus de 5g par portion (légumineuses, pains et céréales complets, fruits et légumes...), doivent faire partie de l'apport glucidique quotidien. Les 25g ou plus d'apport journalier en fibres peuvent être difficile à atteindre pour certaines personnes car de trop grandes quantités de fibres, chez des individus non coutumiers, peuvent provoquer des effets secondaires au niveau gastro-intestinal. Il faut alors envisager une introduction progressive dans l'alimentation [177].

Ce qu'il faut retenir en pratique dans les recommandations pour les patients atteints de DT2 au niveau des apports glucidiques :

- Inclure des aliments à haute teneur en fibres à chaque repas ou collation
- Ajouter des céréales entières au repas du matin en recherchant celles qui répertorient le blé complet, l'avoine complète ou toute autre céréale complète en haut de la liste des ingrédients en veillant à proscrire les sucres ajoutés
- Utiliser des pains complets pour le déjeuner ou les collations

- Consommer moins de pommes de terre et penser au riz brun ou à des céréales moins connues comme le boulgour, le millet, le faro ou le quinoa
- Remplacer les pâtes classiques par celles complètes ou à base de légumineuses
- Inclure les haricots et les légumineuses qui sont une excellente source de glucides à digestion lente ainsi qu'une excellente source de protéines maigres. Ce sont également des substituts à la viande en termes de source de protéines et de fibres
- Inclure divers fruits et légumes frais dans les repas chaque jour [177]

- ***Les protéines***

Les recommandations actuelles en termes de protéines sont présentées de manière détaillée en *Annexe 1*. Les *Figures 18* et *19* résument les principaux effets bénéfiques des protéines sur le contrôle glycémique et sur les complications associées au DT2.

Ce qu'il faut retenir en pratique dans les recommandations pour les patients atteints de DT2 au niveau des apports protéiques :

- Inclure une source de protéines maigres à chaque repas
- Les bonnes sources de protéines animales maigres sont les suivantes : la volaille sans peau, les viandes de bœuf ou de porc à faible teneur en matières grasses, les poissons ou les œufs et les produits laitiers à faible teneur en matières grasses
- Les sources de protéines végétales telles que le tofu, le tempeh, les légumineuses ou les produits de remplacement de la viande sont des options possibles, tout en étant conscient d'une probable teneur en sel plus élevée
- Les protéines devraient être un complément aux légumes, fruits et céréales complètes au sein d'un repas, et ne devraient pas constituer un repas entier [177]

- ***Les lipides***

Les recommandations actuelles en termes de lipides sont présentées de manière détaillée en *Annexe 1*. Les *Figures 18* et *19* résument les principaux effets bénéfiques des lipides sur le contrôle glycémique et sur les complications associées au DT2.

Ce qu'il faut retenir en pratique dans les recommandations pour les patients atteints de DT2 au niveau des apports lipidiques :

- Essayer d'éliminer les acides gras trans (AGT) provenant d'huiles partiellement hydrogénées. Vérifier les étiquettes des aliments susceptibles d'en contenir et limiter les aliments frits et la restauration rapide
- Limiter la consommation d'acides gras saturés (AGS) en réduisant les aliments transformés, la viande rouge et les produits laitiers gras. Essayer de remplacer la viande rouge par des haricots, des noix, de la volaille sans peau et du poisson dans la mesure du possible, et remplacer le lait entier et d'autres produits laitiers riches en matières grasses par des versions écrémées ou allégées.
- Au lieu du beurre ou de la margarine, utiliser des huiles végétales liquides riches en acides gras mono-insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI)
- Consommer une ou plusieurs sources « saines » d'oméga-3 chaque jour : poisson gras, noix, huile de colza, graines ou huile de lin [177]

III.C.3.c. Les effets de certains régimes alimentaires sur le DT2 et ses complications

Plusieurs études se sont penchées sur les effets de la nutrition sur l'amélioration du contrôle glycémique et la réduction des risques de complications associées. Il en ressort de grands « types de régimes », largement étudiés et d'autres tous justes émergents ciblant un ou plusieurs aliments ou groupes d'aliments ayant des effets plus ou moins démontrés sur l'amélioration de la maladie. A ce jour, le degré optimal de la restriction calorique et de la distribution des macronutriments ou encore de la qualité de l'alimentation sont encore sujets à discussion concernant la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de DT2 [190]. Les **Figures 18** et **19** résument les principaux effets bénéfiques des différents régimes sur le contrôle glycémique et sur les complications associées au DT2.

III.C.3.c.α. Les régimes les plus étudiés dans le DT2

- **Les régimes hypocaloriques**

Norris et al nous proposent une revue systématique des études d'interventions visant une perte de poids chez des patients atteints de DT2 et démontrent que les interventions proposant des régimes hypocaloriques (1000-1500 kcal/jour) ou très hypocaloriques (500-800 kcal/jour) accompagnés d'une activité physique modérée sont celles produisant les plus grands effets sur la perte de poids (-4,1 kg en moyenne pour les régimes hypocaloriques et -7,7 kg en moyenne pour les régimes très hypocaloriques). A court terme, des patients atteints de DT2 ayant été soumis à un régime hypocalorique démontrent une perte de poids modérée d'environ 3,7 kg, une amélioration de la fonction des cellules β et une meilleure qualité de vie [191]. Plusieurs autres auteurs rapportent une perte de poids significative [192,193], une réduction de la glycémie [192,194], une amélioration de l'HbA1c [193], une amélioration du profil de risque cardiovasculaire [192], une réduction dans les doses journalières d'insuline [192] et des patients en rémission [194]. Les effets bénéfiques sur la santé et le profil glycémique de ces régimes pauvres en calories sont généralement dus à la perte de masse grasse qui en découle, cet excès de masse grasse dans l'obésité étant associée à de nombreux facteurs de risques de développer des complications associées au DT2 [195]. Dans les recommandations nutritionnelles pour le diabète de l'ADA de 2008, ce type de régime hypocalorique ou très hypocalorique, non combiné à de l'activité physique, est décrit comme ayant une utilité limitée dans le traitement du DT2 et est alors davantage proposé en combinaison avec un programme structuré de perte de poids comprenant modification du style de vie et activité physique [176]. Pour la population générale, l'ANSES a également préconisé d'éviter ce type de régime, en dehors d'une prise en charge par des professionnels de santé car toutes les manipulations du régime alimentaire visant un déséquilibre énergétique associé ou non à un déséquilibre d'apports en macronutriments peuvent exposer à des risques importants pour la santé [196].

- **Les régimes basés sur la quantité et la proportion de glucides**

Chez les patients atteints de DT2, les régimes basés sur la modulation de la quantité de glucides ont rapidement attiré l'attention notamment de par leur potentiel effet bénéfique sur les facteurs de risque métaboliques [197,198]. Il n'y a pas de définition universelle entre les chercheurs concernant la quantité de glucides dans les régimes riches ou pauvres et chaque étude applique ses propres standards. Basé sur les recommandations de l'Europe, on peut

estimer de manière générale que dans les régimes riches en glucides, ces derniers représentent plus de 65% des apports énergétiques et que dans les régimes pauvres en glucides, ces derniers représentent moins de 45% des apports énergétiques [197]. Une méta-analyse de 2016, conduite par Van Wyk et al, s'est intéressée aux effets de régimes riches et pauvres en glucides (isocaloriques) chez des patients atteints de DT2 pendant une période minimum de 4 semaines [199] et aucune différence significative concernant les différents marqueurs métaboliques (poids, HbA1c, glycémie à jeun et en postprandiale, profil lipidique...) entre les 2 régimes. Cela a été confirmé par Guldbbrand et al. [200] dans une étude prospective randomisée en parallèle de 2 ans à la différence que, la dose d'insuline administrée à 6 mois, a été réduite dans le groupe soumis au régime pauvre en glucides. A l'inverse, Tay et al. rapportent des améliorations en termes de perte de poids, de glycémie à jeun, et de cholestérol-LDL suite à un régime riche ou pauvre en glucides avec tout de même une diminution plus prononcée de certains paramètres comme l'HbA1c ou de l'usage de médicaments antidiabétiques suite au régime pauvre en glucides [201,202]. Plusieurs études tendent à prouver qu'un régime pauvre en glucides n'est pas tant différent en termes d'amélioration des marqueurs du contrôle glycémique qu'un régime riche en glucides [199,203] mais donnent cependant l'alerte quant à un potentiel manque de compliance des sujets au long terme si un régime est trop pauvre en glucides [199].

Une modulation de la quantité de glucides dans un régime est souvent accompagnée par une modulation la quantité de lipides, voire de protéines [204] et souvent un régime riche en glucides va être pauvre en lipides et inversement. Nous nous sommes concentrés ici sur les glucides, mais la majorité des régimes étant isocaloriques, il faut garder à l'esprit le potentiel effet des autres macronutriments impliqués. En effet, les aliments riches en glucides sont généralement, mais pas toujours, moins denses en énergie que les aliments riches en lipides et contiennent des fibres alimentaires, ce qui peut limiter l'apport alimentaire et le taux de digestion, et de ce fait freiner l'apport énergétique global [205]. Les études montrant qu'un régime riche en glucides peut améliorer le métabolisme glucidique, le profil lipidique et permettre une perte de poids s'appuient de ce fait principalement sur la richesse du régime en fibres [197]. A l'inverse, certaines études se sont intéressées à l'augmentation des apports en glucides et en particuliers des sucres sans addition de fibres supplémentaires et ont montré une altération du profil lipidique [206–208]. Les glucides étant une classe très complexe et hétérogène de macronutriments, cela peut en partie expliquer les résultats contradictoires des

études basées uniquement sur la teneur en glucides des régimes sans précision ou analyse de leur qualité [197].

- **Les régimes à faible indice glycémique (IG)**

Le concept d'indice glycémique (IG) fut introduit par Jenkins et al. au début des années 1980 et présente l'IG comme un système de classement des glucides en fonction de leur impact immédiat sur la glycémie [209]. Ce concept d'IG sera détaillé dans la **partie III.E.2**. Les régimes basés sur les différences d'IG voient alors le jour et de nombreuses études s'y sont intéressées, particulièrement chez les patients atteints de DT2. Dans leur étude d'intervention Yusof et al, montrent qu'un régime à IG faible permet l'amélioration de la glycémie et une réduction du tour de taille chez des patients d'origine asiatique atteints de DT2 après 12 semaines, en comparaison avec un régime isocalorique sans référence au concept d'IG [210]. La méta-analyse et revue systématique de 2019 d'études contrôlées randomisées d'Ojo et al., ayant pour but d'évaluer les effets de régime à faible IG sur les paramètres inflammatoires et cardio-métaboliques chez des patients atteints de DT2, ont montré des améliorations significatives suite à un régime à faible IG en comparaison avec un régime à fort IG [211].

D'un point de vue fonctionnel, la consommation d'aliments à haut IG entraîne une augmentation rapide et importante de la glycémie suivie par l'activation de la sécrétion d'insuline et l'inhibition de celle de glucagon [212,213].

Lors d'un sommet scientifique international, un groupe d'expert du *International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC)* a émis un consensus reconnaissant la pertinence des régimes à faibles IG et CG dans la prévention et la prise en charge du DT2 et des maladies cardiovasculaires. Les experts ont affirmé que ces régimes devraient toujours entrer en considération dans le contexte de la prise en charge nutritionnelle du diabète et notamment chez les individus présentant une insulino-résistance importante [214].

III.C.3.c.β. Les autres régimes

Plusieurs auteurs rapportent les effets bénéfiques d'autres types de régimes et modes alimentaires sur le contrôle glycémique (HbA1c, glycémie à jeun, en postprandiale...), la tension artérielle, la prise de poids, la sensibilité à l'insuline ou les risques de développement de DT2 ou de complications associées. Parmi ces régimes et modes alimentaires, on retrouve le mode alimentaire méditerranéen [215–221], le régime DASH (Dietary Approach to Stop

Hypertension) [220,222–230], le régime végétarien [221,231–233] ou encore le régime nordique [234–237]. Les effets bénéfiques pour la santé apportés par ces types de régimes reposent davantage sur la complémentarité de plusieurs aliments et nutriments que dans un aliment en lui-même [238]. Les études citées précédemment ont démontré qu’une pléiade de régimes alimentaires, dont la composition en macronutriments varie, peuvent-être utilisés de manière efficace et en toute sécurité pour parvenir à une perte de poids et améliorer le contrôle glycémique chez les personnes atteintes de DT2. Qu’ils soient hypocaloriques, méditerranéens, nordique, faibles en glucides ou enrichis en certains aliments, tous ont démontré leur potentialité sans pour autant faire ressortir une approche unique comme étant systématiquement supérieure. Cependant, tous ces régimes et modes alimentaires ont des points communs comme la présence d’une grande quantité de fibres, des aliments à IG souvent bas, une qualité de lipides meilleure d’un point de vue nutritionnel (pauvreté en AGS, richesse en AGPI) ou encore une richesse en vitamines et minéraux dont beaucoup présentent des fonctions anti-oxydantes, ce qui peut expliquer en partie les effets positifs observés en particulier chez les patients atteints de DT2 [224,231,232,239–248].

L’importance d’établir des régimes personnalisés contenant des aliments riches en nutriments comme les légumes, les fruits, les légumineuses, les produits laitiers, les protéines végétales, les viandes maigres, le poisson, les graines et céréales complètes prend alors tout son sens et ne doit pas être sous-estimée, tout cela bien sûr devant s’accompagner de conseils avisés et d’éducation auprès des patients afin de leur permettre d’atteindre le déficit pondéral et l’amélioration du contrôle glycémique souhaités. Cette approche personnalisée doit bien entendu tenir compte de l’état de santé des patients, de leurs préférences personnelles et de leur capacité à respecter les recommandations nutritionnelles fournies [167]. L’impact positif sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2 des différents régimes présentés permet alors d’envisager que d’autres régimes régionaux, au-delà du mode alimentaire méditerranéen, soient recommandés dans la prévention du DT2, ce qui entre dans le concept de l’approche nutritionnelle personnalisée [249].

III.C.3.c.γ. Faisabilité des régimes sur le long terme

Un regard critique concernant la faisabilité et l’acceptabilité des différents régimes testés par des patients atteints de DT2 est ici nécessaire. Les effets bénéfiques de ces régimes sur le contrôle glycémique et les complications associées au diabète ont été démontrés, cependant pour que ces effets perdurent et que de tels régimes soient envisageables dans la vie réelle des

patients, besoin est qu'ils soient bien acceptés et tolérés par les patients afin de leur assurer un maintien des bénéfices sur le long terme. En effet, la majorité des études amène un consensus assez clair sur la bonne compliance des patients aux régimes à court terme, cependant il est beaucoup plus difficile de se projeter sur le long terme.

Dans beaucoup d'études, la compliance des régimes se mesure également sur la perte et le contrôle du poids à long terme. Chez les patients DT2, la thérapie nutritionnelle associée à l'activité physique et à la diminution de la sédentarité peut entraîner une perte moyenne de 8% du poids corporel initial sur 3 à 12 mois [250], cependant, il est difficile de définir des mesures efficaces de contrôle du poids à long terme [250,251] et la plupart des patients reprennent la majeure partie du poids initialement perdu lors d'interventions réussies [191,193,195]. Les schémas thérapeutiques complexes pour le diabète, l'hypertension et l'hyperlipidémie compliquent d'autant plus le changement de comportement et de mode de vie visant à réduire et contrôler le poids sur du long terme [191].

L'observance à long terme et la durabilité du régime recommandé sont souvent difficiles à atteindre par les patients. L'étude DEWL [252] a montré que la composition en macronutriments de régimes riches en protéine et pauvres en glucides ou de régimes riches en glucides proposés à des patients atteints de DT2 avait tendance à revenir aux proportions de base entre six mois et deux ans. Ces résultats sont confirmés par d'autres auteurs soulignant leur difficulté à apporter des changements durables chez les patients, même pour des régimes impliquant une restriction modérée dans la quantité de glucides ou basés sur des interventions ne modifiant que peu les habitudes alimentaires des patients [199,252].

Finalement, les comportements et les choix alimentaires sont souvent personnels et il s'avère plus réaliste qu'une modification alimentaire soit individualisée plutôt que d'utiliser une approche unique pour tous [253]. L'un des changements les plus importants dans la thérapie nutritionnelle médicale pour le diabète est le concept de distribution individualisée des macronutriments, plutôt que la prescription d'une proportion standardisée de macronutriments. Des lignes directrices récentes recommandent une distribution individualisée des macronutriments en fonction des habitudes alimentaires, des préférences, des facteurs culturels et des objectifs métaboliques de chaque patient atteint de DT2 et soulignent la qualité des macronutriments [195,254].

III.C.3.d. Les effets du rythme et du fractionnement alimentaire sur le DT2 et ses complications

Le système circadien est responsable chez l'Homme de ses différents rythmes physiologiques et comportementaux, coordonnant de nombreux processus quotidiens comme les périodes d'alimentation ou d'activité [255–257]. Il permet à l'humain d'anticiper et de s'adapter aux changements environnementaux quotidiens [256] et coordonne les variations temporelles biochimiques avec les modifications de l'apport en nutriments afin d'optimiser la balance énergétique et de maintenir au maximum une homéostasie métabolique [255]. Une perturbation de ce système circadien et de ses composants comme les rythmes de sommeil ou les rythmes alimentaires peut dès lors altérer cette continuité, résultant en une perturbation du contrôle glucidique, une augmentation de l'insulino-résistance, de l'obésité, et des risques de développer un DT2 ou des maladies cardio-métaboliques [255–257]. Ces dernières années, plusieurs études ont pu montrer l'influence des horaires et de la durée des repas sur l'horloge circadienne provoquant dès lors des répercussions sur la santé des sujets [258]. Des rapports récents suggèrent que la consommation d'un petit déjeuner riche en calories (500 kcal), avec un apport calorique plus faible au dîner (200 kcal) entraîne une amélioration plus prononcée de la glycémie à jeun, du taux d'insuline et des scores de satiété qu'une répartition calorique inverse chez des sujets en surpoids et obèses [259]. On retrouve cela également chez les patients atteints de DT2 avec une diminution des hyperglycémies quotidiennes globales suite à un petit déjeuner riche et un dîner faible en calories [260]. Si l'on s'intéresse au fractionnement alimentaire, la majorité des études d'intervention ne rapportent pas ou peu d'impact bénéfique de l'augmentation de la fréquence des repas sur le poids corporel [261–263], le bilan énergétique et la santé [263], en condition isocalorique ou hypocalorique chez des sujets sains ou obèses. A l'inverse, sur les aspects de la satiété, Alliro et al., dans une étude contrôlée, ont montré un effet favorable du fractionnement alimentaire aigu sur les différents aspects de la satiété chez le sujet obèse [264]. Pour les patients atteints de DT2, l'HAS recommande une répartition des apports glucidiques avec un fractionnement en au moins 3 repas et/ou collations [67] avec un potentiel intérêt de fractionner l'alimentation globale en 5 prises (3 repas principaux et 2 collations) afin de permettre une meilleure répartition de l'apport calorique dans la journée [265]. Dans leur étude, Jakubowicz et al se sont intéressés à la fréquence des repas en proposant à des patients atteints de DT2 3 ou 6 repas (isocaloriques) par jour et ont montré que la prise de 3 repas, à la différence des 6 repas, permettaient une perte de poids, une réduction de l'HbA1c, de l'appétit, de la glycémie

globale et de la prise d'insuline journalière. Ils amènent également un éclairage intéressant en montrant une régulation positive des gènes de l'horloge circadienne lors des 3 repas, pouvant contribuer à l'amélioration du métabolisme glucidique [258]. On retrouve les mêmes résultats lors de la comparaison de 6 repas versus 2 repas (petit-déjeuner et déjeuner) par jour chez des patients atteints de DT2 avec l'idée que chez ces sujets sous régime hypo-énergétiques, consommer 2 repas plus importants au cours de la journée s'avère plus bénéfique que d'en consommer 6 plus petits [266].

Le « *time-restricted feeding* (TRF) », à savoir la consommation d'aliments limitée dans le temps est un nouvel outil diététique permettant de limiter l'amplitude d'apport énergétique à 12h par jour maximum, sans pour autant altérer la qualité ou la quantité du régime proposé. Les résultats d'une étude récente de Hutchison et al ont mis en évidence que le TRF permet l'amélioration de la réponse glycémique à un repas test chez des hommes à risque pour le DT2, et ce quelle que soit l'heure de début (de 8h à 17h ou de 12h à 21h) alors que seul un TRF débuté tôt (de 8h à 17h) permet de diminuer chez cette même population la glycémie à jeun [267]. Bien qu'à ma connaissance, aucune étude n'ait été menée chez des patients atteints de DT2, ce concept pourrait s'avérer très intéressant en vue d'une personnalisation du temps de repas lors de la prise en charge du DT2.

Tout comme la majorité des régimes proposés aux patients avec un DT2, l'objectif des études menées sur le fractionnement et le rythme alimentaires vise à réduire le pic glycémique postprandial des sujets ce qui se compense souvent par une phase postprandiale plus longue. Le profil glycémique obtenu peut alors différer selon le rythme ou fractionnement alimentaire choisi, ce qui va engendrer des effets métaboliques différents, l'alimentation, tant dans sa composition que dans ses modes et fréquences de consommation étant un pivot majeur dans la prise en charge du DT2, permettant de limiter les hyperglycémies postprandiales, un des défis majeurs dans la gestion de la maladie comme nous l'avons vu dans la **partie II.D**.

Les **Figures 18** et **19** résument les principaux effets bénéfiques sur le contrôle glycémique et sur les complications associées au DT2 des rythmes et fractionnements alimentaires.

III.D. Prise en charge médicamenteuse

Dès lors que les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie du patient, une prise en charge médicamenteuse est demandée par le praticien. Ma thèse se

focalisant sur l'alimentation dans la prise en charge du DT2, ce volet de la médication ne sera pas abordé ici.

III.E. Les outils de suivi de la glycémie

III.E.1. Un peu d'histoire dans les outils de suivi du diabète

Depuis la découverte de l'insuline en 1921, avoir une mesure précise du taux de glucose dans le sang du patient diabétique s'est avérée essentielle afin d'ajuster les doses d'insuline pour éviter que les injections deviennent un risque, plutôt qu'un bénéfice, en induisant des hypoglycémies. En 1925, un test urinaire réalisable à domicile a vu le jour, impliquant un mélange de 8 gouttes d'urines et des réactifs. [272]. A la fin des années 1940, un nouveau test urinaire est mis au point, capable de doser presque instantanément le niveau de glucose dans les urines [273]. Des améliorations sont alors apportées et d'autres tests urinaires « dipstix » apparaissent sur le marché dans les années 60. Bien qu'ils soient non-invasifs et peu coûteux, ces tests urinaires n'étaient pas exempts de limitations avec en premier lieu l'acceptabilité moindre des patients jugeant ces tests « sales » ou peu hygiéniques. De plus, ces tests ne donnaient que le taux de glucose excrété, alors que les traitements devaient prendre en compte le taux de glucose présent dans le sang. Ils ne pouvaient également pas détecter les hypoglycémies et les substances autres présentes dans les urines pouvaient, parmi d'autres causes, altérer la lecture et l'interprétation des tests. Avec toutes ces limitations, la course aux options alternatives pour proposer aux patients une meilleure surveillance du glucose était lancée pour les chercheurs [272]. Les premiers tests pour le glucose sanguin sont développés en 1964 sous forme de bandelettes intégrant directement les réactifs nécessaires [273]. Comme pour tous les nouveaux outils, des limitations telles que la quantité de sang nécessaire, le temps de réaction ou la lecture colorimétrique, ont élargi les possibilités et mené aux glucomètres que l'on connaît aujourd'hui [272]. Les avancées technologiques ont alors permis l'introduction des systèmes de surveillance de la glycémie via des biocapteurs [272,273] et c'est en 1999 que le premier système de surveillance en continu du glucose (CGMS) est approuvé pour aider les patients diabétiques dans la gestion de leur glycémie [272].

III.E.2. La mesure en continue de la glycémie (MCG)

La mesure de la glycémie en continue est une technique émergente qui s'est avérée très utile pour la gestion et la prise en charge du patient diabétique de par sa capacité à détecter les hypoglycémies asymptomatiques et nocturnes dans un but d'ajustement du traitement. Il

existe différentes techniques pour mesurer cette glycémie en continu. La plus connue repose sur un système sous-cutané qui mesure les concentrations de glucose dans le tissu interstitiel et nécessite une calibration des mesures via des glycémies capillaires (plus ou moins espacées dans le temps selon le type d'appareil utilisé) [275,276]. L'insertion du capteur peut se faire au niveau du bas ventre ou sur l'extérieur du bras (**Figure 20**).

Figure 20. Exemple de pose d'un appareil de mesure de la glycémie en continue IPro2® de Medtronic au niveau du bras



La MCG peut être utilisé à des fins professionnelles ou personnelles. Dans le cas d'une utilisation professionnelle (analyse rétrospective ou diagnostic), les résultats du suivi seront masqués au patient alors que dans le cas d'un usage personnel, le patient aura accès en temps réel aux données, l'informant alors des variations glycémiques potentielles et l'alarmant en cas d'hypo ou d'hyperglycémies. L'application de ce suivi en continu de la glycémie se fait aussi bien chez les diabétiques de type 1 que de type 2, chacun tirant ses propres avantages d'un tel outil [277].

Malgré de nombreux avantages pour la gestion et la prise en charge du diabète, la MCG présente également certaines limites à son utilisation. En effet, au niveau pratique, les patients peuvent rencontrer des difficultés à utiliser de telles technologies et interpréter de manière erronée les données, les alarmes et les calibrations nécessaires peuvent également peser sur leur moral et leur compliance [278].

Une nouvelle approche du suivi de la glycémie a fait récemment son apparition sur le marché, il s'agit du suivi « flash » de la glycémie [277]. Cet outil peut enregistrer les données glycémiques des patients pendant 14 jours, avantage sur l'appareil de suivi en continu de la glycémie qui ne peut offrir qu'un enregistrement de 7 jours maximum. Comme son nom l'indique, l'utilisateur peut obtenir les résultats glycémiques instantanément en scannant le

capteur avec un lecteur. Aucune calibration via un système de glycémie capillaire n'est nécessaire ce qui est un net avantage pour les patients se plaignant de cela [279]. Son mode de fonctionnement et les paramètres glycémiques disponibles restent semblables à celui des appareils de MCG. Parmi les autres avantages de cet outil, on retrouve un coût nettement inférieur à celui du SGC et une grande fiabilité et précision des données disponibles [279,280].

Quelques soient les appareils, leur principal avantage est d'apporter une visualisation de l'ensemble des fluctuations glycémiques au cours de la journée, bien plus détaillée (de par le nombre de mesures important) que celle fournie par l'ASG. Ils permettent l'établissement d'un profil glycémique complet pouvant servir à l'exploration de l'équilibre glycémique nocturne, au dépistage des hypoglycémies non ressenties ou comme aide à l'adaptation du traitement [275]. L'utilisation du suivi en continu de la glycémie peut alors être un outil pour améliorer l'équilibre glycémique des patients et particulièrement pour ceux qui font de l'auto-surveillance mais qui au final ne se surveillent que trop peu ou qui sont à haut risque de larges fluctuations glycémiques [275,278]. Il apparaît également comme un outil pédagogique avec un caractère visuel des tracés directement compréhensible par les patients et un support particulièrement adapté à la discussion entre le praticien et son patient [275]. Dans mes travaux de thèse, nous avons utilisé un CGMS pour avoir un suivi en continue de la glycémie, l'appareil et son mode de fonctionnement sera détaillé dans la **partie Matériel et Méthodes**.

CHAPITRE IV. LA MODULATION DE LA RÉPONSE GLYCÉMIQUE POSTPRANDIALE POUR LA GESTION DU DT2

IV.A. Le rôle des aliments

La composition et les propriétés physico-chimiques des aliments ont un rôle important dans la réponse glycémique postprandiale. Par exemple, des aliments de composition nutritionnelle similaire mais de forme différente (liquide, en purée, solide...) peuvent entraîner des niveaux de satiété plus ou moins haut (la réduction en jus ou en purée d'une pomme provoque des perturbations structurelles pouvant mener à une assimilation plus rapide et une sensation de faim plus précoce que son homologue solide [281]) et des réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales différentes (la consommation de repas solides entraînent des taux de glucose et d'insuline postprandiaux plus élevés que leurs homologues liquides isocaloriques pouvant s'expliquer par un ralentissement du temps de transit gastro-intestinal dû à une augmentation des taux de GLP-1 et de cholécystokinine inhibant la vidange gastrique [282]). La viscosité des aliments peut également moduler les réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales. La consommation via une boisson ou en addition à un repas, de fibres à haute viscosité va résulter en un ralentissement de la vidange gastrique, entraînant une vitesse de digestion et d'absorption des nutriments plus faible et donc une amélioration de la réponse glycémique postprandiale [283–287]. Zhang et Hamaker ont montré que l'interaction entre différents constituants comme l'amidon, les protéines et les acides gras libres augmentait la viscosité du bol alimentaire [288]. Ces interactions peuvent donc jouer un rôle dans la modulation postprandiale. Les propriétés microstructurales et mécaniques des aliments peuvent également affecter la vidange gastrique en présentant des structures plus difficiles à désintégrer au niveau de l'estomac, diminuant ainsi la vitesse de l'ensemble du processus de digestion et de ce fait la glycémie postprandiale [289–291]. Il en est de même pour la répartition des macronutriments au sein d'un repas ou le niveau de transformation des aliments [291]. Plusieurs études ont examiné l'effet des acides et des sels organiques sur la vitesse de vidange gastrique et la réponse glycémique à un repas. Il a été suggéré que plusieurs d'entre eux vont être neutralisés par l'estomac, ce qui va ralentir la vitesse de vidange gastrique et par conséquent diminuer la réponse glycémique postprandiale [292–294]. L'ajout de protéines à un repas principalement composé de glucides peut également affecter la réponse glycémique en diminuant la concentration de postprandiale de glucose et en augmentant la sécrétion d'insuline grâce à leur effet insulinothèque [295–297].

Les propriétés de texture des légumes, via la déstructuration des membranes rendant les nutriments plus accessibles, peuvent aussi jouer un rôle important dans les mécanismes sous-jacents du contrôle de la glycémie. Par exemple, l'incorporation de légumes cuits non homogénéisés à un repas constitué de riz va ralentir la digestion des glucides et améliorer la réponse glycémique postprandiale en comparaison aux mêmes légumes homogénéisés avec le riz [287].

IV.B. L'indice et la charge glycémiques

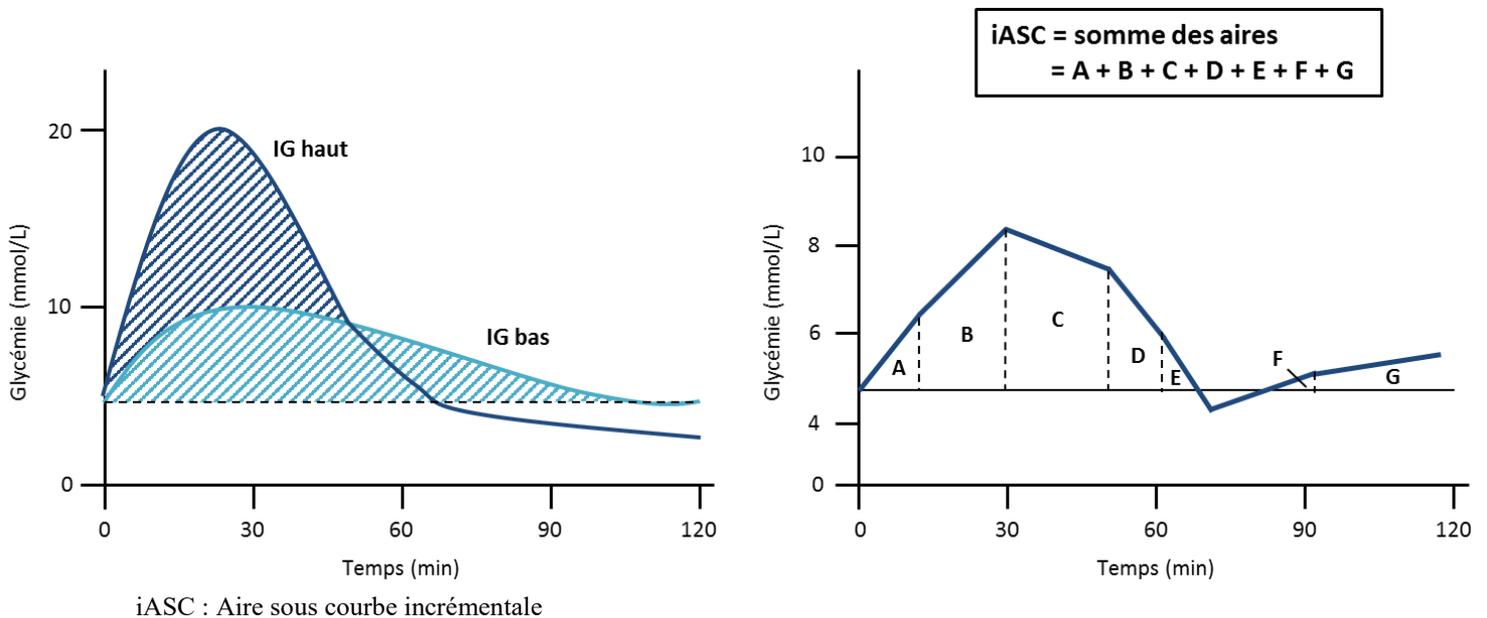
IV.B.1. Définition et calcul

Les glucides ont longtemps été classés selon leur composition chimique, c'est-à-dire selon la longueur de leurs chaînes d'amidon, leur rapidité de digestion ou encore leur taux d'absorption. Suite au constat que des quantités identiques de glucides provenant d'aliments différents induisaient des réponses glycémiques postprandiale différentes, le concept d'indice glycémique (IG) fut introduit par Jenkins et al. au début des années 1980. Il présente l'IG comme un système de classement des aliments glucidiques en fonction de leur impact immédiat sur la glycémie et publie une liste de 51 aliments avec leur IG respectifs [209]. L'IG a été initialement conçu comme un guide, pour les personnes atteintes de diabète, afin qu'ils puissent sélectionner des aliments à IG bas, ces derniers ayant été considérés comme bénéfiques en raison de leur réponse glycémique relativement faible après ingestion par rapport aux aliments à IG élevé [298]. Le principe de l'IG repose donc sur la quantification du pouvoir hyperglycémiant d'un aliment donné par rapport à celui d'un glucide de référence (glucose dilué dans de l'eau ou pain blanc). Le concept de l'IG a ensuite été étendu afin de prendre en compte l'effet de la quantité totale de glucides consommés avec l'émergence de la charge glycémique (CG), fournissant une indication sur la disponibilité du glucose après un repas contenant des glucides [299]. Bien que l'IG soit généralement testé sur des aliments individuels, il existe des méthodes de calcul permettant d'estimer l'IG et la CG de repas entiers et de régimes alimentaires [300,301].

L'IG est défini comme la réponse glycémique, mesurée en tant qu'aire sous la courbe (ASC), à un aliment test consommé par un individu dans des conditions standards, exprimée en pourcentage de l'ASC de la réponse glycémique d'un aliment de référence consommé par la même personne sur un jour différent [302]. En pratique, l'IG est calculé en mesurant la surface sous la courbe de la glycémie en fonction du temps, suite à l'ingestion de 50g de glucides provenant d'un aliment test donné, et en la divisant par la surface sous la courbe de

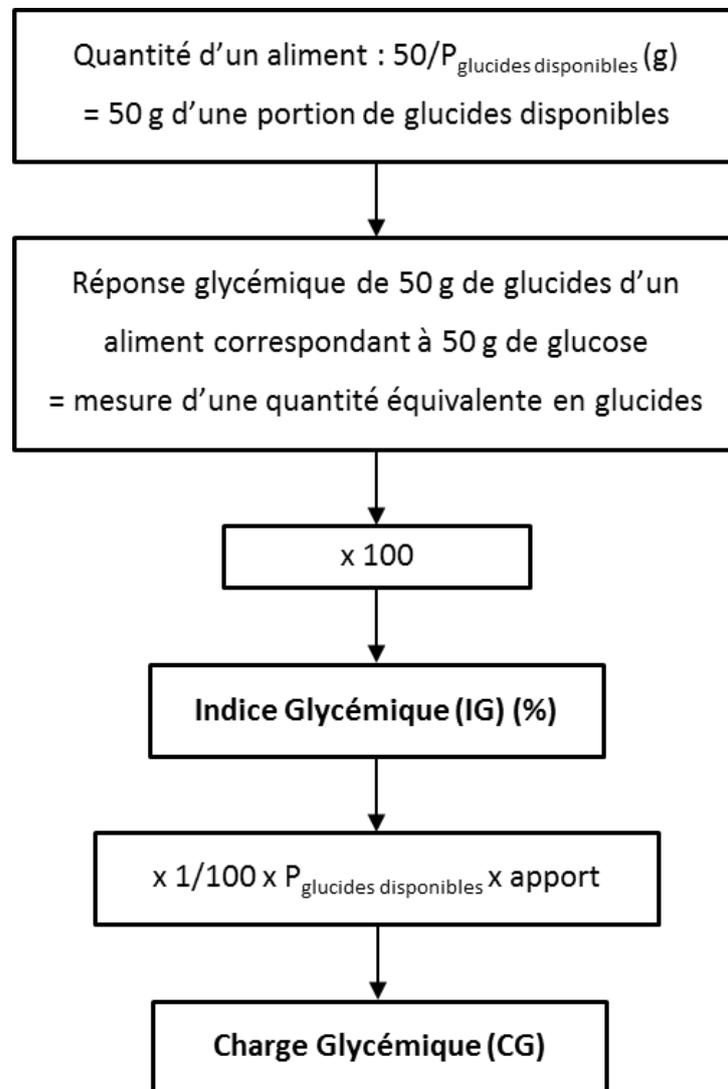
la glycémie induite par 50g de glucides provenant de l'aliment de référence, généralement le glucose ou le pain blanc [303,304]. La **Figure 21** illustre le calcul de l'IG d'un aliment. La détermination de la surface sous la courbe d'un aliment s'effectue par le calcul de la surface sous la courbe de la glycémie se situant au-dessus de la ligne basale correspondant à la glycémie à jeun. On ne prend pas en compte les surfaces se situant en dessous de cette ligne, on parle alors d'aire sous courbe incrémentée. L'IG est calculé pendant les 2 premières heures postprandiales et il sera alors possible de classer différents aliments en fonction de leur pouvoir hyperglycémiant car un aliment avec un IG élevé produira un pic glycémique plus important qu'un aliment avec un IG bas.

Figure 21. L'indice glycémique : illustration et principe de calcul, d'après [81].



La charge glycémique quant à elle prend en compte la quantité de glucides contenue dans une portion d'aliment. Elle est généralement déterminée par une méthode indirecte consistant à multiplier l'IG d'un aliment par la quantité de glucides disponibles dans la portion d'aliments consommés. On peut alors utiliser un système de classification des aliments selon leur CG dans lequel les aliments sont classés comme ayant une faible (≤ 10), moyenne (10-20) ou haute (≥ 20) CG [299]. Les différences de détermination de l'IG et de la CG sont résumées dans la **Figure 22** [305].

Figure 22. Différences entre l'indice glycémique (IG) et la charge glycémique (CG) pour un aliment. $P_{\text{glucides disponibles}}$ représente la proportion de l'aliment correspondant aux glucides disponibles. D'après [305].



IV.B.2. Indice glycémique des aliments

Tout comme pour la CG, un système de classification de l'IG, dans lequel les aliments sont classés comme ayant un IG faible (≤ 55), moyen (55-69) ou élevé (≥ 70) est couramment utilisé [299]. Les tables internationales des valeurs d'IG ont répertorié à ce jour plus de 2480 aliments individuels. Il est important de rappeler que seuls les aliments contenant des glucides digestibles peuvent avoir un IG, la viande ou les graisses par exemple en sont exemptes. La plupart des variétés de légumineuses, certaines pâtes, certains fruits comme la pomme ou l'orange ou certains produits laitiers sans sucre ajouté sont les aliments ayant des IG bas. Les pains, les céréales pour petit déjeuner et le riz, y compris les versions à base de céréales complètes, sont disponibles sous des formes à IG élevé et à IG faible. La plupart des variétés de pomme de terre et de riz ont un IG élevé, mais des cultivars à IG inférieur ont été identifiés. De nombreux aliments de confiserie, comme le chocolat, ont un IG bas, mais leur teneur élevée en AGS réduit leur intérêt nutritionnel. Les IG de quelques aliments de base sont présentés en *Annexe 2*. Les lipides, fibres ou protéines peuvent jouer un rôle dans la réponse glycémique, et les ingrédients présents dans la matrice alimentaire peuvent influencer sur le métabolisme du glucose par la régulation de la vidange gastrique, celle du profil hormonal intestinal et par celle de l'absorption du glucose [306,307]. Les données récoltées par Vinoy et al. [308], indiquent que les fibres solubles visqueuses, l'amidon lentement digestible (SDS), les lipides et le fructose, de par leurs interactions dynamiques, diminuent significativement l'IG où la réponse glycémique d'aliments transformés sans pour autant exacerber la demande d'insuline. En effet, il existe d'autres mécanismes médiés par les aliments qui peuvent résulter en une diminution de l'IG comme les protéines qui stimulent la réponse incrétine ou les fibres alimentaires qui vont ralentir la vitesse de vidange gastrique [306,308]. Cet effet est détectable lors d'un deuxième repas, car la tolérance au glucose est améliorée quelques heures après la consommation de fibres, entraînant une diminution de l'IG du repas suivant [348].

D'autres composants alimentaires peuvent affecter l'IG, mais il n'y a pas suffisamment de données pour quantifier clairement l'étendue de l'effet, ou l'effet observé s'avère trop limité pour être efficace. Par exemple, les acides organiques, en particulier l'acide acétique, diminuent de manière modérée l'IG des aliments à IG élevé uniquement. Certains amidons modifiés ou synthétisés, fabriqués pour être moins facilement digestibles peuvent également être de bons candidats pour diminuer l'IG. Comme cet effet dépend directement de la structure de l'amidon, une recommandation générale ne peut être faite pour tous les amidons. Au lieu de cela, chaque molécule doit être étudiée individuellement pour déterminer son effet

sur le métabolisme gastro-intestinal et postprandial, et pour évaluer tout effet secondaire potentiel [308]. Les polyphénols, le rapport amylose/amylopectine, les polyols et les fibres prébiotiques sont également des candidats prometteurs, bien que les résultats ne soient toujours pas concluants [308].

Finalement, l'IG ne doit pas être utilisé de manière isolée; la densité énergétique et le profil en macronutriments des aliments doivent également être pris en compte lors du choix de régimes ou de plan alimentaires [309].

IV.B.3. Effets physiologiques des aliments à faible IG

Les concepts d'IG et de CG ont été largement étudiés ces dernières années et de nombreux effets bénéfiques pour la santé ont pu être prouvés, permettant d'identifier des aliments à effet protecteur contre certaines maladies chroniques et les régimes à IG et CG bas ont été largement recommandés pour la prévention de certaines maladies telles que le diabète, l'obésité, le cancer et les MCV mais également pour le traitement des facteurs de risques cardiovasculaires [310].

- ***IG, DT2 et contrôle glycémique***

Le concept d'IG a été utilisé dans la gestion du diabète avant d'être utilisé dans d'autres situations cliniques. Plusieurs études et méta-analyses de cohortes ont établi une relation inverse entre l'IG et le risque de développer un DT2. Dès lors, la possibilité qu'un régime à IG élevé augmente le risque de DT2 chez une population à risque a été envisagée. L'ajout de fibres et la prise en compte de la qualité des acides gras dans ces régimes initialement à IG élevé permet toutefois de réduire ce risque en abaissant l'IG du régime [301,311–313]. Kopp amène l'hypothèse que la consommation régulière d'aliments à IG élevé, entraîne une demande en insuline accrue au niveau du pancréas, résultant en une hypertrophie et une dysfonction des cellules sécrétrices β du pancréas, induisant à son tour une hyperinsulinémie postprandiale pouvant résulter en une résistance à l'insuline [314]. Une autre hypothèse est avancée par Willett, proposant que la perte de fonction des cellules β pancréatiques puisse également être liée à une glucotoxicité, causée par l'hyperglycémie elle-même [315]. Chez les personnes diabétiques, l'HbA1c est utilisée pour évaluer le contrôle glycémique global pendant une période d'environ 3 mois avant la mesure, et la fructosamine, une autre protéine glyquée, peut également être envisagée comme mesure du contrôle du glucose au cours des 2 à 3 semaines précédentes. Plusieurs études ont été menées chez des personnes atteintes de

diabète pour examiner l'effet sur l'HbA1C ou la fructosamine de régimes alimentaires différents en termes d'IG. Une réduction de ces 2 paramètres a été observée dans des méta-analyses lors de la consommation de régimes à faible IG [316–318]. De plus, la glycémie à jeun [318], la glycémie postprandiale [319], l'insuline à jeun [320] et la sensibilité à l'insuline [319] apparaissent comme sensiblement améliorées chez les patients atteints de DT2 lors d'un régime ou d'un repas à faible IG en comparaison avec une consommation d'aliments à IG élevé. En effet, une baisse d'environ 10% de l'IG d'un repas résulte en une augmentation de 30% de la sensibilité à l'insuline chez le sujet diabétique [321]. Chez des femmes à risque de DT2, Ostman et al ont montré qu'un régime alliant IG bas et teneur élevée en fibres avait un rôle bénéfique sur l'économie d'insuline [322].

- *Autres effets physiologiques de l'IG*

Les relations entre IG et profil lipidique ont été évaluées dans plusieurs études observationnelles et il a été montré qu'un régime à faible IG pouvait améliorer le profil lipidique [323–326]. Les résultats d'études d'interventions indiquent cependant des résultats plus mitigés avec des preuves limitées sur une relation inverse entre l'IG et le cholestérol total, et une absence d'effet de l'IG sur le cholestérol LDL [327] et HDL [316,327] et les triglycérides [327] chez certains et des améliorations significatives du profil lipidique (diminution du cholestérol LDL et des triglycérides et augmentation du cholestérol HDL) chez d'autres suite à un régime à faible IG [316,328].

En favorisant la satiété, les aliments à IG faible pourraient aider à contrôler le poids [329]. Les résultats des études concernant l'IG et la satiété sont cependant assez variables et il est difficile d'avoir un consensus clair. En effet, certaines études rapportent des indices de satiété élevé et une suppression de l'apport alimentaire à court terme plus efficace pour des aliments à IG haut par rapport à des aliments à IG [330–334]. D'autres études ont à l'inverse démontré une augmentation de la satiété ou une diminution de la prise alimentaire, suite à la consommation de produits à faible IG [335–337].

Les résultats des études sur le lien entre l'IG et le poids sont également peu concluants. Les résultats de plusieurs études observationnelles n'ont montré que peu de différence dans les IMC entre les différentes catégories d'IG [301,338,339] alors que d'autres ont trouvé une association positive entre l'IG et l'IMC [340].

Comme nous avons pu le voir, les études examinant les effets des régimes à faibles IG sur le contrôle glycémique chez les personnes atteintes de DT2, sur la perte de poids ou sur les facteurs de risque cardiovasculaire ont donné des résultats mitigés. Dans leur méta-analyse de 2008 [341], Livesey et al., montrent que la consommation d'un régime à IG bas permet de réduire la glycémie à jeun et d'améliorer le contrôle glycémique. L'ajout à ce régime de glucides non disponibles permet d'améliorer les effets bénéfiques démontrés, notamment chez les personnes atteintes de DT2. En effet, l'IG vise à estimer la réponse glycémique postprandiale d'une personne en quantifiant la réponse glycémique d'un seul type d'aliment testé et la charge glycémique dérivée [342]. Son applicabilité est donc limitée pour évaluer la réponse glycémique postprandiale de repas de la vie réelle constitués de combinaisons alimentaires arbitraires et de quantités variables [343], consommés à différents moments de la journée et plus ou moins proches d'une activité physique ou de la prise d'un autre repas [344]. Le fait d'attribuer une réponse glycémique spécifique à chaque aliment suppose que cette réponse est une propriété uniquement intrinsèque de l'aliment donné [344], or les études ayant examiné les différences interpersonnelles dans les réponses glycémiques postprandiales ont révélé une forte variabilité dans la réponse de différentes personnes au même aliment ou à des repas identiques [344–346].

IV.C. La digestibilité de l'amidon

IV.C.1. L'amidon : quelques informations générales

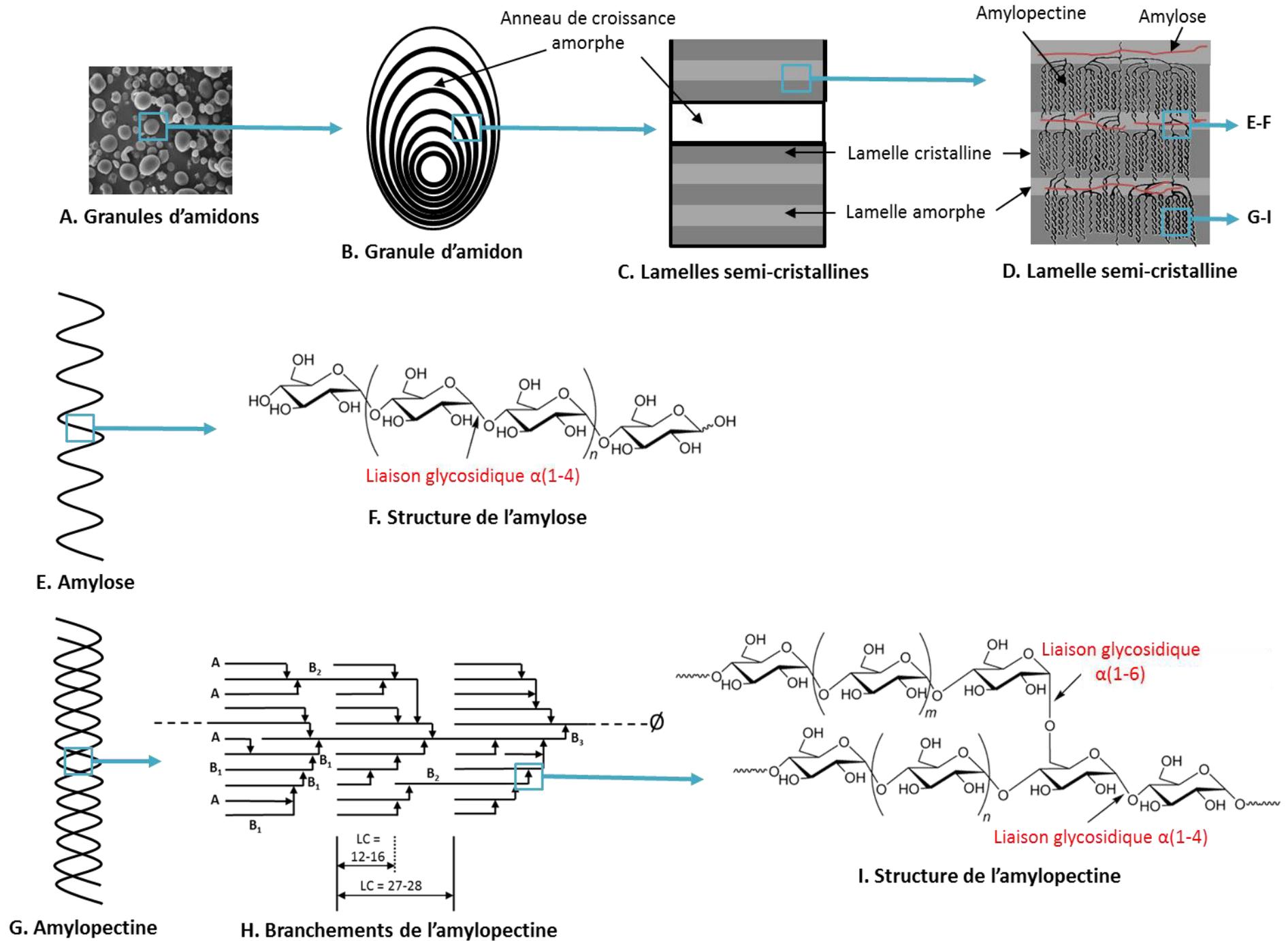
L'amidon est l'un des trois principaux polysaccharides présents dans la nature, mais contrairement à la cellulose, à la chitine et aux fibres en général, qui sont des molécules structurales, l'amidon est un glucide de stockage. Il se retrouve couramment dans les céréales (maïs, blé, riz, etc.), les légumineuses (haricots, lentilles, pois chiches, etc.), les tubercules et les racines (pomme de terre, patate douce, manioc, etc.) et les fruits (plantain, mangue, pomme, etc.) [347,348]. D'un point de vue alimentaire, les matières premières amylacées peuvent être consommées directement ou utilisées pour préparer des aliments transformés tels que des produits de boulangerie, des pâtes, des biscuits, etc. A l'état natif, il est organisé en particules distinctes appelées granules entourés d'une structure semi-cristalline (**Figure 23**). Selon leur origine, les granules d'amidon sont caractérisées par des formes, des tailles et des surfaces spécifiques (lisses ou rugueuses) différentes et ces caractéristiques jouent également un rôle important dans la fonctionnalité et la digestibilité de l'amidon [347].

L'amidon est un polymère de glucose composé d'amylose et d'amylopectine. L'amylose est une molécule essentiellement linéaire dans laquelle les unités de glucose sont liées par des liaisons α - (1-4). Elle présente quelques points (assez rares) de ramifications mais sa fonctionnalité correspond à celle d'un polymère linéaire. L'amylose se trouve dans la lamelle amorphe du granule d'amidon (**Figure 23**). L'amylopectine quant à elle est ramifiée, possédant des sections linéaires où les unités de glucose sont liées par des liaisons α - (1-4), et des points de ramification, constitués de liaisons α - (1-6). L'amylopectine constitue la lamelle cristalline du granule, et ses points de ramification font partie de la lamelle amorphe. Les chaînes de l'amylopectine peuvent être classées selon leur degré de polymérisation (DP), selon leur longueur et leurs points de ramification [215]. Les chaînes A, les plus courtes, n'ont pas de points de ramification en tant que chaînes « externes ». Les chaînes B sont ramifiées par des chaînes A ou d'autres chaînes B (par exemple, B1, B2 et B3, selon leur longueur respective et le nombre de grappes qu'elles couvrent). Il n'y a qu'une seule chaîne C par molécule d'amylopectine, qui est identifiable car elle contient un seul terminal réducteur. Ces chaînes linéaires peuvent alors former des doubles hélices pour constituer la structure cristalline (**Figure 23**) [349].

La présence de lamelles amorphes et cristallines dans le granule d'amidon confère à ce biopolymère une entité semi-cristalline. La caractéristique semi-cristalline du granule d'amidon, c'est-à-dire la disposition de ses composants, est un déterminant important de sa digestibilité. Les amidons sont classés selon le rapport amylose / amylopectine : les amidons contenant 25-30% d'amylose et 70-75% d'amylopectine sont généralement appelés amidons "normaux"; certains amidons présentent des niveaux élevés d'amylopectine (98-99%) et sont appelés amidons «cireux»; un troisième groupe comprend les amidons à haute teneur en amylose (50-70%) [348].

Figure 23. Architecture d'un grain d'amidon. A : granules d'amidons vu au MET. B : Schéma d'un granule d'amidon concentrique. C : Schéma des lamelles semi-cristallines. D : Répartition de l'amylose et l'amylopectine dans les lamelles. E : Chaîne d'amylose. F : Structure de l'amylose : molécules de glucoses reliées par des liaisons α (1-4). G : Double hélice d'amylopectine. G : Types de chaînes de l'amylopectine, LC = longueur de chaîne. H : Structure de l'amylopectine : molécules de glucoses reliées par des liaisons α (1-4) et α (1-6). D'après [349–354].

Figure 23. Architecture d'un grain d'amidon



La digestion et l'absorption de l'amidon se composent de trois phases essentielles : la phase intraluminale, la phase de bordure en brosse et la phase d'absorption du glucose. L'amidon est ingéré, puis hydrolysé par voie enzymatique et finalement absorbé sous forme de glucose pour le métabolisme énergétique au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur [349]. L'amidon est digéré par les α -amylases amylolytiques de la salive et du pancréas, et par les enzymes glucogéniques de la bordure en brosse (maltase-glucoamylase et sucrase-isomaltase) [355,356], toutes ces enzymes appartenant à la famille des α -glucosidases [357]. De manière générale, l' α -amylase, une fois diffusée dans la matrice alimentaire, va se lier au substrat puis cliver les liaisons glycosidiques des molécules d'amidon [358]. Cette enzyme possède 5 sous-unités assurant la liaison au substrat et le clivage de la liaison glycosidique α -1,4 [359]. Si la liaison de l'enzyme au substrat est altérée, la réaction enzymatique va alors être ralentie [357]. Les enzymes glucogéniques de la bordure en brosse vont quant à elles couper les liaisons glycosidiques α -1,4 et α -1,6. Généralement, les liaisons glycosidiques α -1,6 sont plus difficiles à cliver que les liaisons α -1,4 [360], et par conséquent, plus la molécule d'amidon aura de liaisons α -1,6, plus elles ralentiront la digestion de l'amidon [361].

Selon sa source, l'amidon isolé peut contenir d'autres types mineurs de molécules, comme des protéines, des lipides ou des groupes phosphate, lui conférant alors des caractéristiques fonctionnelles (viscosité élevée, transparence, modification de la digestibilité ou de la structure ...) [348].

IV.C.2. Les différents types d'amidon

Selon ses propriétés de digestibilité dans les produits alimentaires, Englyst a proposé une classification de l'amidon en 3 catégories: l'amidon rapidement digestible (RDS), l'amidon lentement digestible (SDS) et l'amidon résistant (RS) [362]. Quelques exemples sont donnés dans la **Table 4**.

Table 4. Classification des fractions d'amidon d'après Englyst [362]. D'après [357].

Type d'amidon	Exemples	Taux de digestion dans l'intestin grêle
Amidon rapidement digestible (RDS)	Amidon fraîchement cuit, pain blanc	Rapide
Amidon lentement digestible (SDS)	La plupart des amidons crus de céréales	Lent mais complet
Amidon résistant (RS)		
1. Inaccessible physiquement (RS1)	Grain partiellement moulu	Résistant
2. Granule d'amidon résistant (RS2)	Amidon de pomme de terre crue et de banane	Résistant
3. Amidon rétrogradé (RS3)	Pomme de terre cuite et refroidie	Résistant
4. Amidon modifié chimiquement (RS4)	Beaucoup de types d'amidon (amidon réticulé...)	Lent à résistant (dépend du type de modification)

L'amidon peut être quantifié en différentes fractions en utilisant le test *in vitro* d'Englyst : la fraction d'amidon digérée dans les 20 min d'incubation correspond au RDS, celle digérée entre 20 et 120 min correspond au SDS et la fraction restante qui n'est pas digérée davantage représente le RS (**Figure 24a**) [349,362]. Considérant que la quantité de glucose après 20 min de digestion est G20 et après 120 min est G120, chaque fraction peut être calculée comme suit:

$$TS = (TG - FG) * 0,9$$

$$RDS = (G20 - FG) * 0,9$$

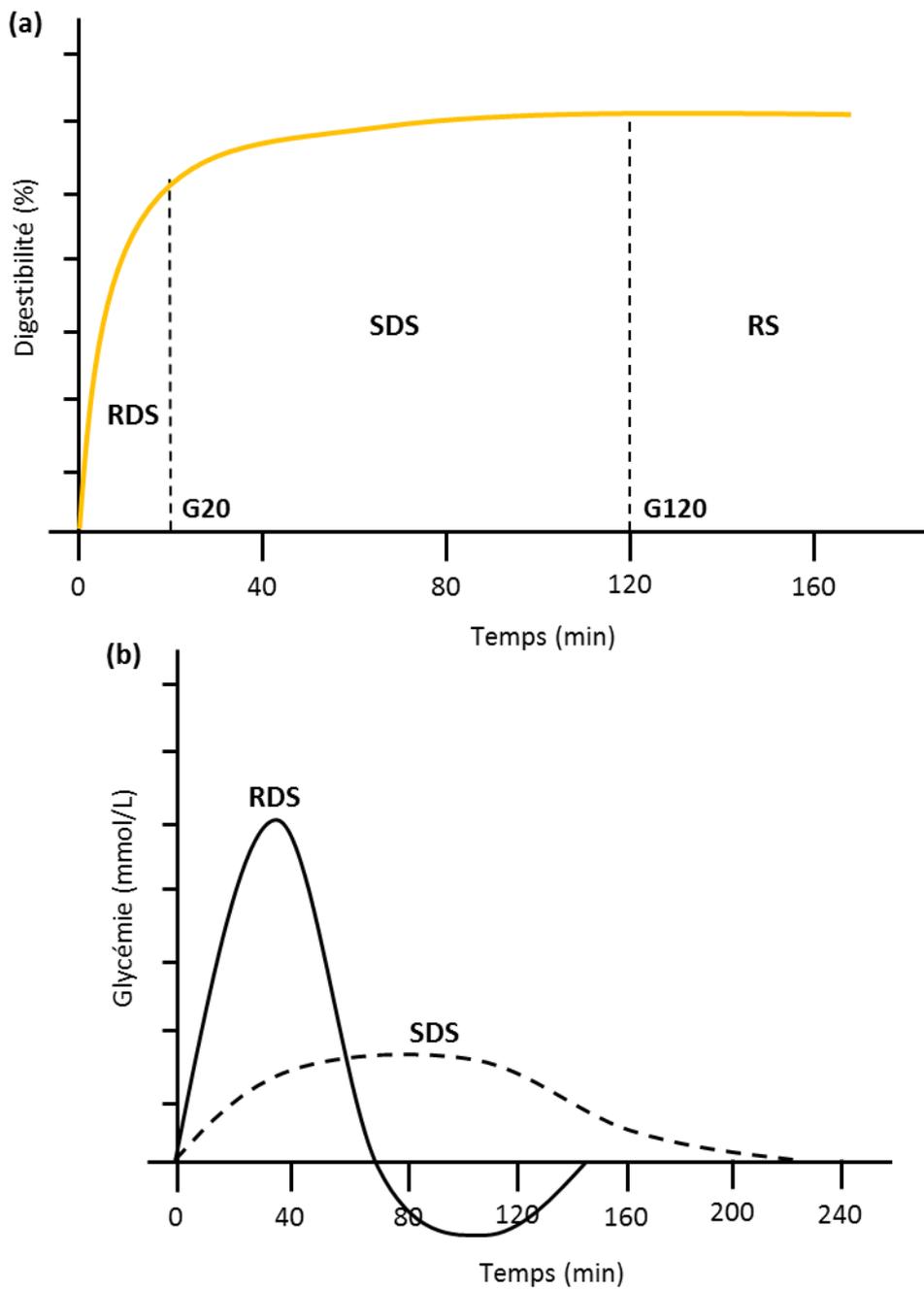
$$SDS = (G120 - G20) * 0,9$$

$$RS = TS - RDS - SDS$$

(0,9 étant le facteur de conversion du glucose en amidon, compte tenu de l'élimination d'une molécule d'eau par unité de glucose, TS : Total Starch, TG : Total Glucose, FG : Free Glucose)

Le RDS, présent dans la plupart des produits amyliques transformés, est rapidement digéré et absorbé dans le duodénum et les régions proximales de l'intestin grêle, entraînant une élévation rapide de la glycémie généralement suivie par un retour rapide au niveau basal. Cette importante fluctuation de la glycémie génère un stress élevé sur le système de régulation de l'homéostasie du glucose [363] ce qui peut induire une série de complications pour la santé [349]. Le SDS, quant à lui, est lentement digéré dans l'intestin grêle, entraînant une libération lente de glucose dans le sang, couplée à une faible réponse glycémique. Ce type d'amidon peut être utile pour contrôler et prévenir les maladies liées à l'hyperglycémie [349]. Le RS n'est pas digéré dans le tractus gastro-intestinal supérieur, mais va subir une fermentation au niveau du côlon. Cette fermentation microbienne va permettre la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) qui va fournir de l'énergie supplémentaire à l'organisme [357], conduire à une meilleure santé colique et prévenir de certaines maladies [349] (**Figure 24b**).

Figure 24. Classification de la biodisponibilité des fractions d'amidon. (a). Digestion *in vitro* utilisant la méthode d'Englyst, (b) réponse glycémique *in vivo* au RDS et SDS. D'après [349].



RDS : Rapidly Digestible Starch, SDS : Slowly Digestible Starch, RS : Resistant Starch

Il existe différentes méthodes *in vitro* pour mesurer la digestibilité de l'amidon. La plus connue est la méthode développée par le DrEnglyst, précédemment citée. Cette dernière, largement acceptée dans l'industrie alimentaire, est applicable à une variété d'échantillons, allant des aliments complexes aux amidons purs [362]. La méthode d'Englyst comprend la mesure du glucose libre (FG) et du glucose total (TG) afin de calculer avec précision chaque fraction d'amidon de l'échantillon.

La logique de choix de 20 min de digestion pour le calcul de la portion de RDS est basée sur le taux d'hydrolyse de l'amidon observé *in vitro* pour lequel la plupart de l'amidon à digestion rapide, comme le pain blanc, est majoritairement converti en glucose dans les 10 premières minutes (5 à 10% est converti ensuite dans les 10 minutes suivantes). Le point 120 minutes a été déterminé en comparant des études *in vivo* sur des sujets iléostomisés, 120 minutes étant alors suffisantes pour obtenir une libération prolongée de glucose [357]. D'après l'étude d'Englyst [362], l' α -amylase est l'enzyme la plus importante pour mesurer les fractions de digestion de l'amidon, et la mesure du glucose va s'effectuer en utilisant la glucose oxydase-peroxydase.

La méthode de Goni est une autre méthode d'hydrolyse de l'amidon *in vitro* dans laquelle l' α -amylase pancréatique porcine est utilisé [364]. Suite au prélèvement d'échantillons post digestion et à l'inactivation de l'enzyme, l'amyloglucosidase est utilisée pour convertir les produits de dégradation de l'amidon en glucose. Le pourcentage d'hydrolyse est ensuite calculé sur la base du contenu total en amidon : le RDS est l'amidon digéré au bout de 30 min et le SDS est la portion digérée entre 30 et 120 min [365]. La méthode de Goni a été utilisée à l'origine pour calculer l'IG d'un aliment basé sur le mécanisme de premier ordre de la réaction enzymatique. La méthode utilise 90 minutes comme point de coupure pour le calcul d'un « l'IG *in vitro* », et un temps de réaction de 30 min et 120 min ont ensuite été utilisés pour calculer le RDS et le SDS, tandis que le RS est lui mesuré en utilisant une procédure différente. Dans cette méthode, les échantillons nécessitent un prétraitement pour éliminer les lipides et les protéines, et une analyse supplémentaire est nécessaire pour mesurer la teneur en RS. Les paramètres de la réaction enzymatique sont différents pour chaque aliment et doivent de ce fait être calculé pour chaque échantillon, ce qui complexifie la méthode. De plus aucune vérification par des tests *in vivo* n'a été menée [357].

La méthode de Guraya est la méthode la plus simple pour mesurer le RDS, le SDS et le RS. Elle est basée sur la mesure du maltose produit par l'hydrolyse de l' α -amylase pancréatique

porcine [366]. La concentration de maltose est mesurée en utilisant le dosage de l'acide 3,5-dinitrosalicylique. Semblable à la méthode de Goni, seule l' α -amylase est utilisée dans la mesure et cette méthode n'a pas été vérifiée non plus par des tests *in vivo*. Elle ne peut cependant pas être utilisée pour mesurer les fractions de digestion de certains polymères de glucose (ex du pullulane), résistants, de par leur structure, à l' α -amylase [367]. De plus, l'utilisation du maltose comme base pour représenter les fractions d'amidon n'est pas scientifiquement exacte car le maltose n'est qu'une petite partie des produits d'hydrolyse provenant de la digestion par l' α -amylase [357]. Ainsi, les contrôles et les tests rigoureux, en plus de son développement spécifique pour le SDS, ont fait de la méthode d'Englyst la plus appropriée pour la mesure du SDS à l'heure actuelle [368]. De plus, c'est la seule méthode pour laquelle il y a un service de prestation qui lui permet d'être utilisée en recherche appliquée.

IV.D. Focus sur l'amidon lentement digestible

IV.D.1. Mesure et structure du SDS

Au-delà de cette mesure, il est essentiel de s'intéresser à la structure fondamentale du SDS ainsi qu'à ses mécanismes d'action afin de comprendre l'intérêt de la modulation de la digestibilité de l'amidon. Du point de vue de la molécule d'amidon en elle-même, ses structures physiques et chimiques sont très importantes car elles peuvent entraîner une diminution de l'accessibilité de la molécule aux enzymes (structure physique) mais également limiter la force d'action enzymatique (structure chimique). [357].

L'arrangement et la longueur des chaînes d'amylopectine ont entraîné une classification en types A, B, C et V des profils de diffraction des rayons X [349,369]. Le type A est caractéristique de la plupart des amidons d'origine céréalière, tandis que le type B se trouve généralement dans les pommes de terre, les autres amidons de racines et l'amidon rétrogradé. Le type C, qui est une combinaison des types A et B, est communément trouvé dans les pois lisses et divers amidons de haricots. Le type V ne peut être trouvé que dans les amidons complexes après gélatinisation de l'amidon et formation de complexes avec des lipides ou des composés apparentés [349]. Les propriétés de digestion lente du SDS sont fortement liées au diagramme de diffraction des rayons X, à la longueur de la chaîne et aux points de ramification de l'amylopectine, ainsi qu'à la morphologie de l'amidon et à son origine [361]. En utilisant la méthode Englyst, Zhang et al. ont montré que l'amidon de céréales non transformées a une teneur en SDS élevée, car sa structure les fait digérer lentement.

Consommer des céréales non transformées étant plutôt rare, cela conforte le fait que maîtriser les procédés alimentaires a un intérêt majeur pour obtenir des aliments à teneur élevée en SDS [370,371]. Ils ont constaté que la structure semi-cristalline de type A de ces amidons, y compris la distribution et les régions cristallines parfaites dans les lamelles cristallines et amorphes, expliquent cette digestion lente. La forte proportion de SDS dans les amidons de céréales a également été corrélée avec une fraction plus élevée de chaînes A courtes. Hamaker et al. et Zhang et al. ont rapporté que des structures d'amylopectines avec une densité de ramification élevée, des chaînes internes longues ou courtes ainsi que des extrémités non réductrices terminales raccourcies, conduisent aussi à une digestion lente [372,373]. Le taux et l'étendue de la digestion de l'amidon sont influencés par son origine botanique, car cela détermine le rapport amylose/amylopectine et la structure du granule d'amidon [349]

Plusieurs autres auteurs [374,375] ont également déterminé que les amidons de type B sont résistants à la digestion enzymatique tandis que les amidons de type A avec un niveau élevé de chaînes et de branches courtes sont lentement digestibles. Dès lors, on peut envisager que des structures similaires puissent être fabriquées par transformations chimiques et/ou physiques et incorporées dans des produits alimentaires afin d'amener un effet de digestion lente, sous réserve qu'elles puissent résister aux traitements alimentaires [373].

IV.D.2 Facteurs influant la teneur en SDS

Comme vu précédemment, la structure de l'amidon joue un rôle très important dans la formation du SDS. En effet, l'amidon sous sa forme non transformée est lentement dégradé par les amylases salivaires et pancréatiques. Un autre facteur clé, en plus de la structure de l'amidon réside dans la transformation des aliments qui va déterminer l'étendue de la gélatinisation de l'amidon ainsi que l'intégrité de la taille des particules et de la paroi cellulaire végétale [376,377]. Tous les processus mécaniques qui altèrent la surface des granules d'amidon augmentent leur sensibilité aux enzymes digestives [308,349] car ils perdent partiellement ou totalement leur structure cristalline, permettant une plus grande accessibilité aux enzymes sans les obstructions causées par les doubles hélices ou par les complexes amylose-lipides dans les amidons de céréales [349].

- ***Chaleur et humidité***

La chaleur et la teneur en eau sont également des facteurs importants dans la formation de SDS. Lorsque les amidons non transformés sont chauffés dans un excès d'eau, les granules

subissent une réorganisation structurale caractéristique (gélatinisation) qui entraîne généralement une diminution ou une perte de la propriété de digestion lente des amidons des céréales non transformées [370,371]. Lorsque la température augmente, les liaisons hydrogène entre les chaînes d'amidon sont interrompues et l'eau est absorbée par le granule d'amidon. Cela conduit à un gonflement du granule, suivi d'une lixiviation de l'amylose. L'amidon se dissout progressivement, augmentant progressivement la viscosité de la solution [308]. Selon la teneur en humidité au cours de la cuisson de l'aliment, l'amidon gélatinisé peut se disperser dans une suspension liquide, former une pâte épaisse ou exister sous forme de granules gonflés à l'état amorphe partiel ou complet. Pour les formes d'amidon gélatinisé liquide et en pâte, les structures granulaires ou supramoléculaires à l'intérieur du granule d'amidon sont presque complètement perdues, et la structure moléculaire de l'amidon devient probablement le seul déterminant de sa fonctionnalité concernant les propriétés alimentaires et nutritionnelles [357]. L'étendue de la gélatinisation dépend de la teneur en eau, de la température, du temps et du degré de cisaillement au cours du processus. Une gélatinisation incomplète peut être obtenue en abaissant la température de chauffage, en diminuant la teneur en eau ou en raccourcissant le temps de traitement de l'amidon. De cette façon, certains des avantages nutritionnels du SDS peuvent être conservés. Chung et al. ont rapporté que lorsque des pâtes préparées à base d'amidon de riz sont chauffées à différentes températures (60, 65 ou 70 ° C pendant 5 min), elles entraînent des taux de digestion différents [378].

- ***Interaction avec les autres macronutriments***

Les interactions de l'amidon avec différents composants présents dans le système alimentaire sont connues pour influencer la formation de SDS. Les deux formes les plus importantes d'interaction de l'amidon avec d'autres constituants impliquent la formation d'interactions amidon-protéine et les complexes amidon-lipides. L'interaction amidon-protéine dans la matrice protéique réduirait alors le taux d' α -amylolyse dans les céréales et les légumineuses [349]. Selon Colonna et al. et Granfeldt et Björck, un réseau de gluten viscoélastique et dense entoure les granules d'amidon dans les pâtes alimentaires et réduit l'accès des amylases à l'amidon [379,380]. Dans la bouillie de sorgho cuite, l'encapsulation de l'amidon dans des structures protéiques réduit l'accès des enzymes de dégradation de l'amidon. Cela explique la digestibilité inférieure de l'amidon et la cinétique plus lente de la digestion [381]. Dans une étude de Holm et al., l'amylose dans les molécules d'amidon forme des complexes avec la lysolécithine, et ces complexes se dégradent lentement et sont complètement absorbés dans le tractus gastro-intestinal des rats en 120 min. En conséquence,

ils élèvent moins la glycémie postprandiale et moins de glycogène hépatique est stocké par rapport à l'amylose libre [382]. La quantité de glucides digestibles est la même mais le profil de digestion est différent. En plus des interactions avec les protéines et les lipides, l'amidon peut également interagir avec les fibres solubles (β -glucanes, pectine,...), les sucres et acides organiques [383–385].

- ***Les techniques de transformation, de cuisson et de stockage***

Les techniques de transformation peuvent affecter à la fois les processus de post-traitement / cuisson et les conditions de stockage, influençant ainsi la formation de SDS dans les aliments. Cela est d'une grande importance pour l'industrie alimentaire, car il offre la possibilité d'augmenter la teneur en SDS des aliments transformés et des denrées alimentaires, comme l'utilisation de céréales complètes dans du pain ou des pâtes, dans lesquelles les couches cellulaires entourant les granules d'amidon sont intactes et vont empêcher physiquement l'accessibilité aux enzymes. L'autoclavage, la cuisson au four, la cuisson sous pression et l'étuvage, entre autres, sont connus pour influencer la digestibilité de l'amidon et la teneur en SDS [386–389]. Holm et al. ont démontré que l'amidon dans le blé entier en flocons est moins disponible que dans le blé bouilli, éclaté et cuit à la vapeur [387]. Une autre étude montre que l'ébullition et la cuisson sous pression diminuent considérablement les niveaux de SDS, au profit du RDS, dans trois variétés de riz [390].

De par sa composition, la structure moléculaire de l'amidon dépend principalement du rapport amylose / amylopectine et de la structure de l'amylopectine, à savoir sa distribution de longueur de chaîne et son schéma de ramification [357]. Si les procédés de transformation alimentaire de ces amidons sont drastiques (comme les procédés d'extrusion), ils vont amener à une perturbation de la structure moléculaire de l'amidon et dès lors, des amidons même très ramifiés vont devenir rapidement digestibles dans des aliments extrudés ou soumis à de longues cuissons en condition humide[308].

IV.D.3. Les effets physiologiques du SDS

Le concept de SDS étant assez récent, il y a encore peu d'études nutritionnelles portant sur les effets physiologiques du SDS.

IV.D.3.a. Chez le sujet métaboliquement sain

Plusieurs auteurs rapportent que le SDS étant lentement digéré dans l'intestin grêle, cela va entraîner une libération lente et prolongée de glucose dans la circulation sanguine, ce qui est

couplé à une faible réponse glycémique [362,385,391,392]. Grâce à l'enrichissement naturel de certains végétaux en ^{13}C via un système enzymatique spécifique lors de la photosynthèse comme le maïs ou grâce à un enrichissement lors de la croissance des végétaux via une atmosphère enrichie en $^{13}\text{CO}_2$ permettant l'obtention de farine marquée au ^{13}C , un suivi des métabolites dérivés de l'utilisation des végétaux ou ingrédients marqués a permis de mettre en évidence le lien entre le SDS et le débit d'apparition du glucose exogène.

Dans une étude de Péronnet et al., des femmes métaboliquement saines ont consommé 4 types de petits déjeuners : 1 pauvre en SDS et 3 riches en SDS. La farine contenue dans les produits céréaliers des petits déjeuners ayant été naturellement enrichie en carbone 13, les réponses au glucose et à l'insuline ont pu être suivies pendant la période postprandiale [393]. Après les petits déjeuners riches en SDS, les taux d'apparition et de disparition du glucose plasmatique ainsi que le taux d'apparition du glucose exogène étaient significativement plus faibles que lors du petit déjeuner pauvre en SDS, ce qui a permis de montrer que la substitution de produits de petit déjeuner pauvres en SDS par d'autres riches en SDS a ralenti la disponibilité du glucose et son apparition dans la circulation périphérique, a réduit les excursions glycémiques postprandiales et a permis une distribution plus longue dans le temps des glucides ingérés [393]. Grâce à l'utilisation de farine marquée au carbone 13, Vinoy et al. [394] ont montré que la consommation, lors d'un petit déjeuner, de biscuits riches en SDS dont la fraction SDS a été préservée au cours des procédés alimentaires, réduisait le taux d'apparition du glucose exogène sur les 90 à 150 premières minutes postprandiales et prolongeait sa libération en fin de matinée, en comparaison avec des biscuits pauvres en SDS. Avec la diminution de la glycémie et de la réponse à l'insuline observées, ces résultats soulignent également le fait que la modulation de la digestibilité de l'amidon au petit-déjeuner est un facteur important pour le contrôle métabolique tout au long de la matinée chez les sujets sains [394].

Dans leur étude, Ells et al. ont utilisé 2 amidons de maïs, différant par leur taux d'hydrolyse. Les 2 amidons testés dérivant de maïs naturellement enrichi en carbone 13, les auteurs ont pu suivre le taux de production de $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré des sujets suite à la consommation de ces amidons. En accord avec les données de glycémies postprandiales obtenues, le taux de production du $^{13}\text{CO}_2$ (provenant du ^{13}C de l'amidon) étaient significativement plus élevé pour l'amidon à hydrolyse rapide que pour celui à hydrolyse lente, montrant que l'absorption et l'oxydation du glucose se sont poursuivies longtemps après que la glycémie retrouve ses valeurs basales avec une durée d'autant plus importante pour l'amidon à digestion lente [391].

Ces résultats sont en accord avec Seal et al., qui ont testé 2 types d'amidons de maïs naturellement enrichis en ^{13}C et hydrolysés plus ou moins rapidement et ont montré des profils différents de glycémie et d'insulinémie avec des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline 1,7 à 1,8 fois plus élevées pour l'amidon à hydrolyse rapide en comparaison à celui à hydrolyse lente. Ces observations ont également été associées à des concentrations de GIP et d'insuline plus faibles [395]. Dans l'étude de Normand et al. [396], les sujets ont consommés des aliments amylicés, naturellement enrichis au ^{13}C . Grâce au taux d'apparition du ^{13}C glucose, ils ont montré que ces aliments entraînaient une libération du glucose postprandial lente et prolongée (~5 heures).

Wachters-Hagedoorn et al. ont mené une étude de l'effet du SDS sur les hormones incrélines a montré que la consommation d'un glucide lentement digestible (amidon de maïs) induit une réponse tardive et prolongée du GLP-1 et du GIP de 3 à 5 heures après l'ingestion, ce qui peut diminuer la vidange gastrique et améliorer la réponse glycémique des sujets [397].

IV.D.3.b. Chez le sujet à risque métabolique

Dans de précédentes études, notre équipe s'est intéressée à l'effet du SDS chez des sujets présentant des facteurs de risques métaboliques, suite la consommation de petits déjeuners riches ou pauvre en SDS durant 3 semaines [398]. Ils ont mis en évidence que les réponses glycémiques et insulinémiques, pendant les 2h après l'ingestion du petit déjeuner, étaient significativement plus faibles après le petit déjeuner riche en SDS par rapport au petit déjeuner pauvre en SDS mais que cela n'était pas suffisant pour modifier le profil inflammatoire des sujets [398]. Un repas riche en SDS peut également, en plus d'améliorer les réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales, réduire l'accumulation postprandiale de lipoprotéines riches en triacylglycérol (apolipoprotéine B-100 et B-48) chez les sujets obèses présentant une résistance à l'insuline, ce qui pourrait permettre à terme de limiter la lipémie postprandiale, qui est un facteur de risque des MCV et qui est également liée au statut insulinémique [399].

Kaufman et al. ont quant à eux, rapporté que la fécule de maïs crue (non cuite), utilisée comme source de SDS dans le cadre d'une collation en soirée peut diminuer les hypoglycémies nocturnes et matinales, associées au DT2, sans provoquer d'hyperglycémie [400].

Comme présenté dans la **partie II.D**, les effets délétères de l'hyperglycémie postprandiale passent entre autres par un stress oxydatif. Une concentration élevée de glucose dans les cellules, induite par une consommation chronique importante de RDS, pourrait entraîner un stress oxydatif au niveau, entre autres, des cellules β pancréatiques [127], ce qui pourrait mener à l'insulino-résistance et avec le temps au dysfonctionnement des cellules β , impactant la synthèse d'insuline [401].

IV.D.3.c. Répétabilité des données

Dans un essai parallèle randomisé, deux groupes de 19 sujets en surpoids non diabétiques ont suivi un régime d'intervention ad libitum de 5 semaines. La disponibilité en glucose des produits céréaliers a été modulée afin de leur proposer 2 régimes : un régime à faible IG (LIG) et un régime à fort IG (HIG). Les petits déjeuners du régime à faible IG comportaient des biscuits riches en SDS et ceux du régime à fort IG, des céréales pauvres en glucose lentement disponible et riche en glucose rapidement digestible, chaque produit étant marqué au ^{13}C afin de suivre le devenir du glucose et des métabolites dérivés [402,403]. Dès le premier jour, le petit déjeuner LIG a significativement diminué la réponse glycémique postprandiale avec une diminution en parallèle de l'apparition exogène totale du glucose. De plus, les auteurs ont observé une corrélation positive entre les réponses glycémiques post petit déjeuner et celles post déjeuner. Après 5 semaines de régimes, la différence entre les groupes en termes de cinétique du glucose et de réponse glycémique a été maintenue [402]. Dans le groupe LIG, la perte de poids des sujets a été significativement plus importante que dans le groupe HIG, cependant aucune amélioration significative de la sensibilité à l'insuline n'a été notée dans l'un ou l'autre des groupes. Le régime LIG a également amélioré le profil lipidique des sujets (diminution du cholestérol total, du cholestérol LDL et du ratio LDL/HDL) alors qu'aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe HIG [403]. La modulation de la disponibilité postprandiale du glucose au petit-déjeuner a diminué l'apparition du glucose exogène plasmatique, a amélioré le contrôle glycémique au déjeuner suivant [402] mais a également permis une perte de poids et une amélioration du profil lipidique chez des sujets en surpoids non diabétiques [403].

Il existe encore très peu d'études rapportant les effets physiologiques dus à la consommation de SDS et la relation négative entre SDS et RDS dans la structure [404] et la quantité [405] indique que les potentiels bénéfiques pour la santé du SDS peuvent être dépendants du stress et des dommages induits par une consommation à long terme de RDS [126,363]. Ainsi, les

aliments contenant du SDS peuvent être de bons candidats dans une intervention alimentaire pour freiner ou retarder la prévalence du syndrome métabolique et des maladies apparentées telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète [406–408]. Des réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales modérées dues au SDS impliquent que les aliments riches en SDS peuvent offrir de larges avantages pour la santé cardiometabolique et seraient potentiellement des outils nutritionnels intéressants pour la prise en charge des maladies chroniques courantes liées à l'alimentation, comme le DT2 [349]. Peu d'études chez les patients atteints de DT2 sont disponibles à ce jour d'où la pertinence de ces travaux de thèse.

IV.D.4. Le SDS en application

Plusieurs facteurs sont responsables de la teneur en SDS d'un produit final : l'origine botanique du produit qui va déterminer le type d'amidon et le ratio d'amylose et d'amylopectine, les procédés de transformations qui vont réguler la gélatinisation de l'amidon et la structure du produit final qui va pouvoir influencer sur l'accessibilité de l'amidon aux enzymes digestives [409].

Comme nous l'avons vu précédemment, la structure de l'amidon occupe une place prépondérante dans la teneur en SDS du produit natif. Selon leur origine botanique, leur espèce ou leur genre, les produits amyliques non transformés vont présenter des structures de granules d'amidon différentes, avec un rapport amylose/amylopectine plus ou moins élevé, des longueurs de chaînes et des points de ramifications de l'amylopectine différents ce qui va permettre une teneur en SDS plus ou moins élevée. Dès lors, pour maximiser le taux de SDS du produit final, le type de céréales ou de légumineuses à sélectionner en premier lieu, comme « matière première » va avoir son importance. Dans un papier de Bello-Perez et al. [410], la teneur en SDS de plusieurs produits amyliques est rapportée par différents auteurs, à l'état natif puis à l'état transformé. Le riz cireux (45,5%) [411], les pois chiches noirs (53,62%) [412], les lentilles (70,1%) [413], les pois (62,9%) [413], le maïs (65,7%) [413] et la farine de blé blanche (39%) [414] sont rapportés comme ayant une forte teneur en SDS à l'état natif, alors que par exemple les pommes de terre (5,4%) [415] n'en ont que très peu à l'état natif.

Ces produits à l'état natif ne sont que très rarement consommés comme tels et des procédés de transformation alimentaire vont être nécessaires pour qu'ils puissent être introduits dans l'alimentation générale. Les paramètres hydro-thermiques utilisés pour traiter les féculents (température, teneur en eau, temps de cuisson et pression) modifient considérablement le degré de gélatinisation de l'amidon [308]. La teneur en humidité en particulier est un

paramètre critique. La combinaison d'une humidité élevée avec des températures élevées (cuisson ou séchage au tambour) ou haute pression et cisaillement (comme dans le processus de cuisson par extrusion) conduit à de l'amidon complètement gélatinisé, à des teneurs en SDS égales à zéro et à des valeurs d'IG élevées [416]. En revanche, dans d'autres aliments tels que les biscuits et les pâtes, le degré inférieur de gélatinisation ou de gonflement de l'amidon, principalement dû à un niveau d'humidité, un temps de cuisson et une température limités, maintient le contenu de SDS des produits et modère la réponse glycémique [300,417,418]. Pour 3 produits céréaliers dont le procédé de transformation est différent (biscuit sec, panification et cuisson-extrusion), la teneur en SDS va être considérablement modifiée. La teneur en SDS est mieux maintenue dans le biscuit sec car l'humidité est faible pendant le traitement, la pâte est peu hydratée, il n'y a pas de haute pression et le temps de cuisson est contrôlé [308].

De plus, les interactions entre l'amidon et les différents composants de la formule du produit alimentaire pendant la transformation peuvent influencer la digestibilité de l'amidon. Les deux formes d'interactions avec l'amidon les plus importantes sont les interactions amidon-protéine et la formation de complexes amidon-lipide [308]. Les pâtes cuites sont un bon exemple d'interaction amidon-protéine. Quand la structure des pâtes est détruite par broyage, l'amidon est solubilisé en moins de 30 min par hydrolyse avec α -amylase. Dans le produit entier, chaque granule d'amidon est encapsulé par une matrice protéique et ce réseau de protéines va limiter le gonflement de l'amidon, ce qui va être responsable d'une cinétique d'hydrolyse plus lente, fournissant ainsi une explication structurelle pour la lente digestion de l'amidon dans les pâtes [308,379]. A partir d'une base de données de 190 produits céréaliers, Meynier et al., ont également montré que les interactions entre le SDS, le RDS, les lipides et les fibres expliquaient 53% de la valeur de l'IG et 60% de celle du pic glycémique et que le SDS à lui seul était l'un des principaux contributeur à l'IG [306].

La préservation de la structure native de l'amidon est essentielle pour maintenir une teneur élevée en SDS des produits (environ 35% à 40% de l'amidon total disponible. L'utilisation de céréales contenant des structures d'amidon spécifiques peut aider à protéger ces amidons de la gélatinisation. En effet, la transformation des aliments est le principal modulateur de la gélatinisation de l'amidon et donc de la teneur en SDS. [308]

Une des perspectives pourrait être aussi d'inclure dans les formulations des aliments de l'amidon modifié, capable d'avoir une plus grande résistance aux traitements alimentaires afin

d'optimiser la teneur en SDS du produit final. Par exemple, la quantité d'amidon modifié à haute teneur en SDS ajoutée pourrait être sélectionnée afin d'obtenir les propriétés fonctionnelles, la digestibilité et la vitesse de libération du glucose souhaitées. Le SDS pourrait alors être utilisé sous forme de poudre comme ingrédient, en remplacement d'une partie du RDS, dans une variété de produits alimentaires pour moduler la libération rapide de glucose qui est typique de nombreux féculents transformés, tels que les gâteaux, le pain, les biscuits, les pâtisseries, les pâtes, les pizzas, les céréales, les barres énergétiques et bien d'autres produits encore [419–423]. Au cours des dernières années, plusieurs groupes de chercheurs ont étudié les amidons modifiés du maïs, du riz, de la pomme de terre et du tapioca afin de limiter leur gélatinisation et/ou de ralentir leur taux de digestion [424,425]. Le développement de ces amidons modifiés présente deux défis principaux: éviter de produire du RS au lieu du SDS et développer des amidons lents modifiés qui résistent aux méthodes de transformation des aliments. Severijnen et al. [426] ont modifié un amidon à haute teneur en amylose riche en RS en le chauffant dans de l'eau distillée ou dans un liquide stérile clinique pour modifier ses propriétés fonctionnelles, ce qui a résulté en une augmentation d'un facteur 3 de la teneur en SDS de la poudre amyliacée lorsqu'elle a été chauffée à 130°C. Des essais de cet amidon modifié inclus dans l'eau de boisson de rats ont montré réduction de 75% de la glycémie postprandiale au cours des 45 premières minutes par rapport aux rats qui ont été nourris avec de la maltodextrine [426]. Ces essais ont testé l'amidon modifié dans une boisson, de ce fait, l'impact de la transformation alimentaire sur la stabilité de cet amidon modifié dans des aliments solides reste encore à prouver [308].

De nombreux rapports décrivent comment préserver la fraction lentement digestible de l'amidon au cours des procédés alimentaires, tandis que les études concernant le mécanisme et la base structurale moléculaire de la digestion lente sont moins nombreuses. Le défi actuel pour l'industrie alimentaire est de développer de nouvelles technologies pour fabriquer des aliments glucidiques sur mesure avec des quantités appropriées de SDS ayant une bonne stabilité thermique [349], le but final étant que la part amyliacée de notre alimentation soit plus lentement digestible permettant alors un moindre impact au niveau métabolique.

IV.E. SDS et IG

La classification de l'amidon en RDS, SDS et RS permet de caractériser ses propriétés de digestibilité, chaque fraction pouvant jouer un rôle potentiellement bénéfique au niveau

physiologique. La digestibilité de l'amidon est une donnée différente mais complémentaire à celui de l'IG. En effet, l'IG mesure la réponse glycémique de 0 à 120 min *in vivo* et est la résultante de toutes les interactions entre les macronutriments et leur digestibilité. La digestibilité de l'amidon et plus particulièrement la teneur en SDS quant à elle, est mesurée *in vitro* et se focalise sur la fraction d'amidon lentement digestible, n'ayant de ce fait d'intérêt que pour les produits riches en amidon. La mesure du SDS fournit une information sur la cause d'un IG haut ou bas de ces aliments [357]. Dans leur analyse sur les relations entre les caractéristiques de 190 produits céréaliers et la réponse glycémique, Meynier et al. [306] se sont intéressés entre autres à 4 paramètres de la réponse glycémique : l'IG, l'iAUC, la concentration glycémique maximale et la différence entre la concentration glycémique maximale et celle basale. Près de la moitié (48,9%) de la réponse glycémique des sujets a été expliquée par le modèle incluant conjointement les paramètres nutritionnels suivants : SDS, lipides, fibres et RDS, et ces quatre interactions : fibres², SDS x RDS, lipides x fibres et lipides² (les paramètres et interactions cités sont ceux ayant le plus contribué à l'explication du modèle). Le SDS est le principal paramètre influençant la réponse glycémique, représentant 17,4% de sa variance. Les 4 variables ont expliqué 52,9% de la variance de l'IG et pour des teneurs identiques en lipides et en fibres dans les produits, l'IG est plus élevé avec des produits à faible teneur en SDS. Pour des teneurs en SDS faibles et moyennes (< 13g/portion) dans les produits céréaliers, une augmentation des lipides et des fibres abaisse la valeur de l'IG alors que pour une teneur élevée en SDS (> 13g/portion), les contributions des fibres et des lipides à l'IG sont limitées [306]. Ainsi, la mesure de la teneur en SDS d'un produit amylicé vient apporter une information complémentaire à l'IG, d'où l'intérêt de sa considération dans un régime alimentaire complet.

BUT, HYPOTHESES ET OBJECTIFS

BUT, HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

I. But de la thèse

Plusieurs moyens sont actuellement à notre disposition pour essayer de garantir aux patients atteints de DT2 un contrôle optimal de leur glycémie, L'alimentation fait partie intégrante de ces outils et je m'y suis fortement intéressée tout au long de ma thèse afin de mettre en place un régime, basé sur des conseils alimentaires et des recommandations simples, qui puisse améliorer le contrôle glycémique dans une population avec un DT2, notamment sur un des paramètres importants de la dysglycémie qu'est la variabilité glycémique. Pour mener à bien cette thèse, nous avons formulé différentes hypothèses, chacune associée à des objectifs pour lesquels nous allons proposer des pistes de réponses et de réflexion à l'aide des travaux effectués au cours de ces 3 ans.

II. Hypothèses et Objectifs

- **Partie 1**

Hypothèse 1 : On sait aujourd'hui que le contrôle glycémique est un paramètre majeur dans la prise en charge du DT2 et qu'il est possible de l'améliorer via une modification de l'alimentation, et plus particulièrement en choisissant le type, la quantité et la qualité des glucides. Notre hypothèse est qu'il est possible, en modulant la digestibilité de l'amidon contenu dans les aliments, d'obtenir des régimes de teneur différentes en SDS via l'augmentation de la teneur d'un régime en amidon lentement digestible (SDS). Cela pourrait dès lors être un outil nutritionnel pour améliorer le profil glycémique des patients atteints de DT2.

Objectif 1 : Développer un régime riche en SDS, basé sur les recommandations nutritionnelles DT2 et sur une analyse des aliments et de leur teneur en SDS, via des choix de produits et des conseils alimentaires simples.

- **Partie 2**

Hypothèse 2 : Afin d'évaluer le potentiel bénéfique d'un tel régime sur le contrôle glycémique des patients avec un DT2, évaluer la phase postprandiale et les fluctuations glycémiques au cours de la journée, au-delà du suivi de l'HbA1c, pourrait s'avérer également pertinent tant au niveau de la pratique clinique que du suivi intermédiaire des patients atteints de DT2. La variabilité glycémique pourrait alors entrer dans la course et être un outil important dans le

suivi du profil glycémique et des complications chez les patients avec un DT2 via l'utilisation d'un système de suivi en continu de la glycémie (CGMS), pour évaluer entre autres l'effet des interventions et la prise en charge des patients.

Objectif 2 : Faire un état des lieux sous la forme d'une revue de la littérature séparée en 2 analyses, sur la variabilité glycémique, ses marqueurs et leurs rôles et utilisation dans la prise en charge du DT2, pour répondre à ces questions :

- a. Analyse 1 : Quels sont les liens existants entre la VG, le contrôle glycémique et les désordres métaboliques associés ?
- b. Analyse 2 : Quels sont les paramètres de VG pertinents et applicables en clinique pour évaluer l'impact des interventions sur le contrôle glycémique, que ces interventions soient pharmacologiques ou nutritionnelles ?

- **Partie 3**

Hypothèse 3 : Plusieurs équipes (Harbis *et al.*, 2004 ; Nazare *et al.*, 2010 ; Vinoy *et al.*, 2013 ; Peronnet *et al.*, 2016) ont montré qu'un contenu élevé en SDS lors d'un petit-déjeuner diminuait la réponse glycémique via une apparition lente des glucides ingérés chez des sujets sains ou insulino-résistants. On peut alors supposer que la mise en place d'un régime riche en SDS dans une population avec un DT2 pourrait améliorer la variabilité glycémique et à plus long terme le contrôle glycémique et le profil cardio-métabolique et inflammatoire.

Objectif 3 : Etudiez les effets d'un régime riche en SDS chez des patients atteints de DT2

- a. Mettre en place une étude pilote afin de valider l'efficacité d'un tel régime sur des paramètres glycémiques à court terme, sa faisabilité et son acceptation par les patients avec un DT2
- b. Mettre en place une étude à plus grande échelle afin d'évaluer les effets de ce type de régime à plus long terme sur les paramètres de stress métaboliques, inflammatoires, cardiovasculaire et oxydatifs.

Partie 1 : Conception et validation d'un régime riche en amidon lentement digestible pour les patients diabétiques de type 2 afin d'améliorer significativement le profil glycémique

PARTIE 1 : Conception et validation d'un régime riche en amidon lentement digestible pour les patients diabétiques de type 2 afin d'améliorer significativement le profil glycémique

I. Matériel et méthodes

I.A. Conception des régimes riches et pauvres en amidon lentement digestible

S'intéressant de près à la digestibilité de l'amidon, nous avons déterminé la teneur en SDS d'un grand nombre d'aliments amyliques présents dans le commerce selon la méthode proposée par Englyst (méthode détaillée dans la **partie IV.A.4.**), le but final étant de pouvoir proposer des régimes facilement reproductibles par des volontaires et de ce fait dont les aliments étaient accessibles assez facilement. Pas de modification autre que les modes de préparation et cuisson/refroidissement classiques de l'amidon n'était alors envisagée afin de faciliter une potentielle reproductibilité sur le long terme par les sujets. Ces analyses ont été menées sur plusieurs grandes familles de produits amyliques représentatives d'un régime alimentaire français standard, à savoir les riz, les pâtes, des produits autres à base de blé, des produits à base d'autres céréales, les légumineuses, les pommes de terre, le pain et substituts et les biscuits. Dans chaque famille alimentaire, plusieurs produits de différentes marques ont été présélectionnés et plusieurs analyses de SDS ont été effectuées avec différentes méthodes de cuisson, différents temps de cuisson mais également différents temps de refroidissement pour atteindre au final plus de 250 analyses de digestibilité de l'amidon. Après l'obtention de ces données de teneur en SDS, j'ai participé à la sélection pour chaque régime, des produits, associés à une instruction précise de cuisson/préparation, à inclure dans chacun de nos 2 régimes (riche en amidon lentement digestible : High-SDS et pauvre en amidon lentement digestible : Low-SDS) afin que la différence de teneur en SDS soit maximale entre les 2 régimes, tout en veillant à avoir une répartition assez homogène en termes de familles d'aliments et au sein de ces mêmes familles. Un seuil minimal de 15 g/100g de SDS a été fixé pour les produits à inclure dans le régime High-SDS et un seuil maximal de 5 g/100g de SDS pour les produits du régime Low-SDS.

I.B. Composition du régime High-SDS : un régime riche en amidon lentement digestible

Les produits amyliques inclus dans le régime High-SDS sont présentés dans la **Table 5**, chacun étant associé à un mode de préparation spécifique pour garantir la plus forte teneur possible en

SDS. La majorité des temps de cuisson permettaient une cuisson « Al dente » pour les produits s’y prêtant.

Table 5. Caractéristiques des produits présents dans le régime High-SDS

Famille	Produit	Teneur en SDS ¹ (moyenne, g/100g)	Fréquence de consommation	Temps de cuisson ²
Pâtes	Fusilli n°34 - De Cecco	19	Pas de restriction	9 minutes
	Mafaldine n°2 - De Cecco	19		7 minutes
	Linguine n°7 - De Cecco	18		10 minutes
	Penne Rigate n°41 - De Cecco	21		10 minutes
Riz	3 Riz (Blanc, rouge et sauvage) incollable - Lustucru	19	Pas de restriction	10 minutes
	Riz long grain incollable 10 min - Lustucru	17		10 minutes
	Riz long grain incollable 5 min - Lustucru	15		5 minutes
Autres produits à base de blé	Crozet Nature - Alpina Savoie	14	1 produit à choisir : 1 fois/sem	15 minutes
	Crozet Sarrazin - Alpina Savoie	13		15 minutes
	Tendre Douceur blé pétales - Tipiak	13		8 minutes
	Boullgour traditionnel - Tipiak	10		10 minutes
Légumineuses	Pois chiches - Vivien Paille	9	1 produit à choisir : 1 fois/sem	1h à 1h30 maximum
	Haricots rouges - Vivien Paille	8		1h à 1h40 maximum
	Flageolets verts - Vivien Paille	4		45 min à 1h15 maximum
	Lentilles Vertes de France - Vivien Paille	3		20 à 30 min maximum
Pommes de terre	Pommes de terre Carisma "Low GI"	1	2 fois/sem maximum	4 minutes
Pain et Substituts	Pain d'Index glycémique bas - Roberto	2	2 PD/sem maximum	
	Galette d'avoine, Oatcakes - Mark & Spencer	13	Pas de restriction	Pas de cuisson
	Petits pains suédois complets - Krisprolls	7		
	TUC - Mondelez International	9	Exceptionnel	
Biscuits	BelVita Brut de Céréales - Mondelez International	22	5 PD/sem minimum	Pas de cuisson
	BelVita Céréales et Lait - Mondelez International	25		
	BelVita Figues & Fibres - Mondelez International	21		

SDS : Slowly Digestible Starch, PD : Petit-Déjeuner

¹la teneur en SDS est calculée pour le produit cuit quand celui-ci nécessite une cuisson ²les temps sont donnés une fois le stade d'ébullition de l'eau atteint.

I.C. Composition du régime Low-SDS : un régime pauvre en amidon lentement digestible

Les produits amyliacés inclus dans le régime Low-SDS sont présentés dans la **Table 6**, chacun étant associé à un mode de préparation spécifique pour garantir la plus faible teneur possible en SDS. La majorité des temps de cuisson pour ce régime ne favorisait pas les cuissons « Al dente ».

Table 6. Caractéristiques des produits présents dans le régime Low-SDS

Famille	Produit	Teneur en SDS ¹ (moyenne, g/100g)	Fréquence de consommation	Temps de cuisson ²
Pâtes	Coquillettes cuisson rapide - Lustucru	5	Pas de restriction	5 minutes
	Torsettes cuisson rapide - Lustucru	8		5 minutes
	Cheveux d'Ange - Panzani	2		3 minutes
Riz	Riz Thaï du Plateau de l'I-San - Taureau Ailé	4	Pas de restriction	12 minutes
	Riz Basmati micro-onde - Uncle Ben's	4		2 minutes
Autres produits à base de blé	Graines de couscous moyen - Ferrero	2	Pas de restriction	5 minutes
	Boulgour cuisson facile - Lustucru	4	1 produit à choisir : 1 fois/sem	5 minutes
Produits à base de céréales	Quinoa blanc - Tipiak	5	Pas de restriction	15 minutes
	Polenta - Tipiak	1		5 minutes
Légumineuses	Lentilles oignons carottes express micro-onde - Vivien Paille	2	2 produits à choisir : 1 fois/sem chacun	1 minute
	Lentilles cuisinées aux oignons et carottes - Cassegrain	1		5 minutes*
	Flageolets verts extra-fins - Bonduelle	0		5 minutes*
	Pois chiches secs et trempés - Sultanines	1		5 minutes*
	Haricots rouges cuisinés - Bonduelle	1		5 minutes*
	Haricots Blancs cuisinés carottes et laurier - Cassegrain	1		5 minutes*
Pommes de terre	Purée Mousline - Maggi	0	Pas de restriction	30 sec à 1 min
	Pommes de terre, tous types hors Carisma	1		Tout type
	Pommes de terre en boîte - Bonduelle	0		8 minutes
Pain et Substituts	Pain blanc style baguette	3	Pas de restriction	Pas de cuisson
	Pain de mie nature longue conservation - Harrys	1		

SDS : Slowly Digestible Starch, PD : Petit-Déjeuner

¹la teneur en SDS est calculée pour le produit cuit quand celui-ci nécessite une cuisson ²les temps sont donnés une fois le stade d'ébullition de l'eau atteint.*à faire chauffer dans leur propre jus

I.D. Méthode de détermination de la teneur en SDS des aliments

La teneur en SDS des différents aliments des régimes a été mesurée par la méthode *in vitro* d'Englyst [1,2]. Les différentes fractions d'amidon sont déterminées grâce à une hydrolyse enzymatique contrôlée et la mesure du glucose libéré se fait en utilisant la glucose oxydase. L'amidon total est déterminé comme étant le glucose libéré par hydrolyse enzymatique après gélatinisation dans de l'eau bouillante et traitement avec de l'hydroxyde de potassium pour disperser l'amylose rétrogradée. L'amidon total est corrigé pour le glucose libre mais comprend le maltose et les maltodextrines. L'amidon rapidement digestible (RDS) et l'amidon lentement digestible (SDS) sont mesurés après incubation avec de l'amylase pancréatique et de l'amyloglucosidase à 37°C pendant 20 et 120 min respectivement. L'amidon résistant (RS) correspond à la fraction non hydrolysée après 120 minutes d'incubation [1].

Les échantillons sont analysés « tels que consommés ». Ainsi, les aliments cuits doivent être préparés juste avant l'analyse en respectant les temps et modes de cuisson indiqués et maintenus au chaud jusqu'au début du processus d'analyse. Afin de mimer le phénomène de mastication, les aliments subissent une fragmentation de leur matrice alimentaire, suivie d'un traitement initial protéase-acide pour simuler les conditions gastriques. La phase d'hydrolyse amylolytique qui s'ensuit a été conçue pour utiliser un excès d'enzymes pancréatiques afin de s'affranchir de la variabilité introduite par l'activité enzymatique ou la quantité d'échantillon [1,2].

II. Résultats

II.A. Résumé

Introduction

La thérapie nutritionnelle médicale occupe une place prépondérante dans la gestion de la glycémie des patients atteints de DT2, avec un intérêt accru ces derniers temps pour la qualité alimentaire, et plus particulièrement pour l'impact de la qualité des glucides, sur la gestion du DT2. Représentant 45% à 60% des apports énergétiques totaux des patients avec un DT2, les glucides occupent une place prépondérante dans leur alimentation. La qualité des glucides (principalement basée sur l'indice glycémique), au-delà de la quantité, étant essentielle dans la gestion des risques cardiométaboliques associés au diabète, les produits à base d'amidon peuvent jouer un rôle dans la prévention des événements hyperglycémiques. L'amidon a été classé en 3 fractions en fonction de sa digestibilité par la méthode développée par Englyst : l'amidon rapidement digestible (RDS), l'amidon lentement digestible (SDS) et l'amidon résistant (RS). Il a été démontré qu'un contenu élevé en SDS permet de diminuer les réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales chez des sujets sains, en surpoids ou insulino-résistants. L'effet bénéfique du ralentissement de la vitesse de digestion de l'amidon pourrait de ce fait s'avérer prometteur dans le DT2. Le but de cette étude était de concevoir et de valider un régime riche en amidon lentement digestible en sélectionnant soigneusement des produits amylicés riches en SDS et en étudiant son impact sur la réponse glycémique postprandiale chez les patients avec un DT2.

Matériel et méthodes

Le profil digestibilité de l'amidon, incluant la teneur en SDS d'une large gamme de produits amylicés a été mesurée selon la méthode *in vitro* d'Englyst. Ils ont ensuite été sélectionnés pour être inclus dans un régime riche en SDS (High-SDS) ou un régime pauvre en SDS (Low-SDS). Une étude pilote, randomisée, contrôlée et en cross-over a inclus huit patients atteints de DT2 (HbA1c = $7,0 \pm 0,2\%$, IMC = $31,7 \pm 2,1$ kg / m², traités avec de la metformine et de la sitagliptine) qui ont consommé deux fois, pendant une semaine, un régime High-SDS ou un régime Low-SDS. Au cours de chaque période de régime, le profil glycémique a été évalué pendant 6 jours à l'aide d'un système de surveillance en continue de la glycémie (CGMS).

Résultats

Plus de 250 analyses SDS ont été réalisées afin de concevoir les régimes High-SDS et Low-SDS, conformément aux recommandations pour les patients atteints de DT2. Un seuil minimal de 15 g/100g de SDS a été fixé pour les produits à inclure dans le régime High-SDS et un seuil maximal de 5 g/100g de SDS pour les produits du régime Low-SDS. Ces seuils ne permettant pas d'inclure assez d'aliments, ils ont été conservés uniquement pour les pâtes, les riz et les biscuits (qui atteignaient les objectifs fixés), le reste des produits étant alors sélectionné par des valeurs maximales de SDS par rapport à la catégorie des produits afin de maximiser la différence de teneur en SDS entre les 2 régimes. Au final, 43 produits amyliques ont été inclus dans les régimes (23 dans le régime High-SDS et 20 dans le régime Low-SDS). Pour les pâtes et les riz du régime High-SDS, une diminution légère de la teneur en SDS a été observée par tranche de 2 minutes ajoutées au temps de cuisson. De plus, les procédés de transformation alimentaire des produits finaux ont permis l'obtention de ratios SDS/RDS plus élevés pour le régime High-SDS que pour le régime Low-SDS. Le régime High-SDS a augmenté de manière significative l'apport de SDS chez les patients atteints de DT2, par rapport au régime Low-SDS (61,6 vs 11,6 g/jour, $p < 0,0001$), ce qui s'explique principalement par les pâtes, le riz et les biscuits sélectionnés (81,5% des apports en SDS). Le pourcentage de l'apport énergétique total journalier pour les macronutriments est resté similaire entre les régimes ($p > 0,05$). L'augmentation, jusqu'à 50% du repas, du rapport SDS/glucides était significativement corrélée à une diminution de 12% de $tASC_{0-120 \text{ min}}$ ($p < 0,001$) ou à une diminution de 14% de la valeur glycémique maximale ($p < 0,001$). Augmenter le rapport SDS/glucides a également permis d'augmenter le temps passé dans l'intervalle glycémique [140-180 mg/dL], tout cela concourant au renforcement de la validité du régime alimentaire.

Conclusion

Les différences significatives de teneur en SDS des régimes Low-SDS et High-SDS indiquent qu'un régime riche en SDS peut être facilement conçu en sélectionnant soigneusement les produits amyliques commerciaux, en tenant compte des modes de préparation et de cuisson de chacun, associés à des recommandations adaptées. L'augmentation des apports en SDS du régime alimentaire des patients T2D est bien acceptée et corrélée à une amélioration du profil glycémique. Des résultats supplémentaires, basés sur l'analyse des données du CGMS ont rapporté un profil de variabilité glycémique significativement amélioré suite à un régime à haute teneur en SDS en comparaison à un régime à faible teneur en SDS. Chez les patients atteints de DT2, un régime alimentaire à haute teneur en SDS peut être une approche diététique valable pour abaisser la réponse glycémique postprandiale.

II.B. Article : « Design and validation of a diet rich in slowly digestible starch for type 2 diabetic patients for significant improvement in glyceimic profile »

Aurélie Goux^a, **Anne-Esther Breyton**^{a,b}, Alexandra Meynier^a, Stéphanie Lambert-Porcheron^b, Monique Sothier^b, Laurie Van Den Berghe^b, Olivier Brack^d, Sylvie Normand^b, Emmanuel Disse^{b,c}, Martine Laville^{b,c}, Julie-Anne Nazare^b, Sophie Vinoy^a

Article publié dans “Nutrients”, Août 2020

Article

Design and Validation of a Diet Rich in Slowly Digestible Starch for Type 2 Diabetic Patients for Significant Improvement in Glycemic Profile

Aurélie Goux ^{1,†}, Anne-Esther Breyton ^{1,2,†}, Alexandra Meynier ¹ ,
Stéphanie Lambert-Porcheron ^{2,3}, Monique Sothier ², Laurie Van Den Berghe ², Olivier Brack ⁴,
Sylvie Normand ², Emmanuel Disse ^{2,3}, Martine Laville ^{2,3}, Julie-Anne Nazare ² and
Sophie Vinoy ^{1,*}

¹ Nutrition Research, Mondelēz International, 91400 Saclay, France; aurelie.goux@mdlz.com (A.G.); Anne.Breyton@mdlz.com (A.-E.B.); alexandra.meynier@mdlz.com (A.M.)

² Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Univ-Lyon, CarMeN Laboratory, Université Claude Bernard Lyon1, Hospices Civils de Lyon, F-CRIN/FORCE Network, 69100 Pierre Bénite, France; stephanie.lambert-porcheron@chu-lyon.fr (S.L.-P.); moniquesothier@wanadoo.fr (M.S.); ext-laurie.vandenberghes@chu-lyon.fr (L.V.D.B.); sylvie.normand@chu-lyon.fr (S.N.); emmanuel.disse@gmail.com (E.D.); martine.laville@univ-lyon1.fr (M.L.); julie-anne.nazare@univ-lyon1.fr (J.-A.N.)

³ Service Endocrinologie-Diabète-Nutrition, Hospices Civils de Lyon, 69002 Pierre-Bénite, France

⁴ Statistique Industrielle KHI2 Consulting (KSIC), 60110 Esches, France; olivier.brack@wanadoo.fr

* Correspondence: sophie.vinoy@mdlz.com

† Both authors contributed equally to the work.

Received: 17 July 2020; Accepted: 4 August 2020; Published: 11 August 2020



Abstract: This study aimed at designing a—diet high in slowly digestible starch (SDS) by carefully selecting high-SDS starchy products and to validate its implementation, acceptance, and impact on the postprandial glycemic response in patients with type 2 diabetes (T2D). Starchy products were screened and classified as being either high (high-SDS) or low (low-SDS) in SDS (in vitro SDS method). A randomized controlled cross-over pilot study was performed: Eight patients with T2D consumed randomly a high-SDS or a low-SDS diet for one week each, while their glycemic profile was monitored for 6 days. Based on 250 food product SDS analyses and dietary recommendations for patients with T2D, the high-SDS and low-SDS diets were designed. The high-SDS diet significantly increased SDS intake and the SDS/carbohydrates proportion compared to the low-SDS diet (61.6 vs. 11.6 g/day and 30% vs. 6%; $p < 0.0001$, respectively). Increasing the SDS/carbohydrate proportion to 50% of the meal was significantly correlated with a 12% decrease in tAUC_{0–120 min} and a 14% decrease in the glycemic peak value ($p < 0.001$ for both). A high-SDS diet can be easily designed by carefully selecting commercial starchy products and providing relevant recommendations for T2D to improve their glycemic profile.

Keywords: slowly digestible starch; diet; type 2 diabetes; glycemic response; continuous glucose monitoring system

1. Introduction

According to recent data from the International Diabetes Foundation, diabetes is a major health concern, and its incidence is expected to increase by 51% by 2045 [1]. Recent scientific consensus states that the treatment goals for type 2 diabetes (T2D) are to prevent or delay complications and to maintain quality of life. Managing daylong glycemia in adults with T2D is a key factor in attaining those

goals [2,3]. Lifestyle interventions are an effective and safe means of improving glucose control and should be part of the treatment strategy for all patients with T2D. This approach includes nutritional advices (focusing especially on dietary quality and energy restriction), physical activity, weight loss, counseling for smoking cessation, and psychological support [3–5]. Regarding diet quality, carbohydrates account for the largest part of the diet, ranging from 45% to 60% for patients with T2D [4,6,7]. In addition, it has been demonstrated that carbohydrate quality (mainly based on a low glycemic index (GI) approach), beyond quantity, is key in managing the cardiometabolic risks associated with diabetes [8,9]. Starch-based products can play a role in the prevention of hyperglycemic events. More specifically, starch was classified into three fractions based on its digestibility rate by Englyst and collaborators: Rapidly digestible starch (RDS), slowly digestible starch (SDS), and resistant starch (RS) [10,11]. The SDS content and food matrix composition in fat and fibers are strongly influencing the postprandial physiological responses (glycemic index and glycemic responses) in cereal products [12]. Various studies have demonstrated that a high SDS content is a key factor in decreasing postprandial glycemic and insulinemic responses in healthy adults [13–17] and in insulin-resistant subjects [18] on single eating occasions. Longer term studies that investigated the effect of increasing the SDS content as a way to modulate a low-GI diet demonstrated reduced postprandial glycemia and insulinemia and improved cardiovascular risk factors in healthy overweight adults [14,19]. The beneficial effect of slowing the rate of starch digestion holds promise for treating T2D, although up to day, it has mainly been investigated using raw starch [20–23] as nobody investigated the SDS content of a wide range of commercially available products.

The aim of this study was to design a diet with a high SDS content by carefully selecting high-SDS starchy food products and to validate its implementation, acceptance, and impact on the postprandial glycemic response in patients with T2D.

2. Materials and Methods

2.1. High-SDS Diet and Low-SDS Diet Design

The starch digestibility profile, including the SDS content, of a wide range of commercially available starchy products was measured using the SDS method [11,24]. SDS content analyses were carried for all food groups rich in starch content that are representative of a standard French diet for T2D: Rice, pasta, other wheat products, other cereal products, legumes, potatoes, bread/bread substitutes, and biscuits. More than 250 starch digestibility analyses of ready-to-eat or cooked products were carried out. Within each food group, SDS content analyses were performed for a variety of products (various origins; different product shapes for food, such as pasta; traditional vs. quick-cooking products, etc.), from various brands with a range of cooking instructions (suppliers' vs. alternate cooking recommendations).

The diet was designed to provide at least one serving of a starch-based product per meal and to comply with dietary recommendations for patients with T2D [6,7]. Trained dietitians provided individualized dietary advice to patients regarding their usual dietary intake (both quantitative and qualitative) to ensure a steady carbohydrates and starch intakes and an adequate SDS intake. Specific cooking instructions with menu examples, including the recommended starch-based products, were provided to the patients. Among the products included in the diet, the SDS content of 53 selected commercial products was monitored over the course of the study to ensure that there were no major changes in SDS content during the experimental phase.

2.2. Study Design

A single-blind monocentric randomized controlled cross-over pilot study was designed to evaluate the feasibility of consuming the high-SDS and low-SDS diets and to test their postprandial glycemic impacts. The study protocol was approved by the local ethics committee (reference number 2017-A01160-53, Sud-Est I) and was registered with clinicaltrials.gov (NCT 03289494). Patients randomly

consumed for one week (7 days \pm 1 day), a high-SDS diet and a low-SDS diet with a two-week \pm 3-day wash-out period. To ensure that only the starch quality of the diets differed, the patients were required to consume the same menus during both weeks, except for the starch-based products being selected from either the high-SDS or low-SDS diet.

At the beginning of each nutritional intervention week, patients came to the research center (Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes) for their inclusion visit, to have a medical interview and their anthropometric and vital sign data recorded. After randomization, the patients met with trained dietitians who instructed them on how to follow the diet recommendations during the upcoming week. The starch-based products for their first allocated diet, along with the relevant cooking instructions, were provided to the patients. A continuous glucose monitoring system (CGMS) device was inserted into patients' upper arms to monitor their glycemic profiles during each dietary intervention week. Patients were instructed to continue their usual daily routine and to complete a daily dietary diary during each nutritional intervention week.

At the end of each nutritional intervention week, the patients returned to the research center, in a nonfasted state, to have their anthropometric and vital signs measured and to return any unconsumed starchy products. The CGMS device was removed, and the recorded data were downloaded.

2.3. Diet Composition, Compliance, and Acceptance

Dietitians analyzed the seven-day dietary diaries from both nutritional intervention periods to assess compliance with the diet and to determine the macronutrient and SDS contents of the diets (using Nutrilog[®] software, version 3.10b, released in February 2017). SDS contents of the diets were calculated using the analytical results obtained during the design of the diets. Dietitians also estimated compliance with the diets based on patients' statements during the medical interviews and on the amount of unconsumed starch-based products that was returned.

Patients filled in feedback questionnaires at the end of both dietary intervention periods to evaluate the feasibility and acceptability of each diet over a one-week period and the expected tolerance over longer periods.

2.4. Population

Eight patients with T2D (2 men and 6 women) finished the study. The main inclusion criteria were: age 18–75 years old, BMI 22–37 kg/m², stable weight for at least 3 months, HbA1c 6.5–8.5%, treatment with metformin and sitagliptin (DPP-IV inhibitors) at a stable dose for at least 1 month, triglycerides < 4 g/L, Low Density Lipoprotein-cholesterol < 1.90 g/L, C-reactive protein < 15 mg/L, non-smokers, moderate alcohol consumption (<20 g alcohol/day), not on a restrictive or specific diet, regular consumption of three 3 main meals per day, and stable and moderate physical activity (<4 h/week).

2.5. Postprandial Glycemic Response

Glycemia was measured using the Medtronic iPro[®]2 CGMS device (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA). Mean interstitial fluid glucose values were recorded every 5 min (for a total of 288 reads per day) for up to 6 consecutive days. Patients were not able to access the readings. At the end of each dietary intervention period, the CGMS data were downloaded using Medtronic "CareLinkPro" software. Capillary blood glucose was also measured for calibration purposes using finger-stick blood samples at least four times a day using a blood glucometer Contour[®]XT (ASCENSIA, Diabetes Care, Basel, Switzerland), and the values were recorded in a blood glucose diary.

Seven patients were included in the final CGMS data analysis due to recording failure during both holding periods for one patient. The complete datasets for the seven included patients captured data from lunch on day 1 to dinner on day 6, representing a total of 237 meals (missing data for one meal), and these data were used to determine postprandial glycemic parameters and associated macronutrient and SDS content consumptions.

From the CGMS raw data, calculated postprandial glycemc parameters included the total area under the curve (tAUC) and time in range (TIR, %), both of which were calculated for a 120-min interval after each meal and a 240-min interval after lunch and dinner. The 240-min interval breakfast calculations were impossible because lunch was often consumed before the end of the 4-h postprandial period. TIR represents the time spent by each patient in one of five specific glycemc ranges: <70 mg/dL, [70–140 mg/dL], [140–180 mg/dL], [180–250 mg/dL], and >250 mg/dL. The glycemc peak value, delta peak value, and time to reach the peak value were also calculated. A detailed description of these parameters is available elsewhere [25].

2.6. Statistical Analyses

A standard power calculation for this pilot study was not possible due to the lack of available data on low-SDS and high-SDS diets and their impact on a T2D population. Based on the literature evaluating postprandial glycemc responses in healthy subjects with products containing SDS, we decided to include eight patients, as one clinical trial that included only seven subjects demonstrated a significant difference in glycemc response [26].

Data are reported as mean \pm standard error of the mean (SEM). Differences between paired data for the high-SDS and low-SDS diets in terms of energy, macronutrient composition, fibers, and SDS content were assessed using Student's t-test for normally distributed data, or Wilcoxon test for data with a non-normal distribution.

To evaluate the correlation between postprandial glycemc parameters and the proportion of SDS among available carbohydrates (SDS/carbohydrates) in the diet, a quadratic model was first built, followed by a linear model if no quadratic effects were reported. The following effects were included in the model: SDS/carbohydrates, (SDS/carbohydrates)² (quadratic model only) and subject as a random effect.

Statistical analyses were performed using JMP 14.0[®] (SAS-Institute, Cary, NC, USA). *p* values < 0.05 were considered significant.

3. Results

3.1. SDS Analysis of Commercial Food Products and Diet Design for the Study

The starchy component of the high-SDS and low-SDS diets was designed to maximize the difference in SDS content between the two diets. Initially, we set a minimum SDS content threshold of 15 g/100 g as a target for foods to be included in the high-SDS diet. However, only biscuits, rice, and pastas met this target, so for the remaining food groups (other wheat products, other cereal products, legumes, potatoes, bread/bread substitutes), we selected products with an SDS content at either extreme of the range identified for that food group to be included in the high-SDS or low-SDS diet. One or more starchy product alternatives per food group were selected to promote consumption of a diverse ranges of foods and to ensure adequate compliance to the diet. Recommendations for the frequency of consumption were also provided based on the SDS content of the products. More than 250 SDS content analyses were performed (70 analysis for rice, 57 for pasta, 18 for other wheat products, 5 for other cereal products, 16 for legumes, 12 for potatoes, 44 for bread/bread substitutes, and 48 for biscuits), and 136 SDS content analyses of the tested food products were included in the diet design. The range of SDS contents of the selected products for each food group are shown in Table 1, which demonstrates the actual differences in SDS content between the two diets. More detail regarding both diets (products included, cooking instructions, SDS and SDS/carbohydrates values, and recommended frequency of consumption) can be found in Tables S1 and S2. Overall, quick-cooking products seemed to have lower SDS contents than their traditional counterparts, and canning decreased the SDS content of legumes. Notably, no cereal products other than wheat-based products and rice were found to have high SDS contents. It is also important to highlight that increasing the cooking time diminished the SDS content. A slight decrease in the SDS content was observed for each additional two minutes of cooking time, but cooking conditions were strictly regulated in this study to maintain the highest SDS levels.

Table 1. Slowly Digestible Starch contents of products selected for inclusion in the high-SDS and low-SDS diets, as measured at the start of the study.

Food Group	High-SDS Diet		Low-SDS Diet	
	SDS Range: Min–Max (g/100 g)	Number of Analyses	SDS Range: Min–Max (g/100 g)	Number of Analyses
Biscuits	21–25	34	NA	0
Rice	14–27	18	3–5	5
Pasta	13–22	21	2–12	14
Other wheat products	10–13	3	1–4	5
Bread/bread substitutes	2*–12.5	7	0–4	6
Legumes	3–9	4	0–2	6
Other cereal products	NA	0	0–5	4
Potatoes	1*	4	0–1	5

NA: Not Applicable for the diet. SDS = Slowly Digestible Starch. *: No high-SDS foods were identified; foods selected were low GI with controlled consumption frequency.

Throughout the study, the SDS content of 53 commercial products was monitored, and for the most part, no major variations in SDS content were detected between the start and the end of the experimental phase. The analytical difference in the SDS content between batches of the same product was below the method variability (2 g/100 g) [11]. One type of pasta included in the low-SDS diet demonstrated a 5 g/100 g increase in the SDS content at the end of the study period compared with the beginning. A bread substitute and a pasta included in the high-SDS diet exhibited slightly lower SDS values at the end of the study period compared with the beginning, near the limit of detection for method variability (2 g/100 g).

3.2. Study Population Characteristics

Eight patients with T2D (male/female: 2/6) finished the study, all of who were taking metformin and sitagliptin. The mean patient age was 59.8 ± 3.0 years old. All the patients were overweight or obese (mean BMI = 31.7 ± 2.1 kg/m²), with HbA1c between 6% and 8% (mean = $7.0 \pm 0.2\%$), mean fasting glycemia of 7.4 ± 0.4 mM, and a mean duration of diabetes of 10 ± 2 years. Body weight and BMI did not significantly differ between the first and the last visit.

3.3. Diets Composition

The macronutrient composition over a period of one week was equivalent for both diets when expressed as the percent of total daily energy intake (TDEI), except for fiber consumption, which was slightly but significantly lower (0.3% lower) for the low-SDS diet compared with the high-SDS diet ($p < 0.05$) (Table 2). Patients consumed more calories ($p < 0.05$) on the high-SDS diet compared to the low-SDS diet, due to a small higher intake in carbohydrate ($p < 0.001$), also accompanied with a small but significant increase in fiber consumption ($p < 0.01$) (Table 2).

Consistent with the aim of the diet, daily SDS consumption on the high-SDS diet was significantly higher (by 5-fold) than on the low-SDS diet. This increase in SDS consumption was significant on a per-day basis and for each individual meal throughout the day ($p < 0.0001$ for the day, breakfast, lunch, and dinner) (Table 3). The SDS/carbohydrate ratio (which was assessed to account for the moderate increase in carbohydrate consumption in the high-SDS diet group) was also significantly higher for the high-SDS diet compared to the low-SDS diet for the day and for each meal ($p < 0.0001$ for the day, breakfast, lunch, and dinner). SDS accounted for 27–32% of the available carbohydrates in the high-SDS diet compared to 3–10% in the low-SDS diet (Table 3).

Table 2. Mean dietary intake during the one-week intervention for the high-SDS and low-SDS diets.

Dietary Intake	High-SDS Diet	Low-SDS Diet	<i>p</i> Value
Total daily energy intake (kcal)	1647 ± 58	1518 ± 68	<0.05
Available carbohydrates (g)	203 ± 9	178 ± 8	<0.001
Available carbohydrates (% of TDEI)	49 ± 1	47 ± 2	NS
Of Which SDS (g)	62 ± 5	12 ± 1	<0.0001
Of Which SDS (% of TDEI)	15 ± 1	3 ± 0	<0.0001
Proteins (g)	72 ± 4	70 ± 4	NS
Proteins (% of TDEI)	17 ± 1	19 ± 1	NS
Lipids (g)	56 ± 4	53 ± 6	NS
Lipids (% of TDEI)	30 ± 2	31 ± 3	NS
Dietary fibers (g)	24 ± 1	20 ± 1	<0.01
Dietary fibers (% of TDEI)	2.9 ± 0.1	2.6 ± 0.1	<0.05

Data are reported as mean ± SEM. SDS = Slowly Digestible Starch. TDEI = total daily energy intake. NS = not significant. *n* = 8 patients.

Table 3. Mean Slowly Digestible Starch intake during the one-week intervention for the High-SDS and low-SDS diets.

SDS Intake	High-SDS Diet		Low-SDS Diet		<i>p</i> Value *
	SDS (g/Day)	SDS/CHO (%)	SDS (g/Day)	SDS/CHO (%)	
SDS (g)/day	62 ± 5	30 ± 1	12 ± 1	6 ± 0.3	<0.0001
SDS (g)/breakfast	12 ± 2	27 ± 2	1 ± 0.3	3 ± 1	<0.0001
SDS (g)/lunch	23 ± 2	30 ± 2	8 ± 0.8	10 ± 1	<0.0001
SDS (g)/dinner	26 ± 3	32 ± 1	3 ± 0.3	4 ± 0.3	<0.0001

Data are reported as mean ± SEM. SDS = Slowly Digestible Starch. CHO = carbohydrates. *n* = 8 patients. * *p*-value for both the SDS and SDS/CHO data.

3.4. Contribution of Various Food Groups to the SDS Intake for Both Diets

The SDS intake over 6 days demonstrated that pasta and rice were the most important contributors to SDS intake for both diets. For the high-SDS diet, three product categories accounted for up to 80% of the SDS intake: Pasta, rice, and biscuits (Table 4). This is consistent with the SDS contents of these three groups of products being in the highest SDS range (Table 1).

3.5. Compliance to the Diet Interventions

Thirty-six meals per patient (breakfast, lunch, and dinner) were consumed over the two weeks of dietary intervention (high-SDS and low-SDS diets), representing a total of 288 meals for the entire study. Overall, the compliance with both diets was very good. Only 8 out of the 288 meals (2.8%) showed issue in food consumption frequency recommendations (five meals did not contain any starch-based food; overconsumption of low-GI bread in three meals). Furthermore, 100% of the cooking instructions were respected. Finally, the analysis of the satisfaction questionnaires demonstrated that patients appreciated the dietary program and overall found it easy to follow. No significant difference was found in the satisfaction with each diet (*p* > 0.05).

Table 4. Slowly digestible starch and carbohydrate intakes and contributions of the various food groups included in the high-SDS and low-SDS diets.

Food Group	High-SDS Diet (%)				Low-SDS Diet (%)			
	SDS Intake (g/6 Days)	Contribution to SDS Intake (%)	CHO Intake (g/6 Days)	Contribution to CHO Intake (%)	SDS Intake (g/6 Days)	Contribution to SDS Intake (%)	CHO Intake (g/6 Days)	Contribution to CHO Intake (%)
Biscuits	69 ± 9	18.7 %	204 ± 28	22.1 %	NA	NA	NA	NA
Rice	79 ± 10	21.5 %	159 ± 20	17.3 %	13 ± 2	18.7 %	89 ± 11	8.6 %
Pasta	152 ± 15	41.3 %	250 ± 25	27.1 %	26 ± 2	38.5 %	124 ± 11	16.0 %
Other wheat products	17 ± 2	4.6 %	27 ± 5	2.9 %	7 ± 1	10.4 %	67 ± 9	8.6 %
Bread/bread substitutes	22 ± 3	6.1 %	171 ± 22	18.5 %	13 ± 2	18.8 %	327 ± 28	42.2 %
Legumes	7 ± 1	1.9 %	19 ± 3	2.1 %	4 ± 1	5.9 %	44 ± 4	5.7 %
Other cereal products	NA	NA	NA	NA	5 ± 2	7.7 %	44 ± 9	5.7 %
Potatoes	22 ± 2	5.9 %	47 ± 5	5.1 %	0	0 %	34 ± 4	4.4 %
Other products containing CHO ¹	0	0%	46 ± 9	5.0 %	0	0%	47 ± 9	6.1 %

Data are reported as mean ± SEM. NA = Not Applicable to the diet. SDS = Slowly Digestible Starch. CHO = carbohydrates. *n* = 8 patients. ¹ Other products containing CHO include fruits, vegetables, dairy products, dessert, meat/fish/eggs, seasoning, sugar, and beverages.

3.6. Correlation between the SDS/Carbohydrates Ratio for a Meal and the Postprandial Glycemic Responses

To account for the slight increase in carbohydrate intake in the high-SDS diet compared to the low-SDS diet, the SDS/carbohydrate ratio was investigated to evaluate the impact of increasing the SDS content of meals. Increasing the SDS/carbohydrate ratio of a meal induced a significant decrease in tAUC_{0–120} min, peak value, delta peak value, and the time spent in the two highest glycemic range for the 2-h postprandial period (Table 5). For instance, increasing the SDS/carbohydrate ratio of the meal to 50% led to a 12% decrease in tAUC_{0–120} min and a 14% decrease in the peak glycemic value (Figure 1). Additionally, a 30% SDS/carbohydrate ratio, representing the mean content of the high-SDS diet, induced a 7% and 8% decrease in tAUC_{0–120} min and the peak glycemic value, respectively. The time spent in the highest glycemic range (TIR > 250 mg/dL) during the 2-h postprandial period demonstrated a significant quadratic interaction. This means that increasing the SDS/carbohydrate ratio of a meal decreased the amount of time during which patients exhibited glycemic values above 250 mg/dL in a nonlinear fashion; below 20% of SDS/carbohydrate in a meal, the reduction is the strongest, from 20% to 30% of SDS/carbohydrate, the decrease is less pronounced, and above 30% of SDS/carbohydrate ratio in a meal, no additional effect can be observed as no values are above 250 mg/dL (Table 6).

Only lunch and dinner were analyzed in terms of the 4-h postprandial periods, as the time that elapsed between breakfast and lunch was usually not long enough to calculate relevant parameters. Increasing the SDS/carbohydrate ratio in a meal increased significantly in a linear fashion the time spent in the glycemic range of 140 to 180 mg/dL during the 4-h postprandial. This was paralleled by a trend toward decreased time spent at the two highest glycemic ranges (>180 mg/dL) during the 4-h postprandial period (Tables 5 and 6). The detailed results about the glycemic parameters can be found in in one recent manuscript (in press) in which all CGMS data were fully described [25].

Table 5. Parameter estimates and *P*-values from the linear model correlations between the SDS/carbohydrate content of meals and various postprandial glycemic responses.

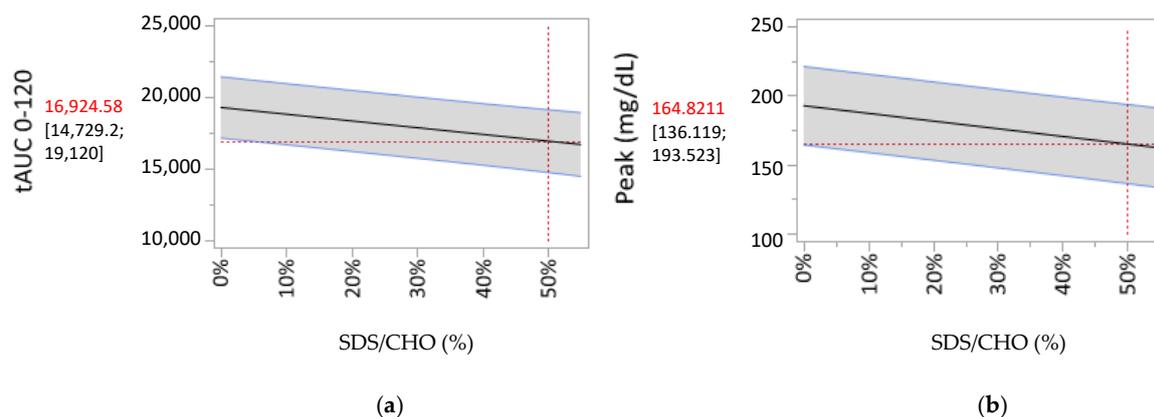
Parameter	Estimate		<i>p</i> -Value
	Intercept	SDS/CHO	SDS/CHO
Analysis of all three postprandial periods (<i>n</i> = 238)			
tAUC 0–120 min	19,272	−4694	0.0006
Peak value	193	−55.4	<0.0001
Delta peak	71.3	−48.3	<0.0001
Time to reach the peak	99.5	8.34	0.6952
Time in Range 0–120 min			
<70 mg/dL	−0.009	0.14	0.2212
[70–140 mg/dL]	9.90	5.28	0.1287
[140–180 mg/dL]	8.12	3.71	0.2077
[180–250 mg/dL]	5.70	−5.86	0.0141
>250 mg/dL ¹	1.27	−3.21	0.0043
Analysis of lunch and dinner postprandial periods (<i>n</i> = 168)²			
tAUC 0–240 min	35,310	−2988	0.2043
Time in Range 0–240 min			
< 70 mg/dL	−0.012	0.19	0.2554
[70–140 mg/dL]	26.9	−6.10	0.3472
[140–180 mg/dL]	12.6	18.3	0.0031
[180–250 mg/dL]	8.35	−8.41	0.0546
> 250 mg/dL	1.13	−3.31	0.0625

SDS = Slowly Digestible Starch. CHO = carbohydrates. tAUC = total Area Under the Curve. ¹ For this analysis, a quadratic model was found to be more appropriate (parameters described in Table 6). ² The breakfast postprandial period usually did not last 4 h.

Table 6. Parameter estimates and *P*-values from the quadratic model correlations between the SDS/carbohydrate content of meals and various postprandial glycemic responses.

Parameter	Estimate			<i>p</i> -Value	
	Intercept	SDS/CHO	(SDS/CHO) ² SDS/CHO	(SDS/CHO) ²	
Analysis of all three postprandial periods (<i>n</i> = 238)					
Time in Range 0–120 min					
>250 mg/dL	1.06	−4.54	21.76	0.0003	0.0177

SDS = Slowly Digestible Starch. CHO = carbohydrates.

**Figure 1.** Prediction profiler representation of the linear correlations between the SDS/carbohydrate content of meals and (a) tAUC0–120 min and (b) the peak glycemic value. The grey zone represents the 95% confidence interval.

4. Discussion

The aim of this pilot study was to design a high-SDS diet and validate it by showing the benefit of increasing the dietary SDS content on glycemic control for T2D management. To achieve this goal, we used a step-by-step approach. First, we designed two diets containing significant different levels of SDS that both respected T2D dietary recommendations and the cultural habits of the country where the study took place [6,7]. Second, after one week's consumption of the high-SDS diet, we confirmed that there was a significantly higher SDS intake and demonstrated that consuming a high-SDS diet was appreciated and easily implementable by patients. Finally, this pilot study demonstrated an improvement in postprandial glycemic response parameters when patients with T2D taking metformin and sitagliptin consumed meals with a higher SDS/carbohydrate ratio for one week.

As part of the present study, we determined the SDS content of a wide range of commercially available starchy foods. Carefully selecting these products for a high SDS content, considering industrial and home cooking preparation steps, may be beneficial in terms of managing the postprandial glycemic response in patients with T2D.

SDS analysis showed that the SDS content of legumes was in the lowest range. It has been previously reported that commercial canning increases the *in vitro* starch digestibility of beans and the *in vivo* postprandial metabolic responses, although these latter were still relatively low [27]. We based the inclusion of legumes in our diet design on this observation, and included either canned or boiled legumes in the low-SDS diet or high-SDS diet, respectively. Patients with T2D are advised to consume legumes at least once a week, and these results could help to finetune recommendations on legumes. We did not identify potatoes and bread with a high-SDS content. Exclusion of these two products, which are regularly consumed as part of a typical French diet, could have led to compliance issues. We included two products identified from the literature in the high-SDS diet under the following conditions: (1) Controlled frequency of consumption, and (2) the inclusion of low-GI products to comply with the main aim of this diet [28,29].

The goal of nutritional recommendations provided to patients with T2D is to improve glycemic control and manage cardiovascular risk factors, but little specific advice on carbohydrates was provided as part of the latest global recommendations [3]. Some earlier recommendations considered the consumption of carbohydrate-rich low-GI foods to be appropriate [6,30]. The consideration of GI was very recently included in the French recommendations for T2D, which explain that variations in GI may be linked to the degree of starch gelatinization in starchy products [31]. An example was provided regarding the preparation of pasta, which is recommended to be eaten *al dente*. The SDS content is strongly related to the level of starch gelatinization [32] and to the GI of starchy foods [12]. The present study provides much more extensive information regarding the preparation of foods from several food groups and their SDS content. Indeed, the results from this study provide a strong rationale for the recommendations linked to starch gelatinization and suggest that SDS content is a simple and measurable *in vitro* parameter that reflects the CHO quality of the diet.

This dietary intervention had multiple strengths. Providing cooking instructions along with dietary recommendations, advice on consumption frequency, and a supply of starchy foods made the diet easy to implement and was appreciated by patients in a real-life setting. Dietary diaries allowed us to monitor the macronutrient and SDS intake at each meal for both diets. The total energy intake was higher for the high-SDS diet compared with the low-SDS diet, due to a slightly higher intake of available carbohydrate. However, the proportions of macronutrients consumed for both diet interventions remained constant. The estimated total energy intake for both diets seemed quite low and may have been under-reported by patients, as it has been demonstrated previously [33]. The overall prevalence of energy intake under-reporting in French adults is 22.5%, and is positively associated with overweight among other factors [33]. For this proof-of-concept pilot study, we included products in all food groups. However, removing these two products would have led to greater differences in SDS intakes and potentially in glycemic response too. Additionally, as the products included in the high-SDS diet are commercial products, their consumption is restricted by their availability from the various suppliers and the potential for manufacturing processes to change during the life of the products. We checked the latter point by measuring the SDS levels of the commercial products consumed as part of this study to ensure that no major SDS content changes occurred during the study period.

Correlations between SDS/carbohydrate ratios and the postprandial glycemic responses were investigated to validate the impact of increasing the SDS content of meals. There was a significant inverse correlation between the SDS/carbohydrate ratio and peak glycemic value, time spent in higher glycemic ranges (TIR > 180 mg/dL), and tAUC during the 2-h postprandial period. This demonstrates that as the SDS content of the meal increases, the postprandial glycemic response in patients with T2D significantly decreases, especially in the first two hours postprandially. Modulating the amplitude of the increase in SDS content thus appears to be a useful approach for improving postprandial glycemia. These results are consistent with previous studies that reported a significant decrease in the glycemia iAUC in patients with T2D after consumption of slowly hydrolyzed starch [20] or a significant decrease in the mean daily glycemic demand after consumption of a slow-starch product at breakfast for 2 weeks [23]. As the SDS content is key in explaining the GI of the products, these results are promising, given that two meta-analyses reported a significant decrease in mean HbA1c in diabetic patients when consuming low-GI diets, by 0.43% for shorter term studies (10 weeks' mean duration) and by 0.14% for studies lasting longer than 6 months [30,34]. Two recent meta-analyses are key to explaining the mechanism of action associated with SDS. First, a high SDS content is a key factor for decreasing the rate of appearance of exogenous glucose (RaE) in the blood stream, and thus for reducing the glycemic and insulinemic responses in healthy adults. This study showed a 15-fold greater chance of having a low RaE and a 5-fold greater chance of having a low glycemic response after consuming a high-SDS food product compared to a low-SDS food product [35]. In addition, a reduction in the RaE was associated with a significant reduction in the postprandial glycemic and insulinemic responses [36]. The present work demonstrates that in patients with T2D, consuming a diet with a high SDS content may be a valuable approach to lowering the postprandial glycemic

response. We hypothesize that this effect is mediated by a decrease in RaE, which generates a better glycemic profile with lower postprandial responses and is potentially associated with a lower insulin demand, leading to beneficial metabolic effects. The current study shows that a higher SDS content correlates with an improvement in glycemic profile parameters, such as peak values, postprandial tAUC, and even TIR results, meaning that patients who consume more SDS achieve more appropriate postprandial glycemic targets. Additional results from this study based on analysis of the CGMS data demonstrate significantly lower glycemic variability following the high-SDS diet compared to the low-SDS diet for the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE; $p < 0.01$), standard deviation (SD; $p < 0.05$), and coefficient of variation (CV; $p < 0.01$) [25].

5. Conclusions

A high-SDS diet can be easily designed by carefully selecting commercially available starchy products and providing relevant recommendations for T2D. For the first time, we showed that controlling starch digestibility of starchy products with appropriate cooking instructions following a T2D diet for one week increased SDS content consumption in a real-life setting. The resulting increase in SDS intakes improved postprandial glycemic control in patients with T2D. In addition, the greater the SDS content, the greater the improvements in postprandial glycemic response parameters, as indicated by an inverse linear correlation between CGMS parameters and SDS content. This study opens new avenues for studying the beneficial effects of the high-SDS diet over a longer period of time to evaluate its impact on longer-term health benefits.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2404/s1>, Table S1: High-SDS diet composition, Table S2: Low-SDS diet composition.

Author Contributions: Conceptualization, A.G., A.M., S.L.-P., E.D., M.L., J.-A.N. and S.V.; methodology, A.G. designed the diets with the help of A.M., S.V., M.S. and L.V.D.B.; formal analysis, A.G., A.-E.B., A.M., O.B., J.-A.N. and S.V.; investigation, A.-E.B., S.L.-P., M.S., L.V.D.B., S.N., E.D., M.L. and J.-A.N.; original draft preparation, A.G.; writing—review and editing, all authors;. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Mondelēz France R&D S.A.S.

Acknowledgments: We are grateful to Klaus Englyst (Englyst Carbohydrates Ltd., UK) for his collaboration in determining the carbohydrate digestibility profile of the starchy products. We thank Agrico (NL) for providing us with the low GI Carisma potatoes used during this study. We are also thankful to the entire team from the Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, and to Feugier, for their help in recruiting and managing subjects during the entire study. We also thank the volunteers for participating in this study.

Conflicts of Interest: A.G., A.M., S.V. and A.-E.B. (Ph.D. Student, grant partly funded) are employees of the Nutrition Department, Mondelēz International R&D. The remaining authors declare no conflict of interest.

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Available online: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed on 19 June 2020).
2. Blaak, E.E.; Antoine, J.-M.; Benton, D.; Björck, I.; Bozzetto, L.; Brouns, F.; Diamant, M.; Dye, L.; Hulshof, T.; Holst, J.J.; et al. Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes. Rev.* **2012**, *13*, 923–984. [CrossRef] [PubMed]
3. Davies, M.J.; D'Alessio, D.A.; Fradkin, J.; Kernan, W.N.; Mathieu, C.; Mingrone, G.; Rossing, P.; Tsapas, A.; Wexler, D.J.; Buse, J.B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **2018**, *41*, 2669–2701. [CrossRef] [PubMed]
4. Forouhi, N.G.; Misra, A.; Mohan, V.; Taylor, R.; Yancy, W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* **2018**, *361*, k2234. [CrossRef] [PubMed]
5. Johansen, M.Y.; Macdonald, C.S.; Hansen, K.B.; Karstoft, K.; Christensen, R.; Pedersen, M.; Hansen, L.S.; Zacho, M.; Wedell-Neergaard, A.-S.; Nielsen, S.T.; et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *JAMA* **2017**, *318*, 637–646. [CrossRef] [PubMed]

6. Mann, J.I.; De Leeuw, I.; Hermansen, K.; Karamanos, B.; Karlström, B.; Katsilambros, N.; Riccardi, G.; Rivellese, A.; Rizkalla, S.; Slama, G.; et al. Evidence-Based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2004**, *14*, 373–394. [[CrossRef](#)]
7. Société Francophone du Diabète. Référentiel De Bonnes Pratiques—Nutrition & Diététique—Diabète De Type 2 De L'Adulte. *Med. Mal. Metab.* **2014**, *8*, 1–84. [[CrossRef](#)]
8. Livesey, G.; Taylor, R.; Livesey, H.F.; Buyken, A.; Jenkins, D.J.A.; Augustin, L.S.A.; Sievenpiper, J.L.; Barclay, A.W.; Liu, S.; Wolever, T.M.; et al. Dietary Glycemic Index and Load and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Updated Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* **2019**, *11*, 1280. [[CrossRef](#)]
9. Martínez-González, M.; Fernandez-Lazaro, C.; Toledo, E.; Díaz-López, A.; Corella, D.; Goday, A.; Romaguera, D.; Vioque, J.; Alonso-Gómez, A.M.; Wärnberg, J.; et al. Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: A longitudinal analysis in the Predimed-Plus randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2019**, *111*, 291–306. [[CrossRef](#)]
10. Englyst, H.N.; Kingman, S.M.; Cummings, J.H. Classification and Measurement of Nutritionally Important Starch Fractions. *Eur. J. Clin. Nutr.* **1992**, *46*, 33–50.
11. Englyst, K.; Goux, A.; Meynier, A.; Quigley, M.; Englyst, H.; Brack, O.; Vinoy, S. Inter-Laboratory validation of the starch digestibility method for determination of rapidly digestible and slowly digestible starch. *Food Chem.* **2018**, *245*, 1183–1189. [[CrossRef](#)]
12. Meynier, A.; Goux, A.; Atkinson, F.; Brack, O.; Vinoy, S. Postprandial glycaemic response: How is it influenced by characteristics of cereal products? *Br. J. Nutr.* **2015**, *113*, 1931–1939. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Vinoy, S.; Lesdéma, A.; Cesbron-Lavau, G.; Goux, A.; Meynier, A. Creating Food Products with a lower Glycemic Index. In *The Glycemic Index—Applications in Practice*; Philippou, E., Ed.; CRC Press in Taylor & Francis Group: Abingdon, UK, 2016; pp. 285–318.
14. Nazare, J.-A.; De Rougemont, A.; Normand, S.; Sauvinet, V.; Sothier, M.; Vinoy, S.; Désage, M.; Laville, M. Effect of postprandial modulation of glucose availability: Short- and long-term analysis. *Br. J. Nutr.* **2009**, *103*, 1461–1470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Lambert-Porcheron, S.; Normand, S.; Blond, E.; Sothier, M.; Roth, H.; Meynier, A.; Vinoy, S.; Laville, M.; Nazare, J.-A. Modulation of Starch Digestibility in Breakfast Cereals Consumed by Subjects with Metabolic Risk: Impact on Markers of Oxidative Stress and Inflammation during Fasting and the Postprandial Period. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, *61*, 1700212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Péronnet, F.; Meynier, A.; Sauvinet, V.; Normand, S.; Bourdon, E.; Mignault, D.; St-Pierre, D.H.; Laville, M.; Rabasa-Lhoret, R.; Vinoy, S. Plasma glucose kinetics and response of insulin and GIP following a cereal breakfast in female subjects: Effect of starch digestibility. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, *69*, 740–745. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Vinoy, S.; Normand, S.; Meynier, A.; Sothier, M.; Louche-Pelissier, C.; Peyrat, J.; Maitrepierre, C.; Nazare, J.-A.; Brand-Miller, J.C.; Laville, M. Cereal Processing Influences Postprandial Glucose Metabolism as Well as the GI Effect. *J. Am. Coll. Nutr.* **2015**, *32*, 79–91. [[CrossRef](#)]
18. Harbis, A.; Perdreau, S.; Vincent-Baudry, S.; Charbonnier, M.; Bernard, M.-C.; Raccah, D.; Senft, M.; Lorec, A.-M.; Defoort, C.; Portugal, H.; et al. Glycemic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, *80*, 896–902. [[CrossRef](#)]
19. De Rougemont, A.; Normand, S.; Nazare, J.-A.; Skilton, M.R.; Sothier, M.; Vinoy, S.; Laville, M. Beneficial effects of a 5-week low-glycaemic index regimen on weight control and cardiovascular risk factors in overweight non-diabetic subjects. *Br. J. Nutr.* **2007**, *98*, 1288–1298. [[CrossRef](#)]
20. Seal, C.J.; Daly, M.E.; Thomas, L.C.; Bal, W.; Birkett, A.M.; Jeffcoat, R.; Mathers, J.C. Postprandial carbohydrate metabolism in healthy subjects and those with type 2 diabetes fed starches with slow and rapid hydrolysis rates determined in vitro. *Br. J. Nutr.* **2003**, *90*, 853–864. [[CrossRef](#)]
21. Axelsen, M.; Lenner, R.A.; Lönnroth, P.; Smith, U. Breakfast glycaemic response in patients with type 2 diabetes: Effects of bedtime dietary carbohydrates. *Eur. J. Clin. Nutr.* **1999**, *53*, 706–710. [[CrossRef](#)]
22. Axelsen, M.; Lönnroth, P.; Lenner, R.A.; Taskinen, M.-R.; Smith, U. Suppression of nocturnal fatty acid concentrations by bedtime carbohydrate supplement in type 2 diabetes: Effects on insulin sensitivity, lipids, and glycemic control. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *71*, 1108–1114. [[CrossRef](#)]

23. Golay, A.; Koellreutter, B.; Bloise, D.; Assal, J.-P.; Würsch, P. The effect of muesli or cornflakes at breakfast on carbohydrate metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **1992**, *15*, 135–141. [[CrossRef](#)]
24. Englyst, K.N.; Englyst, H.N.; Hudson, G.J.; Cole, T.J.; Cummings, J.H. Rapidly available glucose in foods: An in vitro measurement that reflects the glycemic response. *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, *69*, 448–454. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Breyton, A.E.; Goux, A.; Lambert-Porcheron, S.; Meynier, A.; Sothier, M.; Van Den Berghe, L.; Brack, O.; Disse, E.; Laville, M.; Vinoy, S.; et al. Effect of Starch Digestibility Modulation on Glycemic Variability and Postprandial Glycemic Excursions in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Cross-Over Trial. *Nutr. Metab. Cardiovas.* **2020**. accepted.
26. Wachters-Hagedoorn, R.E.; Priebe, M.G.; Heimweg, J.A.J.; Heiner, A.M.; Englyst, K.N.; Holst, J.J.; Stellaard, F.; Vonk, R.J. The Rate of Intestinal Glucose Absorption Is Correlated with Plasma Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Concentrations in Healthy Men. *J. Nutr.* **2006**, *136*, 1511–1516. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Traianedes, K.; O’Dea, K. Commercial canning increases the digestibility of beans in vitro and postprandial metabolic responses to them in vivo. *Am. J. Clin. Nutr.* **1986**, *44*, 390–397. [[CrossRef](#)]
28. Ek, K.L.; Wang, S.; Copeland, L.; Miller, J.C.B. Discovery of a low-glycaemic index potato and relationship with starch digestion in vitro. *Br. J. Nutr.* **2013**, *111*, 699–705. [[CrossRef](#)]
29. Scazzina, F.; Dall’Asta, M.; Casiraghi, M.C.; Sieri, S.; Del Rio, D.; Pellegrini, N.; Brighenti, F. Glycemic index and glycemic load of commercial Italian foods. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2016**, *26*, 419–429. [[CrossRef](#)]
30. Ajala, O.; English, P.; Pinkney, J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, *97*, 505–516. [[CrossRef](#)]
31. Groupe de travail SFD Paramédical et AFDN. Regard Nouveau sur les Glucides Pour la Pratique en Diabetologie. Available online: <https://www.sfdiabete.org/recommandations/referentiels> (accessed on 19 June 2020).
32. Englyst, K.; Vinoy, S.; Englyst, H.N.; Lang, V. Glycaemic index of cereal products explained by their content of rapidly and slowly available glucose. *Br. J. Nutr.* **2003**, *89*, 329–339. [[CrossRef](#)]
33. VanRullen, I.B.; Volatier, J.-L.; Bertaut, A.; Dufour, A.; Dallongeville, J. Characteristics of energy intake under-reporting in French adults. *Br. J. Nutr.* **2013**, *111*, 1292–1302. [[CrossRef](#)]
34. Brand-Miller, J.C.; Hayne, S.; Petocz, P.; Colagiuri, S. Low-Glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes. Care* **2003**, *26*, 2261–2267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Vinoy, S.; Meynier, A.; Goux, A.; Jourdan-Salloum, N.; Normand, S.; Rabasa-Lhoret, R.; Brack, O.; Nazare, J.-A.; Peronnet, F.; Laville, M. The Effect of a Breakfast Rich in Slowly Digestible Starch on Glucose Metabolism: A Statistical Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* **2017**, *9*, 318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Boers, H.M.; Alsema, M.; Mela, D.J.; Peters, H.P.F.; Vonk, R.J.; Priebe, M.G. The Rate of Glucose Appearance Is Related to Postprandial Glucose and Insulin Responses in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Stable Isotope Studies. *J. Nutr.* **2019**, *149*, 1896–1903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



**Partie 2 : CGMS et variabilité glycémique,
pertinence en recherche clinique pour
l'évaluation des interventions chez le patient
avec un DT2, une revue de la littérature**

PARTIE 2 : CGMS et variabilité glycémique, pertinence en recherche clinique pour l'évaluation des interventions chez le patient avec un DT2, une revue de la littérature

I. Matériel et méthodes

Pour mener à bien ce travail, j'ai commencé, en me basant sur la trame proposée par PROSPERO pour les revues systématiques, par définir :

- les questions auxquelles devaient répondre la revue
- les moteurs de recherche utilisés, les termes à rechercher,
- le type d'études,
- la population étudiée,
- les critères principaux et secondaires,
- les critères d'inclusion des études ainsi que ceux d'exclusion.

La **Table 7** présente les trames réalisées pour les 2 analyses menées, construites afin de définir les bornes de la recherche bibliographique

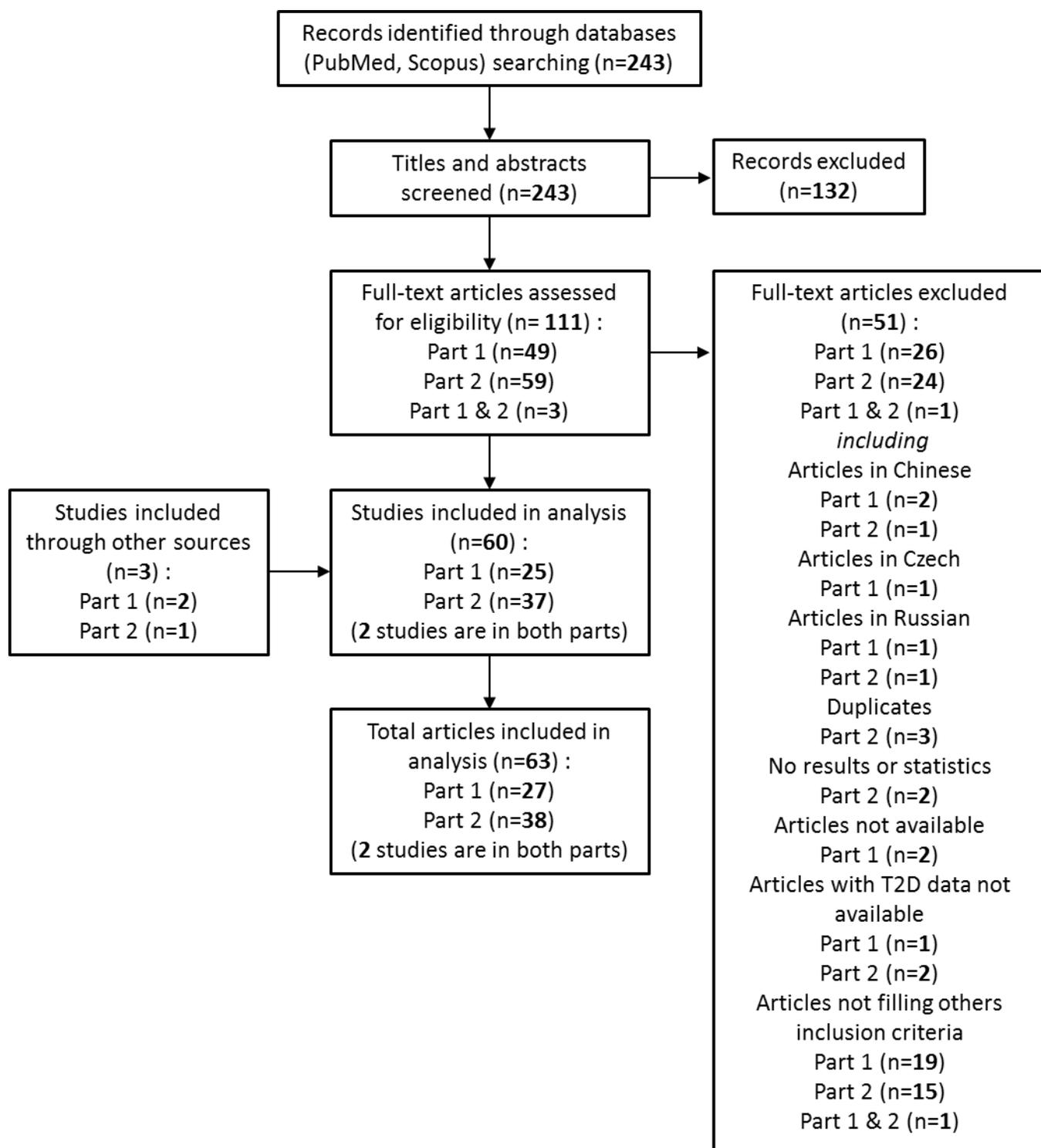
Table 7. Trames initiales définissant les objectifs et limites de chaque analyse

	Analyse 1	Analyse 2
Questions posées	<ol style="list-style-type: none"> Variabilité et contrôle glycémique et complications, quels liens chez les DT2 ? Quels sont les paramètres les plus étudiés et les plus associés ? 	<ol style="list-style-type: none"> Quels sont les paramètres de variabilité glycémique évalués dans les études d'intervention chez les DT2? L'amélioration du profil de variabilité glycémique est-elle associée à une amélioration du profil glycémique global chez les DT2 ? Le CGMS peut-il être un bon outil pour évaluer ces paramètres?
Moteur de recherche	PubMed, Scopus	PubMed, Scopus
Termes utilisés	"Humans, glycemic variability, correlation, association, type 2 diabetes, continuous glucose monitoring, diet"	"Humans, glycemic variability, type 2 diabetes, continuous glucose monitoring, diet, intervention"
Types d'études à inclure	Pas de restriction	Etudes interventionnelles
Conditions d'étude	Association et/ou corrélation entre des paramètres de la variabilité glycémique (SD, CV, MAGE, MODD, MIME, TIR ...) et des paramètres liés au contrôle glycémique et/ou aux complications/comorbidités du DT2.	Evaluation des paramètres de variabilité glycémique (SD, CV, MAGE, MODD, MIME, TIR ...) après une étude d'intervention chez des patients DT2
Population	<p>Inclusion des études impliquant des patients DT2 de plus de 18 ans ayant eu une période de surveillance en continue de la glycémie</p> <p>Pas de restriction sur le type de médicaments</p> <p>Exclusion des études impliquant des animaux, enfants ou adolescents</p> <p>Exclusion des études n'impliquant pas de corrélation ou d'association avec au moins un paramètre de variabilité glycémique</p> <p>Exclusion des études impliquant un CGMS en temps réel</p>	<p>Inclusion des études impliquant des patients DT2 de plus de 18 ans ayant eu une période de surveillance en continue de la glycémie</p> <p>Pas de restriction sur le type de médicaments initiaux</p> <p>Exclusion des études impliquant des animaux, enfants ou adolescents</p> <p>Exclusion des études n'évaluant pas au moins un paramètre de variabilité glycémique</p> <p>Exclusion des études impliquant un CGMS en temps réel</p>
Type d'intervention	Etudes pharmacologiques, nutritionnelles, sur l'activité physique	Etudes pharmacologiques, nutritionnelles, sur l'activité physique
Critère principal	Corrélation/association entre les paramètres de variabilité glycémique et les paramètres du contrôle glycémique chez les DT2	Modification des paramètres de variabilité glycémique après une intervention chez des patients DT2
Critère secondaire	Corrélation/association entre les paramètres de variabilité glycémique et les paramètres liés aux complications/comorbidités associées au DT2	Modification des paramètres de contrôle glycémique (HbA1c, glycémie à jeun, glycémie postprandiale) après une intervention chez des patients DT2
Extraction de données	<p>La base de données comprend :</p> <ol style="list-style-type: none"> Informations générales de l'article (auteur, année, titre, source) Détails sur la population étudiée (taille de l'échantillon, âge, genre, IMC, poids, durée du diabète, traitements initiaux, comorbidités, HbA1c, glycémie à jeun, glycémie postprandiale ...) Détails sur l'étude (design, durée, type d'intervention, type de système utilisé pour suivre la glycémie,...) Résultats des associations/corrélations évaluées Autres commentaires pertinents 	<p>La base de données comprend :</p> <ol style="list-style-type: none"> Informations générales de l'article (auteur, année, titre, source) Détails sur la population étudiée (taille de l'échantillon, âge, genre, IMC, poids, durée du diabète, traitements initiaux, comorbidités, HbA1c, glycémie à jeun, glycémie postprandiale ...) Détails sur l'étude (design, durée, type d'intervention, type d'étude, type de système utilisé pour suivre la glycémie, taux de complétion de l'étude...) Résultats de l'évaluation des différents paramètres Autres commentaires pertinents

J'ai ensuite effectué un screening des titres et des abstracts proposés suite à mes recherches afin de les classer en 3 catégories, à savoir ceux que l'on refuse, ceux que l'on accepte pour la première partie de la revue concernant les relations existantes entre la VG et le contrôle glycémique et ceux que l'on accepte pour la deuxième partie de la revue concernant l'évaluation de la VG dans les études d'intervention. J'ai effectué la première sélection qui a été vérifiée par une deuxième et en cas de litige, une troisième personne a tranché. Dans un second temps, j'ai sélectionné les textes entiers des articles retenus et extrait les données pertinentes pour chaque partie de la revue dans deux bases de données distinctes. Ce travail a également été vérifié à chaque fois par une seconde personne, et en cas de litiges, une troisième personne prenait la décision finale.

La **Figure 25** présente le flow-chart de sélection et d'analyse des articles des deux parties de la revue.

Figure 25 : Flow-chart présentant le déroulé de la sélection des articles de la revue et certaines conditions d'exclusion



Pour l'analyse 1, j'ai construit un tableau de corrélation renseignant le nombre d'études évaluant chaque relation/association entre un paramètre de la variabilité glycémique et un paramètre du contrôle glycémique ou des complications associées au DT2 mais également le type de relation (positive, négative, non corrélé/associé) et le type d'analyse mené (corrélation, régression...). Pour l'analyse 2, j'ai construit une frise chronologique en y plaçant les différentes études selon leur durée et en indiquant le type d'étude et les paramètres évalués.

II. Résultats

II.A. Résumé

Introduction

La variabilité glycémique (VG) apparaît aujourd'hui comme une composante à part entière de l'homéostasie du glucose. Dès lors, la prise en compte simultanée de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et en postprandial et de la VG dans la gestion du diabète de type 2 (DT2) pourrait faire partie d'une stratégie intéressante visant à améliorer le contrôle glycémique. Cette revue s'intéressera en premier lieu aux relations entre les marqueurs de VG mesurés par CGMS et les marqueurs plus classiques du contrôle glycémique et des complications associées au DT2. La deuxième partie sera consacrée à l'analyse des paramètres de VG issus du CGMS en tant que critères d'évaluation dans les études interventionnelles (pharmacologiques, nutritionnelles, activité physique) visant à améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2.

Matériel et méthodes

Pour cette revue, 243 articles ont été identifiés dans les moteurs de recherche comme étant potentiellement pertinents pour notre sujet d'étude. Au final, 65 articles ont été inclus dans l'analyse, 27 pour la première analyse concernant les études d'associations et 38 pour la deuxième analyse sur les études d'intervention. Chaque article a été examiné par 2 personnes et tout désaccord a été résolu grâce à un troisième examinateur.

Résultats

Pour les 2 analyses menées, la majorité des études recensées sont de nature pharmacologique. Les études nutritionnelles ou portant sur l'activité physique sont très peu représentées. Concernant les relations des paramètres de VG avec ceux de diagnostic du T2D et ceux des complications liées au T2D, la déviation standard (SD), le coefficient de variation (CV), la moyenne glycémique (MBG) et les amplitudes moyennes des excursions glycémiques (MAGE) apparaissent comme les plus étudiés, montrant des relations fortes, en particulier avec l'HbA1c. En ce qui concerne l'utilisation et la pertinence de la VG en tant que critère d'évaluation dans les études d'intervention, dans les études pharmacologiques, la SD, le MAGE, la MBG et le temps dans la cible (TDLC) sont les paramètres de VG utilisés comme critères principaux dans la majorité des études, montrant, suite à l'intervention, une amélioration significative à eux seuls mais également avec des paramètres de contrôle glycémique (HbA1c, FBG et PPBG). Dans les

études interventionnelles sur le mode de vie, le SD, le MAGE et le TDLC se démarquent, montrant également une amélioration significative après des interventions nutritionnelles ou basées sur l'activité physique. Cependant, le petit nombre de ces études sur le mode de vie conduit à un faible nombre d'études traitant à la fois des paramètres de VG et ceux du contrôle glycémique.

Conclusion

Les études pharmacologiques occupent une place prépondérante mais les études basées sur la nutrition et l'activité physique ont montré des résultats intéressants sur les paramètres de VG et nécessiteraient un travail plus approfondi. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la période postprandiale est très importante à considérer pour contrôler la réponse glycémique, en particulier dans le DT2. La VG apparaît comme une composante clé de la dysglycémie T2D et certains paramètres comme le MAGE, le SD ou le TDLC pourraient être utilisés en routine en complément des marqueurs classiques du contrôle glycémique tels que l'HbA1c, la glycémie à jeun ou en postprandial. L'évaluation des paramètres de VG en tant que critères d'évaluation dans les études sur le mode de vie pourrait apporter une dimension plus intégrative que l'aire sous la courbe ou le pic glycémique. En outre, le CGMS peut être utilisé dans la vie réelle, ce qui est un atout important pour évaluer les effets des interventions basées sur le mode de vie, sur le contrôle glycémique et les périodes postprandiales. Avec les progrès techniques, de plus en plus d'outils sont disponibles pour suivre la glycémie en continu et le CGMS apparaît comme un outil pertinent pour l'évaluer en recherche clinique.

II.B. Revue : « CGMS and glycemic variability, relevance in clinical research to evaluate interventions in T2D, a literature review »

Anne-Esther Breyton^{a,b}, Julie-Anne Nazare^a, Stéphanie Lambert-Porcheron^a, Sophie Vinoy^b, Martine Laville^a

Revue en soumission

CGMS and glycemic variability, relevance in clinical research to evaluate interventions in T2D, a literature review

Authors: Anne-Esther Breyton^{a,c}, Stéphanie Lambert-Porcheron^{a,b}, Martine Laville^{a,b}, Sophie Vinoy^c, Julie-Anne Nazare^a

^a Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Univ-Lyon, CarMeN Laboratory, INSERM, INRA, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, F-CRIN/FORCE Network, 69310, Pierre Bénite, France

^b Department of Endocrinology Diabetes and Nutrition, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69310, Pierre Bénite, France

^c Nutrition Research, Mondelez International, 91400, Saclay, France

Correspondence: JA Nazare, PhD, Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 chemin du Grand Revoyet, Pierre Bénite 69310, France - **E-mail:** julie-anne.nazare@univ-lyon1.fr – **Tel:** +33 (0) 4 78 86 29 81

Key words: Glycemic variability, Type 2 diabetes, Continuous glucose monitoring system, Clinical research

Abbreviations

1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol
15-isoP F2t	15 F2t isoprostane
8-Iso-PGF2α	8-iso-Prostaglandin F2 α
ADA	American Diabetes Association
ADRR	Average of Daily Risk ratio
BRS	Baroreflex Sensitivity
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System
CNAP	Compound Nerve Action Potential
CONGA	Continuous Overall Net Glycemic Action
CV	Coefficient of Variation
DBP	Diastolic Blood Pressure
DPN	Diabetic Peripheral Neuropathy
DR	Diabetic Retinopathy
d-ROMs	derivatives of Reactive Oxygen Metabolites
FA	Fructosamine
FBG	Fasting Blood Glucose
FD	Fractal Dimension
FGMS	Flash Glucose Monitoring System
FMD	Flow-Mediated Dilation
GA	Glycated Albumin
GRADE	Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation
GSH	Glutathione
GV	Glycemic Variability
HBGI	High Blood Glucose Index
IDF	International Diabetes Federation
IGC	Index of Glycemic Control
IQR50	InterQuartile 50
LAGE	Largest Amplitude of Glucose Excursion
LBGI	Low Blood Glucose Index
LF/HF	Low Frequency / High Frequency

LVMI	Left Ventricular Mass Index
MAGE	Mean Amplitude of Glucose Excursion
Max Gly	Maximum of Glycemia
MBG	Mean Blood Glucose
MIME	Mean Indices of Meal Excursion
Min Gly	Minimum of Glycemia
MODD	Mean Of Daily Differences
N-AP	Nutritional and Physical Activity
OAD	Oral Anti-Diabetic
PPBG	Postprandial Blood Glucose
RB	Basal Return
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Standard Deviation
SMBG	Self Monitoring Blood Glucose
T1D	Type 1 Diabetes
T2D	Type 2 Diabetes
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
TIR	Time In Range
UACR	Urinary Albumin/Creatinine Ratio

Abstract

Glycemic variability (GV) appears today as an integral component of glucose homeostasis. Therefore, the simultaneous consideration of HbA1c, fasting and postprandial blood glucose and GV in the management of type 2 diabetes (T2D) could be part of an interesting strategy to improve glycemic control. This review will first focus on the relationships between the markers of GV measured by CGMS and the glycemic control and T2D associated complications markers. The second part will be dedicated to the analysis of GV parameters from CGMS as outcomes in interventional studies (pharmacological, nutritional, physical activity) aimed at improving glycemic control in patients with T2D.

For this review, 243 articles were identified as potentially relevant to our study topic. A total of 63 articles were included in the review, 27 for the first analysis part regarding relationships and 38 for the second analysis part regarding interventional studies. Each item was reviewed by 2 people and any discords were resolved with a third reviewer.

For the 2 analyses carried out, the majority of the identified studies were pharmacological. Lifestyle studies (including nutritional studies and physical activity-based studies) were poorly represented. Concerning the relationships of GV parameters with those for glycemic control and T2D related-complications, the standard deviation (SD), the coefficient of variation (CV), the mean blood glucose (MBG) and the mean amplitude of the glycemic excursions (MAGE) were the most studied, showing strong relationships, in particular with HbA1c. Regarding the use and relevance of GV as an outcome in interventional studies, in pharmacological ones, SD, MAGE, MBG, and time in range (TIR) were the GV parameters used as main criteria in the majority of the studies, showing significant improvement on their own but also with glycemic control parameters (HbA1c, FBG and PPBG) after intervention. In interventional nutritional and physical activity-based (N-AP) studies, SD, MAGE and TIR were the major outcomes, also showing significant improvement after nutritional or physical activity-based interventions. However, the small number of these N-AP studies leads to a small number of studies addressing both GV parameters and glycemic control ones.

Pharmacological studies hold an important place in both analyses, but studies based on nutrition and physical activity have shown interesting results on GV parameters and would require more

in-depth work. Indeed, as we have seen previously, the postprandial period is essential to consider in order controlling the glycemic response, in patients with T2D. GV appears to be a key component of T2D dysglycemia and some parameters such as MAGE, SD or TIR could be used in routine in addition to classical markers of glycemic control such as HbA1c, fasting or postprandial glycemia. Evaluating GV parameters as outcomes in lifestyle studies may provide a more integrative dimension than the area under the curve or peak glycemic. In addition, CGMS can be used in real life, which is an important asset to assess the effects of lifestyle-based interventions on glycemic control and postprandial periods. With technical progress, more and more tools are available to continuously monitor glycemia and CGMS appears to be a relevant mean to evaluate it in clinical research.

Introduction

In 2019, International Diabetes Federation (IDF) estimates that 1 in 11 adults (20-79 years), have diabetes, which represents 463 million people worldwide. By 2030, this will rise to 578 million and by 2045, this could reach 700 million. Type 2 diabetes (T2D) is the most common type of diabetes, accounting for around 90% of all diabetes worldwide, increasing each year in most countries with around 374 million people at increased risk of developing T2D [1,2]. Diabetes complications already caused 4.2 million deaths in 2019 and are estimated to be associated with 11.3% of global deaths from all causes among people in the same age group. T2D leads to many complications, mainly due to complex and interconnected mechanisms combining hyperglycemia, insulin-resistance, low-grade inflammation and accelerated atherogenesis. Cardiovascular disease, such as coronaropathy, stroke or heart failure is often associated with T2D, which makes it an independent cardiovascular risk factor. T2D hyperglycemia could also affect kidneys and alters their function leading to microalbuminuria and a diabetic nephropathy [3,4]. Retinopathy is another serious complication in T2D people which have a higher risk of blindness than people without diabetes [4]. T2D is considered as a complex and progressive disease, characterized by glycemic disorders including both sustained chronic hyperglycemia and acute glucose fluctuations [5,6]. Beyond fasting hyperglycemia, postprandial hyperglycemia contributes to total glycemic exposure and appears to be a great predictor of cardiovascular risk in T2D people [7]. Caring about postprandial state in T2D people profile seems quite relevant considering the large time spent in this postprandial state within a day. Although, controlling postprandial glucose level appears as an important strategy to prevent cardiovascular complications associated with diabetes [7]. Ever since the completion of two randomized, interventional studies, the Diabetes Control and Complications Trial in type 1 diabetes (T1D) and the United Kingdom Prospective Diabetes Study in T2D, HbA1c has become the basis for the understanding of the relationship of glycemic control with micro- and macrovascular complications [8,9]. Both studies showed that a reduction in HbA1C was associated with a reduction in these complications. HbA1c, the diabetes gold standard, is of course an integrator of both fasting and postprandial glycemic disorders [5]; however this parameter will not dissociate fasting than postprandial state and will reflect more chronic dysglycemia than acute ones. Glycemic variability (GV) is now recognized as an integral component of glucose homeostasis [10,11], including various measurements such as the percent

of time within the target range for glucose or the frequency/duration/severity of hyperglycemia and hypoglycemia. Although considering GV as an independent risk factor for diabetes complications is not definitively established for DT2 people, GV allows to assess the presence of excess glycaemic excursions, and therefore the risk of hyper or hypoglycemia [10]. As a consequence, taking into account simultaneously HbA1c, fasting and postprandial glucose and GV in T2D management could be part of an interesting strategy aiming at improving glycaemic control. This review will firstly focus on the relationships of GV parameters with T2D diagnosis and glucose control parameters and T2D related complications. The second objective will be to investigate the use of GV as a relevant outcome in interventional studies (pharmacological, nutritional, physical activity) aiming at improving glycaemic control in T2D patients.

I. Glycaemic variability: concept, definition and use

The chronic glycaemic disorders have been well documented and there is now cogent evidence for the deleterious effects of such chronic hyperglycemia, generating oxidative stress among others [5]. The role of acute glucose fluctuations, which can be defined as GV, including fasting and postprandial state, into diabetes complications and management have been less documented [5]. Continuous glucose monitoring is an emerging technique of the last decade which appears to be very useful for T2D management and care. According to American Diabetes Association (ADA) recommendations, the use of CGMS is advocating for children and youths with T1D but, so far, no recommendations have been settled for type 2 diabetes people without insulin therapy [12]. The most common technique of continuous glucose measurement relies on a subcutaneous system, measuring an electric signal in the interstitial liquid, providing a measure of glycaemia every 5 minutes, meaning 288 reading per day of CGMS holding period. Whether for a personal (real time version) or a professional (masked version) use, the daily glycaemic profile obtained can be really helpful in detecting specific periods or time of nocturnal or asymptomatic hypo and hyperglycemia in order to adjust patient treatment or to collect data about such episodes in some clinical studies point of view [13,14]. Those devices allow a global overview of glycaemic fluctuations over 24h, much more precise than de one supplies by some self-monitoring blood glucose (SMBG) device [13].

Thanks to these devices, various and numerous metrics, assessing GV, are affordable, each one having its own relevance concerning GV. *Table 1* summarizes used available parameters, their description and computation [15–23].

Table 1. Glycemic variability parameters. *[24]

Parameter	Formula	Description
Standard Deviation (mg/dL)	$SD = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_n} (BG_t - \overline{BG})^2}{n-1}}$	where n = number of glycemic values and BG = glycemic value
Coefficient of Variation (%)	$CV = \left(\frac{SD}{\overline{BG}}\right) \times 100$	
Mean Amplitude of Glucose Excursions (mg/dL)	$MAGE = \sum_x \lambda_x$, if $\lambda > v$	where λ = absolute value difference between sequential glucose peaks and nadirs; x = number of valid observations and $v = 1$ SD of mean glucose
Mean Of Daily Differences	$MODD = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} BG_t - BG_{t-1440} }{k}$	where k = number of observation where there is an observation at the same time 24h (1440 min) ago
Mean Indices of Meal Excursions (MIME)		
Glycemic Delta (mg/dL)	$\Delta G = G_{T_{max}} - G_{T_0}$	where $G_{T_{max}}$ = glycemic value at T_{max} and G_{T_0} = glycemic value at T_0
Time Delta (min)	$\Delta T = T_{max} - T_0$	where T_{max} = time of the postprandial glycemic peak and T_0 = time of the meal's beginning
Basal Return (%)	$RB = \frac{\Delta G \times 100}{G_{T_{max}} - G_{T_{max+1h}}}$	where $G_{T_{max+1h}}$ = glycemic value at T_{max+1h}
Interquartile 50 (mg/dL)	$IQR50 = Q_3 - Q_1$	where Q_1 is the first quartile and Q_3 is the third quartile
Time In Range (%)		TIR represents the time spent by each subject in a specific glycemic range; 5 glycemic ranges were defined: <70 mg/dL; [70-140 mg/dL]; [140-180 mg/dL]; [180-250 mg/dL]; and >250 mg/dL
Low Blood Glucose Index	$LBGI = \frac{\sum_{i=1}^n r_l(BG_i)}{n}$	where $r_l(BG_i) = 22.77 \times f(BG_i)^2$, if $f(BG_i) < 0$ and 0 otherwise; and $f(BG_i) = (\ln(BG_i))^{1.084} - 5.381$
High Blood Glucose Index	$HBGI = \frac{\sum_{i=1}^n r_h(BG_i)}{n}$	where $r_h(BG_i) = 22.77 \times f(BG_i)^2$, if $f(BG_i) > 0$ and 0 otherwise; and $f(BG_i) = (\ln(BG_i))^{1.084} - 5.381$
Average of Daily Risk Ratio	$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M (LR^j + HR^j)$	where M = days of measurement and where $LR^j = \max(r_l(BG_1), \dots, r_l(BG_k))$ and $HR^j = \max(r_h(BG_1), \dots, r_h(BG_k))$ are the maximum hypo and hyperglycemia risk values for day j, j = 1, 2, ..., M.
Minimum of glycemia (mg/dL)	$\text{Min Gly} = \text{Min}(BG_1, BG_2, \dots, BG_n)$	where n = number of glycemic values
Maximum of glycemia (mg/dL)	$\text{Max Gly} = \text{Max}(BG_1, BG_2, \dots, BG_n)$	where n = number of glycemic values
Continuous Overall Net Glycemic Action	$\text{CONGA}(n) = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \overline{D})^2}{k-1}}$	where $D_t = BG_t - BG_{t-m}$; k = number of observations where there is an observation n x 60 min ago and m = n x 60
J-index	$J = 0.001 (\text{MBG} + \text{SD})^2 \text{ (1)}$ $J = 0.324 (\text{MBG} + \text{SD})^2 \text{ (2)}$	where MBG = mean blood glucose and SD = standard deviation (1) for glucose measured in mg/dL (2) for glucose measured in mmol/L
Largest Amplitude of Glycemic Excursion	$\text{LAGE} = G_{max} - G_{min}$	where G_{max} = maximum glucose measured and G_{min} = minimum glucose measured
Index of Glycemic Control	$\text{IGC} = \text{LBGI} + \text{HBGI}$	
Fractal Dimension		The calculation is based on the changes of glucose values between subsequent measurements using the Higuchi algorithm*

In a recent report, three randomized trials, including more than 380 participants and measuring mean glucose with CGMS versus HbA1c measured in central laboratories, showed that HbA1c may underestimate or overestimate mean glucose. Henceforth, a patient's CGMS profile has considerable potential for optimizing his or her glycemic management [25]. Accordingly, this is about offering an additional support to HbA1c metrics to assess and anticipate the risk of an individual developing diabetes associated complications, and it is in this context that GV concept was highlighted. According to Hirsch [26], this GV could be defined as the degree to which a patient's blood glucose level fluctuates between high (peaks) and low (nadir) levels. Due to the recent interest for this new concept, the best and most precise way to assess GV is still debated and a large number of parameters are available, each one trying to cover a specific field of the GV. Although there is a consensus that HbA1c remains the current gold standard for the primary clinical target, there is no global agreement concerning the GV metrics able to provide additional clinical data or to become additional targets beyond HbA1c [26].

II. Glycemic variability and T2D: evaluation of relationship and assessment of outcomes in interventional studies

A. Material and methods

This work was done following two distinct objectives: the evaluation of the relationships between GV and T2D markers focusing on using CGMS-derived GV metrics in the assessment of glycemic control (Part 1) and the assessment of GV as a relevant outcome in interventional studies for improving T2D management (Part 2). For this, we included studies that collected both 1) GV parameters, obtained thanks to any type of CGMS (masked version), and 2) T2D diagnosis or metabolic disorders related markers. Only studies focusing on T2D people over 18 years old who underwent a period with any type of glucose monitoring system were included. No restriction on medication neither in the selection of our studies. Studies were not included if they were involving animals, children or adolescents and if they were not involving associations including GV parameters. Neither studies focusing on real-time CGMS were included. Only articles written in English and French languages were included. Studies focusing on specific age group, specific sex or gender, targeting a specific diabetes complication or a specific medication were all included with a mention of each specificity.

For both analyses (1. relationship and 2. outcomes), electronic databases, such as PubMed or Scopus were used to search for relevant studies from articles published in English or in French after 1990. The searches were updated with recent papers until 2020. Combinations of the following key words were used: human, glycemic variability, correlation, association, type 2 diabetes, continuous glucose monitoring, diet, intervention. Three reviewers (AEB, JAN and SV) independently screened citations and abstracts to identify articles potentially meeting the inclusion criteria for each analysis, indicating for which one articles fitted (relationship analysis or outcome analysis). For those articles, full text versions were retrieved and independently screened by two reviewers (AEB and JAN or AEB and SV) to determine if they met or not the inclusion criteria for each analysis. Any discord concerning the inclusion criteria filing were resolved through a discussion with a third reviewer (JAN or SV). Data extraction of relevant study information for selected articles was performed by two independent reviewers (AEB and JAN or AEB and SV or AEB and SLP) and discords were resolved by discussion. For each analysis, a data extraction form was used to collect information on the article (authors, title, source, year), the study population and baseline measurements, the study design, the study duration, the type of glucose monitoring used, the outcome measures and main findings.

- **Part 1 : Association between GV parameters and T2D markers**

Main goal was to assess relationship between GV parameters (standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), mean amplitude of glucose excursion (MAGE), mean of daily differences (MODD), mean indices of meal excursion (MIME), interquartile 50 (IQR50), time in range (TIR), low blood glucose index (LBGI), high blood glucose index (HBGI), average of daily risk ratio (ADRR), minimum of glycemia (Min Gly), maximum of glycemia (Max Gly), continuous overall net glycemic action (CONGA), largest amplitude of glucose excursion (LAGE), mean blood glucose (MBG), J-index, fractal dimension (FD), index of glycemic control (IGC)) and glycemic control (HbA1c, fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PPBG), C-peptide, adiponectin) and T2D related metabolic disorder markers (glucose overall exposure with fructosamine (FA), glycated albumin (GA) and 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG); oxidative stress with 15 F2t isoprostane (15-isoP F2t), 8-iso-Prostaglandin F2 α (8-Iso-PGF2 α), derivatives of reactive oxygen metabolites (d-ROMs), Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and glutathione (GSH); microvascular complications with urinary albumin/creatinine

ratio (UACR), diabetic retinopathy (DR), diabetic peripheral neuropathy (DPN) and medial plantar compound nerve action potential (CNAP); cardiovascular risk with baroreflex sensitivity (BRS), flow-mediated dilation (FMD) and left ventricular mass index (LVMI); blood pressure with diastolic blood pressure (DBP) and systolic blood pressure (SBP) and sympathovagal balance with low frequency / high frequency ratio (LF/HF)).

For this work, we assessed different types of relationships including correlations, linear regressions, logistic regressions and mixed models analyses. The table built for this part summarizes all relationships reported in the selected studies with information regarding significance level, relationship direction and type of statistical analysis conducted. Priority was given to regression analyses over correlation analyses.

- **Part 2: GV as an outcome in interventional studies for improving T2D management**

In this analysis, only interventional studies were included. Main assessments were changes in GV parameters (SD, CV, MAGE, MODD, MIME, IQR50, TIR, LBGI, HBGI, ADRR, Min Gly, Max Gly, CONGA, LAGE, MBG, J-index and FD) after an intervention (pharmacological, nutritional or based on physical activity). Others assessments were changes in HbA1c, FBG and PPBG.

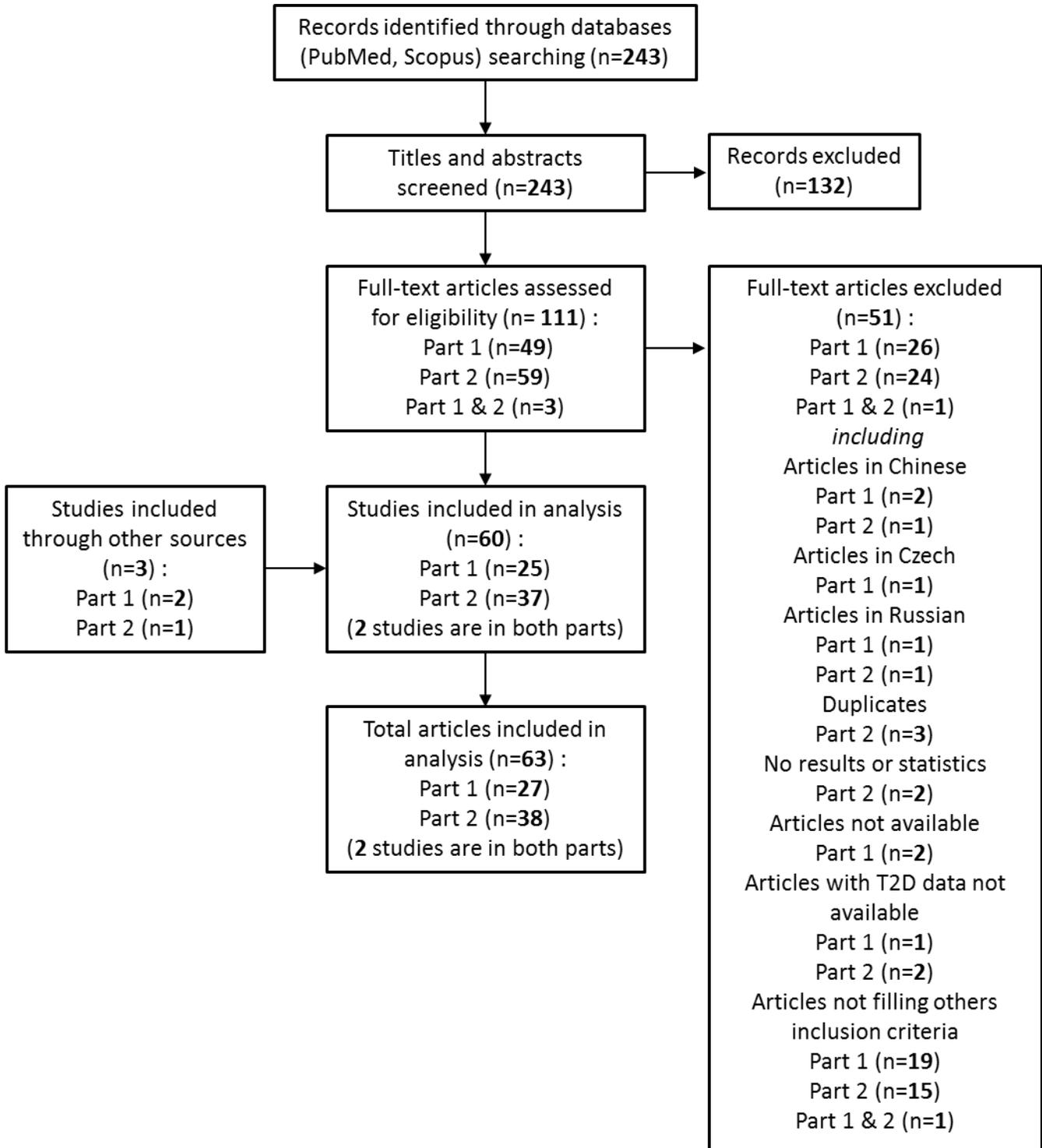
For this work, we built a timeline representation based on the number of studies evaluating changes for each GV parameters and glycemic control (HbA1c, FBG, PPBG) at different time points. We indicated the level of significance for each change, the type of study (pharmacological, nutritional or based on physical activity) and the duration of the study.

B. Results

- **Part 1 : Relationships between GV parameters and T2D markers**

Articles' screening is presented in the flowchart (*Figure 1*). The initial search identified a total of 243 records. After scanning titles and abstracts, 52 were accepted for further screening and full-text of these studies were reviewed. Of these, 25 studies were identified as meeting the inclusion criteria. In addition, 2 articles were identified through other sources during the process. In total, 27 articles were included. Common reasons for exclusion were: inclusion criteria not filled, languages other than English or French and full-text unavailability.

Figure 1. Flow chart of the review



The characteristics of included studies are presented in supplemental data (*Table S1*). Among the 27 studies, 3 were based on interventional studies (2 pharmacological intervention studies and 1 physical activity intervention study) and 24 were cross-sectional studies. 18 studies were done on T2D using insulin as basal treatment (among others) and 5 were conducted on T2D people without insulin treatment.

Concerning the GV markers and their relationships with T2D and complication related markers, 16 studies evaluated SD, 13 evaluated CV, 23 evaluated MAGE, 13 evaluated MBG, 7 evaluated MODD, 4 evaluated MIME ΔG , none evaluated MIME ΔG or MIME BR, 1 evaluated IQR50, 3 evaluated TIR, 2 evaluated LBGI, 2 evaluated HGBI, 1 evaluated ADRR, none evaluated Min gly or Max gly, 6 evaluated CONGA, 4 evaluated J-index, 1 evaluated FD and 1 evaluated IGC.

Concerning the T2D and metabolic disorders-related markers and their relationships with GV markers, 16 studies evaluated HbA1c, 6 evaluated FPG, 1 evaluated PPBG, 5 evaluated C-peptide, 1 evaluated adiponectin, 4 evaluated glucose overall exposure markers, 7 evaluated oxidative stress markers, 5 evaluated microvascular complications markers, 2 evaluated cardiovascular risk markers and 2 evaluated blood pressure and with sympathovagal balance markers.

- ***MAGE***

MAGE appears to be the most studied GV parameter in terms of relationships with glycemic control and metabolic disorders-related markers. In our analysis, MAGE was the only GV parameter whose relationships have been evaluated for all the T2D or metabolic disorders type related markers.

16 relationships between MAGE and HbA1c were studied including 11 correlation analyses (5 non-significant and 6 positive), 4 linear regression analyses (1 non-significant and 4 positive) and 1 positive logistic regression analysis. On the 15 studies presenting tested relationships (1 study tested this relationship in 2 different subgroups) 9 were done on more than 50 subjects and the 6 studies left recruited at least 24 subjects. In total, relationships between MAGE and HbA1c were tested on 1417 T2D patients. All studies were dealing with males and females, with a CGMS hold between 2 and 7 days. For the studies in which information was available, diabetes

duration was between 4 and 10 years in 4 studies and above 10 years for 7 studies. In studies adjusting for parameters, such as age or HbA1c, the relationship was maintained after adjustment.

5 correlations between MAGE and FBG or PPBG were studied. 2 were non-significant and 3 were positively correlated. In total, relationships between MAGE and FBG or PPBG were tested on 499 T2D patients. 4 relationships between MAGE and C-peptide were studied including 1 non-significant correlation analysis and 3 linear regression analyses (1 non-significant and 2 negative). In total, relationships between MAGE and C-peptide were tested on 628 T2D patients. 7 relationships between MAGE and glucose overall exposure markers were studied including 4 correlation analyses (1 non-significant, 2 positive and 1 negative), 1 positive linear regression analysis and 2 mixed model analyses (1 non-significant and 1 positive). In total, relationships between MAGE and glucose overall exposure markers were tested on 259 T2D patients. 7 relationships between MAGE and oxidative stress markers were studied including 4 correlations analyses (1 non-significant, 2 positive and 1 negative) and 3 linear regression analyses (1 non-significant and 2 positive). In total, relationships between MAGE and oxidative stress markers were tested on 238 T2D patients. 5 relationships between MAGE and microvascular complications markers were studied including 1 negative linear regression analysis and 4 logistic regression analysis (1 non-significant and 3 positive). In total, relationships between MAGE and microvascular complications markers were tested on 4109 T2D patients. 3 relationships between MAGE and cardiovascular risk markers were studied including 2 non-significant correlation analyses and 1 negative linear regression analysis. In total, relationships between MAGE and cardiovascular risk markers were tested on 120 T2D patients. 5 correlations between MAGE and BP and sympatho-vagal balance markers were studied, all positive. In total, relationships between MAGE and BP and sympatho-vagal balance markers were tested on 86 T2D patients.

- ***SD***

SD takes the second position in terms of studies' number assessing SD relationships (16/27 studies).

12 relationships between SD and HbA1c were studied including 5 correlation analyses (2 non-significant and 3 positive) and 7 linear regression analyses (1 non-significant and 6 positive). In

total, relationships between SD and HbA1c were tested on 1295 T2D patients. Only 1 positive correlation was tested between SD and FBG on 114 T2D patients; however no relationship was studied with PPBG. 4 relationships between SD and C-peptide were studied including 1 non-significant correlation analysis and 3 linear regression analyses (1 non-significant and 2 negative). In total, relationships between SD and C-peptide were tested on 621 T2D patients. 7 relationships between SD and glucose overall exposure markers were studied including 3 correlations analyses (2 positive and 1 negative), 2 positive linear regression analysis and 2 non-significant mixed model analyses. In total, relationships between SD and glucose overall exposure markers were tested on 199 T2D patients. 4 logistic regression analyses (1 non-significant and 3 positive) between SD and microvascular complications markers were studied on 4082 T2D patients. We noticed the lack of evaluated relationships between SD and oxidative stress, cardiovascular risk and blood pressure markers.

- *CV*

CV takes the third position (equally with MBG) in terms of studies' number assessing CV relationships (13/27 studies) with almost the same type of relationships than SD and the same characteristics as previously described.

8 relationships between CV and HbA1c were studied including 2 correlation analyses (1 non-significant and 1 positive) and 6 linear regression analyses (4 non-significant and 2 positive). In total, relationships between CV and HbA1c were tested on 907 T2D patients. Only 1 non-significant correlation was tested between CV and FBG on 60 T2D patients; however no relationship was studied with PPBG. 7 relationships between CV and C-peptide were studied including 1 non-significant correlation analysis and 6 linear regression analyses (1 non-significant and 5 negative). In total, relationships between CV and C-peptide were tested on 1125 T2D patients. 6 relationships between CV and glucose overall exposure markers were studied including 3 correlations analyses (2 positive and 1 negative), 1 non-significant linear regression analysis and 2 non-significant mixed model analyses. In total, relationships between CV and glucose overall exposure markers were tested on 199 T2D patients. We noticed the lack of evaluated relationships between CV and oxidative stress, microvascular complications, cardiovascular risk and blood pressure markers.

- ***MBG***

MBG takes the third position (equally with CV) in terms of studies number assessing MBG relationships (13/27 studies).

9 relationships between MBG and HbA1c were studied including 7 correlation analyses (2 non-significant and 6 positive) and 2 positive linear regression analyses. In total, relationships between MBG and HbA1c were tested on 450 T2D patients. 3 correlation analyses (1 non-significant and 2 positive) were tested between MBG and FBG on 130 T2D patients; however no relationship was studied with PPBG. 8 relationships between MBG and glucose overall exposure markers were studied including 4 correlations analyses (2 positive and 2 negative), 2 positive linear regression analyses and 2 positive mixed model analyses. In total, relationships between MBG and glucose overall exposure markers were tested on 259 T2D patients. We noticed the lack of evaluated relationships between MBG and oxidative stress, microvascular complications, cardiovascular risk and blood pressure markers.

- ***MODD***

MODD takes the fourth position in terms of studies number assessing MODD relationships (7/27 studies).

4 relationships between MODD and HbA1c were studied including 2 correlation analyses (1 non-significant and 1 positive) and 2 positive linear regression analyses. In total, relationships between MODD and HbA1c were tested on 586 T2D patients. 2 positive linear regression analyses were tested between MODD and FBG on 209 T2D patients; however no relationship was studied with PPBG. 3 positive linear regression analyses between MODD and C-peptide were studied on 575 T2D patients. 5 relationships between MODD and glucose overall exposure markers were studied including 4 correlations analyses (1 non-significant, 2 positive and 1 negative) and 1 positive linear regression analyses. In total, relationships between MODD and glucose overall exposure markers were tested on 220 T2D patients. 3 logistic regression analyses (1 non-significant and 2 positive) between MODD and microvascular complications markers were studied on 1155 T2D patients. We noticed the lack of evaluated relationships between MODD and oxidative stress, cardiovascular risk and blood pressure markers.

- ***CONGAs and MIME ΔG***

CONGAs (this parameter gathers CONGA1h, 2h, 4h, 6h, 24h) and MIME ΔG relationships were respectively assessed in 6/27 and 4/27 studies, mainly with glucose overall exposure markers. 5 relationships between CONGAs and glucose overall exposure markers were studied including 4 correlation analyses (1 non-significant, 1 negative and 2 positive) and 1 non-significant linear regression analysis on 220 T2D patients. 5 relationships between MIME ΔG and glucose overall exposure markers were studied including 4 correlation analyses (2 negative and 2 positive) and 1 positive mixed model analysis on 162 T2D patients. We noticed the lack of evaluated relationships for both, CONGAs and MIME ΔG, and the other T2D or complications related markers.

- ***Others parameters***

We could not find any evaluated relationships of MIME ΔT or MIME BR in our analyzed studies. For all others GV parameters, such as TIR, LGBI, HGBI, ADRR, J-index, FD or IGC, only few studies were focusing on potential relationships with some T2D or complications related markers.

Figure 2 synthetizes studies which have assessed at least one GV parameter and its relationship with at least one T2D or complication related markers. The supplemental table (***Table S2***) gives more information (title, population, study duration...) about each study indicated into ***Figure 2***. Full characteristics of included studies are presented in supplemental data (***Table S1***).

Figure 2. Visual representation of the relationships between GV parameters and T2D or metabolic disorders-related markers

Legend: Numbers represent the study reference in which the relationship was tested. Green color represents the positive relationships. Red color represents the negative relationships. Black color represents the non-significance of relationships. p-value are indicated with superscripted stars (*: ≤ 0.05 , **: ≤ 0.01 , ***: ≤ 0.001). The absence of superscripted stars for colored numbers indicates the absence of p-value data. Naked numbers indicate correlation analysis, encircled numbers indicate linear regression analysis, numbers framed by a square indicate logistic regression analysis, numbers framed by a diamond indicate mixed model analysis. BP: blood pressure, FBG: fasting blood glucose, PPBG: postprandial blood glucose, Adip: adiponectin, FA: fructosamine; GA: glycated albumin; 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol; 15-isoP F2t: 15 F2t isoprostane; 8-Iso-PGF2 α : 8-iso-Prostaglandin F2 α ; d-ROMs: derivatives of reactive oxygen metabolites; TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances; GSH: glutathione; UACR: urinary albumin/creatinine ratio; DR: diabetic retinopathy; DPN: diabetic peripheral neuropathy; medial plantar CNAP: compound nerve action potential; BRS: baroreflex sensitivity; FMD: flow-mediated dilation; LVMI: left ventricular mass index; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; LF/HF: low frequency / high frequency ratio. SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; MAGE: mean amplitude of glucose excursions; MODD: mean of daily difference; MIME: mean indices of meal excursions; IQR50: interquartile 50; TIR: time in range; LBGI: low blood glucose index; HBGI: high blood glucose index; ADRR: average of daily risk ratio; Min Gly: minimum of glycaemia; Max Gly: maximum of glycaemia; CONGA: continuous overall of net glycemc action; LAGE: largest amplitude of glycemc excursion; MBG: mean blood glucose; FD: fractal dimension. CONGA* gathers CONGA 1, 2, 4, 6, 24 (report to the articles for the evaluated intervals). TIR* gathers TIR<54 mg/dL, TIR<70 mg/dL, TIR>126 mg/dL, TIR [70-180 mg/dL] and TIR>180 mg/dL (report to the articles for the evaluated intervals).

GV parameters and T2D markers (including glycemic control markers and T2D complications related markers) showed numerous relationships. SD, CV, MBG and MAGE were the GV parameters the most studied, showing strong relationships, especially with HbA1c. The following step is to study these GV parameters as outcomes in interventional study in T2D management.

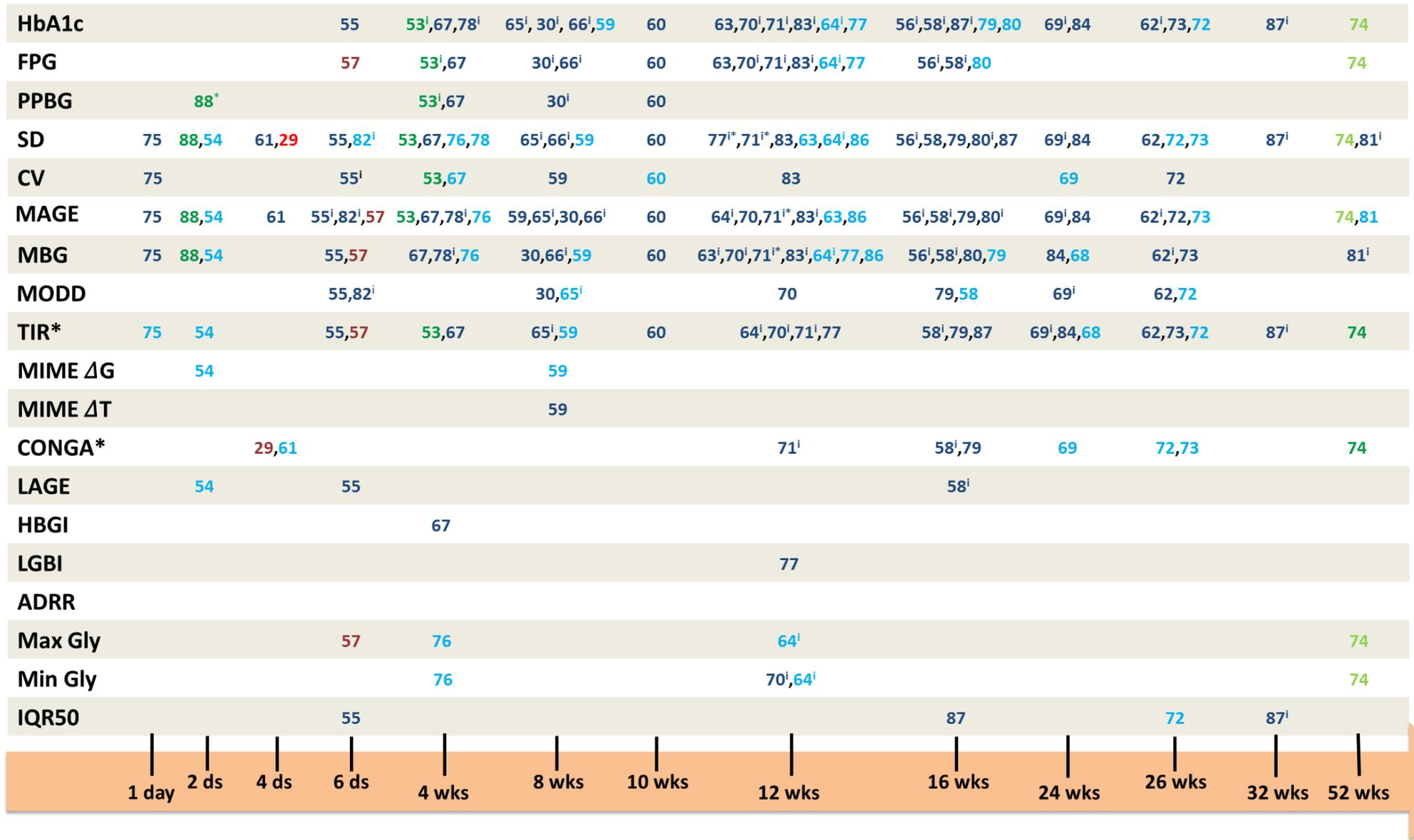
- **Part 2: GV as an outcome for improving T2D management**

Articles screening is presented in the flowchart (*Figure 1*). The initial search identified a total of 243 records. After scanning titles and abstracts, 62 were accepted for further screening and full-text of these studies were reviewed. Of these, 37 studies were identified as meeting the inclusion criteria. In addition, 1 article was identified through other sources during the process. In total, 38 articles were included in the first analysis. Common reasons for exclusion were: inclusion criteria not filled languages other than English or French, duplicates and results or T2D data unavailability.

The characteristics of studies included in this analysis are presented in supplemental data (*Table S3*). Among the 38 interventional studies, 33 were based on pharmacological interventions, 3 on nutritional interventions and 2 on physical activity interventions. GV parameters were recorded with classical CGMS devices on 37 studies and for one study, a flash glucose monitoring system (FGMS) was used, being one of the latest and improved versions of CGMS. Among the 38 studies, 10 studies were conducted on T2D using insulin as basal treatment (among others), 9 studies on T2D patients under metformin only, 7 studies with T2D without any oral antidiabetic (OAD) medication and the 12 studies left were dealing with T2D patients under others OADs, in mono or combination therapy, or with non-homogeneous treatments between them (but without insulin).

Figure 3 represents the timeline of the studies including GV parameters as one of their outcomes. The supplemental table (*Table S4*) gives some information (title, population, study duration...) about each study indicated into *Figure 3*. Full characteristics of included studies are presented in supplemental data (*Table S3*).

Figure 3. Timeline of the interventional studies evaluating GV parameters as outcomes



Legend: Numbers represent the interventional study reference in which the associated GV parameter was taken as an outcome. In blue numbers, the pharmacological studies, in green numbers, the nutritional studies and in red numbers, the studies on physical activity. The dark colors represent the significant changes and the light ones the non-significant changes. †intra-group comparison. ds: days, wks: weeks. FBG: fasting blood glucose, PPBG: postprandial blood glucose, SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; MAGE: mean amplitude of glucose excursions; MODD: mean of daily difference; MIME: mean indices of meal excursions; IQR50: interquartile 50; TIR: time in range; LBGI: low blood glucose index; HBGI: high blood glucose index; ADRR: average of daily risk ratio; Min Gly: minimum of glycaemia; Max Gly: maximum of glycaemia; CONGA: continuous overall of net glycemetic action; LAGE: largest amplitude of glycemetic excursion; MBG: mean blood glucose; FD: fractal dimension. TIR*: report to the articles for glycemetic ranges, CONGA*: report to the articles for the evaluated intervals. 71* : data for log(MBG), log(MAGE) and log(SD), 77* : only for SDdaytime, 88* : only for breakfast and lunch.

Pharmacological studies: Concerning the intervention duration, 13 studies were conducted on less than 3 months; for 15 studies, interventions were conducted during 3 to 6 months and 5 studies were conducted during 6 months to 1 year. The range of diabetes duration was quite spread, going from the newly diagnosed patients to whom with 18.6 years of diabetes. The basal HbA1c level in these pharmacological studies was between 6.5 and 10.6%, with a majority of studies dealing with patients having an HbA1c around 8.5%.

Nutritional and physical activity-based (N-AP) studies: The intervention durations of those studies were shorter than the ones observed for pharmacological studies (between 2 days and 4 weeks). One nutritional study, lasted 52 weeks, however on the 8 parameters evaluated, only 2 appeared to be significantly improved after the intervention. We also noticed a difference with the pharmacological studies regarding the diabetes duration with a duration ≤ 9 years for the five N-AP studies, although patients were under a basal treatment in 3 studies. The basal HbA1c, between 5.1 and 7.3 %, was also lower than the one in pharmacological studies.

- *GV parameters*

Pharmacological studies: The most studied GV parameters are SD (29 studies), MAGE (29 studies) and MBG (26 studies). TIR is also one of the most studied parameters with 20 studies dealing with it. MODD, CV and CONGA are following with 10, 8 and 7 studies respectively. All other GV parameters such as MIME, LBGI, HBGI, LAGE or IQR50 are studied in only few studies. ADRR does not appear as an outcome in the selected studies.

For SD, on 29 pharmacological studies, 20 showed a significant decrease after intervention or between treatments. Concerning the MAGE, 23/29 studies found a significant decrease for this parameter and for MBG, 18/26 studies appeared to be significant for MBG decrease. Regarding the TIR, all intervals taking together, 16/20 studies showed significant changes after intervention or between treatments. 3/10 study focusing on MODD did not show any significant changes, 3/8 for SD and 4/7 for CONGA (all intervals taking together).

N-AP studies: In our analysis, we identified only 5 studies dealing with N-AP interventions with GV parameters as outcomes (3 nutritional studies and 2 based on physical activities). For these studies, SD and MAGE are the most represented GV parameters with 4 studies assessing them as

outcomes. TIR comes after with 3 studies, followed by MBG and CONGA with 2 studies. Like pharmacological studies, IQR50, ADRR, LBGI, HBGI, LAGE and MIME are not taking as outcomes in N-AP studies. However, unlike pharmacological studies, MODD is not part of outcomes in the N-AP studies and CV has only been identified once as outcome.

For SD, on 4 N-AP studies, 2/4 showed a significant decrease after intervention or between treatments. Concerning the MAGE, 3/4 studies found a significant decrease for this parameter and for the TIR, all intervals taking together, all the identified studies showed significant changes after intervention or between treatments. We found the same pattern for MBG and CONGA.

- ***GV and glycemic control***

Pharmacological studies: On 21 studies assessing both MAGE and HbA1c, 15 were associated with both significant improvement in MAGE and HbA1c. Despite the fact that no significant changes in HbA1c occurred after 5 interventional studies, significant decreases in MAGE were highlighted for the same 5 studies. The same pattern was found for changes in both MAGE and FPG with 12 studies assessing both parameters. Among these 12 studies, 8 studies showed an improvement in both MAGE and FPG. Two studies showed no changes in FBG but did show significant decrease in MAGE. Concerning MAGE and PPBG, 3 studies were dealing with both parameters, all showing significant decrease for both parameters. Same studies repartition pattern occurred for results concerning SD, MBG or TIR and glycemic control parameters (HbA1c, FBG and PPBG).

N-AP studies: Only 2 studies assessed both MAGE and HbA1c. One study did not show any significant changes for both parameters and the other one was associated with both significant improvement in MAGE and HbA1c. However, this previous study was conducted on 4 weeks which may be too short to evaluate HbA1c modification. Significant improvement in both MAGE and FPG were found in 2/3 studies, the last one showing no significant changes for both parameters. We found significant improvement for both MAGE and PPBG in the 2 studies dealing with these parameters. Same studies repartition pattern occurred for results concerning SD and glycemic control parameters (HbA1c, FBG and PPBG). Concerning both TIR and HbA1c evaluated in 2 studies; taking off the study conducted in 4 weeks, one study showed a significant improvement in TIR but not in HbA1c. Significant improvement were found for both

TIR and FBG for 2/3 studies, the third study showing only improvement in TIR but not in FPG. The only study dealing with both TIR and PPBG showed significant improvement in both parameters. Concerning CONGA, one study assessed this parameter with both HbA1c and FPG and showed a significant improvement in CONGA only. MBG was found to be significantly improved with PPBG in the only study dealing with both parameters.

Discussion

Concerning the relationships of GV parameters with T2D diagnosis parameters and T2D related complications, among GV parameters, SD, CV, MBG and MAGE appear as the most studied ones, showing strong relationships, particularly with HbA1c. Regarding the investigation on the use and relevance of GV as a relevant outcome in interventional studies, in the pharmacological ones, SD, MAGE, MBG and TIR are the GV parameters used as outcomes in the majority of the studies, showing significant improvement alone but also in parallel with glycemic control parameters (HbA1c, FBG and PPBG). In the N-AP interventional studies, SD, MAGE and TIR stand out as outcomes, showing also significant improvement. Most of the identified studies are dealing with pharmacological intervention and up to day only few are focusing on lifestyle intervention (nutrition and physical activity).

Relationships between GV parameters and T2D related markers

In the first part of our analysis, the large majority of the studies showed significant relationships between GV parameters and T2D or metabolic disorders-related markers. Concerning CV and SD, whether studies evaluate correlation analyses or linear regression analyses with adjustment on some parameters, the majority of the studies showed positive relationships with T2D or metabolic disorders-related markers. For MAGE, studies are mainly focusing on correlation analyses but the significance and the direction of tested relationships are maintained with regression analyses. However there are discrepancies and some studies failed to show such associations which can be explain partly by the basal treatment or comorbidities of patients included in such studies.

Regarding the treatment, in the study of Craciun et al. [33], 22.6% of the patients are under insulin in mono or combination therapy and such diversity of treatment could have an effect for

the non-significance of association for the most known GV parameters. The same study failed to demonstrate associations for some GV markers; yet, this study focused on the C-peptide linear regressions and effect on the glycemic variability parameters in patients with type 2 diabetes. Endogenous insulin secretion, which can be evaluated by C-peptide levels [89], varies widely among T2D patients, which is reinforced here by the diversity of the study T2D patients basal treatment. In addition, some computation using fasting C-peptide is not valid in patients on insulin therapy [89]. In the study of Jin et al.[35], which looked at 2 groups of patients with different therapies, associations between C-peptide and SD or CV appear to be significant in T2D patients under insulin therapy, whereas same associations are lost when looking at T2D patients without insulin therapy. Same conclusions about insulin treatment and C-peptide association with CV or SD are provided by Christensen et al.[37], Huang et al.[39] and Ohara et al.[90].

Regarding comorbidities, the study conducted by Jin et al. [40] reports also non-significance of logistic regressions for T2D patients having a UACR between 30 and 299 mg/g, revealing microalbuminuria, whereas logistic regressions are significant for those having albuminuria with $UACR \geq 300$ mg/g which could indicate that the presence and/or the severity of kidney disease may affect relations and clinical relevance of some GV parameters.

Relevance of GV parameters in continuous glucose monitoring regarding more traditional T2D markers

An interesting point to notice in the second part of our analysis, is the presence, in some studies, of significant changes in GV parameters whereas glycemic control parameters did not reach significance. Indeed, in addition to the MAGE, without changes in HbA1c, 5/5 studies showed improvement in TIR, 3/6 in SD and 3/7 in MBG. There are no particularly common features in intervention, basal treatment or diabetes duration between all these studies. The only differences that we found concerning some baseline parameters such as diabetes duration, study duration or HbA1c levels, were depending on the type of study (pharmacological vs N-AP interventions). The majority of studies dealing with HbA1c as outcome and showing significant improvement lasted 12 weeks or more. As we know, GV parameters could be modulated in a shorter term and appear to be related to HbA1c. In our analysis, for example, 16/23 studies

showed improvement in both HbA1c and MAGE, 14/14 in both HbA1c and TIR, 14/18 in both HbA1c and SD and 15/15 in both HbA1c and MBG. Using such GV parameters as intermediate markers to assess glycemic control when HbA1c is not available due to the study duration could be an interesting alternative to evaluate drugs or foods impact on T2D patients, providing complementary information to HbA1c. For the majority of studies lasting less than 12 weeks, GV parameters evaluated showed significant changes after intervention which reinforces the previous idea and shows that CGMS could be a sensitive tool to assess GV and glycemic control in shorter studies when HbA1c cannot be assessed.

Assessment and relevance of different GV parameters as outcomes for intervention targeting glucose control

In interventional studies, the most GV parameters evaluated as outcomes appear to be MAGE, SD, MBG and TIR with significant improvement after intervention in patients with T2D. However, some GV parameters are less studied but could have a relevant interest targeting more specific periods (postprandial period for example) and bringing more specific information such as the time to reach the glycemic peak.

TIR is quite well identified in interventional studies with significant changes and could be seen as a valuable GV parameter to assess in routine, able to give information on the time spent in different glycemic targets. It appears to be relevant for targeting interventions aiming at controlling glycemic response and can be easily measured and evaluated in clinical practice. Before 2017, TIR glycemic ranges were not standardized, as we can see in the identified studies for both analyses, which made comparisons between studies hard to assess. In 2017, the *International Consensus in Time In Range* has standardized glycemic ranges and TIR was proposed as relevant outcome for clinical trials, in addition to fasting glycaemia or HbA1c [91]. Besides, TIR is easily computable and thanks to visual representations such as pie chart or histogram can be easily understood by the patient and used as a relevant support as well for educational therapy.

MIME ΔG appears to be a GV parameter more evaluated in studies assessing markers relationships than in interventional studies. This parameter, MIME ΔG , is focusing on the glycemic peak after a meal and could be of interest to be assessed in interventional studies for

T2D because it gives comprehensive information related directly to the post-meal glycemc excursions. This metric gathers also the ΔT , which is the time to reach the peak, and RB which gives information about the return to basal value. Both are not often evaluated in studies but may deserve more attention because they are the only ones providing information about the postprandial kinetics and could be interesting especially for nutritional interventions focusing on carbohydrates quality which could impact the glycemc response profiles in T2D.

Some GV parameters are less represented in both review parts. For example, J-index, Fractal Dimension (FD) and Index of Glycemc Control (IGC) are only evaluated in the first analysis and not at all in the interventional studies. J-index perpetuates the inclusion of SD into the measurement of glycemc variability and represents the measure of both the mean level and variability of glycemc [21,92]. It was first designed for intermittent BG determinations then adapted to continuous monitoring data and its formula depends on SD and MBG which could explain the lack of studies dealing with it. FD describes glucose variability of high frequency and small amplitude. This GV parameters was more widely studied in T1D than in T2D to assess hypoglycemc [93]. The IGC represents the sum of the hyperglycemc index and hypoglycemc index [22], meaning that it takes into account LGBI and HGBI, 2 parameters more appropriate for T1D patients maybe more sensitive to large glucose fluctuations.

According to the ADA 2019 recommendations, GV, evaluated by a Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) has an important role in assessing the effectiveness and safety of treatment in many patients with T1D. For T2D patients, limited data suggest that it could also be helpful, especially for those on intensive insulin regimens [12,94]. For those patients, beyond real-time treatment adjustment, CGMS in real-time could be an interesting tool to assess glycemc profile and to help them in the management of the disease. In its masked version, CGMS appears as one of the most relevant tool to conduct clinical trials assessing glycemc profiles because patients can not have access to their glycemc data in a real-time, thus limiting bias on results regarding for example the potential anxiety caused by hypo, hyperglycemc or the food and medication auto-adjustment.

The list of GV parameters evaluated in this review is not exhaustive but gathers the most known and assessed today. Other GV metrics evaluating the quality of glycemc control, based

on “risk indices” could be used, gathering and combining GV parameters to assign larger penalty scores to glucose levels falling progressively further away from the target range [95]. For example, the GRADE (Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation), will assess the relationship between penalty score and glucose level based on average of numerical ratings from multiple categories of clinicians and healthcare professionals [96]. Another one, the M_R value, focuses on the overall quality of quality of glycemic control; adjustable parameter (R) affecting the relative importance of glucose values in the hypoglycemic and hyperglycemic ranges [97]. Some of those GV metrics require complex mathematical computations and remain quite difficult to assess in clinical practice. Henceforth, defining GV parameters easily understandable and clinically appropriate appears to be necessary in the diabetes care [98] because, even if there is no consensus on the GV metrics to use, there is one about the deleterious effect of such short-term glycemic fluctuations in T2D people, leading authors proposing them as additional treatment target [26].

Of course, there is still a lack of studies for less known GV parameters, for which relationships with T2D markers are mainly evaluated with correlation analyses, to reach a clear consensus concerning potential relationships with T2D glycemic control and metabolic disorders-related markers and concerning their relevance to assess glycemic control in interventional studies. Some GV parameters appear to be less relevant for T2D and more for T1D, which could explain the discrepancies in terms of relationships or effects in the studies. The most known GV parameters (SD, CV, MAGE), because they are widely studied appear to be the most relevant metrics to assess glycemic control in T2D patients but some others as TIR or MIMe could bring additional information very useful to go further in the appreciation of glycemic control and metabolic disorders related to T2D.

Conclusion

Finally, GV appears as a key component of T2D dysglycemia and could be use in addition to classical markers of glycemic control such as HbA1c, FBG or PPBG. CGMS could be a sensitive tool to assess GV and glycemic control in shorter studies when HbA1c cannot be assessed. With technical progress, there is an increasing number of available tools to follow glycaemia, in a

continuous way and CGMS appears to be a relevant tool to assess it in clinical research. Pharmacological studies are in a predominant position but N-AP interventions, despite the small number of such studies dealing with both GV parameters and glycemic control ones, showed interesting results on GV parameters and would require more in-depth work. As we saw previously, postprandial period is very important to consider in order controlling glycemic response, especially in T2D. Indeed, humans spend more than $\frac{3}{4}$ of their lives in postprandial period and although postprandial excursions have been widely studied, studies were mostly focusing on the Area Under the Curve or the glycemic peak [99]. Consequently, assessing GV parameters as outcomes in lifestyle studies could bring more integrative markers. Medical nutritional therapy holds a major position in T2D management with a recent increased interest in food quality and more particularly in carbohydrates quality, impacting postprandial glycemic response and cardiometabolic risks. In this perspective, CGMS could be used to evaluate effects of lifestyle interventions on glycemic control and postprandial periods.

References

- [1] IDF. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019 2019.
- [2] WHO. GLOBAL REPORT ON DIABETES 2016.
- [3] Schlienger J. Type 2 diabetes complications 2013;42(5):839-48.
- [4] ADA. Complications | ADA 2016. <https://www.diabetes.org/diabetes/complications> (accessed April 3, 2020).
- [5] Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S150-154. <https://doi.org/10.2337/dc08-s241>.
- [6] Owens DR, Monnier L, Barnett AH. Future challenges and therapeutic opportunities in type 2 diabetes: Changing the paradigm of current therapy. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1339–52. <https://doi.org/10.1111/dom.12977>.
- [7] Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004;164:2090–5. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.19.2090>.
- [8] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- [9] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl* 1998;352:837–53.
- [10] Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:221–30. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0).
- [11] Ohara M, Hiromura M, Nagaike H, Kohata Y, Fujikawa T, Goto S, et al. Relationship between glucose variability evaluated by continuous glucose monitoring and clinical factors, including glucagon-stimulated insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;158:107904. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107904>.
- [12] ADA. Standards of medical care in diabetes-2019. *J Clin Appl Res Educ* n.d.;42.
- [13] Guerci B. Enregistrement de la glycémie en continu : quelles retombées ? *Ann Endocrinol* 2004;65:59–67. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(04\)96002-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(04)96002-7).
- [14] Vigersky R, Shrivastav M. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research. *J Diabetes Complications* 2017;31:280–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.007>.

- [15] Kovatchev B, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Inzucchi SE. Sensitivity of Traditional and Risk-Based Glycemic Variability Measures to the Effect of Glucose-Lowering Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:1227–35. <https://doi.org/10.1177/1932296815587014>.
- [16] Radermecker R. L'instabilité glycémique du diabète de type 1 et ses modalités de mesure. *Patient Care* 2006.
- [17] Rawlings RA, Shi H, Yuan L-H, Brehm W, Pop-Busui R, Nelson PW. Translating Glucose Variability Metrics into the Clinic via Continuous Glucose Monitoring: A Graphical User Interface for Diabetes Evaluation (CGM-GUIDE©). *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1241–8. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0099>.
- [18] Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644–55. <https://doi.org/10.2337/diab.19.9.644>.
- [19] Monnier L, Colette C, Owens DR. La variabilité glycémique : l'évaluation de son impact passe par des index de mesure et des recommandations simples. *Médecine Mal Métaboliques* 2018;12:268–78. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30058-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30058-0).
- [20] Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab* 2018;44:313–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>.
- [21] Service FJ. Glucose variability. *Diabetes* 2013;62:1398–404. <https://doi.org/10.2337/db12-1396>.
- [22] Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:551–65. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0015>.
- [23] Mo Y, Jia W. Continuous Glucose Monitoring. Nature Singapore Pte Ltd and Shanghai Scientifi and Technicals Publis, 2018, p. 48.
- [24] Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Phys Nonlinear Phenom* 1988;31:277–83. [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(88\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0167-2789(88)90081-4).
- [25] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care* 2017;40:994–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-0636>.
- [26] Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care* 2015;38:1610–4. <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>.
- [27] Matsutani D, Sakamoto M, Iuchi H, Minato S, Suzuki H, Kayama Y, et al. Glycemic variability in continuous glucose monitoring is inversely associated with baroreflex

sensitivity in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17.
<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0683-2>.

- [28] Manski-Nankervis J, Yates CJ, Blackberry I, Furler J, Ginnivan L, Cohen N, et al. Impact of insulin initiation on glycaemic variability and glucose profiles in a primary healthcare Type 2 diabetes cohort: analysis of continuous glucose monitoring data from the INITIATION study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2016;33:803–11.
<https://doi.org/10.1111/dme.12979>.
- [29] Farabi SS, Carley DW, Smith D, Quinn L. Impact of exercise on diurnal and nocturnal markers of glycaemic variability and oxidative stress in obese individuals with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:381–5.
<https://doi.org/10.1177/1479164115579003>.
- [30] Bao Y-Q, Zhou J, Zhou M, Cheng Y-J, Lu W, Pan X-P, et al. Glipizide controlled-release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:564–8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05361.x>.
- [31] Shivaprasad C, Aiswarya Y, Kejal S, Sridevi A, Anupam B, Ramdas B, et al. Comparison of CGM-Derived Measures of Glycemic Variability Between Pancreatogenic Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2019:1932296819860133.
<https://doi.org/10.1177/1932296819860133>.
- [32] Akaza M, Akaza I, Kanouchi T, Sasano T, Sumi Y, Yokota T. Nerve conduction study of the association between glycemic variability and diabetes neuropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2018;10:69. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0371-0>.
- [33] Craciun C, Craciun A, Bocsan I, Rusu A, Bala C, Coada C, et al. The C-peptide correlations and effect on the glycemic variability parameters in patients with type 2 diabetes. *Hum Vet Med* 2018.
- [34] Suh S, Joung JY, Jin SM, Kim MY, Bae JC, Park HD, et al. Strong correlation between glycaemic variability and total glucose exposure in type 2 diabetes is limited to subjects with satisfactory glycaemic control. *Diabetes Metab* 2014;40:272–7.
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.01.006>.
- [35] Jin S-M, Kim T-H, Bae JC, Hur KY, Lee M-S, Lee M-K, et al. Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: an analysis of 480 subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:266–72.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.02.003>.
- [36] Chang C-M, Hsieh C-J, Huang J-C, Huang I-C. Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2012;49 Suppl 1:S171-177. <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0398-x>.

- [37] Christensen MB, Gæde P, Hommel E, Gotfredsen A, Nørgaard K. Glycaemic variability and hypoglycaemia are associated with C-peptide levels in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2020;46:61–5. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.002>.
- [38] Færch K, Alsema M, Mela DJ, Borg R, Vistisen D. Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA1c in individuals with and without diabetes. *Nutr Diabetes* 2018;8:38. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0047-8>.
- [39] Huang Y, Heng C, Wei J, Jing X, Wang X, Zhao G, et al. Influencing factors of glycemic variability in hospitalized type 2 diabetes patients with insulin therapy: A Strobe-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8021. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008021>.
- [40] Jin S-M, Kim T-H, Oh S, Baek J, Joung JY, Park S-M, et al. Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2015;32:274–9. <https://doi.org/10.1111/dme.12607>.
- [41] Tsai C-J, Hsieh C-J, Tung S-C, Kuo M-C, Shen F-C. Acute blood glucose fluctuations can decrease blood glutathione and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:257–63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.013>.
- [42] Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucchio I, Maggio P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:1605–9. <https://doi.org/10.2337/dc11-0034>.
- [43] Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2370–6. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>.
- [44] Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, Hoekstra JB, DeVries JH. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:86–92. <https://doi.org/10.1177/193229681100500112>.
- [45] Hayashi A, Takano K, Masaki T, Yoshino S, Ogawa A, Shichiri M. Distinct biomarker roles for HbA1c and glycated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Complications* 2016;30:1494–9. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.08.015>.
- [46] Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G, Pozzilli P, Choi MC, Kwon M-K, et al. Evaluation of glycemic variability in well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:455–60. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0315>.
- [47] Fang F-S, Li Z-B, Li C-L, Tian H, Li J, Cheng X-L. Influence of glycemic variability on the HbA1c level in elderly male patients with type 2 diabetes. *Intern Med Tokyo Jpn* 2012;51:3109–13.

- [48] Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, Cho SW, Jang HC, Kim SY, et al. Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2013;50:505–10. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0302-0>.
- [49] Kohnert K-D, Vogt L, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, et al. Relationships between glucose variability and conventional measures of glycemic control in continuously monitored patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* 2009;41:137–41. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1128143>.
- [50] Ohara M, Kohata Y, Nagaike H, Koshibu M, Gima H, Hiromura M, et al. Association of glucose and blood pressure variability on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:29. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0425-y>.
- [51] Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019;10:753–9. <https://doi.org/10.1111/jdi.12957>.
- [52] Hu Y-M, Zhao L-H, Zhang X-L, Cai H-L, Huang H-Y, Xu F, et al. Association of glycaemic variability evaluated by continuous glucose monitoring with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Endocrine* 2018;60:292–300. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1546-z>.
- [53] Peng J, Lu J, Ma X, Ying L, Lu W, Zhu W, et al. Breakfast replacement with a liquid formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Br J Nutr* 2018;1–25. <https://doi.org/10.1017/S0007114518003628>.
- [54] Luo Y, Ni W-J, Ding BO, Xu X-H, Ye L, Ma J-H, et al. Efficacy Comparison of Preprandial and Postprandial Prandilin 25 Administration in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Using a Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2019;10:205–13. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0545-7>.
- [55] Li L-Q, Yao M-Y, Ma J-X, Xue P, Li Y-K. Continuous subcutaneous insulin infusion combined with liraglutide reduced glycemic variability and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a study based on the flash glucose monitoring system. *Endocr J* 2019;66:871–80. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0016>.
- [56] Kim NH, Kim DL, Kim KJ, Kim NH, Choi KM, Baik SH, et al. Effects of Vildagliptin or Pioglitazone on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 16-Week, Randomised, Open Label, Pilot Study. *Endocrinol Metab Seoul Korea* 2017;32:241–7. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.241>.
- [57] Karstoft K, Clark MA, Jakobsen I, Müller IA, Pedersen BK, Solomon TPJ, et al. The effects of 2 weeks of interval vs continuous walking training on glycaemic control and whole-body oxidative stress in individuals with type 2 diabetes: a controlled, randomised, crossover trial. *Diabetologia* 2017;60:508–17. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4170-6>.

- [58] Yin T-T, Bi Y, Li P, Shen S-M, Xiong X-L, Gao L-J, et al. Comparison of Glycemic Variability in Chinese T2DM Patients Treated with Exenatide or Insulin Glargine: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2018;9:1253–67. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0412-6>.
- [59] Tsujino D, Nishimura R, Onda Y, Seo C, Ando K, Utsunomiya K. Biphasic insulin aspart-30 reduces glycemic variability to a greater degree than insulin detemir: A randomized controlled trial of once-daily insulin regimens using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Investig* 2017. <https://doi.org/10.1111/jdi.12747>.
- [60] Frías JP, Nakhle S, Ruggles JA, Zhuplatov S, Klein E, Zhou R, et al. Exenatide once weekly improved 24-hour glucose control and reduced glycaemic variability in metformin-treated participants with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:40–8. <https://doi.org/10.1111/dom.12763>.
- [61] Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000394. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000394>.
- [62] Jendle J, Testa MA, Martin S, Jiang H, Milicevic Z. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:999–1005. <https://doi.org/10.1111/dom.12705>.
- [63] Zhou J, Zheng F, Guo X, Yang H, Zhang M, Tian H, et al. Glargine insulin/gliclazide MR combination therapy is more effective than premixed insulin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:725–33. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2661>.
- [64] Yamazaki M, Hasegawa G, Majima S, Mitsuhashi K, Fukuda T, Iwase H, et al. Effect of repaglinide versus glimepiride on daily blood glucose variability and changes in blood inflammatory and oxidative stress markers. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:54. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-54>.
- [65] Monnier L, Dejager S, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, et al. Vildagliptine versus sitagliptine en addition à la metformine : sont-elles équivalentes ? Résultats de l'étude OPTIMA. *Médecine Mal Métaboliques* 2014.
- [66] Bao Y-Q, Zhou M, Zhou J, Lu W, Gao Y-C, Pan X-P, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:50–4. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05463.x>.
- [67] Henry RR, Strange P, Zhou R, Pettus J, Shi L, Zhuplatov SB, et al. Effects of Dapagliflozin on 24-Hour Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:715–24. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0052>.

- [68] Pratley RE, Rosenstock J, Heller SR, Sinclair A, Heine RJ, Kiljański J, et al. Reduced Glucose Variability With Glucose-Dependent Versus Glucose-Independent Therapies Despite Similar Glucose Control and Hypoglycemia Rates in a Randomized, Controlled Study of Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:1184–91. <https://doi.org/10.1177/1932296818776993>.
- [69] Vianna AGD, Lacerda CS, Pechmann LM, Polesel MG, Marino EC, Faria-Neto JR. A randomized controlled trial to compare the effects of sulphonylurea gliclazide MR (modified release) and the DPP-4 inhibitor vildagliptin on glycemic variability and control measured by continuous glucose monitoring (CGM) in Brazilian women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:357–65. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.035>.
- [70] Kim G, Oh S, Jin S-M, Hur KY, Kim JH, Lee M-K. The efficacy and safety of adding either vildagliptin or glimepiride to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1179–86. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1353080>.
- [71] Park KS, Kwak S, Cho YM, Park KS, Jang HC, Kim SY, et al. Vildagliptin reduces plasma stromal cell-derived factor-1 α in patients with type 2 diabetes compared with glimepiride. *J Diabetes Investig* 2017;8:218–26. <https://doi.org/10.1111/jdi.12572>.
- [72] FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care* 2016;39:973–81. <https://doi.org/10.2337/dc15-2782>.
- [73] Conget I, Castaneda J, Petrovski G, Guerci B, Racault A-S, Reznik Y, et al. The Impact of Insulin Pump Therapy on Glycemic Profiles in Patients with Type 2 Diabetes: Data from the OpT2mise Study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:22–8. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0159>.
- [74] Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:780–90. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>.
- [75] Baek J-H, Jin S-M, Kaku K, Jung J-A, Kim J-R, Ko J-W, et al. Efficacy of mitiglinide and sitagliptin, alone or in combination, on postprandial excursion and glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring: a post hoc analysis with single-day treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1127–36. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1035646>.
- [76] Ando K, Nishimura R, Seo C, Tsujino D, Sakamoto M, Utsunomiya K. Comparing postprandial efficacy in type 2 diabetic patients receiving mitiglinide and sitagliptin by using continuous glucose monitoring: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2479–85. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.970531>.

- [77] Bergenstal RM, Rosenstock J, Bastyr EJ, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ. Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine. *Diabetes Care* 2014;37:659–65. <https://doi.org/10.2337/dc12-2621>.
- [78] Kim H-S, Shin J-A, Lee S-H, Kim E-S, Cho J-H, Son H-Y, et al. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:810–6. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0038>.
- [79] Lin S-D, Wang J-S, Hsu S-R, Sheu WH-H, Tu S-T, Lee I-T, et al. The beneficial effect of α -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. *J Diabetes Complications* 2011;25:332–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.06.004>.
- [80] Irace C, Fiorentino R, Carallo C, Scavelli F, Gnasso A. Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1261–3. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0096>.
- [81] Johnson SL, McEwen LN, Newton CA, Martin CL, Raskin P, Halter JB, et al. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2011;25:211–5. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2010.09.005>.
- [82] Zhou J, Jia W, Bao Y, Ma X, Lu W, Li H, et al. Glycemic variability and its responses to intensive insulin treatment in newly diagnosed type 2 diabetes. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2008;14:CR552-558.
- [83] Kwak SH, Hwang Y-C, Won JC, Bae JC, Kim HJ, Suh S, et al. Comparison of the effects of gemigliptin and dapagliflozin on glycaemic variability in type 2 diabetes: A randomized, open-label, active-controlled, 12-week study (STABLE II study). *Diabetes Obes Metab* 2020;22:173–81. <https://doi.org/10.1111/dom.13882>.
- [84] Sofizadeh S, Imberg H, Ólafsdóttir AF, Ekelund M, Dahlqvist S, Hirsch I, et al. Effect of Liraglutide on Times in Glycaemic Ranges as Assessed by CGM for Type 2 Diabetes Patients Treated With Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2019;10:2115–30. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00692-1>.
- [85] Nishimura R, Osonoi T, Koike Y, Miyata K, Shimasaki Y. A Randomized Pilot Study of the Effect of Trelagliptin and Alogliptin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther* 2019;36:3096–109. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01097-z>.
- [86] Nomoto H, Miyoshi H, Sugawara H, Ono K, Yanagiya S, Oita M, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of dapagliflozin and DPP-4 inhibitors on glucose variability and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:54. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0255-8>.

- [87] Carlson AL, Mullen DM, Mazze R, Strock E, Richter S, Bergenstal RM. EVALUATION OF INSULIN GLARGINE AND EXENATIDE ALONE AND IN COMBINATION: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL WITH CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING AND AMBULATORY GLUCOSE PROFILE ANALYSIS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2019;25:306–14. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0177>.
- [88] Blaychfeld-Magnazi M, Reshef N, Zornitzki T, Madar Z, Knobler H. The effect of a low-carbohydrate high-fat diet and ethnicity on daily glucose profile in type 2 diabetes determined by continuous glucose monitoring. *Eur J Nutr* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02043-z>.
- [89] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013;30:803–17. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>.
- [90] Ohara M, Hiromura M, Nagaike H, Kohata Y, Fujikawa T, Goto S, et al. Relationship between glucose variability evaluated by continuous glucose monitoring and clinical factors, including glucagon-stimulated insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;158:107904. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107904>.
- [91] Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Vianna AGD, Krakauer M, Pinto MS, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:22. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00529-z>.
- [92] Wójcicki JM. “J”-Index. A New Proposition of the Assessment of Current Glucose Control in Diabetic Patients. *Horm Metab Res* 1995;27:41–2. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979906>.
- [93] Czerwoniuk D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W. GlyCulator: a glycemic variability calculation tool for continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:447–51. <https://doi.org/10.1177/193229681100500236>.
- [94] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631–40. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>.
- [95] Rodbard D. Metrics to Evaluate Quality of Glycemic Control: Comparison of Time in Target, Hypoglycemic, and Hyperglycemic Ranges with “Risk Indices.” *Diabetes Technol Ther* 2018;20:325–34. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0416>.
- [96] Hill NR, Hindmarsh PC, Stevens RJ, Stratton IM, Levy JC, Matthews DR. A method for assessing quality of control from glucose profiles. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2007;24:753–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02119.x>.
- [97] Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. THE M-VALUE, AN INDEX OF BLOOD-SUGAR CONTROL IN DIABETICS. *Acta Med Scand* 1965;177:95–102. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1965.tb01810.x>.

- [98] Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab* 2018;44:313–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>.
- [99] Laville M, Vors C, Nazare J-A, Michalski M-C. [Importance of the postprandial phase in human health]. *Bull Acad Natl Med* 2013;197:65–77; discussion 77-78.
- [100] Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:525–36. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9).
- [101] Nazare J-A. Modulation de la phase postprandiale du glucose. phdthesis. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009.
- [102] Vasudevan D, S S, Vaidyanathan K. Chapter-06 Carbohydrates–III: Regulation of Blood Glucose: *Diabetes Mellitus*, 2017, p. 53–60. https://doi.org/10.5005/jp/books/13106_7.
- [103] Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon | *Diabetes Spectrum* n.d. <https://spectrum.diabetesjournals.org/content/17/3/183> (accessed March 20, 2020).
- [104] Ma glycémie augmente après le repas, que puis-je faire ? n.d. <https://www.diabete.fr/comprendre/hyperglycemie/ma-glycemie-augmente-apres-le-repas-que-puis-je-faire> (accessed March 20, 2020).

Supplementary material

Table S1: Characteristics of studies included in Part 1 analysis

Link to access the Table S1 (first tab):

<https://www.crnh-rhone-alpes.fr/fr/actualites/2020-09-04/aeb>

Table S2: Summary of studies included in Part 1 analysis

Reference number	Authors	Title	Year	Source	Sample size	Analysed subjects	Study duration	CGMS duration
27	Matsutani, D., Sakamoto, M., Iuchi, H., (...), Horiuchi, R., Utsunomiya, K.	Glycemic variability in continuous glucose monitoring is inversely associated with baroreflex sensitivity in type 2 diabetes: A preliminary report	2018	Cardiovasc Diabetol	94	94	3 days	48h
28	Manski-Nankervis, J., Yates, C.J., Blackberry, I., (...), Best, J., O'Neal, D.	Impact of insulin initiation on glycaemic variability and glucose profiles in a primary healthcare Type 2 diabetes cohort: Analysis of continuous glucose monitoring data from the INITIATION study	2016	Diabet Med	89	78	24 weeks	7 days at baseline
29	Farabi, S.S., Carley, D.W., Smith, D., Quinn, L.	Impact of exercise on diurnal and nocturnal markers of glycaemic variability and oxidative stress in obese individuals with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance	2015	Diab Vasc Dis Res	17	17	1 month	3 days twice
30	Bao, Y.-Q., Zhou, J., Zhou, M., (...), Lu, H.-J., Jia, W.-P.	Glipizide controlled-release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in newly diagnosed Type 2 diabetes	2010	Clin Exp Pharmacol Physiol	46	40	8 weeks	3 days twice
31	Shivaprasad, C., Aiswarya, Y., Kejal, S., (...), Gautham, K., Aarudhra, P.	Comparison of CGM-Derived Measures of Glycemic Variability Between Pancreatogenic Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus	2019	J Diabetes Sci Technol	61	56	NA	3 to 5 days
32	Akaza, M., Akaza, I., Kanouchi, T., (...), Sumi, Y., Yokota, T.	Nerve conduction study of the association between glycemic variability and diabetes neuropathy	2018	Diabetol Metab Syndr	27	27	NA	7 days (5 days for MAGE)
33	Crăciun, C.I., Crăciun, A.E., Bocșan, I.C., (...), Roman, G., Buzoianu, A.D.	The C-peptide correlations and effect on the glycemic variability parameters in patients with type 2 diabetes	2018	Human and Veterinary Medicine	53	53	NA	24h
34	Suh, S., Joung, J.Y., Jin, S.M., (...), Lee, M.K., Kim, J.H.	Strong correlation between glycaemic variability and total glucose exposure in type 2 diabetes is limited to subjects with satisfactory glycaemic control	2014	Diabetes Metab	63	63	NA	78.4 +/- 14.5h
35	Jin, S.-M., Kim, T.-H., Bae, J.C., (...), Lee, M.-K., Kim, J.H.	Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: An analysis of 480 subjects	2014	Diabetes Res Clin Pract	168	168	NA	73.8 +/- 15.0h
35	Jin, S.-M., Kim, T.-H., Bae, J.C., (...), Lee, M.-K., Kim, J.H.	Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: An analysis of 480 subjects	2014	Diabetes Res Clin Pract	231	231	NA	73.8 +/- 15.0h
36	Chang, C.-M., Hsieh, C.-J., Huang, J.-C., Huang, I.-C.	Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus	2012	Acta Diabetol	34	34	NA	72h

Reference number	Authors	Title	Year	Source	Sample size	Analysed subjects	Study duration	CGMS duration
37	Christensen, M.B., Gæde, P., Hommel, E., Gotfredsen, A., Nørgaard, K.	Glycaemic variability and hypoglycaemia are associated with C-peptide levels in insulin-treated type 2 diabetes	2019	Diabetes Metab	98	98	NA	6 days
38	Færch, K., Alsema, M., Mela, D.J., Borg, R., Vistisen, D.	Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA 1c in individuals with and without diabetes	2018	Nutr Diabetes	34	34	12 weeks	2 days at baseline
38	Færch, K., Alsema, M., Mela, D.J., Borg, R., Vistisen, D.	Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA 1c in individuals with and without diabetes	2018	Nutr Diabetes	63	63	12 weeks	2 days at baseline
39	Huang, Y., Heng, C., Wei, J., (...), Liu, Q., Jiao, K.	Influencing factors of glycemic variability in hospitalized type 2 diabetes patients with insulin therapy	2017	Medicine (Baltimore)	366	366	NA	73.9 +/- 8.6h
40	Jin, S.-M., Kim, T.-H., Oh, S., (...), Lee, M.-K., Kim, J.H.	Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring	2015	Diabet Med	173	173	NA	74.2 +/- 13.9h
41	Tsai, C.-J., Hsieh, C.-J., Tung, S.-C., Kuo, M.-C., Shen, F.-C.	Acute blood glucose fluctuations can decrease blood glutathione and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes	2012	Diabetes Res Clin Pract.	34	34	NA	72h
42	Di Flaviani, A., Picconi, F., Di Stefano, P., (...), Frajese, G., Frontoni, S.	Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients	2011	Diabetes Care.	26	26	NA	24h
43	Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Vigersky RA, Jia W.	Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes.	2018	Diabetes Care	3262	3262	NA	72h
44	Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, Hoekstra JB, DeVries JH.	No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients.	2011	J Diabetes Sci Technol.	28	24	NA	48h
45	Hayashi A, Takano K, Masaki T, Yoshino S, Ogawa A, Shichiri M.	Distinct biomarker roles for HbA1c and glycated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis	2016	J Diabetes Complications	97	97	NA	72h
46	Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G, Pozzilli P, Choi MC, Kwon MK, Chin SO, Rhee SY, Oh S, Kim YS, Woo JT.	Evaluation of glycemic variability in well-controlled type 2 diabetes mellitus	2013	Diabetes Technol Ther.	53	39	1 week	72h twice (V1 and V2)

Reference number	Authors	Title	Year	Source	Sample size	Analysed subjects	Study duration	CGMS duration
47	Fang FS, Li ZB, Li CL, Tian H, Li J, Cheng XL.	Influence of glycemic variability on the HbA1c level in elderly male patients with type 2 diabetes	2012	Intern Med	291	291	NA	72h
48	Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, Cho SW, Jang HC, Kim SY, Park KS.	Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus	2013	Acta Diabetol	60	60	NA	72h
49	Kohnert KD, Vogt L, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse EJ, Salzsieder E.	Relationships between glucose variability and conventional measures of glycemic control in continuously monitored patients with type 2 diabetes	2009	Horm Metab Res.	114	114	4 days	65 +/- 14h
11	Ohara M., Hiromura M., Nagaike H., Kohata Y., Fujikawa T., Goto S., Sato N., Kushima H., Terasaki M., Yamamoto T., Mori Y., Hayashi T., Fukui T., Yamagishi S., Hirano T.	Relationship between glucose variability evaluated by continuous glucose monitoring and clinical factors, including glucagon-stimulated insulin secretion in patients with type 2 diabetes	2019	Diabetes Res Clin Pract	83	83	4 days	72h
11	Ohara M., Hiromura M., Nagaike H., Kohata Y., Fujikawa T., Goto S., Sato N., Kushima H., Terasaki M., Yamamoto T., Mori Y., Hayashi T., Fukui T., Yamagishi S., Hirano T.	Relationship between glucose variability evaluated by continuous glucose monitoring and clinical factors, including glucagon-stimulated insulin secretion in patients with type 2 diabetes	2019	Diabetes Res Clin Pract	126	126	4 days	72h
50	Ohara, M., Kohata, Y., Nagaike, H., (...), Fukui, T., Hirano, T.	Association of glucose and blood pressure variability on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: A cross-sectional study	2019	Diabetol Metab Syndr.	60	60	4 days	72h
51	Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Zhou J	Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes	2019	J Diabetes Investig.	2927	2927	NA	72h
52	Hu YM, Zhao LH, Zhang XL, Cai HL, Huang HY, Xu F, Chen T, Wang XQ, Guo AS, Li JA, Su JB	Association of glycaemic variability evaluated by continuous glucose monitoring with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients	2018	Endocrine.	982	982	NA	3 days

Table S3: Characteristics of studies included in Part 2 analysis

Link to access the Table S3 (second tab):

<https://www.crnh-rhone-alpes.fr/fr/actualites/2020-09-04/aeb>

Table S4: Summary of studies included in Part 2 analysis

Reference number	Authors	Title	Year	Source	Sample size	Subjects analyzed	Intervention type	Study duration	CGMS duration
53	Peng, J., Lu, J., Ma, X., (...), Bao, Y., Zhou, J.	Breakfast replacement with a liquid formula improves glycaemic variability in patients with type 2 diabetes: A randomised clinical trial	2019	Br J Nutr.	131	123	Nutritional	4 wks	twice 72h
54	Luo, Y., Ni, W.-J., Ding, B., (...), Ma, J.-H., Zhu, J.	Efficacy Comparison of Preprandial and Postprandial Prandilin 25 Administration in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Using a Continuous Glucose Monitoring System	2019	Diabetes Ther	97	85	Pharmacological	2 days	twice 24h
55	Li, L.-Q., Yao, M.-Y., Ma, J.-X., Xue, P., Li, Y.-K.	Continuous subcutaneous insulin infusion combined with liraglutide reduced glycemic variability and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A study based on the flash glucose monitoring system	2019	Endocr J	68	60	Pharmacological	2 wks	2 weeks
56	Kim, N.H., Kim, D.-L., Kim, K.J., (...), Baik, S.H., Kim, S.G.	Effects of vildagliptin or pioglitazone on glycemic variability and oxidative stress in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: A 16-week, randomised, open label, pilot study	2017	Endocrinol Metab	31	25	Pharmacological	16 wks	twice 3 days
57	Karstoft, K., Clark, M.A., Jakobsen, I., (...), Solomon, T.P.J., Ried-Larsen, M.	The effects of 2 weeks of interval vs continuous walking training on glycaemic control and whole-body oxidative stress in individuals with type 2 diabetes: a controlled, randomised, crossover trial	2017	Diabetologia	14	14	Physical activity	6 weeks (3 periods of 2 wks)	twice 24h each 2 weeks
58	Yin, T.-T., Bi, Y., Li, P., (...), Feng, W.-H., Zhu, D.-L.	Comparison of Glycemic Variability in Chinese T2DM Patients Treated with Exenatide or Insulin Glargine: A Randomized Controlled Trial	2018	Diabetes Ther.	39	39	Pharmacological	16 wks	twice 3 days
59	Tsujino, D., Nishimura, R., Onda, Y., (...), Ando, K., Utsunomiya, K.	Biphasic insulin aspart-30 reduces glycemic variability to a greater degree than insulin detemir: A randomized controlled trial of once-daily insulin regimens using continuous glucose monitoring	2018	J Diabetes Investig	30	30	Pharmacological	at least 2 months of treatment	1 day
60	Frías, J.P., Nakhle, S., Ruggles, J.A., (...), Zhou, R., Strange, P.	Exenatide once weekly improved 24-hour glucose control and reduced glycaemic variability in metformin-treated participants with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial	2017	Diabetes Obes Metab	116	116	Pharmacological	10 wks	3 periods of 7 days
61	Garg, R., Schuman, B., Hurwitz, S., Metzger, C., Bhandari, S.	Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients	2017	BMJ Open Diabetes Res Care	74	66	Pharmacological	6 days	6 days
62	Jendle, J., Testa, M.A., Martin, S., Jiang, H., Milicevic, Z.	Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD-4 substudy	2016	Diabetes Obes Metab	144 (Sub analysis of AWARD-4 cohort of 884 patients)	144	Pharmacological	52 wks	4 periods of 3 days
63	Zhou, J., Zheng, F., Guo, X., (...), Mo, Y., Jia, W.	Glargine insulin/gliclazide MR combination therapy is more effective than premixed insulin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs	2015	Diabetes Metab Res Rev	105	101	Pharmacological	12 wks	twice 3 days
29	Farabi, S.S., Carley, D.W., Smith, D., Quinn, L.	Impact of exercise on diurnal and nocturnal markers of glycaemic variability and oxidative stress in obese individuals with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance	2015	Diab Vasc Dis Res	37	37	Physical activity	6 days	twice 3 days

Reference number	Authors	Title	Year	Source	Sample size	Subjects analyzed	Intervention type	Study duration	CGMS duration
64	Yamazaki, M., Hasegawa, G., Majima, S., (...), Fukui, M., Nakamura, N.	Effect of repaglinide versus glimepiride on daily blood glucose variability and changes in blood inflammatory and oxidative stress markers	2014	Diabetol Metab Syndr	10	9	Pharmacological	12 wks	twice 3 days
65	Monnier, L., Dejager, S., Serusclat, P., (...), Quéré, S., Guerci, B.	Vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Are they equivalent? Results of the OPTIMA study [Vildagliptine versus sitagliptine en addition à la metformine: Sont-elles équivalentes? Résultats de l'étude OPTIMA]	2014	Médecine des Maladies Métaboliques	38	30	Pharmacological	8 wks	twice 3 days
30	Bao, Y.-Q., Zhou, J., Zhou, M., (...), Lu, H.-J., Jia, W.-P.	Glipizide controlled-release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in newly diagnosed Type 2 diabetes	2010	Clin Exp Pharmacol Physiol	46	40	Pharmacological	8 wks	twice 3 days
66	Bao, Y.-Q., Zhou, M., Zhou, J., (...), Lu, H.-J., Jia, W.-P.	Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes	2011	Clin Exp Pharmacol Physiol	59	59	Pharmacological	8 wks	twice 3 days
67	Henry, RR., Strange, P., Zhou, R., Pettus, J., Shi, L., Zhuplatov, SB., Mansfield, T., Klein, D., Katz, A.	Effects of Dapagliflozin on 24-Hour Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial	2018	Diabetes Technol Ther	100	97	Pharmacological	4 wks	twice 7 days
68	Pratley, RE., Rosenstock, J., Heller, SR., Sinclair, A, Heine, RJ., Kiljański, J., Brusko, CS., Duan, R., Festa, A.	Reduced Glucose Variability With Glucose-Dependent Versus Glucose-Independent Therapies Despite Similar Glucose Control and Hypoglycemia Rates in a Randomized, Controlled Study of Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	2018	J Diabetes Sci Technol	47 (Sub analysis of IMPERIUM project)	46	Pharmacological	24 wks	twice 72h
69	Vianna, AGD., Lacerda, CS., Pechmann, LM., Polesel, MG., Marino, EC., Faria-Neto, JR.	A randomized controlled trial to compare the effects of sulphonylurea gliclazide MR (modified release) and the DPP-4 inhibitor vildagliptin on glycemic variability and control measured by continuous glucose monitoring (CGM) in Brazilian women with type 2 diabetes	2018	Diabetes Res Clin Pract	42	37	Pharmacological	24 wks	twice 48h
70	Kim, G., Oh, S., Jin, SM., Hur, KY., Kim, JH., Lee, MK.	The efficacy and safety of adding either vildagliptin or glimepiride to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus	2017	Expert Opin Pharmacother	34	34	Pharmacological	12 wks	twice 3 days
71	Park, KS., Kwak, S., Cho, YM., Park, KS., Jang, HC., Kim, SY., Jung, HS.	Vildagliptin reduces plasma stromal cell-derived factor-1α in patients with type 2 diabetes compared with glimepiride	2017	J Diabetes Investig	18	18	Pharmacological	24 wks (twice 12 wks)	twice 48h
72	FLAT-SUGAR Trial Investigators. Probstfield, J.L., Hirsch, I.B., Davis, B.R., (...), Riddle, M., O'Brien, K.D.	Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk	2016	Diabetes Care	102	96	Pharmacological	26 wks	twice 7-10 days
73	Conget, I., Castaneda, J., Petrovski, G., Guerci, B., Racault, AS., Reznik, Y., Cohen, O., Runzis, S., de Portu, S., Aronson, R.; Opt2mise Study Group.	The Impact of Insulin Pump Therapy on Glycemic Profiles in Patients with Type 2 Diabetes: Data from the Opt2mise Study	2016	Diabetes Technol Ther.	331	331	Pharmacological	6 mths	twice 6 days
74	Tay, J., Luscombe-Marsh, ND., Thompson, CH., Noakes, M., Buckley, JD., Wittert, GA., Yancy, WS Jr., Brinkworth, GD.	Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial	2015	Am J Clin Nutr	115	78	Nutritional	52 wks	3 periods of 48h

Reference number	Authors	Title	Year	Source	Sample size	Subjects analyzed	Intervention type	Study duration	CGMS duration
75	Baek, JH., Jin, SM., Kaku, K., Jung, JA., Kim, JR., Ko, JW., Kim, MJ., Lee, SY., Huh, WS., Kim, JH.	Efficacy of mitiglinide and sitagliptin, alone or in combination, on postprandial excursion and glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring: a post hoc analysis with single-day treatment	2015	Expert Opin Pharmacother	26	24	Pharmacological	3 periods of 1 day	3 periods of 2 days
76	Ando, K., Nishimura, R., Seo, C., Tsujino, D., Sakamoto, M., Utsunomiya, K.	Comparing postprandial efficacy in type 2 diabetic patients receiving mitiglinide and sitagliptin by using continuous glucose monitoring: a pilot study	2014	Expert Opin Pharmacother	11	11	Pharmacological	2 periods of 1 mth	twice 4 days
77	Bergental, RM., Rosenstock, J., Bastyr, EJ., Prince, MJ., Qu, Y., Jaber, SJ.	Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine	2014	Diabetes Care	76 (Sub group of a larger cohort)	76	Pharmacological	12 wks	3 periods of 3 days
78	Kim, HS., Shin, JA., Lee, SH., Kim, ES., Cho, JH., Son, HY., Yoon, KH.	A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin	2013	Diabetes Technol Ther.	33	33	Pharmacological	4 wks	twice 3 days
79	Lin, SD., Wang, JS., Hsu, SR., Sheu, WH., Tu, ST., Lee, IT., Su, SL., Lin, SY., Wang, SY., Hsieh, MC.	The beneficial effect of α -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data	2011	J Diabetes Complications	51	40	Pharmacological	16 wks	twice 3 days
80	Irace, C., Fiorentino, R., Carallo, C., Scavelli, F., Gnasso, A.	Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes	2011	Diabetes Technol Ther	12	12	Pharmacological	16 wks	twice 2 days
81	Johnson, SL., McEwen, LN., Newton, CA., Martin, CL., Raskin, P., Halter, JB., Herman, WH.	The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes	2011	J Diabetes Complications	107	107	Pharmacological	12 mths	3 periods of 3 days
82	Zhou, J., Jia, W., Bao, Y., Ma, X., Lu, W., Li, H., Hu, C., Xiang, K.	Glycemic variability and its responses to intensive insulin treatment in newly diagnosed type 2 diabetes	2008	Med Sci Monit	69	23	Pharmacological	2 to 3 wks	twice 3 days
83	Kwak, SH., Hwang, YC., Won, JC., Bae, JC., Kim, HJ., Suh, S., Lee, EY., Lee, S., Kim, SY., Kim, JH.	Comparison of the effects of gemigliptin and dapagliflozin on glycaemic variability in type 2 diabetes: A randomized, open-label, active-controlled, 12-week study (STABLE II study)	2020	Diabetes Obes Metab	71	70	Pharmacological	12 wks	twice 72h
84	Sofizadeh, S., Imberg, H., Ólafsdóttir, A.F., (...), Tuomilehto, J., Lind, M.	Effect of Liraglutide on Times in Glycaemic Ranges as Assessed by CGM for Type 2 Diabetes Patients Treated With Multiple Daily Insulin Injections	2019	Diabetes Ther	124 (Sub-analysis of the FAS cohort population)	122	Pharmacological	24 wks	3 periods of 24h
85	Nishimura, R., Osonoi, T., Koike, Y., Miyata, K., Shimasaki, Y.	A Randomized Pilot Study of the Effect of Trelagliptin and Alogliptin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes	2019	Adv Ther	27	27	Pharmacological	29 days	2 periods of 2-7 days
86	Nomoto, H., Miyoshi, H., Sugawara, H., (...), Nakamura, A., Atsumi, T.	A randomized controlled trial comparing the effects of dapagliflozin and DPP-4 inhibitors on glucose variability and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin	2017	Diabetol Metab Syndr.	36	29	Pharmacological	12 wks	2 periods of 3-5 days

Reference number	Authors	Title	Year	Source	Sample size	Subjects analyzed	Intervention type	Study duration	CGMS duration
87	Carlson, A.L., Mullen, D.M., Mazze, R., (...), Richter, S., Bergenstal, R.M.	Evaluation of insulin glargine and exenatide alone and in combination: A randomized clinical trial with continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis	2019	Endocr Pract.	60	49	Pharmacological	32 wks	6 periods of 14 days
88	Blaychfeld-Magnazi, M., Reshef, N., Zornitzki, T., Madar, Z., Knobler, H.	The effect of a low-carbohydrate high-fat diet and ethnicity on daily glucose profile in type 2 diabetes determined by continuous glucose monitoring	2019	Eur J Nutr.	20	20	Nutritional	4 days (twice 2 days)	4 days

**Partie 3 : La modulation de la digestibilité de
l'amidon améliore la variabilité glycémique
chez les patients diabétiques de type 2 : étude
pilote**

PARTIE 3. La modulation de la digestibilité de l'amidon améliore la variabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : étude pilote

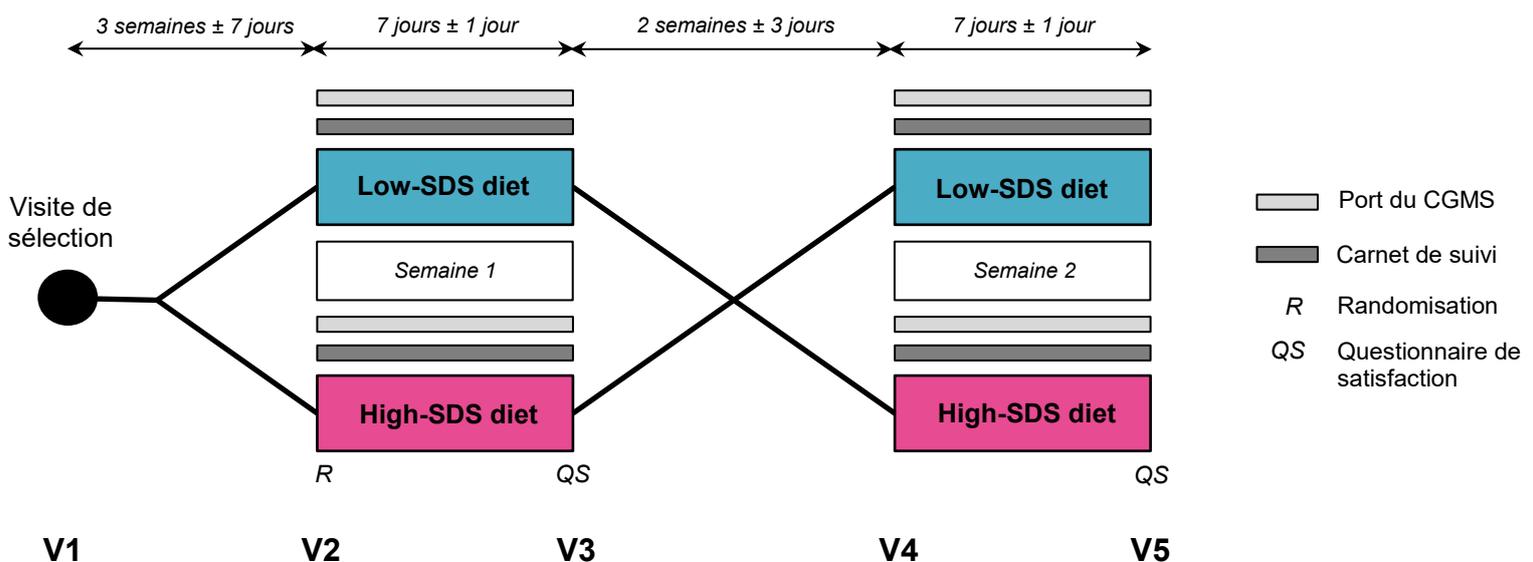
I. Matériel et méthodes

I.A. Conception et design de l'étude

Cette étude est un essai pilote, contrôlé, randomisé et en simple aveugle. Cette étude étant également faite selon le principe du cross-over, chaque sujet était alors son propre témoin. L'hypothèse de recherche est qu'une alimentation riche en amidon lentement digestible (High-SDS) diminuera la réponse glycémique chez les patients atteints de DT2 par rapport à un régime faible en amidon lentement digestible (Low-SDS), et, que cette différence pourrait être observée à l'aide d'un système de contrôle continu de la glycémie (CGMS).

Les deux régimes, High-SDS et Low-SDS, étaient consommés par les sujets pendant 1 semaine avec un wash-out de 2 semaines \pm 3 jours entre chaque bras (*Figure 26*). Chaque jour de la semaine de régime, le sujet devait consommer les produits alimentaires fournis par le Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH), selon un plan de menu et des fiches de cuisson remis par la diététicienne et remplir un carnet de suivi (recueil alimentaire, glycémies capillaires, activité physique, prises de médicaments, heure des repas...).

Figure 26. Design de l'étude pilote



Low-SDS diet : régime pauvre en amidon lentement digestible, High-SDS diet : régime riche en amidon lentement digestible, V1 : visite 1, V2 : visite 2, V3 : visite 3, V4 : visite 4, V5 : visite 5.

- ***Déroulé des visites***

Lors de la visite de sélection, les sujets devaient se présenter au Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes (CRNH Rhône-Alpes) à jeun depuis 21h la veille. En premier lieu, j'ai informé les sujets sur les buts, la nature et les risques potentiels de l'étude à laquelle ils allaient participer et l'investigateur a recueilli les consentements signés et éclairés de chacun. Afin d'évaluer les critères d'inclusion et d'exclusion, la visite de sélection s'est ensuite déroulée en 2 temps :

- un temps « médical » comportant un entretien portant sur les antécédents familiaux et personnels de santé, les traitements médicamenteux suivis ainsi qu'un examen clinique et d'un contrôle médical comprenant :

- la mesure des signes vitaux (fréquence cardiaque au repos et pression artérielle) et des valeurs anthropométriques (taille, poids corporel, tour de taille et de hanche)
- un prélèvement sanguin veineux nécessaire à la vérification de la validité des critères d'inclusion et d'exclusion

- un temps « diététique » auquel je participais, comportant un entretien alimentaire avec une diététicienne afin d'évaluer les habitudes et comportements alimentaires et afin de s'assurer de rester dans la continuité du rythme et des habitudes alimentaire des sujets avec notre intervention (prise de féculents à chaque repas, de petit-déjeuner quotidiens...)

Suite à la réception des résultats du prélèvement sanguin, une fois les critères biologiques d'inclusion et d'exclusion vérifiés par l'investigateur, j'informais le sujet de son statut d'inclusion ou de non inclusion par un appel téléphonique ou par e-mail (selon la préférence du sujet) pour ensuite randomiser le patient et planifier les dates des visites à venir si le patient était inclus. J'ai également transposé par écrit toutes les informations qui ont été recueillies lors de la visite de sélection dans les sections correspondantes du CRF (Case Report Form).

Lors des visites de début de bras (V2 et V4), des mesures anthropométriques et tensionnelles ainsi qu'un entretien diététique auquel je participais (remise d'un carnet de suivi avec explications pour le remplissage et exemple de menus, fiches de conseils diététiques pour les 2 types de régimes) ont été conduits. Ces visites se sont conclues par la pose du CGMS sur le bras du patient, la remise d'un appareil d'autocontrôle glycémique pour lequel je fournissais les explications nécessaires à son utilisation, ainsi que la remise des produits alimentaires adaptés au régime à suivre. Lors des visites de fin de bras, (V3 et V5), 7 jours \pm 1 jour après les visites de début de bras (V2 et V4 respectivement), des mesures anthropométriques et tensionnelles ainsi qu'un entretien diététique (vérification des recueils alimentaires du carnet de suivi) ont été

conduits. Ces visites se sont conclues par la dépose du CGMS, la restitution de l'appareil d'autocontrôle glycémique ainsi que le retour des produits alimentaires non consommés dont j'étais en charge. Un questionnaire d'évaluation de chaque régime alimentaire a également été complété lors de ces visites afin d'évaluer l'acceptabilité et la faisabilité de ce type de régime sur des périodes plus longues.

I.B. Sujets

8 sujets atteints de DT2 ont été inclus dans l'étude, 2 hommes et 6 femmes. Pour être inclus, les sujets devaient être âgés de 18 à 75 ans, avoir un IMC entre 22 et 37 kg/m², un poids stable sur les 3 derniers mois, une HbA1c comprise entre 6,5 et 8,5%, être sous bithérapie associant metformine et sitagliptine à dose stable depuis au moins 1 mois, être non-fumeurs et consommer moins de 20g d'alcool par jour, avoir des taux de triglycérides < 4 g/L, de cholestérol-LDL < 1.90 g/L et une CRP < 15 mg/L. Ils ne devaient pas être sous un régime alimentaire restrictif ou spécifique et devaient consommer 3 repas principaux par jour.

J'ai effectué le recrutement des sujets de l'étude sur une année entière. Les sujets ont été recrutés à Lyon et alentours et ont tous participé à une visite de sélection. Le protocole de l'étude a été conçu selon les Bonnes Pratiques Cliniques Françaises et Européennes en vigueur et a été approuvé par un comité national d'éthique indépendant (Comité de Protection des Personnes «SUD EST 1») et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Les caractéristiques des sujets en basal sont présentés dans la **Table 8**.

Table 8. Caractéristique des sujets recrutés pour l'étude pilote (n=8)

Nombre de sujets inclus (hommes)	8 (2)
Nombre de sujets analysés (hommes)	7 (2)
Âge (années)	59,8 ± 3,0
Poids (kg) hommes	89,6 ± 9,1
Poids (kg) femmes	82,8 ± 4,1
Tour de taille hommes (cm)	106,5 ± 10,5
Tour de taille femmes (cm)	110,2 ± 4,7
IMC (kg/m ²)	31,7 ± 2,1
Glycémie à jeun (mM)	7,4 ± 0,4
HbA1c (% / mmol/mol)	7,0 ± 0,2 / 53,1 ± 2,0

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± SEM. IMC : Indice de Masse Corporelle

I.C. Produits et régimes testés

I.C.1.. Le régime High-SDS

Dans cette étude, nous avons utilisé le régime High-SDS décrit précédemment (voir partie V.A.2). Lors de la livraison des produits, je référençais la date limite de consommation et le numéro de lot de chaque produit dans un tableur et je vérifiais également le bon état ainsi que la présence de tous les produits. Les paniers de régimes (**Figure 27**) étaient ensuite mis de côté et annotés selon le code sujet de leur destinataire. Le régime High-SDS a été codé « Diet A » afin de maintenir l'étude en aveugle du côté des sujets.

Figure 27. Exemple d'un panier du régime High-SDS. A : Panier complet tel qu'il était présenté au sujet, B : Produits du panier suite à un choix de produits, C : Groupes de produits parmi lesquels les sujets devaient choisir



I.C.2. Le régime Low-SDS

Dans cette étude, nous avons utilisé le régime Low-SDS décrit précédemment (voir partie V.A.3). De la même manière que pour le régime High-SDS, lors de la livraison des produits, je référençais la date limite de consommation et le numéro de lot de chaque produit dans un tableau et je vérifiais également le bon état ainsi que la présence de tous les produits. Les paniers de régimes (**Figure 28**) étaient ensuite mis de côté et annotés selon le code sujet de leur destinataire. Le régime Low-SDS a été codé « Diet B » afin de maintenir l'étude en aveugle du côté des sujets.

Figure 28. Exemple d'un panier du régime Low-SDS. A : Panier complet tel qu'il était présenté au sujet, B : Produits du panier suite à un choix de produits, C : Groupes de produits parmi lesquels les sujets devaient choisir



I.D. Des conseils diététiques et des recommandations

Afin d'accompagner et d'aider au mieux les sujets dans leurs semaines de régime, les diététiciennes ont élaboré des conseils diététiques et des recommandations pour chaque régime en accord avec les recommandations générales pour les patients avec un DT2 (voir introduction, **chapitre III**) [3,4]. Les conseils généraux donnés aux volontaires étaient les suivants :

- Limitation des aliments ou préparations contenant des sucres ajoutés (au maximum 10% de l'apport énergétique total)
- Limitation des aliments ou préparations riches en matières grasses (30%)
- Féculents + Légumes (dont les petits pois) midi et soir
- Poisson au repas de midi au moins 2 fois par semaine

- Quantités de matières grasses d'assaisonnement préconisées par portion : 5g pour chaque plat chaud, 10g pour les salades
- Une fois par semaine, les légumes peuvent être consommés avec une sauce de type béchamel
- Une portion moyenne de fruit 2 à 3 fois par jour = 150g (sauf raisin et cerises = 100g à 120g)
- Les pâtisseries sont tolérées de manière exceptionnelle

Seuls les biscuits présents dans le régime High-SDS ne sont habituellement pas recommandés dans un régime équilibré pour les patients avec un DT2. Ils font cependant partie des produits avec la plus forte teneur en SDS du régime, d'où leur inclusion dans l'étude.

- Des fiches de conversion « poids cru – poids cuit »

A chaque début de régime (V2 et V4, voir **Figure 26, partie VI.C.1**), des conseils alimentaires individualisés étaient donnés aux sujets, prenant en compte leurs apports alimentaires habituels (à la fois au niveau de la qualité que de la quantité) afin de leur assurer un apport adéquat de SDS. Les portions de produits amylacés étaient alors adaptées en termes de quantité pour répondre aux besoins énergétiques de chacun. Une fiche de conversion « poids cru - poids cuit » personnalisée était ensuite donnée au sujet pour faciliter la préparation de ses repas (**Figure 29**).

Figure 29. Fiche de conversion pour la cuisson des produits, exemple d'un sujet pour le régime High-SDS (le principe reste le même pour le régime Low-SDS avec les produits associés)

**FICHE DE CONVERSION POUR LA CUISSON
REGIME ALIMENTAIRE A**

Volontaire : Code volontaire

Entourez la lettre correspondant à la portion de féculents habituellement consommée :

A - **B** - C

Voici le tableau de conversion pour la cuisson des produits CRUS afin d'obtenir la portion CUITE qui correspond à vos habitudes alimentaires.

Toutefois, n'oubliez pas de vous reporter aux fiches de cuisson des aliments afin de suivre les instructions et spécificités de chaque produit.

Produit	Pour avoir la portion cuite (carnet photo) :				
	A	Entre A et B	B	Entre B et C	C
Fusilli n°34 - De Cecco	45 g CRU	67 g CRU	90 g CRU	112 g CRU	135 g CRU
Mafaldine n°2 - De Cecco	47 g CRU	70 g CRU	94 g CRU	117 g CRU	141 g CRU
Linguine n°7 - De Cecco	41 g CRU	61 g CRU	82 g CRU	102 g CRU	123 g CRU
Penne Rigate n°41 - De Cecco	49 g CRU	73 g CRU	98 g CRU	122 g CRU	147 g CRU
3 Riz, blanc, rouge et sauvage, incollable - Lustucru	Il s'agit de sachet cuisson : faite cuire 1 sachet cuisson et servez-vous une portion cuite correspondant à vos habitudes				
Riz long gain incollable cuisson 5 minutes - Lustucru	Il s'agit de sachet cuisson : faite cuire 1 sachet cuisson et servez-vous une portion cuite correspondant à vos habitudes				
Riz long grain incollable cuisson 10 minutes - Lustucru	Il s'agit de sachet cuisson : faite cuire 1 sachet cuisson et servez-vous une portion cuite correspondant à vos habitudes				
Pois chiches - Vivien Paille	37 g CRU	55 g CRU	74 g CRU	92 g CRU	111 g CRU
Haricots rouges - Vivien Paille	34 g CRU	51 g CRU	68 g CRU	85 g CRU	102 g CRU
Lentilles vertes de France - Vivien Paille	27 g CRU	40 g CRU	54 g CRU	67 g CRU	81 g CRU
Flageolets verts - Vivien Paille	31 g CRU	46 g CRU	62 g CRU	77 g CRU	93 g CRU
Crozets naturels - Alpina Savoie	33 g CRU	49 g CRU	66 g CRU	82 g CRU	99 g CRU
Crozets au sarrasin - Alpina Savoie	32 g CRU	48 g CRU	64 g CRU	80 g CRU	96 g CRU
Tendre douceur blé pétales - Tipiak	34 g CRU	51 g CRU	68 g CRU	85 g CRU	102 g CRU
Boullgour facile 5 min - Lustucru	Il s'agit de sachet cuisson : faite cuire 1 sachet cuisson et servez-vous une portion cuite correspondant à vos habitudes				
Pomme de terre - Carisma	100 g CRU épluché	150 g CRU épluché	200 g CRU épluché	250 g CRU épluché	300 g CRU épluché

Le carnet photo mentionné sur le document fait référence à un carnet de l'INSERM comportant des photos d'aliments et de boissons (les plus couramment consommés). Pour chaque produit, des photos représentant différentes portions étaient présentes, chaque portion étant associée à une lettre alphabétique selon son grammage. De ce fait le sujet pouvait estimer visuellement la quantité d'aliment et de boisson qu'il avait l'habitude de consommer

- Des exemples de menus

En plus de ces fiches de conversion, des exemples de menus, pour chaque régime, sur la semaine sont fournis aux sujets (*Figure 30*).

Figure 30. Exemple de 3 jours de menu pour le régime High-SDS

Volontaire :		Régime A		théorique
INDICATIONS	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3	
PETIT DEJEUNER				
Belvita (5 jours) et pain low IG ou krisprolls le jour restant		Belvita	Belvita	
boisson chaude		Café, thé, infusion..	Café, thé, infusion..	
lait 1/2 écrémé ou 1 yaourt nature ou 1 fromage blanc 20%MG		Lait demi écrémé ou yaourt ou fromage blanc	Lait demi écrémé ou yaourt ou fromage blanc	
beurre 10g (si pain/krisprolls)			/	
DEJEUNER				
Entrée légumes	Carottes râpées	Salade de tomates	Betterave rouge	
Viande Poisson Oeuf (100-120g)	Œufs au plat (2)	Blanc de poulet	Dos de cabillaud	
Légumes	Haricots verts	carottes persillées	Courgettes à l'ail	
Féculents	Linguine n°7	Fusilli n°34		
1 Yaourt (ou 1 fromage frais) ou 30g de fromage sec(1 fois par jour max)	Yaourt ou fromage frais	Fromage sec	Yaourt ou fromage frais	
Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Fruit cru ou cuit s/s ajouté	
Pain low IG 1 tranche (1 fois par jour au choix le midi ou le soir)	Krisprolls ou galette	Pain LOW IG (1 tranche)	Krisprolls ou galette	
DINER				
Entrée légumes	salade verte	potage	chou blanc	
Légumes	brocolis	Epinards	Ratatouille	
Féculents	Riz long grain cuisson 10 min	3 riz (blanc, rouge, sauvage)	Pommes de terre carisma chaude	
1 Yaourt (ou 1 fromage frais) ou 30g de fromage sec(1 fois par jour max)	Fromage sec	Yaourt ou fromage frais	Fromage sec	
Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Fruit cru ou cuit s/s ajouté	
Pain low IG 1 tranche (1 fois par jour au choix le midi ou le soir)	Pain LOW IG (1 tranche)	Krisprolls ou galette	Pain LOW IG (1 tranche)	

La case laissée vierge en jaune permet d'indiquer le produit amylicé choisi parmi plusieurs proposés selon les familles de produits.

Les volontaires devaient seulement respecter les produits amylicés inscrits et pouvaient ensuite agrémente le reste des repas comme bon leur semblait. Une précision leur était cependant donnée, ils devaient reproduire les mêmes repas pour la semaine du régime suivant, seuls les produits amylicés étaient différents. Suite au retour des volontaires sur les menus réels réalisés chez eux, les menus de la semaine du régime suivant étaient adaptés en fonction de ce qu'ils avaient consommés (produits amylicés mis à part) (*Figure 31*). Ils devaient alors pour cette nouvelle semaine respecter au maximum leurs menus journaliers.

Figure 31. Exemples de menus sur 3 jours réalisés par un volontaire et reproduits lors du régime suivant.

Volontaire : 01 M-C		Régime B		réalisé
INDICATIONS	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3	
PETIT DEJEUNER				
Pain blanc ou pain de mie Harrys		Pain de mie Harrys	Pain blanc courant	
boisson chaude		Café, thé, infusion..	Café, thé, infusion..	
lait 1/2 écrémé ou 1 yaourt nature ou 1 fromage blanc 20%MG				
beurre 10g				
DEJEUNER				
Entrée légumes	carottes râpées	Salade verte + carottes râpées	tomate cerise	
Viande Poisson Oeuf (100-120g)	rouelle de porc	cotelette d'agneau	blanc de poulet	
Légumes	haricots verts		ratatouille	
Féculents	Coquillettes cuisson rapide	Flageolets verts	Boulgour tradition	
1 Yaourt (ou 1 fromage frais) ou 30g de fromage sec (1 fois par jour max)	yaourt nature	fromage blanc battu 20%	fromage blanc fjord	
Fruit cru ou cuit s/s ajouté	compote pomme	raisin blanc	raisin blanc	
Pain blanc ou pain de mie Harrys	Pain blanc courant	Pain blanc courant	Pain blanc courant	
DINER				
Entrée légumes	Potage courge + crème liquide	Soupe potimarron carottes poireaux	Soupe potimarron carottes poireaux	
Légumes	haricots verts	salade verte + tomate cerise	tomate cerise + poireau	
Féculents	Purée Mousline	Pomme de terre en boîte	Lentilles cuisinées	
1 Yaourt (ou 1 fromage frais) ou 30g de fromage sec (1 fois par jour max)	Fromage de chèvre sec	fromage de chèvre sec	yaourt nature	
Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Banane	compote pomme-banane	compote	
Pain blanc ou pain de mie Harrys	Pain blanc courant	Pain blanc courant	Pain blanc courant	

Volontaire : 01 M-C		Régime A		en fonction de la semaine 1
INDICATIONS	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3	
PETIT DEJEUNER				
Belvita (5 jours) et pain low IG ou krisprolls le jour restant		Belvita (1 à 2 sachets)	Belvita (1 à 2 sachets)	
boisson chaude		Café, thé, infusion..	Café, thé, infusion..	
lait 1/2 écrémé ou 1 yaourt nature ou 1 fromage blanc 20%MG				
beurre 10g (si pain/krisprolls)			/	
DEJEUNER				
Entrée légumes	carottes râpées	Salade verte + carottes râpées	tomate cerise	
Viande Poisson Oeuf (100-120g)	rouelle de porc	cotelette d'agneau	blanc de poulet	
Légumes	haricots verts		ratatouille	
Féculents	Linguine n°7	Haricots rouges (à privilégier)	Tendre douceur de blé pétales	
1 Yaourt (ou 1 fromage frais) ou 30g de fromage sec (1 fois par jour max)	yaourt nature	fromage blanc battu 20%	fromage blanc fjord	
Fruit cru ou cuit s/s ajouté	compote pomme	raisin blanc	raisin blanc	
Pain low IG 1 tranche (1 fois par jour au choix le midi ou le soir)	krisprolls ou galette avoine	krisprolls ou galette avoine	krisprolls ou galette avoine	
DINER				
Entrée légumes	Potage courge + crème liquide	Soupe potimarron carottes poireaux	Soupe potimarron carottes poireaux	
Légumes	haricots verts	salade verte + tomate cerise	tomate cerise + poireau vinaigrette	
Féculents	Pommes de terre carisma chaude	Pommes de terre carisma froide	Riz long grain cuisson 10 min	
1 Yaourt (ou 1 fromage frais) ou 30g de fromage sec (1 fois par jour max)	Fromage de chèvre sec	fromage de chèvre sec	yaourt nature	
Fruit cru ou cuit s/s ajouté	Banane	compote pomme-banane	compote	
Pain low IG 1 tranche (1 fois par jour au choix le midi ou le soir)	Pain LOW IG 1x/j	Pain LOW IG 1x/j	Pain LOW IG 1x/j	

Régime A : Régime High-SDS. Régime B : Régime Low-SDS

- Des fiches de cuisson détaillées

En plus des menus, les volontaires recevaient pour chaque régime des fiches de cuisson détaillées par produit présent dans le régime. Ces fiches de cuisson reprenaient les modes de préparations optimaux (testés lors des analyses SDS), chaque étape étant détaillée avec soin, de manière à assurer une teneur maximale en SDS du produit pour le régime High-SDS et une teneur minimale pour le régime Low-SDS (*Figure 32*).

Figure 32. Exemple de fiche de cuisson pour un produit du régime High-SDS (A) et pour un produit du régime Low-SDS (B).

A

Fusilli n°34, De Cecco

Pour 100g de pâtes crues

- Faire bouillir 1,2 L d'eau salée
- Ajouter 100 g de pâtes dans l'eau bouillante salée
- Remuer les pâtes de temps en temps pendant la cuisson pour éviter qu'elles ne collent
- Cuire les pâtes **9 minutes** (Cuisson « Al dente ») dans l'eau bouillante salée → **temps recommandé**
 - o 11 minutes de cuisson (Cuisson « Cottura ») dans l'eau bouillante salée est également acceptable mais n'est pas à privilégier
- Égoutter et servir les pâtes

Les pâtes Fusilli peuvent être cuisinées la veille en respectant le temps de cuisson, être stockées une nuit au réfrigérateur puis être consommées froides ou réchauffées au micro-onde le lendemain.



B

Torsette cuisson rapide, Lustucru

Pour 100g de pâtes crues

- Faire bouillir 1 L d'eau salée
- Ajouter 100 g de pâtes dans l'eau bouillante salée
- Remuer les pâtes de temps en temps pendant la cuisson pour éviter qu'elles ne collent
- Cuire les pâtes **5 minutes minimum** dans l'eau bouillante salée → **temps recommandé**
- Égoutter et servir les pâtes

Les pâtes Torsette cuisson rapide peuvent être cuisinées la veille en respectant le temps de cuisson, être stockées une nuit au réfrigérateur puis être consommées froides ou réchauffées au micro-onde le lendemain.



I.E. Méthodes

I.E.1. Mesures anthropométriques

Les sujets ont été pesés à l'aide d'une balance numérique calibrée. La taille des sujets a été mesurée à l'aide d'une toise et les tours de taille et de hanches ont été mesurés à l'aide d'un mètre ruban.

I.E.2. Dosages biochimiques

Les échantillons sanguins réalisés uniquement lors de la visite de sélection ont été prélevés à l'aide d'un cathéter préalablement positionné par une infirmière au niveau de l'avant-bras du sujet. Les paramètres biologiques mesurés étaient :

- L'HbA1c, évaluée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
- Les niveaux plasmatiques d'ASAT, ALAT, Gamma-GT, évalués par méthode enzymatique
- Les niveaux plasmatiques de cholestérol total, cholestérol-LDL (calculé par la formule de Friedwald), cholestérol-HDL, triglycérides, évalués par spectrophotométrie
- La glycémie, évaluée par la méthode hexokinase,
- Les niveaux plasmatiques de CRP, évaluée par immunoturbidimétrie,
- L'hémoglobine, hémocrite, RBC, WBC, numération différentielle, numération plaquettaire, évalués par cytométrie de flux

I.E.3. Carnet de suivi et recueil alimentaire

Au cours de chaque semaine de régime, les sujets avaient en leur possession un carnet de suivi dans lequel ils devaient indiquer de manière journalière leur activité physique, leur prise de médicament, leur glycémie capillaire mais également les aliments consommés à chaque repas ainsi que les horaires des repas. Concernant ce dernier point, il leur était demandé de noter avec précision et le plus détaillé possible tout ce qu'ils consommaient au cours des semaines de régimes aussi bien de manière qualitative que quantitative (composition du repas, quantité de chaque aliment, méthode de préparation, marque des aliments, temps de cuisson...). Afin de les aider dans l'estimation des quantités, une balance alimentaire leur avait été fourni au début de l'étude ainsi qu'un carnet photo regroupant différentes photos d'aliments avec des portions différentes, chacune associée à une lettre (A, B, C..). Ils pouvaient alors se référer au codage du carnet photo pour remplir leur recueil alimentaire. Toutes les explications pour un bon

remplissage du carnet de suivi étaient données lors des visites de début de bras (V2) et rappelées lors des visites V4. A la fin de chaque régime, les recueils alimentaires ont été relus et validés par les diététiciennes lors d'un entretien avec les sujets à l'aide d'un support photographique alimentaire SU.VI.MAX (SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXidants) ce qui a permis de préciser les portions ingérées. La distribution de l'apport énergétique (en kJ/24h, en kcal/24h, en % de l'énergie totale), la composition en macronutriments (glucides, lipides, protéines) ainsi que le taux de fibres et la teneur en SDS des différents repas et des différents jours ont ensuite été évalués grâce au logiciel Nutrilog® (version 3.10b, disponible depuis Février 2017, Nutrilog SAS., Marans, France) en utilisant la base de données intégrée de la table CIQUAL® de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). La teneur en SDS des produits n'étant pas disponible dans la table CIQUAL®, les valeurs ont préalablement été entrées dans le logiciel.

I.E.4. Compliance et questionnaire de satisfaction

Afin d'évaluer la compliance des sujets à chaque régime, j'ai pesé tous les produits fournis avant et après les interventions afin d'estimer la quantité consommée par les sujets afin d'avoir une donnée quantitative. Lors des entretiens diététiques, j'ai évalué la compliance de manière qualitative grâce à l'analyse des recueils alimentaires.

Lors de la visite finale (V5), un questionnaire de satisfaction a été rempli par les sujets afin d'évaluer l'acceptabilité des 2 régimes ainsi que leur faisabilité et mise en pratique sur du plus long terme. Le résultat s'est avéré plutôt positif, sans différences significatives entre les 2 régimes.

I.E.5. Système de suivi en continu de la glycémie et profil glycémique

Afin d'évaluer le profil glycémique journalier, la variabilité glycémique et la réponse glycémique postprandiale des sujets, au cours de chaque visite de début de régime (V2 et V4, voir **Figure 26** du design de l'étude, **partie VI.C.1**), un appareil de suivi en continu de la glycémie (CGMS) a été inséré sur la partie extérieure du bras des sujets (**Figure 33**) et retiré à la fin de chaque semaine de régime lors des visites V3 et V5. Le CGMS utilisé pour le suivi de glycémie dans notre étude était l'IPro®2 de Medtronic (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA).

Figure 33. CGMS IPro®2 inséré sur la partie extérieure du bras d'un sujet



Le CGMS se compose d'un appareil d'insertion (serter), qui permet d'insérer le capillaire du capteur au niveau sous cutané à l'aide d'une aiguille, d'un capteur (sensor) permettant la mesure du glucose du liquide interstitiel via un capillaire et d'un enregistreur (recorder) qui permet d'enregistrer et de stocker les données transmises par le capteur (**Figure 34**). C'est cet enregistreur qui est ensuite déchargé sur l'ordinateur en utilisant le logiciel Medtronic "CareLinkPro" et qui permet l'accès aux données.

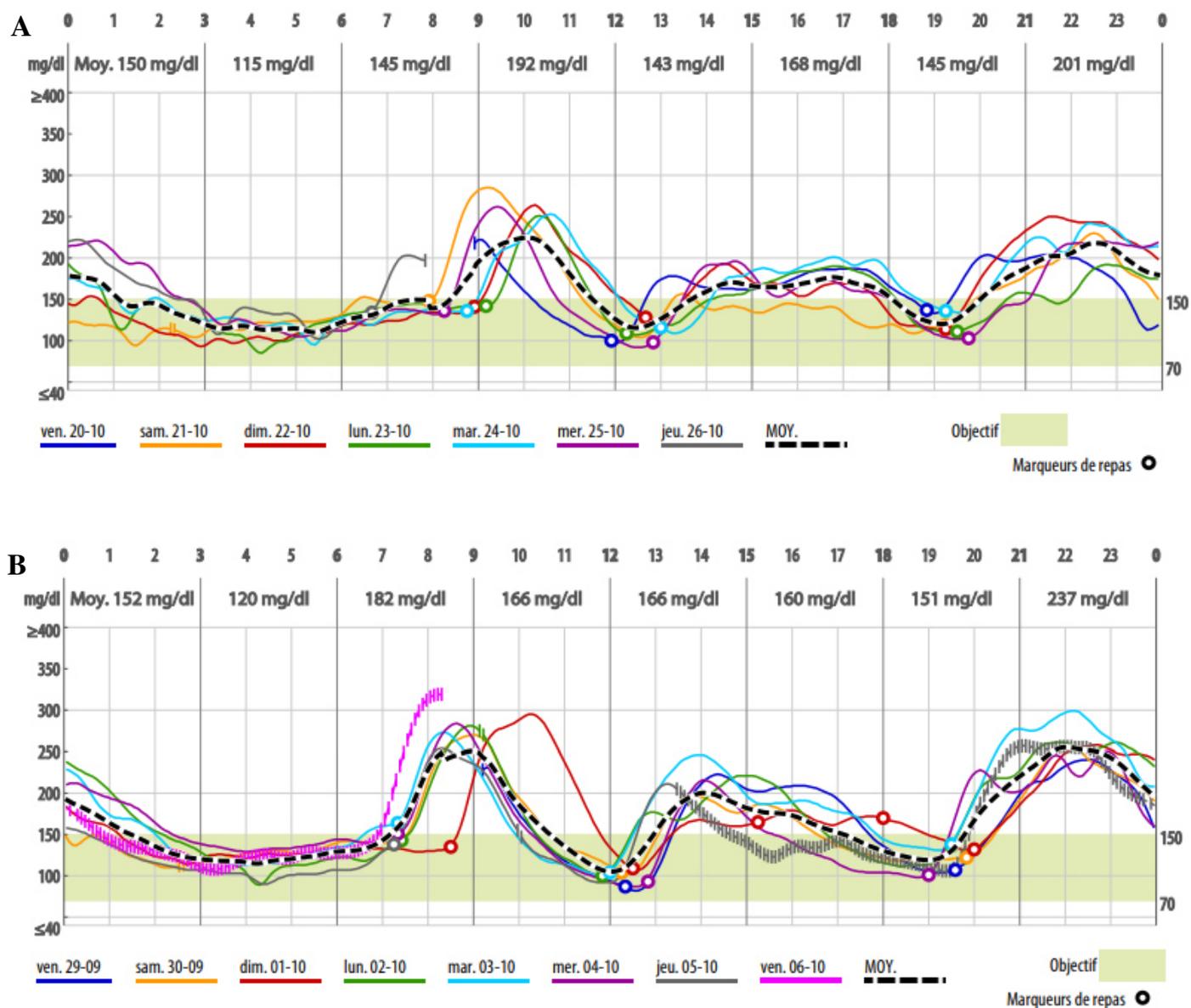
Figure 34. Composition du CGMS IPro®2 de Medtronic, d'après [5].



Le capillaire du capteur mesure et enregistre des signaux électriques au niveau du liquide interstitiel toutes les 5 minutes durant 6 jours consécutifs, ce qui fait un total de 288 valeurs par jour. Afin de calibrer le CGMS et de convertir les signaux électriques en valeurs glycémiques, les sujets devaient effectuer des glycémies capillaires au moins 4 fois par jour pendant le port de l'appareil, en utilisant un glucomètre Contour®XT (ASCENSIA, Diabetes Care). Le téléchargement conjoint des données du CGMS et du glucomètre (grâce au logiciel Medtronic "CareLinkPro") permettait alors d'obtenir des valeurs glycémiques toutes les 5 min conduisant à

un profil glycémique journalier pour tous les sujets, et ce pour chaque régime (*Figure 35*). Afin d'avoir des données exploitables, un minimum d'enregistrements sur 3 jours consécutifs était requis. Cet appareil a la particularité d'être en aveugle pour les sujets, impliquant qu'ils n'avaient pas accès aux mesures et données enregistrées pendant la période de port du CGMS.

Figure 35. Exemples de profils glycémiques obtenus pour un sujet pour le régime High-SDS (A) et le régime Low-SDS (B).



En ordonnée, la glycémie, en abscisse le temps donné en heures. Chaque courbe de couleur représente un profil glycémique journalier et chaque graphe regroupe les profils glycémiques journaliers de la semaine de régime. Les cercles représentent les prises alimentaires. La bande verte représente la cible glycémique optimale à atteindre (70-150 mg/dL).

Afin que je puisse analyser au mieux les profils glycémiques et les paramètres postprandiaux, les patients avaient pour consigne de noter les horaires de leur repas sur leur carnet de suivi mais j'ai été confronté parfois à un manque de précision dans l'horaire ou à des oublis, de ce fait, j'ai repris manuellement les horaires théoriques notés par les patients et nous les avons comparés aux glycémies obtenues grâce au CGMS afin de corriger les valeurs trop aberrantes ou celles manquantes afin de minimiser les erreurs d'analyses.

Ces profils glycémiques m'ont permis en tout premier lieu d'apprécier de manière qualitative le potentiel effet du régime High-SDS en comparaison avec le régime Low-SDS pour chaque sujet.

I.E.6. Analyse des aires sous courbes (ASC) et des paramètres de variabilité glycémique

Le CGMS nous a permis d'obtenir les glycémies des sujets toutes les 5 minutes, et cela pendant les 2 semaines de régime. Grâce à ces valeurs glycémiques, j'ai ensuite calculés nos différents critères d'évaluation.

Les aires sous courbe (ASC ou AUC : Area Under the Curve en anglais), ont été calculé en utilisant la méthode des trapèzes. Nous avons calculé les ASC totales (tASC) et incrémentales (iASC) sur différents intervalles. Pour réaliser le calcul des iASC, j'ai uniquement considéré les valeurs supérieures à la valeur basale, contrairement au calcul des tASC pour lesquelles toutes les valeurs ont été prises en compte. Pour chaque régime, j'ai calculé les tASCs sur les intervalles suivants : en postprandial (post petit-déjeuner, post-déjeuner et post dîner) sur les intervalles 0-120 min, 0-180 min et 0-240 min, sur 24h, sur la semaine entière, sur la période nocturne et sur la période diurne (périodes adaptées selon les horaires de petit-déjeuner et de dîner de chacun : chaque ASC a été rapportée au temps réel passé par chaque sujet dans ces 2 intervalles). J'ai fait de même pour les iASCs en postprandial (post petit-déjeuner, post-déjeuner et post dîner) sur les intervalles 0-120 min, 0-180 min et 0-240 min. J'ai également regardé la somme des 3 iASCs postprandiaux journaliers calculés après les 3 repas principaux de la journée (sur les intervalles 0-120 min et 0-240 min) et j'ai reproduit le même calcul pour les tASCs.

A noter que pour le petit-déjeuner, dans un souci d'harmonisation, seuls les calculs des ASC pendant l'intervalle 0-120 min ont été réalisés car pour certains sujets, le déjeuner était consommé moins de 4h après le petit-déjeuner. Pour le calcul sur 24h, seuls les jours possédant 3 repas ont été pris en compte (le jour 1 et le jour 7 ont été retirés des analyses) et il en est de même pour les calculs sur les périodes diurnes.

J'ai également calculé les paramètres de variabilité glycémique, à l'aide de leurs définitions ou de leurs formules mathématiques (**Table 9**) grâce à un outil informatique doté de macros, créé dans le service d'endocrinologie de l'Hôpital Lyon Sud, par le Pr Disse.

Table 9. Paramètres de variabilité glycémique évalués

Paramètre	Formule	Description
Déviati on Standard (mg/dL)	$SD = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_n} (BG_{t_i} - \overline{BG})^2}{n - 1}}$	où n = nombre de valeurs glycémiques et BG = valeur glycémique
Coefficient de Variati on (%)	$CV = \left(\frac{SD}{\overline{BG}}\right) \times 100$	
Mean Amplitude of Glucose Excursi ons (mg/dL)	$MAGE = \sum_x^\lambda$, if $\lambda > v$	où λ = valeur absolue de la différence entre les pics et les nadirs de glucose ; x = nombre d'observati ons valides number et v = 1 SD du glucose moyen
Mean Of Daily Differences	$MODD = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} BG_t - BG_{t-1440} }{k}$	où k = nombre d'observati on pour lesquelles il y a une observati on au même moment, 24h (1440 min) avant
Mean Indices of Meal Excursi ons (MIME)		
Delta Glycémique (mg/dL)	$\Delta G = G_{T_{max}} - G_{T_0}$	où $G_{T_{max}}$ = valeur glycémique à T_{max} et G_{T_0} = valeur glycyémique à T_0
Delta Temps (min)	$\Delta T = T_{max} - T_0$	où T_{max} = temps du pic glycémique postprandial et T_0 = temps de début du repas
Retour Basal (%)	$RB = \frac{\Delta G \times 100}{G_{T_{max}} - G_{T_{max+1h}}}$	où $G_{T_{max+1h}}$ = valeur glycémique à T_{max+1h}
Interquartile 50 (mg/dL)	$IQR50 = Q_3 - Q_1$	où Q_1 est le premier quartile et Q_3 est le troisième quartile
Temps Dans La Cible (%)		TDLc représente le temps passé par chaque sujet dans un intervalle glycémique spécifique ; 5 intervalles glycémiques ont été définis : <70 mg/dL; [70-140 mg/dL]; [140-180 mg/dL]; [180-250 mg/dL]; and >250 mg/dL
Low Blood Glucose Index	$LBGI = \frac{\sum_{i=1}^n r_l(BG_i)}{n}$	où $r_l(BG_i) = 22.77 \times f(BG_i)^2$, si $f(BG_i) < 0$ et 0 sinon ; et $f(BG_i) = (\ln(BG_i))^{1.084} - 5.381$
High Blood Glucose Index	$HBGI = \frac{\sum_{i=1}^n r_h(BG_i)}{n}$	où $r_h(BG_i) = 22.77 \times f(BG_i)^2$, si $f(BG_i) > 0$ et 0 sinon ; et $f(BG_i) = (\ln(BG_i))^{1.084} - 5.381$
Average of Daily Risk Ratio	$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M (LR^j + HR^j)$	où M = jours de mesure et où $LR^j = \max(r_l(BG_1), \dots, r_l(BG_k))$ et $HR^j = \max(r_h(BG_1), \dots, r_h(BG_k))$ sont les valeurs maximum du risque d'hypo et hyperglycémie pour le jour j, j = 1, 2, ..., M.
Glycémie minimum (mg/dL)	$\text{Min Gly} = \text{Min}(BG_1, BG_2, \dots, BG_n)$	où n = nombre de valeurs glycémiques
Glycémie maximum (mg/dL)	$\text{Max Gly} = \text{Max}(BG_1, BG_2, \dots, BG_n)$	où n = nombre de valeurs glycémiques
Continuous Overall Net Glycemic Acti on	$\text{CONGA}(n) = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \bar{D})^2}{k - 1}}$	où $D_t = BG_t - BG_{t-m}$; k = nombre d'observati on pour lesquelles il y a une observati on n x 60 min avant et m = n x 60

I.F. Analyses statistiques

I.F.1. Calcul d'effectif

Un calcul de puissance standard pour cette étude pilote n'a pas été possible en raison du manque de données disponibles sur les régimes High-SDS et Low-SDS ou leur impact sur la population T2D. En effet :

- les régimes High-SDS et Low-SDS ont été conçus spécialement pour cette étude pilote et n'ont jamais été testés auparavant
- l'impact du SDS sur la réponse glycémique n'a jamais été testé auparavant dans le cadre d'un régime alimentaire complet
- l'impact du SDS sur la réponse glycémique n'a jamais été testé par le CGMS
- les données concernant l'impact de la qualité de l'amidon sur la réponse glycémique des patients T2D sont très limitées
- la compliance à un régime High-SDS n'a jamais été évaluée

Deux études publiées ont cependant évalué la réponse glycémique chez des sujets sains comportant de petits effectifs:

- Priebe et al, 2008 [6] : cette étude pilote a inclus 4 sujets sains et a comparé une solution de glucose à du pain au blé complet pour lequel la digestibilité de l'amidon avait été évaluée. La différence de réponse glycémique était physiologiquement significative bien qu'elle ne le soit pas d'un point de vue statistique avec une iASC, calculée sur 0-120min, plus que doublée pour la solution de glucose (81 contre 196 mmol/L/2h).
- Wachters-Hagedoorn et al, 2006 [7]: cette étude a inclus 7 sujets sains et comparé une solution de glucose, de la fécule de maïs et des pâtes de maïs cuites pour lesquelles la digestibilité de l'amidon a été évaluée. La différence de réponse glycémique était statistiquement significative sur l'iASC calculée sur 0-120min entre la solution de glucose et la fécule de maïs et entre la solution de glucose et les pâtes de maïs cuites.

Ces études ont démontré des données physiologiquement pertinentes et des résultats statistiquement significatifs pour Wachters-Hagedoorn et al, 2006 [6,7]. Sur la base de la littérature précédente et en accord avec le but de l'étude, il a été décidé d'inclure 8 patients T2D dans la présente étude pilote. En cas de retrait ou d'abandon, les patients étaient remplacés pour obtenir 8 patients terminant l'étude.

I.F.2. Méthode de randomisation

La randomisation de l'étude a été réalisée par une société externe, Biofortis Mérieux NutriSciences, à l'aide du logiciel SAS® version 9.3 ou supérieure (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), et une liste de randomisation a été fournie directement au centre de recherche avant le début de l'étude. L'attribution d'une séquence de régime aux différents sujets s'est faite par randomisation en bloc, cette attribution n'ayant été réalisée qu'après vérification de l'éligibilité du sujet. La randomisation a été effectuée dans l'ordre d'arrivée des sujets, lors de la deuxième visite (V2).

I.F.3. Tests statistiques

Pour chaque paramètre évalué, les différents résultats ont été présentés sous forme moyenne \pm écart standard à la moyenne (SEM). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel JMP Pro 14.0 EN R1-GO (Statistical Discovery™ From SAS). Pour les ASCs, les paramètres de variabilité glycémique et l'analyse de la composition du régime alimentaire, les différences entre les 2 groupes (High-SDS vs Low-SDS) ont été évaluées en utilisant le test t de Student pour les données appariées si la normalité était prouvée, sinon un test de Wilcoxon a été utilisé. Pour évaluer la corrélation entre les paramètres glycémiques postprandiaux et la teneur en SDS dans l'alimentation, un modèle quadratique a d'abord été construit, suivi d'un modèle linéaire si aucun effet quadratique n'a été signalé. Les facteurs suivants ont été inclus dans le modèle: SDS/glucides, SDS/glucides² (dans le modèle quadratique uniquement) et sujet comme facteur aléatoire. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

II. Résultats

II.A. Résumé

Introduction

Chez les patients avec un diabète de type 2 (DT2), la réduction de la variabilité glycémique et des excursions glycémiques postprandiales est essentielle pour limiter les complications liées au DT2 et pourrait au-delà du niveau d'HbA1c être associée à un meilleur pronostic évolutif.

L'alimentation reste la pierre angulaire de la prise en charge du DT2, même sous traitement hypoglycémiant. Des interventions nutritionnelles régulant la réponse glycémique postprandiale pourraient s'avérer pertinentes pour contrôler la variabilité glycémique de ces patients. En effet, il a été démontré que la modulation de la digestibilité de l'amidon chez le sujet sain ou intolérant au glucose permet d'obtenir des différences de réponses postprandiales glycémiques et insulinémiques.

Le but de cette étude est de déterminer si l'augmentation de la teneur de l'alimentation en amidon lentement digestible (SDS) chez des patients atteints de DT2 permet de diminuer les hyperglycémies postprandiales et la variabilité glycémique par rapport à une alimentation classique, à faible teneur en amidon lentement digestible et donc à teneur en amidon rapidement digestible élevée.

Matériel et méthodes

Pour cette étude pilote randomisée en cross-over, 8 patients avec un DT2 sous metformine et sitagliptine ont consommé pendant une semaine des produits amylacés riches ou pauvres en SDS. Le profil glycémique a été évalué (6 jours) grâce à un Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). La variabilité glycémique a été évaluée : MAGE (Amplitude Moyenne des Excursions Glycémiques), DS (Déviation Standard), CV (Coefficient de Variation), TDLC (Temps Dans La Cible) en période postprandiale. Les excursions glycémiques postprandiales ont également été évaluées grâce aux Aires Sous Courbes incrémentales.

Résultats

Le profil de variabilité glycémique global des patients atteints de DT2 a été amélioré lors du régime High-SDS, en comparaison au régime Low-SDS. En effet, plusieurs paramètres de variabilité glycémique étaient significativement plus faibles lors du régime High-SDS comme

pour le MAGE (High-SDS : 62 mg/dL vs Low-SDS : 80 mg/dL, $p < 0,01$), la DS (High-SDS : 27 mg/dL vs Low-SDS : 33 mg/dL, $p < 0,05$) ou encore le CV (High-SDS : 20% vs Low-SDS : 25%, $p = 0,001$). Le temps passé par les patients dans l'intervalle glycémique [140-180 mg/dL] était significativement plus élevé lors du régime High-SDS (High-SDS : 36% vs Low-SDS : 30%, $p < 0,0001$) alors que le temps passé dans les intervalles [180-250 mg/dL] et > 250 mg/dL, étaient significativement plus élevés lors du régime Low-SDS (High-SDS : 18% vs Low-SDS : 21%, $p < 0,0001$ et High-SDS : 1% vs Low-SDS : 5%, $p < 0,0001$, respectivement). Les tASCs postprandiales, appréciant les excursions glycémiques, étaient quant à elles significativement plus faibles sur les différents intervalles lors du régime High-SDS.

Conclusion

La modulation de la digestibilité de l'amidon sur un régime entier, via l'augmentation de la teneur en SDS des produits, a amélioré, suite à une semaine de consommation chez des patients atteints de DT2 sous metformine et sitagliptine, à la fois le profil de variabilité glycémique et les excursions glycémiques postprandiales, mais a également permis aux patients d'atteindre des cibles glycémiques postprandiales plus appropriées. Des études plus approfondies seront cependant nécessaires pour confirmer l'impact bénéfique de telles interventions alimentaires à long terme et étudier l'impact parallèle sur d'autres marqueurs du DT2 et des complications et comorbidités associées. La modulation de la digestibilité de l'amidon dans l'alimentation pourrait alors être utilisée comme un critère nutritionnel simple, peu coûteux et approprié pour améliorer l'homéostasie glucidique au quotidien et le contrôle glycémique dans le DT2.

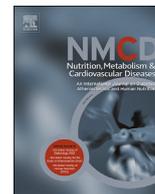
II.B. Article : « Starch digestibility modulation significantly improves glycemic variability in type 2 diabetic subjects: a pilot study »

Anne-Esther Breyton^{a,b}, Aurélie Goux^b, Stéphanie Lambert-Porcheron^a, Alexandra Meynier^b, Monique Sothier^a, Laurie VanDenBerghe^a, Olivier Brack^c, Emmanuel Disse^a, Martine Laville^a, Sophie Vinoy^b, Julie-Anne Nazare^a

Article publié dans "Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases", Août 2020

Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd

Starch digestibility modulation significantly improves glycemic variability in type 2 diabetic subjects: A pilot study

Anne-Esther Breyton ^{a,c}, Aurélie Goux ^c, Stéphanie Lambert-Porcheron ^{a,b},
 Alexandra Meynier ^c, Monique Sothier ^a, Laurie VanDenBerghe ^a, Olivier Brack ^d,
 Emmanuel Disse ^{a,b}, Martine Laville ^{a,b}, Sophie Vinoy ^c, Julie-Anne Nazare ^{a,*}

^a Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Univ-Lyon, CarMeN Laboratory, INSERM, INRA, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, F-CRIN/FORCE Network, 69310, Pierre Bénite, France

^b Department of Endocrinology Diabetes and Nutrition, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69310, Pierre Bénite, France

^c Nutrition Research, Mondelez International, 91400, Saclay, France

^d Société K.S.I.C. (Statistique Industrielle-Khi2 Consulting), 60110, Esches, France

Received 29 May 2020; received in revised form 31 July 2020; accepted 10 August 2020

Handling Editor: A. Siani

Available online ■ ■ ■

KEYWORDS

CGMS;
 Digestibility;
 Food matrix;
 Glycemic variability;
 Diabetes

Abstract *Background and aims:* In type 2 diabetes (T2D) patients, the reduction of glycemic variability and postprandial glucose excursions is essential to limit diabetes complications, beyond HbA1c level. This study aimed at determining whether increasing the content of Slowly Digestible Starch (SDS) in T2D patients' diet could reduce postprandial hyperglycemia and glycemic variability compared with a conventional low-SDS diet.

Methods and results: For this randomized cross-over pilot study, 8 subjects with T2D consumed a controlled diet for one week, containing starchy products high or low in SDS. Glycemic variability parameters were evaluated using a Continuous Glucose Monitoring System.

Glycemic variability was significantly lower during High-SDS diet compared to Low-SDS diet for MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, $p < 0.01$), SD (Standard Deviation, $p < 0.05$), and CV (Coefficient of Variation, $p < 0.01$). The TIR (Time In Range) [140–180 mg/dL] was significantly higher during High-SDS diet ($p < 0.0001$) whereas TIRs ≥ 180 mg/dL were significantly lower during High-SDS diet. Post-meals tAUC (total Area Under the Curve) were significantly lower during High-SDS diet.

Conclusion: One week of High-SDS Diet in T2D patients significantly improves glycemic variability and reduces postprandial glycemic excursions. Modulation of starch digestibility in the diet could be used as a simple nutritional tool in T2D patients to improve daily glycemic control.

Registration number: in clinicaltrials.gov: NCT 03289494.

© 2020 The Italian Diabetes Society, the Italian Society for the Study of Atherosclerosis, the Italian Society of Human Nutrition and the Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations: ADRR, Average of Daily Risk Ratio; ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; CGMS, Continuous Glucose Monitoring System; CONGA, Continuous Overall Net Glycemic Action; CRP, C-Reactive Protein; DPP-4, DiPeptidyl Peptidase-4; HbA1c, Hemoglobin A1c; HBGI, High Blood Glucose Index; H-SDS, High-Slowly Digestible Starch; IQR 50, Interquartile 50; LBG, Low Blood Glucose Index; L-SDS, Low-Slowly Digestible Starch; MAGE, Mean Amplitude of Glucose Excursion; MIME, Mean Indices of Meal Excursions; MODD, Mean Of Daily Difference; RaE, Rate of appearance of Exogenous glucose; RB, Return at Basal; SDS, Slowly Digestible Starch; T2D, Type 2 Diabetes; tAUC, total Area Under Curve; TG, Triglyceride; TIR, Time In Range.

* Corresponding author. Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 chemin du Grand Revoyet, Pierre Bénite, 69310, France.

E-mail address: julie-anne.nazare@univ-lyon1.fr (J.-A. Nazare).

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.010>

0939-4753/© 2020 The Italian Diabetes Society, the Italian Society for the Study of Atherosclerosis, the Italian Society of Human Nutrition and the Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: Breyton A-E et al., Starch digestibility modulation significantly improves glycemic variability in type 2 diabetic subjects: A pilot study, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.010>

Introduction

The growing pandemic of diabetes is a worldwide health issue and it is expected that 629 million people will suffer from diabetes in 2045 [1]. Beyond fasting hyperglycemia, postprandial hyperglycemia is established as an independent risk factor for type 2 diabetes (T2D) complications including cardiovascular events [2,3]. Besides the whole glycemic exposure estimated by HbA1c, glycemic variability, defined as blood glucose level fluctuations over a time period, emerges as a dynamic key parameter for glucose control in diabetes and as risk factors for T2D [4–9]. Oscillating glucose concentrations may exert more deleterious effects than sustained chronic hyperglycemia on endothelial function and oxidative stress, two key players in the development and progression of cardiovascular diseases in diabetes [10]. Means to control elevated blood glucose concentration and to limit the associated glycemic variability in T2D through both lifestyle and pharmaceutical means are actively searched [11]. Short-term fluctuations in blood glucose concentrations may be detectable using Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), and the calculation of key glycemic variability parameters such as the Standard Deviation (SD), the Mean Amplitude of Glucose Excursion (MAGE) or the Mean Of Daily Difference (MODD). CGMS has increasingly been used to assess the effect of pharmacological interventions on glucose control and variability in T2D, highlighting that the decrease in postprandial glycemic excursions could reduce glycemic variability parameters [12–17].

Dietary factors are of paramount importance in the management and prevention of type 2 diabetes [18]. According to recent recommendations from the American Diabetes Association (ADA), modulating the quality of carbohydrates ingested, rather than focusing on their quantity, appears to be essential in the care of T2D patients [19]. The impact of carbohydrates quality on glycemia has been widely studied and additionally to GI, it has been specifically demonstrated that the modulation of starch digestibility, which causes slower release and absorption of glucose, results in a significant reduction of the glycemic and insulinemic responses, both in men and women in either healthy normal weight [20–22], healthy overweight [23], insulin-resistant obese subjects [24] and subjects with metabolic risk [25]. However in T2D patients, studies concerning the impact of starch digestibility on glycemic control are positive but scarce [26–28] and to date, none targeted glycemic variability. The aim of the present pilot study was to determine whether modulating carbohydrates digestibility of the whole diet, by increasing the Slowly Digestible Starch (SDS) content in T2D patients, could reduce glycemic variability and postprandial hyperglycemia, as measured by CGMS, in comparison to a conventional diet containing a low SDS content.

Methods

Study population

From July 2017 to July 2018, a total of 8 T2D patients and treated with metformin and sitagliptin (Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor) were enrolled by the clinical team of CRNH in Lyon and its surroundings; 8 completed the study (2 men and 6 women) but only 7 were included in the analysis due to CGMS recording failure during both holding periods for 1 subject (Appendix 1). No adverse events were reported. The study protocol was designed according to the current French and European Good Clinical Practice and, according to the legislation in place at the time of the study, was approved by the national ethics committee and the French Agency for Medicine (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*, ANSM) under reference number 2017-A01160-53. It was also registered in clinicaltrials.gov register as NCT 03289494. All subjects received written and oral information about the protocol and signed informed consent forms. Inclusion criteria were age ≥ 18 and ≤ 75 years old, BMI between 22 and 37 kg/m², stable weight for at least 3 months, 6.5–8.5% HbA1c, bi-therapy associating metformin and sitagliptin at stable dose for at least 1 month, TG < 4 g/L, LDL-cholesterol < 1.90 g/L, CRP < 15 mg/L, non-smokers, not on a restrictive or specific diet, regularly consuming 3 main meals per day, and stable and moderate physical activity (<4 h/week).

Study design

Using a single-blind, single-center, randomized, controlled, cross-over pilot design, all eligible patients were randomly assigned to receive either a High-SDS diet (H-SDS diet) or a Low-SDS diet (L-SDS diet) for one week. The allocation of a sequence was made by a block randomization externally provided. During this nutritional intervention week (6 days \pm 1 day), they had to consume specific starchy products provided by the center accompanied with adapted cooking instructions corresponding to the appropriate diet (High-SDS diet vs Low-SDS diet) for each meal (ie: breakfast, lunch, and dinner). After a two-week \pm 3 days washout period, during which the subjects returned to their usual diet, all patients underwent an additional nutritional intervention week using the second diet, according to the study design. During the 2 intervention weeks of controlled diet, they were monitored for glycemic profile using CGMS and had to complete a daily dietary record.

Test products and diet menus

To maximize the difference in SDS content of the two designed diets, a wide range of commercial starchy and

cereal products (more than 200), with various cooking processes, were screened for their SDS content according to the Englyst method [29,30]. The diet recommendations were set up in order to provide a wide food diversity (at least one serving of starchy/cereal-based product per meal) and to be in agreement with the dietary recommendations for T2D patients [18,31,32]. Appendix 2 provides details on the food composition and various cooking processes for the two diets. The usual dietary intakes (both quantitative and qualitative) of each subject were evaluated by a trained dietician in order to provide an adapted H-SDS diet or L-SDS diet. This ensured individual adaptation of quantities of starches and cereal products allowed in each type of diet according to their usual caloric intake, in order to minimize the changes between the diet and their daily intakes. Individualized dietary recommendations were provided to the subjects. Each food item stated in the diet recommendation file was associated with specific cooking instructions to ensure an appropriate SDS content. In addition, examples of menus were provided. Subjects were asked to repeat exactly the same menus during both weeks of dietary intervention, either H-SDS or L-SDS starchy products (rice, pasta, legumes, bread, biscuits ...) but otherwise same meat, vegetables, fruits, dairy.

The diet composition in macronutrient and SDS content for both diets was evaluated using the software Nutrilog® (version 3.10b, released in February 2017, Nutrilog SAS., Marans, France).

The SDS content in the H-SDS diet was significantly higher than in the L-SDS diet, multiplied by 10 for breakfast, 3 for lunch, and 9 by dinner ($p < 0.0001$), representing a 5-fold increase for an entire day ($p < 0.00001$). The SDS content represented 1/3 of the available carbohydrates of the H-SDS diet meals versus 3–10% of the L-SDS diet meals (Table 1).

Both diets were designed to be comparable in terms of macronutrient composition. When expressed as percent of total energy intake, macronutrient composition of both diets were equal except for the percent of fibers which was significantly lower in the L-SDS diet compared with the H-SDS diet ($p < 0.05$).

For the entire day, total energy in the L-SDS diet was slightly but significantly lower than in the H-SDS diet ($p < 0.05$). When expressed in grams, available carbohydrates and fibers content in the L-SDS diet were significantly lower than in the H-SDS ($p < 0.001$ and $p < 0.01$ respectively). Protein and lipid amounts were similar between the 2 diets (Appendix 3).

Clinical investigation

Before each nutritional intervention week, subjects came to the research center (*Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes*, Pierre-Bénite, France) for anthropometric and vital signs to be measured and for CGMS device insertion on the upper part of the arm. Interviews with dieticians were conducted during which subjects were instructed to follow the dietary recommendations for the following week using all the appropriate starchy products provided by the research center.

At the end of each nutritional intervention week, the subjects came back to the research center, not necessarily fasting. Anthropometric and vital signs were measured and the CGMS device was removed. Recorded data were downloaded and the unconsumed starchy products, returned by the subjects, were weighted for compliance.

Compliance and acceptance

Compliance with the test conditions was evaluated by the subject's declaration during the medical interviews, by the dietary records, and by the final weight of the unconsumed products. The difference between the initial and final product weights gave us the exact consumption of each product by the subjects. Feedback questionnaires were also completed by the subjects to obtain a global assessment of the diet and to evaluate the feasibility/acceptability of this type of diet over longer periods of time.

Glycemic variability and postprandial glycemic response

The Medtronic iPro®2 CGMS device was used (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) for glycemia follow-up. Mean interstitial fluid glucose values were measured and recorded every 5 min for up to 6 consecutive days for a total of 288 reading values/day. To obtain exploitable data, recordings for a minimum of 3 consecutive days were required.

All patients were blinded to these measurements and their recorded data were downloaded using the Medtronic "CareLinkPro" software. Subjects were instructed to self-monitor their capillary blood glucose using finger-stick blood samples at least 4 times a day (prior to each meal and at bedtime) using a blood glucometer Contour®XT (ASCENSIA, Diabetes Care). All the results were reported in

Table 1 Slowly Digestible Starch content in the two diets.

L-SDS Diet	H-SDS Diet		L-SDS Diet		p value
	SDS	SDS/carbohydrates (%)	SDS	SDS/carbohydrates (%)	
Mean SDS (g)/day	62 ± 5	30 ± 1	12 ± 1	6 ± 0.3	<0.0001
Mean SDS (g)/breakfast	12 ± 2	27 ± 2	1 ± 0.3	3 ± 1	<0.0001
Mean SDS (g)/lunch	23 ± 2	30 ± 2	8 ± 0.8	10 ± 1	<0.0001
Mean SDS (g)/dinner	26 ± 3	32 ± 1	3 ± 0.3	4 ± 0.3	<0.0001

Notes: Continuous variables are reported as mean ± SEM. SDS: Slowly Digestible Starch. H-SDS: High-Slowly Digestible Starch. L-SDS: Low-Slowly Digestible Starch.

Table 2 Subject characteristics at baseline.

Number of subjects included (males)	8 (2)
Age (year)	59.8 ± 3.0
Weight (kg) males	89.6 ± 9.1
Weight (kg) females	82.8 ± 4.1
Waist Circumference males (cm)	106.5 ± 10.5
Waist Circumference females (cm)	110.2 ± 4.7
BMI (kg/m ²)	31.7 ± 2.1
Fasting glycemia (mM)	7.4 ± 0.4
HbA1c (% or mmol/mol)	7.0 ± 0.2 or 53.1 ± 2.0

Notes: Continuous variables are reported as mean ± SEM.

a blood glucose diary. Subjects were also instructed to continue their usual daily routine.

Glycemic variability was assessed using the different parameters, calculated using their published definitions and formulas [33–38] and listed in Appendix 4.

Parameters evaluated also included total Area Under the Curves (tAUC). They were evaluated after the 3 main meals of the day for 0–120 min and after lunch and dinner for 0–240 min. Breakfast was excluded for this interval (0–240 min) because very often, lunch was taken before the end of the 4h post-prandial period. AUCs were also evaluated on other relevant time intervals such as all day long, all night long, or over 24h. Concerning the day and night intervals, each AUC was calculated relatively to the time spent in each interval and for each subject.

Statistical analyses

A standard power calculation for this pilot study was not possible due to lack of available data on the L-SDS diet and H-SDS diet or its impact on T2D population. Based on the literature evaluating glycemic response in healthy subjects [39], the sample size was calculated to detect a 2.3 mmol/L (about 26%) difference in the glycemic postprandial response (glycemic peak) between the two diets, with a SD of 1.3 mmol/L, an alpha error of 0.05 and a power of 0.80. Five subjects were needed to detect this difference. Besides, as a significant difference on $iAUC_{0-120min}$ had been demonstrated with 7 subjects included in a clinical trial [39], it was decided to include 8 T2D patients in the present pilot study. Data were reported as mean ± standard error (SEM). Statistical analyses were performed using the JMP Pro 14.0 EN R1-GO software (Statistical Discovery™ From SAS). Differences between the 2 groups (High-SDS vs Low-SDS) were assessed using Student's t-test for paired data if the normality was proven; otherwise a Wilcoxon test was used. P values < 0.05 were considered to be significant.

Results

Subject characteristics

The study included a total of 8 T2D patients (male/female: 2/6), all treated with dual therapy including metformin and sitagliptin. Subject characteristics are presented in

Table 2. They were overweight or obese with HbA1c between 6 and 8% and a diabetes duration of 10 ± 2 years. Body weight and BMI did not significantly change between the first and the last visit.

Compliance

The diets were well-accepted and tolerated by the subjects, and the dietary surveys indicated good compliance with the test conditions. Analysis of the satisfaction questionnaire found no differences concerning the appreciation of both 2 diets.

Glycemic variability parameters and postprandial glycemic response

Glycemic variability

After one week of H-SDS diet, SD and CV were significantly lower compared to the week of L-SDS diet ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). The MAGE was also significantly lower after one week of H-SDS diet compared to the L-SDS diet ($p < 0.01$). A decrease in these parameters was observed for all the subjects included in the study (Table 3 and Fig. 1A, B, 1C).

During the postprandial period (4h for lunch and dinner and 2h for breakfast), all meals included, the TIR [180–250 mg/dL] and TIR >250 mg/dL, corresponding to

Table 3 Glycemic variability parameters after both diets.

	H-SDS diet	L-SDS diet	p-value
SD (mg/dL)	27 ± 3	33 ± 4	< 0.05
CV (%)	20 ± 2	25 ± 2	< 0.01
MAGE (mg/dL)	62 ± 7	80 ± 11	< 0.01
MODD	1 ± 0.1	1 ± 0.1	NS
MIME			
ΔG (mg/dL)	58 ± 3	68 ± 4	< 0.05
ΔT (min)	104 ± 3	109 ± 3	NS
RB (%)	52 ± 3	54 ± 7	NS
IQR50	24 ± 2	23 ± 3	NS
TIR (%)			
< 70 mg/dL	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	NS
[70–140 mg/dL]	44 ± 3	44 ± 3	NS
[140–180 mg/dL]	36 ± 2	30 ± 2	< 0.0001
[180–250 mg/dL]	18 ± 2	21 ± 2	< 0.0001
>250 mg/dL	1 ± 0.7	5 ± 1	< 0.0001
LBGI	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	NS
HBGI	2 ± 0.6	3 ± 1	NS
ADRR	14 ± 2	17 ± 3	NS
Min Gly	67 ± 0.2	66 ± 0.2	NS
Max Gly	226 ± 0.3	252 ± 0.4	< 0.05
CONGA 1h	0.7 ± 0.1	1 ± 0.1	< 0.05
CONGA 4h	1 ± 0.2	2 ± 0.2	< 0.05

Notes: Continuous variables are reported as mean ± SEM. Data in bold are the significant ones. H-SDS: High-Slowly Digestible Starch, L-SDS: Low-Slowly Digestible Starch, SD: Standard Deviation, CV: Coefficient of Variation, MAGE: Mean Amplitude of Glucose Excursions, MODD: Mean Of Daily Differences, MIME: Meal Indices of Meal Excursions, ΔG: Glycemic delta, ΔT: Time delta, RB: Basal Return, IQR50: InterQuartile50, TIR: Time In Range, LBGI: Low Blood Glucose Index, HBGI: High Blood Glucose Index, ADRR: Average of Daily Risk Ratio, Min Gly: Minimum of glycemia, Max Gly: Maximum of glycemia, CONGA: Continuous Overall Net Glycemic Action.

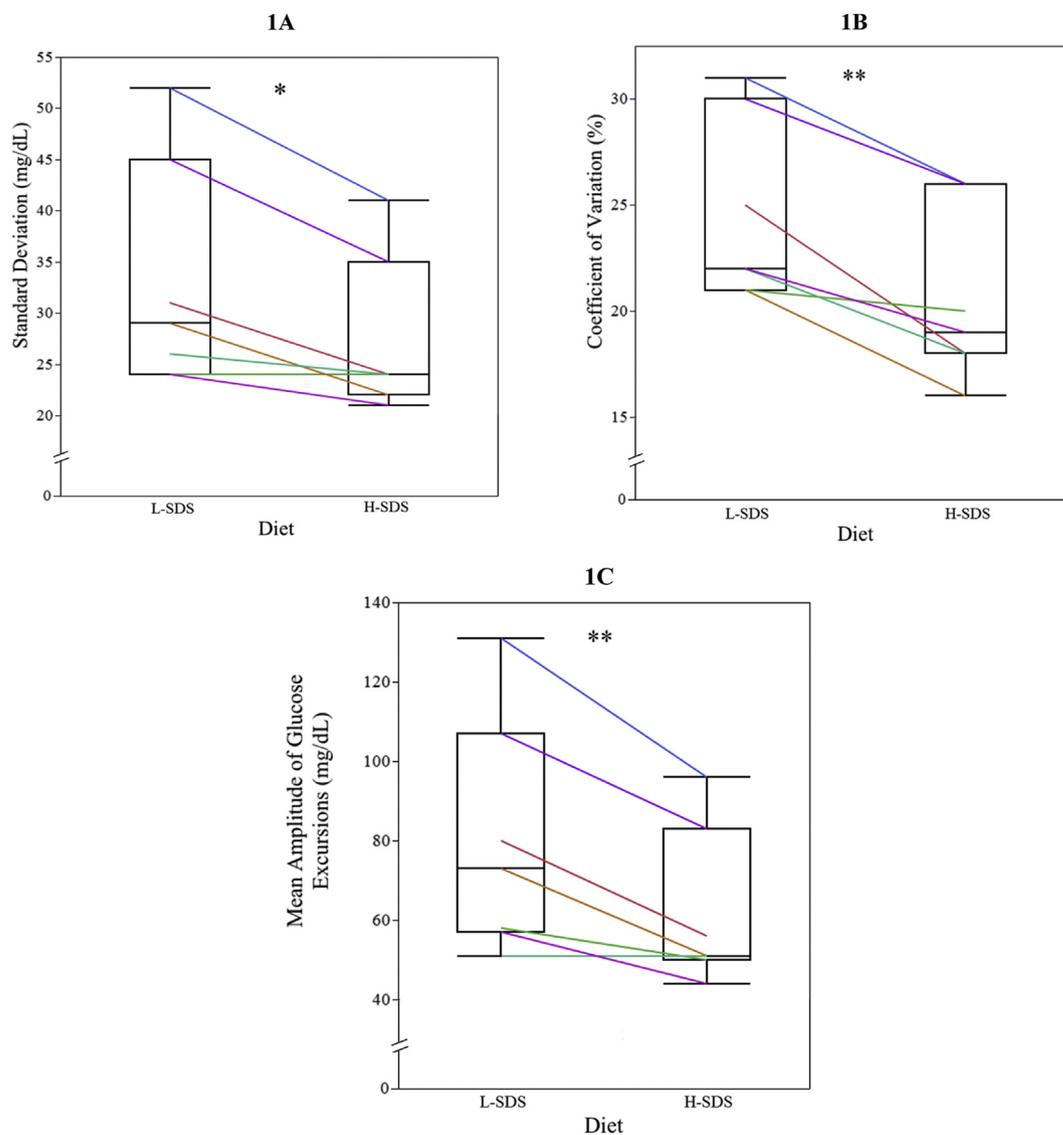


Figure 1 Glycemic variability parameters for all subjects after High-SDS and Low-SDS diets. SD: Standard Deviation (Fig. A), CV: Coefficient of Variation (Fig. B) and MAGE: Mean Amplitude of Glucose Excursions (Fig. C). Each row represents one subject. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. H-SDS: High Slowly Digestible Starch. L-SDS: Low Slowly Digestible Starch.

the highest ranges of glycemia, were significantly higher during the L-SDS diet compared with the H-SDS diet ($p < 0.0001$). On the contrary, the TIR [140–180 mg/dL] was significantly lower during the L-SDS diet compared with the H-SDS diet ($p < 0.0001$). No significant differences were found for the TIR [70–140 mg/dL] and TIR <70 mg/dL between the two diets (Table 3 and Fig. 2).

Concerning the MIME, among the 3 indices measured, only ΔG representing the value between the baseline and the peak, appeared to be significantly reduced during the H-SDS diet compared with the L-SDS diet for breakfast and lunch ($p < 0.05$). When looking at all meals together, ΔG was also significantly lower during the H-SDS diet compared to the L-SDS diet ($p < 0.05$; Table 3). No differences were found, for any of the meals, concerning the other indices ΔT and RB . The maximum of glycemia

appeared to be significantly lower during the H-SDS diet compared with the L-SDS diet ($p < 0.05$; Table 3).

Postprandial glycemic response

The post-breakfast $tAUC_{0-120min}$ was significantly lower by 6.2% during the H-SDS diet in comparison with the L-SDS diet while there was no difference between the two diets for post-lunch and post-dinner $tAUC_{0-120min}$ (Fig. 3A). When summing the postprandial $tAUC_{0-120min}$ of the three main daily meals, $tAUC_{0-120min}$ was significantly lower during the H-SDS diet compared with the L-SDS diet (Fig. 3C).

Postprandial $tAUC_{0-240min}$, calculated for lunch and dinner was significantly lower after dinner but not for lunch during the H-SDS diet compared with the L-SDS diet (Fig. 3B). When summing the postprandial $tAUC_{0-240min}$ of

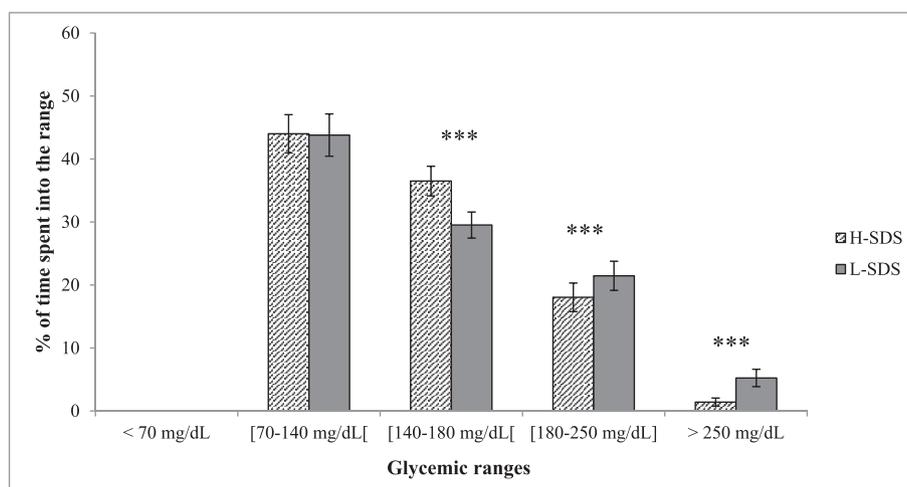


Figure 2 Time in Ranges during the postprandial interval, all meals included, for all subjects after High-SDS and Low-SDS diets. Breakfast is calculated on the 2h-postprandial interval and lunch and dinner are calculated on the 4h-postprandial interval. Continuous variables are reported as mean \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. H-SDS: High Slowly Digestible Starch. L-SDS: Low Slowly Digestible Starch.

the two main daily meals, $tAUC_{0-240min}$ was significantly lower during the H-SDS diet compared with the L-SDS diet (Fig. 3D).

When considering the entire day, $tAUC_{24h}$ was significantly lower during the H-SDS diet compared with the L-SDS diet ($p < 0.001$). When considering either $tAUC_{day}$ or $tAUC_{night}$, no significant differences were found between both diets.

Discussion

The present study found that a short-term consumption of a H-SDS diet was able to significantly reduce both glycemic variability and postprandial glycemic excursions in T2D patients. In accordance with actual dietary recommendations for T2D, our results show that the modulation of starch quality beyond quantity is efficient to alter glycemic variability in T2D patients. This improvement, measured among others by the MAGE, is further strengthened by a higher time spent in a more appropriate postprandial glycemic target. A significant beneficial impact of modulating starch digestibility on glycemic variability in T2D is thus shown for the first time. Such results are promising, supporting the idea that increasing SDS content in the diet by giving simple nutritional advice and selecting appropriate products could be an efficient nutritional tool for glycemic control in T2D patients.

The SD, CV, MAGE, MIMe, ΔG , and the maximum of glycemia parameters were lower after the H-SDS diet compared with the L-SDS diet. A major strength of this study was the use of such an extensive number of glycemic variability parameters that have been evaluated in the frame of a nutritional intervention. More precisely, following the H-SDS diet MAGE and SD were significantly lower than at the end of the L-SDS diet by 23% and 17%, respectively. Interestingly, Kodani et al., described a similar SD-decrease of 17% after a 16-week treatment with mitiglinide, correlated with a 0.6%

decrease of HbA1c [14]. Considering that MAGE and SD have been repeatedly reported to correlate with HbA1c values [4,5,7,14,40], the present results could be predictive of a potential modification of HbA1c following a longer dietary intervention. Several authors evaluated the effects of DPP-4 inhibitors, in T2D patients under metformin and showed a 21–51% decrease of MAGE after 8–12 weeks of treatment [13,15,16]. Baek et al. in T2D patients naïve to antidiabetic drugs, observed a decrease with mitiglinide and the combination of mitiglinide and sitagliptin interventions for both MAGE (31–39%) and SD (29–40%) [12]. Thus, the magnitude of the H-SDS diet short-term effect on glycemic variability observed herein is encouraging in regards to comparable longer-term effects of pharmaceutical-based interventions. Of note, the subjects exhibiting the highest HbA1c values at baseline seemed to benefit the most from the impact of the H-SDS diet on glycemic variability indicating that the improvement on glycemic variability might be stronger in such a population. Although the sustainability of glycemic improvement following H-SDS diet over a longer period of time was not demonstrated herein, it is possible to speculate that the relevant modulation of glycemic profile by this diet could allow reducing T2D patients' overmedication.

Despite its clinical relevance, the modulation of the glycemic metric TIR has never been studied after a nutritional intervention. According to the ADA, TIR appears to be an appropriate and convenient outcome to be evaluated in a clinical practice setting, together with HbA1c levels, to guide therapeutic decision and T2D management [41]. TIR has also been reported to correlate with HbA1c [5]. In the present study, less time was spent by patients in the highest glycemic ranges (>180 mg/dL) for the benefit of more time spent in lower glycemic ranges under the H-SDS diet. These results are in line with several previous studies demonstrating an improvement of the time spent in lower glycemic ranges at the expense of higher glycemic ranges under antidiabetic drugs [42–44].

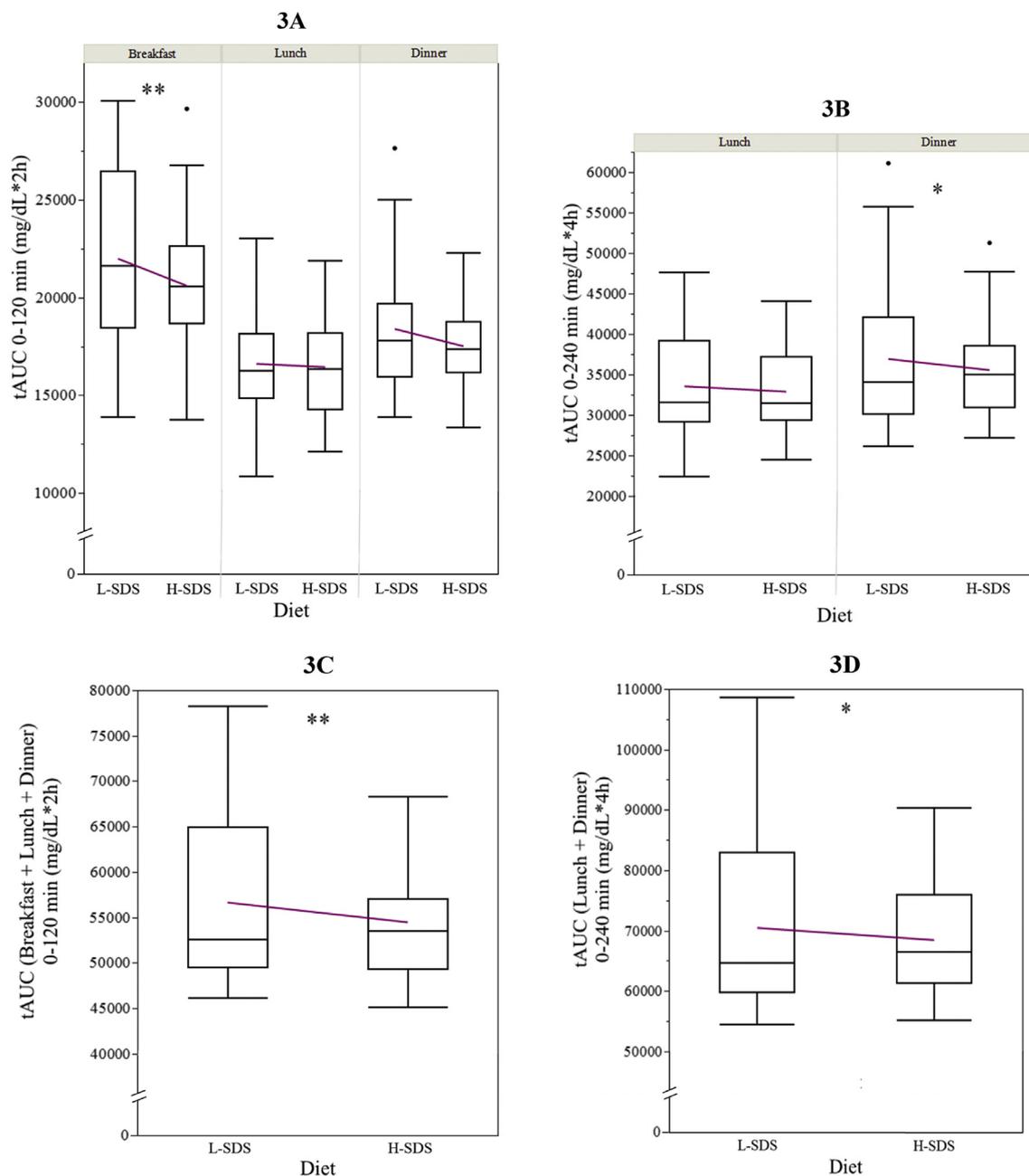


Figure 3 Total Area Under the glycemic Curve during 2h and 4h-postprandial interval after High-SDS and Low-SDS diets. 3A: tAUC during 2h-postprandial interval for breakfast, lunch, and dinner. 3B: tAUC during 4h-postprandial interval for lunch and dinner. 3C: tAUC during 2h-postprandial interval when summing breakfast, lunch and dinner. 3D: tAUC during 4h-postprandial interval when summing lunch and dinner. Continuous variables are reported as mean \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. H-SDS: High Slowly Digestible Starch. L-SDS: Low Slowly Digestible Starch. tAUC: total.

Some of the glycemic variability parameters such as LBG1, HBGI, ADRR, and CONGA, which mostly showed no significant difference in modulation after the H-SDS or L-SDS diets, were actually reported to be less relevant for monitoring of T2D than type 1 diabetes. Since the menus did not differ, except for starch quality, between both intervention weeks, this could explain that no significant difference was observed for the MODD which reflects the glycemic inter-day differences. Concerning the MIME, no difference was found for 2 indices, ΔT and RB. Both diets contained a similar amount of available carbohydrates, leading in both cases to an early first

glycemic peak differing in amplitude. Thus, the time to obtain the peak was not dependent entirely on the SDS content of the diet, possibly explaining the lack of effect measured by ΔT . RB on the other hand was measured 1h after the first glycemic peak. It is possible that this may be too early to detect a difference between meals as it has been shown that the effects linked to slow release carbohydrates, such as prolonged glycemia, generally occur later in the postprandial phase [45].

For both the intervals 0–120 min and 0–240 min, postprandial glycemic responses in T2D patients were significantly less exacerbated after one week of the H-SDS diet

compared with the L-SDS diet, confirming the beneficial effect of SDS on glycemia previously reported in healthy [20,23], overweight [25] or insulin-resistant and obese subjects [24]. In T2D patients, only one study suggested a beneficial effect of low release carbohydrate supplement at bedtime on glycemic response the next morning in comparison to a control product [26,27]. Seal and colleagues investigated post-breakfast carbohydrate response of starches which differed in their hydrolysis rates and evidenced that, in both healthy and T2D patients, slowly hydrolyzed starch resulted in reduced glucose and insulin AUCs, compared with rapidly hydrolyzed starch [28]. In the results, $tAUC_{120\text{ min}}$ and $tAUC_{240\text{ min}}$ calculated post-lunch did not differ between the two diets. Interestingly, the lunch was the meal recording the smallest difference between both diets in terms of SDS/available carbohydrate ratio and the highest difference between diets in terms of glycemia observed herein was at dinner, for which the SDS content was the highest. This suggests that the amplitude of SDS content and the SDS/available carbohydrates ratio could be determinants for postprandial glycemic improvement. One factor known to affect glycemia has been termed “the second meal effect”, meaning that the composition of one meal can influence the glycemic response to a subsequent meal [46,47]. [46,47]. It has been mostly demonstrated in T2D on the post-breakfast glycemic response following a low-GI and high-fiber dinner showing that glycemic response improvement post-breakfast may be due to the combination of the low-GI features, colonic fermentation due to fibers consumed at dinner and a longer fasting period [47,48] which could explained the difference found in $tAUC$ at breakfast between the 2 diets. For the second meal effect on the lunch, following the breakfast, there are some discrepancies on the studies [46,47,49]. Of note however, the fiber content was slightly higher for the H-SDS diet (+4 g/d) and this could partly explain glycemic improvement. However, total energy and available carbohydrate, including sugars, intakes were also higher in comparison with the L-SDS diet, which could have counteracted the fiber effect.

This cross-over pilot study has several strengths. Using a comprehensive pool of glycemic variability markers, the CGMS was a valuable tool to discriminate a potential difference in daily glycemic profiles between the 2 diets, all meals taken separately or altogether. Cooking advice and starchy food supply allowed controlling the SDS content of the 2 diets, meal by meal, while maintaining patients in real-life conditions. The compliance and feedbacks regarding both diets and CGMS were positive, which was particularly promising for longer term interventions. This pilot study also has some limitations. Despite the small sample size, significant modifications of glycemic variability and postprandial glycemic profiles were demonstrated and hence need to be validated in larger cohorts and on longer periods of time. Of note, the total energy intake for both diets seemed quite low and may have been underestimated by patients, as has been previously reported in an overweight population [50–52]. In our study, we did not control the potential meal timing differences between the 2 diets, which is also known to affect

glycemic response [53,54]. Further investigation will be needed to confirm the beneficial impact of such dietary interventions on the long-term and investigate the parallel impact on other T2D and comorbidity biomarkers.

The modulation of starch digestibility in the diet could be used as a simple, inexpensive, and appropriate nutritional tool to improve daily carbohydrate homeostasis and glycemic control in T2D.

Declaration of competing interest

AG, AM, SV and AEB are employees of the Nutrition Department, Mondelez International R&D. The remaining authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We are grateful to all the research team of the CRNH Rhône-Alpes for their skilful assistance and all the volunteers for their contribution to the study. Véréna Landel is acknowledged for her editorial support in the form of medical english writing.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.010>.

Funding sources

This work was sponsored by Mondelez France R&D which also provided the cereal products.

Author contributions

AEB, AG, SLP, AM, MS, LVDB, ED, ML, SV, JAN contributed to the study design. AEB, AG, SLP, MS, LVDB, ED, contributed to data collection. AEB, AG, OB, SV, JAN performed the analysis. AEB, AG, JAN wrote the manuscript. All authors reviewed the manuscript.

References

- [1] International Diabetes Federation IDAEE 2017. IDf diabetes atlas. 8th ed. 2017.
- [2] Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1005>.
- [3] Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009;32:521–2. <https://doi.org/10.2337/dc08-2209>.
- [4] Caprnda M, Mesarosova D, Ortega PF, Krahulec B, Egom E, Rodrigo L, et al. Glycemic variability and Vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2017;59:270–8. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0048>.
- [5] Chan CL, Pyle L, Kelsey MM, Newnes L, Baumgartner A, Zeitler PS, et al. Alternate glycemic markers reflect glycemic variability in continuous glucose monitoring in youth with prediabetes and type

- 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017;18:629–36. <https://doi.org/10.1111/pedi.12475>.
- [6] Fang F-S, Li Z-B, Li C-L, Tian H, Li J, Cheng X-L. Influence of glycemic variability on the HbA1c level in elderly male patients with type 2 diabetes. *Intern Med Tokyo Jpn* 2012;51:3109–13.
- [7] Ohara M, Fukui T, Ouchi M, Watanabe K, Suzuki T, Yamamoto S, et al. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:62–70. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.025>.
- [8] Sakamoto M. Type 2 diabetes and glycemic variability: various parameters in clinical practice. *J Clin Med Res* 2018;10:737–42. <https://doi.org/10.14740/jocmr3556w>.
- [9] Skrha J, Soupal J, Skrha J, Prázný M. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17:103–10. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9347-2>.
- [10] Czerwonik D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W. GlyCulator: a glycemic variability calculation tool for continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:447–51. <https://doi.org/10.1177/193229681100500236>.
- [11] Chiavaroli L, Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ. Chapter 4 : glycemic index and diabetes mellitus - Evidence on prevention and management and Implications on insulin resistance. In: *Glycemic Index - Appl. Pract.* Boca Raton, US: Taylor & Francis; 2016. p. 45–77.
- [12] Baek J-H, Jin S-M, Kaku K, Jung J-A, Kim J-R, Ko J-W, et al. Efficacy of mitigliptide and sitagliptin, alone or in combination, on postprandial excursion and glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring: a post hoc analysis with single-day treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1127–36. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1035646>.
- [13] Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab* 2012;38:359–66. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.06.001>.
- [14] Kodani N, Saisho Y, Tanaka K, Kawai T, Itoh H. Effects of mitigliptide, a short-acting insulin secretagogue, on daily glycemic variability and oxidative stress markers in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 2013;33:563–70. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0098-5>.
- [15] Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabet Complicat* 2010;24:79–83. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004>.
- [16] Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012;35:2076–82. <https://doi.org/10.2337/dc12-0199>.
- [17] Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Therapeut* 2017;19. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0024>. S-4-S-11.
- [18] Frouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* 2018;361:k2234. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2234>.
- [19] American Diabetes Association. 5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42: S46–60. <https://doi.org/10.2337/dc19-S005>.
- [20] Péronnet F, Meynier A, Sauvignet V, Normand S, Bourdon E, Mignault D, et al. Plasma glucose kinetics and response of insulin and GIP following a cereal breakfast in female subjects: effect of starch digestibility. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:740–5. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.50>.
- [21] Péronnet F, Meynier A, Sauvignet V, Normand S, Mignault D, Laville M, et al. Plasma glucose kinetics following ingestion of two cereal products with a different content in Slowly Digestible Starch (SDS) in healthy males and females. *Unpubl Data*; 2016.
- [22] Vinoy S, Normand S, Meynier A, Sothier M, Louche-Pelissier C, Peyrat J, et al. Cereal processing influences postprandial glucose metabolism as well as the GI effect. *J Am Coll Nutr* 2013;32:79–91. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.789336>.
- [23] Nazare J-A, de Rougemont A, Normand S, Sauvignet V, Sothier M, Vinoy S, et al. Effect of postprandial modulation of glucose availability: short- and long-term analysis. *Br J Nutr* 2010;103:1461–70. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993357>.
- [24] Harbis A, Perdreau S, Vincent-Baudry S, Charbonnier M, Bernard M-C, Raccach D, et al. Glycemic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. *Am J Clin Nutr* 2004;80:896–902. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.4.896>.
- [25] Lambert-Porcheron S, Normand S, Blond E, Sothier M, Roth H, Meynier A, et al. Modulation of starch digestibility in breakfast cereals consumed by subjects with metabolic risk: impact on markers of oxidative stress and inflammation during fasting and the postprandial period. *Mol Nutr Food Res* 2017;61. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700212>.
- [26] Axelsen M, Arvidsson Lenner R, Lönnroth P, Smith U. Breakfast glycaemic response in patients with type 2 diabetes: effects of bedtime dietary carbohydrates. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:706–10.
- [27] Axelsen M, Lönnroth P, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U. Suppression of nocturnal fatty acid concentrations by bedtime carbohydrate supplement in type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity, lipids, and glycemic control. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1108–14. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1108>.
- [28] Seal CJ, Daly ME, Thomas LC, Bal W, Birkett AM, Jeffcoat R, et al. Postprandial carbohydrate metabolism in healthy subjects and those with type 2 diabetes fed starches with slow and rapid hydrolysis rates determined in vitro. *Br J Nutr* 2003;90:853–64.
- [29] Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur J Clin Nutr* 1992;46(Suppl 2):S33–50.
- [30] Englyst KN, Englyst HN, Hudson GJ, Cole TJ, Cummings JH. Rapidly available glucose in foods: an in vitro measurement that reflects the glycemic response. *Am J Clin Nutr* 1999;69:448–54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.3.448>.
- [31] AFSSA. Saisine n°2006-SA-0359 Relative à l'actualisation des ANC pour les acides gras. 2010.
- [32] Grimaldi A. *Traité de diabétologie. Médecine- science. Flammarion; 2005. vol. Tome 1.*
- [33] Kovatchev B, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Inzucchi SE. Sensitivity of Traditional and risk-based glycemic variability Measures to the effect of glucose-Lowering treatment in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:1227–35. <https://doi.org/10.1177/1932296815587014>.
- [34] Radermecker R. *L'instabilité glycémique du diabète de type 1 et ses modalités de mesure. Patient Care* 2006.
- [35] Rawlings RA, Shi H, Yuan L-H, Brehm W, Pop-Busui R, Nelson PW. Translating glucose variability metrics into the clinic via continuous glucose monitoring: a Graphical user Interface for diabetes evaluation (CGM-GUIDE®). *Diabetes Technol Therapeut* 2011;13:1241–8. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0099>.
- [36] Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644–55. <https://doi.org/10.2337/diab.19.9.644>.
- [37] Monnier L, Colette C, Owens DR. La variabilité glycémique : l'évaluation de son impact passe par des index de mesure et des recommandations simples. *Médecine Mal Métaboliques* 2018;12:268–78. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30058-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30058-0).
- [38] Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab* 2018;44:313–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>.
- [39] Wachters-Hagedoorn RE, Priebe MG, Heimweg JAJ, Heiner AM, Englyst KN, Holst JJ, et al. The rate of intestinal glucose absorption is correlated with plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide concentrations in healthy men. *J Nutr* 2006;136:1511–6. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1511>.
- [40] Li F-F, Liu B-L, Yan R-N, Zhu H-H, Zhou P-H, Li H-Q, et al. Features of glycemic variations in drug naïve type 2 diabetic patients with different HbA1c values. *Sci Rep* 2017;7:1583. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01719-y>.
- [41] Drive ADA 2451 C, Arlington S900, Va 22202 1-2220800-Diabetes. New recommendations for time-in-range targets during continuous glucose monitoring presented Today at the ADA's Scientific Sessions. *Am Diabetes Assoc* 2019. <http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2019/new-recommendations-for.html>. [Accessed 24 July 2019].

- [42] Jendle J, Testa MA, Martin S, Jiang H, Milicevic Z. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metabol* 2016;18:999–1005. <https://doi.org/10.1111/dom.12705>.
- [43] Murakami T, Nambu T, Kato T, Matsuda Y, Yonemitsu S, Muro S, et al. Add-on treatment with mitiglinide improves residual postprandial hyperglycemia in type 2 diabetic patients receiving the combination therapy with insulin glargine and sitagliptin. *Tohoku J Exp Med* 2015;235:255–60. <https://doi.org/10.1620/tjem.235.255>.
- [44] Nishimura R, Osonoi T, Kanada S, Jinnouchi H, Sugio K, Omiya H, et al. Effects of luseogliflozin, a sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor, on 24-h glucose variability assessed by continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Diabetes Obes Metabol* 2015;17:800–4. <https://doi.org/10.1111/dom.12481>.
- [45] Vinoy S, Meynier A, Goux A, Jourdan-Salloum N, Normand S, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of a breakfast Rich in slowly digestible starch on glucose metabolism: a Statistical Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9040318>.
- [46] Nilsson AC, Ostman EM, Granfeldt Y, Björck IME. Effect of cereal test breakfasts differing in glycemic index and content of indigestible carbohydrates on daylong glucose tolerance in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2008;87:645–54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.645>.
- [47] Wolever TM, Jenkins DJ, Ocana AM, Rao VA, Collier GR. Second-meal effect: low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1041–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.4.1041>.
- [48] Nilsson A, Granfeldt Y, Ostman E, Preston T, Björck I. Effects of GI and content of indigestible carbohydrates of cereal-based evening meals on glucose tolerance at a subsequent standardised breakfast. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1092–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602423>.
- [49] Clark CA, Gardiner J, McBurney MI, Anderson S, Weatherspoon LJ, Henry DN, et al. Effects of breakfast meal composition on second meal metabolic responses in adults with Type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1122–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602427>.
- [50] Schoeller DA. How Accurate is self-reported dietary energy intake? *Nutr Rev* 2009;48:373–9. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1990.tb02882.x>.
- [51] Neuhouser ML, Tinker L, Shaw PA, Schoeller D, Bingham SA, Horn LV, et al. Use of Recovery biomarkers to Calibrate nutrient consumption self-Reports in the Women's health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008;167:1247–59. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn026>.
- [52] Schoeller DA. Limitations in the assessment of dietary energy intake by self-report. *Metabolism* 1995;44:18–22. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(95\)90204-X](https://doi.org/10.1016/0026-0495(95)90204-X).
- [53] Bandín C, Scheer FajLvvvv, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: a randomized, crossover trial. *Int J Obes* 2015;39:828–33. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.182>. 2005.
- [54] Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2019;38:465–71. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.010>.

**Partie 4 : Impact sur le contrôle glycémique
et le profil cardio-métabolique et
inflammatoire de la digestibilité de
l'amidon chez les patients diabétiques de
type 2 : conception et mise en place de
l'étude de démonstration**

PARTIE 4. Impact sur le contrôle glycémique et le profil cardio-métabolique et inflammatoire de la digestibilité de l'amidon chez les patients diabétiques de type 2 : conception et mise en place de l'étude de démonstration

I. Matériel et méthodes

Le but de cette étude, qui fera suite à l'étude pilote, porte sur l'impact cardio-métabolique et inflammatoire de la digestibilité de l'amidon chez les patients avec un DT2. Afin de concevoir et mettre en place cette étude, nous nous sommes appuyés sur les résultats obtenus suite à l'étude pilote et sur la littérature existante. Des recherches bibliographiques portant sur les marqueurs du contrôle glycémique dans différentes études d'interventions nous ont permis de proposer et d'affiner le design de l'étude tant sur le type d'essai que sur la durée totale de l'étude. J'ai également effectué une recherche bibliographique sur les potentielles relations existantes, chez les patients atteints de DT2, entre les marqueurs du contrôle glycémique (HbA1, glycémie à jeun, glycémie postprandiale, paramètres de variabilité glycémique ...) et d'autres paramètres de stress métaboliques, inflammatoires, cardiovasculaire et oxydatifs afin de déterminer les paramètres les plus pertinents à mesurer dans notre étude. Les résultats de l'étude pilote nous ont permis de définir le critère principal et les critères secondaires de l'étude mais également à faire le calcul de puissance nécessaire pour avoir un critère principal valide et exploitable.

Grâce à l'analyse des données alimentaires, recueillies par les diététiciennes et aux retours des sujets sur les différents régimes à la fin de l'étude pilote, nous avons pu ajuster les conseils alimentaires et la sélection des produits à fournir pour l'étude. En interrogeant les patients, via un questionnaire de satisfaction, sur leur capacité et leur volonté à suivre de tels régimes sur une période de temps plus importante, nous avons modifié certaines recommandations, notamment les menus précis à suivre, afin de tout mettre en œuvre pour que les patients puissent suivre de tels régimes sur une période plus longue (12 semaines) en minimisant les contraintes au maximum.

II. Résultats

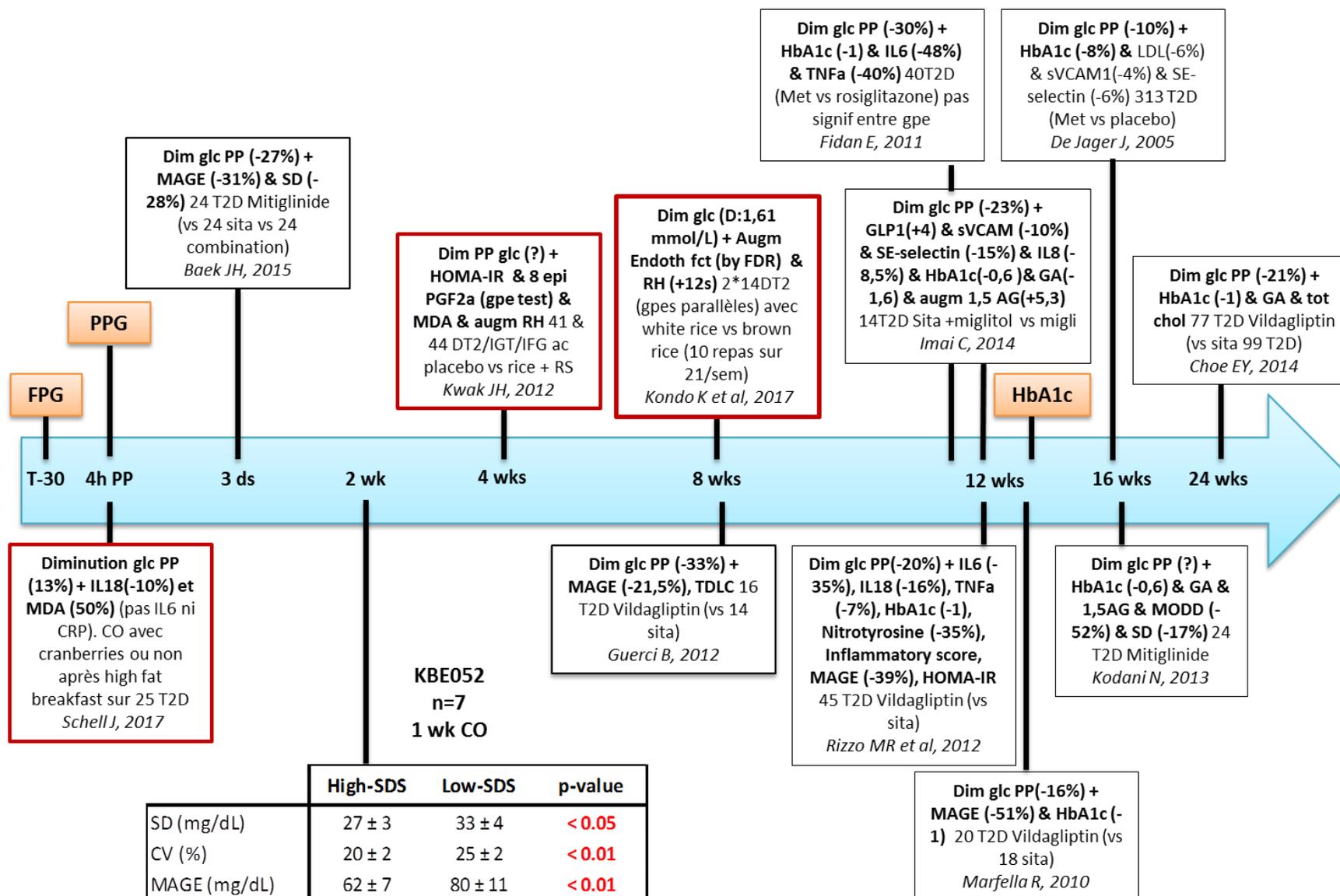
II.A. Conception et design de l'étude

C'est une étude monocentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle et menée en groupes parallèles. L'hypothèse de recherche est que l'alimentation riche en amidon lentement digestible (High-SDS) réduira la réponse glycémique journalière et améliorera le contrôle glycémique tout comme les paramètres de stress métaboliques, inflammatoires, cardiovasculaires et oxydatifs chez des patients atteints de DT2 par rapport à un régime à faible teneur en SDS (Low-SDS). Ces différences de réponses glycémiques et des autres paramètres métaboliques, inflammatoires, cardiovasculaires et oxydatifs pourraient être observées après 3 mois de régime. La différence de réponse glycémique sera évaluée à l'aide de mesures effectuées grâce à un CGMS et des paramètres associés. Une étude de la littérature ainsi que les résultats de l'étude pilote nous a permis de préciser et d'affiner d'une part le design de l'étude de démonstration et d'autre part les différents paramètres pertinents métaboliques, inflammatoires, cardiovasculaires et oxydatifs à évaluer ainsi que le critère principal et les critères secondaires. Grâce à des mots clefs entrés dans PubMed, nous avons ainsi effectué en amont une recherche bibliographique afin de voir les relations existantes entre différents paramètres (contrôle glycémique, variabilité glycémique, stress métabolique, inflammatoire, cardiovasculaire et oxydatif) associés au DT2 dans le but d'évaluer leur pertinence pour l'étude de démonstration (*Figure 36*). En effet, face à la pléiade de marqueurs disponibles, nous avons dû sélectionner les plus pertinents, tant d'un point de vue de la durée de notre étude, que du design ou de la population étudiée. Cette recherche bibliographique nous a permis de déterminer les marqueurs du stress métabolique, inflammatoire, cardiovasculaire et oxydatif pouvant être potentiellement intéressants à mesurer dans notre étude car associés au contrôle glycémique ou à la variabilité glycémique dans le DT2. Nous avons également réalisé une frise chronologique en disposant les différentes études d'intervention s'intéressant à la fois au contrôle glycémique et aux marqueurs du stress métabolique, inflammatoire, cardiovasculaire et oxydatif afin d'identifier des paramètres pertinents intermédiaires à évaluer au cours des 3 mois d'intervention (*Figure 37*); l'objectif étant de déterminer quels étaient les paramètres évalués dans la littérature susceptibles d'être modulés à 1, 2 et 3 mois d'intervention. Pour cela, nous avons recherché sur PubMed différentes études d'interventions, qu'elles soient nutritionnelles ou pharmacologiques, portant sur des patients avec un DT2 et ayant étudié

différents paramètres de stress métabolique, inflammatoire, cardiovasculaire et oxydatif en parallèle d'autres paramètres classiques du suivi du DT2 (comme l'HbA1c à 3 mois).

Légende Figure 36 : Les tailles de cercles représentent le niveau de significativité : $p < 0,001$ (gros cercle), $p < 0,01$ (cercle moyen) et $p < 0,05$ (petit cercle). Les tailles des croix représentent le niveau de non-significativité : $p > 0,1$ (grosse croix) et $p > 0,05$ (petite croix). Les lettres P et S informent sur le type d'analyse effectuées, Pearson et Spearman respectivement. La couleur rouge indique une association positive et la couleur verte une association négative. PPBG : glycémie postprandiale, Fasting BG : glycémie à jeun, Mean glucose : glycémie moyenne, AUCpp : aire sous la courbe postprandiale, GA : albumine glyquée, 1,5 AG : 1,5 anhydroglucitol, MAGE : amplitude moyenne des excursions glycémiques, SD : déviation standard, CV : coefficient de variation, MODD : moyenne des différences journalières, 8-iso-PGF2a : 8-iso-prostaglandine-F2a, d-ROMs : d-métabolites réactifs de l'oxygène, GPx : glutathione peroxydase, G6PDH : glucose-6-phosphate deshydrogénase, HBCI : HOMA de la fonction des cellules β , HOMA IR : HOMA de la résistance à l'insuline, Inflammatory score : score inflammatoire, $TNF\alpha$: facteur de nécrose tumorale α , MCP1 : protéine chimio-attractrice des monocytes 1, IL : interleukine, RHI : index d'hypéremie réactive, sVACM1 : molécule d'adhésion soluble des cellules vasculaires circulantes 1, sICAM1 : molécule d'adhésion inter-celulaire soluble 1, TDLC : temps dans la cible.

Figure 37. Frise chronologique des différentes études d'interventions portant sur le contrôle glycémique et divers paramètres associés au DT2



L'analyse des données du tableau des associations et de la frise chronologique nous a permis de voir que le MAGE était bien corrélé aux différents paramètres métaboliques, inflammatoires, cardiovasculaires et de stress oxydant et bien évalué dans les études d'intervention. Cela a donc appuyé son choix en tant que critère principal de l'étude. La frise chronologique nous a permis de voir que les paramètres de la variabilité glycémique peuvent être modulés assez rapidement, d'où notre décision de les mesurer à 3 reprises pendant les 12 semaines de l'étude.

Pour cette étude en bras parallèles, les régimes High-SDS et Low-SDS, vont être consommés par les sujets, randomisés en 2 groupes, pendant 12 semaines. (**Figure 38**). Chaque jour, ils devront consommer les produits alimentaires (High-SDS ou Low-SDS) fournis par le CRNH et préparés selon les fiches de cuisson mais également remplir un carnet du volontaire (ce carnet sera détaillé dans la partie VI.D.4.b). Ils auront également 4 périodes de port de 7 jours \pm 1 jour de CGMS :

- une première période de V1 à V2 pendant laquelle les sujets n'auront pas encore un des 2 régimes et ne devront pas modifier leurs habitudes alimentaires, cette période nous servira de base pour la randomisation
- une deuxième période de V3 à V4, la première semaine de régime (High-SDS ou Low-SDS)
- une troisième période V6 à V7 au milieu des 12 semaines de régime
- une quatrième période de V9 à V10, la dernière semaine de régime

Au début et à la fin des 12 semaines de régime (V3 et V10), les sujets viendront au centre pour une journée d'exploration au cours de laquelle ils réaliseront différentes explorations cliniques (**Figure 39**). La liste des paramètres dosés à partir des échantillons de sang et d'urine collectés est disponible en **Annexe 3**.

A chacune de leur visite, ils récupéreront le panier de produits amylacés associé au régime auquel ils auront été alloués.

Figure 38. Design et descriptif des visites de l'étude KBE045

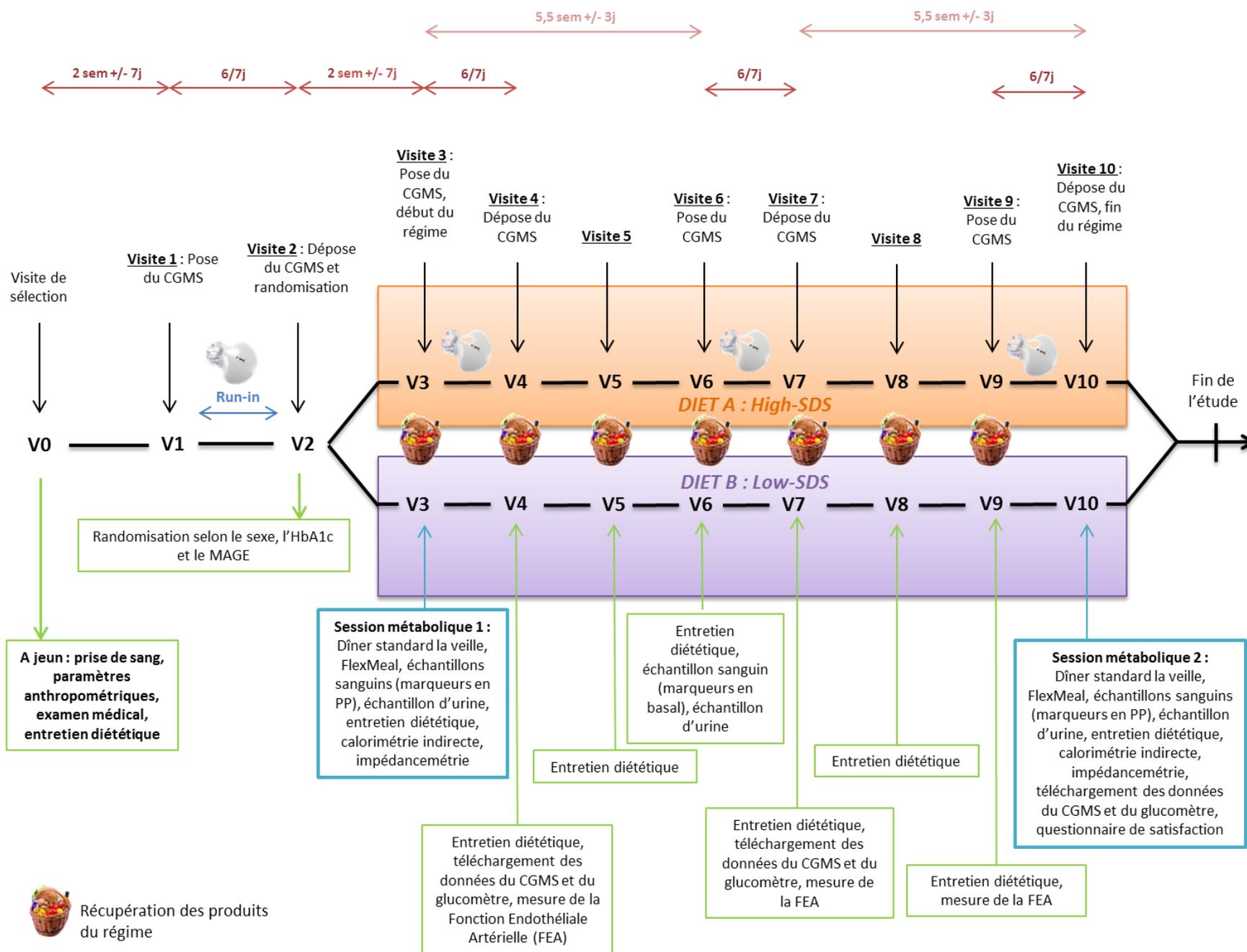
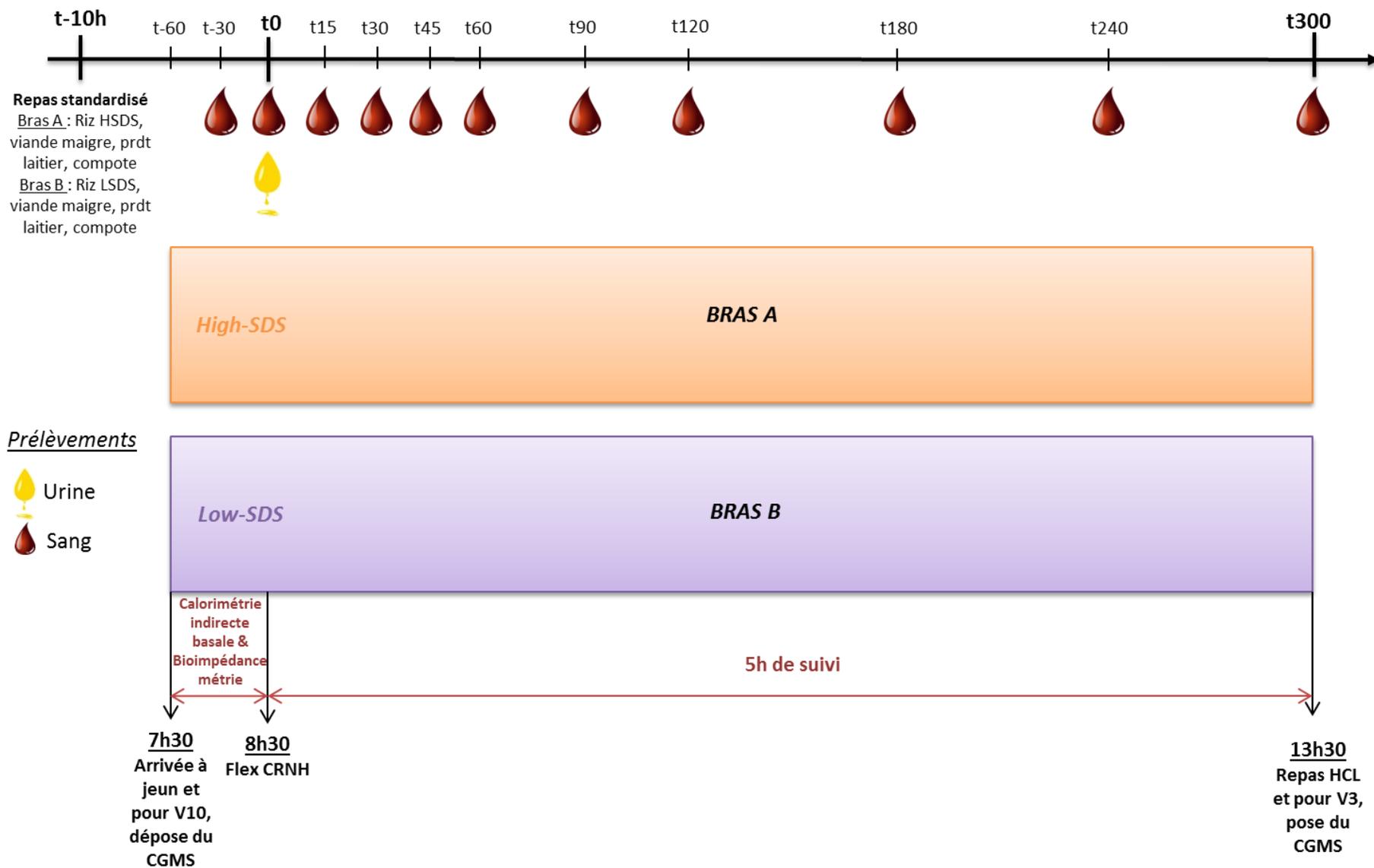


Figure 39. Design d'une journée métabolique (V3 et V10)



Heure	7h30	8h	8h30	8h45	9h	9h15	9h30	10h	10h30	11h30	12h30	13h30
Temps	t-60	t-30	t0	t15	t30	t45	t60	t90	t120	t180	t240	t300
	Arrivée des sujets		Repas FlexMeal									Repas HCL

II.B. Produits et régimes testés

II.B.1. Conception et composition des régimes High-SDS et Low-SDS

La conception et la composition des 2 régimes sont identiques à celles réalisées pour l'étude pilote (voir **partie 3**). Deux modifications mineures ont cependant été apportées concernant la composition du régime High-SDS dues à la rupture de stock/non fabrication de certains produits: le Pain d'index glycémique bas – Roberto a été remplacé par des Tartines au sarrasin sans gluten – Gerblé et les Tendre douceur blé pétales – Tipiak ont été remplacées par le Blé – Ebly. Les teneurs en SDS restent semblables à celles des produits précédents. Dans le régime Low-SDS, nous avons enlevé du panier les pommes de terre en boîte – Bonduelle du fait du retour plutôt négatif des patients de l'étude pilote sur le produit. Les patients pouvant consommer tous types de pommes de terre (autres que les Carisma), les pommes de terre en boîte n'avaient plus vraiment de pertinence.

II.B.2. Des conseils diététiques et des recommandations

Au début de l'étude, les sujets se verront fournir un carnet du volontaire comprenant des recommandations alimentaires générales, des exemples de menus sur 2 semaines, des fiches de cuisson détaillées (identiques à celles proposées pour l'étude pilote) ainsi que les fréquences de consommation associées à chaque produit. Pour cette étude, de manière générale, le type de produit amylicé fourni à consommer ne sera pas imposé, et les sujets devront seulement consommer un des produits fourni à chaque repas (petit-déjeuner, déjeuner, dîner). Les seuls moments où les produits amylicés seront imposés seront pendant les 3 premiers jours de chaque période de port de CGMS. En effet, à ce moment-là, ils devront respecter les produits imposés (identiques au sein de chaque bras) mais seront libres de choisir les accompagnements. Ils devront pour les 2 périodes de port suivantes reproduire de manière la plus similaire possible le même plan alimentaire qu'effectué lors des 3 jours imposés de la première période de CGMS, produits amylicés et accompagnements compris, tout cela dans un but de standardiser le plus possible les données recueillies. Pour cette étude, aucune restriction sur la quantité des produits à consommer ne sera imposée, les sujets devront conserver leurs habitudes quant à la quantité de produit du même type qu'ils consomment de manière générale.

II.C. Sujets

Pour cette étude, l'inclusion de 80 patients avec un DT2 est prévue. Pour être inclus, les sujets doivent être âgés de 18 à 75 ans, avoir un IMC entre 25 et 40 kg/m², un poids stable sur les 3 derniers mois, une HbA1c comprise entre 7 et 8,5%, être sous metformine et sitagliptine à doses stables depuis au moins 3 mois, fumer moins de 5 cigarettes par jour et consommer moins de 20g d'alcool par jour, avoir des taux de triglycérides < 4 g/L, de cholestérol-LDL < 1.90 g/L et une CRP < 15 mg/L. Ils ne doivent pas être sous un régime alimentaire restrictif ou spécifique, doivent accepter de consommer 3 repas principaux par jour et doivent consommer de manière régulière des types de produits similaires à ceux de l'étude.

Au début de l'étude, le critère d'inclusion portant sur les antidiabétiques oraux (metformine et sitagliptine) était plus restrictif. En effet, nous avons décidé de n'inclure que des patients sous metformine uniquement, cependant à la vue de la première phase de recrutement et aux différents échanges que nous avons eus avec les médecins, nous avons décidé d'élargir ce critère afin de se rapprocher davantage d'une population représentative dans les patients atteints de DT2 pouvant être recrutée plus facilement.

II.D. Méthodes

II.D.1. Recrutement des sujets

Les sujets seront recrutés via la base de données volontaires du CRNH, les médias (journal local ou radio), via des affiches apposées en région lyonnaise dans les différents centres de santé / hôpitaux / pharmacies. Une notification sera également adressée au personnel des Hospices Civils de Lyon et de l'INSERM, et des courriers seront envoyés aux médecins généralistes.

II.D.2. Carnet du volontaire et recueil alimentaire

Le carnet du volontaire du régime High-SDS ou Low-SDS sera remis au patient, selon le régime qui lui aura été alloué, lors de la première journée métabolique (V3, voir **Figure 39, partie VI.D.1**). Il comprend des informations générales sur le DT2, des instructions générales sur l'étude, des fiches de cuisson détaillées pour chaque produit amylicé (se référer aux fiches de cuisson proposées pour l'études KBE052), la fréquence de consommation des produits sur 1 semaine, des exemples de menus hebdomadaires pour chaque régime, des instructions sur les collations et les repas standard, la planification individuelle de chaque visite au centre, les traitements médicaux à indiquer au cours de l'étude, les adresses et numéros de téléphone des

investigateurs, infirmières, diététiciennes et également un tableau de suivi pour évaluer la compliance des sujets. Lors de chaque période de CGMS, un carnet de suivi (identique à celui fourni pour l'étude KBE052) sera remis au sujet afin d'avoir un recueil alimentaire précis de ces périodes.

II.D.3. Compliance et questionnaire de satisfaction

Afin d'évaluer la compliance des sujets sur cette étude, nous demanderons aux sujets de remplir un tableau présent dans leur carnet du volontaire. Le remplissage se fera par un système de croix en face de la liste des produits fournis et le sujet devra cocher les cases des produits qu'il aura consommé jour par jour. Ainsi, nous pourrions évaluer à la fois une compliance en termes de fréquence de consommation mais également en termes de nombre de produits consommés. La compliance sera aussi évaluée de manière qualitative grâce à l'analyse des recueils alimentaires lors des nombreux entretiens diététiques. Lors de la visite finale (V10, voir *Figure 39*, **partie VI.D.1**), un questionnaire de satisfaction sera rempli par les sujets afin d'évaluer l'acceptabilité des 2 régimes.

II.D.4. Système de suivi en continu de la glycémie

Le CGMS utilisé pour cette étude sera le même que celui employé pour l'étude KBE052 (détaillé dans la **partie 3**).

II.E. Analyses statistiques

II.E.1. Calcul d'effectif

Le calcul de la taille d'échantillon a été réalisée par BIOFORTIS à l'aide du logiciel SAS® version 9.3 ou supérieure (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), selon les données obtenues à partir de l'étude pilote. L'objectif principal de cette étude est de comparer les paramètres MAGE entre les deux régimes après 3 mois de prise d'un régime riche ou faible en SDS. Lors de l'étude pilote, les moyennes (\pm SEM) de MAGE à la fin de la période de régime d'une semaine étaient de 62 ± 7 mg/dL pour le régime High-SDS et de 80 ± 11 mg/dL pour le régime Low-SDS. Dans 5 études avec une population comparable [427–431], la moyenne de MAGE à la fin de la période de traitement / régime (période de 1 jour à 16 semaines) variait de 34 à 113 mg/dL (13 groupes dans les 5 études).

Le calcul de la taille de l'échantillon pour l'étude KBE045 est basé sur:

- Le critère principal: Amplitude moyenne des excursions glycémiques (MAGE, mg/dL) à la fin de la période de 3 mois de consommation d'un régime
- Puissance statistique: 80%
- Risque alpha: 5%
- Test bilatéral
- Quelques hypothèses dérivées de l'étude pilote et des études publiées:
 - Différence moyenne attendue entre le régime Low-SDS et le régime High-SDS: -16 mg/dL (différence relative de -20% si la moyenne du régime Low-SDS est de 80 mg/dL)
 - Écart type dans les deux groupes : 25 mg/dL

Un projet de 40 sujets évaluable par groupe a donné à l'étude 80% de puissance pour détecter une différence de 16 mg/dL de changement de MAGE à la fin de la période de 3 mois entre les régimes High-SDS et Low-SDS. Cela supposait un écart type de 25 mg/dL et une significativité statistique déclarée au niveau bilatéral de 5%.

II.E.2. Méthode de randomisation

L'attribution d'un régime ne se fera qu'après vérification de l'éligibilité du sujet, c'est-à-dire lorsque les résultats nécessaires à l'inclusion seront disponibles, minimisant ainsi le biais de sélection. La randomisation sera effectuée par l'investigateur ou ses associés dans l'ordre d'arrivée, lors de la visite V2. La randomisation de l'étude sera gérée par une société externe, BIOFORTIS Mérieux NutriSciences.

Chaque numéro de randomisation du sujet sera assigné au hasard à un régime High-SDS ou Low-SDS conformément au tableau de randomisation bloqué généré à l'aide du logiciel SAS® (version 9.3 ou supérieure, SAS Institute Inc., Cary, NJ, USA). La liste de randomisation qui relie chaque numéro de randomisation à un régime sera préparée et conservée confidentiellement dans les bureaux de BIOFORTIS. Elle sera également transmise au responsable de la préparation du régime.

Le numéro de randomisation (et donc le régime alimentaire) sera attribué au sujet à l'aide d'un algorithme de randomisation de minimisation. La randomisation de minimisation est une randomisation dynamique: l'allocation du régime à un nouveau sujet est déterminée en

fonction de l'équilibre des régimes déjà alloués. L'équilibre sera calculé entre les deux bras de régimes selon les strates du sujet. Les strates seront définies par trois facteurs: le genre (2 classes : femmes et hommes), l'Hba1c (2 classes : [7% - 7,7%] et [7,8% - 8,5%]) et le MAGE (2 classes : ≤ 70 mg / dL et > 70 mg / dL), les deux dernières étant déterminées avant la première journée métabolique.

DISCUSSION

DISCUSSION

Avec au minimum 3 repas par jour, l'alimentation occupe une place importante dans notre quotidien. Un individu, qu'il soit diabétique ou non, passe la majeure partie de son temps journalier en état postprandial. Cette phase postprandiale peut s'avérer critique, notamment chez les personnes avec un DT2, car elle est souvent synonyme d'hyperglycémie résultant en de potentiels désordres métaboliques. En effet, l'augmentation postprandiale de glucose a été associée à un risque plus élevé de MCV [432–434] et de complications vasculaires [435] chez les patients atteints de DT2. De plus en plus de publications s'intéressent à la composante émergente de l'homéostasie glucidique qu'est la variabilité glycémique. Dès lors, prendre en compte, dans la gestion du DT2, et plus particulièrement dans la prise en charge nutritionnelle, de manière simultanée, les composantes dans leur ensemble, à savoir l'HbA1c, la glycémie à jeun et en postprandial et la variabilité glycémique, fait partie d'une stratégie intéressante visant à améliorer le contrôle glycémique. Il est aujourd'hui bien connu que les apports alimentaires en macro et micronutriments peuvent influencer cette dysglycémie du diabète [436]. Dans ce contexte, s'intéresser à des facteurs nutritionnels pour réguler la glycémie, tant d'un point de vue des hyperglycémies chroniques que de la variabilité glycémique semble pertinent, avec en ligne de mire, les glucides, principaux acteurs de l'apport énergétique et de la réponse glycémique. La qualité des glucides, au-delà même de la quantité, étant essentielle dans la gestion des risques cardiométaboliques associés au DT2 [437], les produits à base d'amidon peuvent jouer un rôle déterminant dans la prévention des événements hyperglycémiques. Notamment, l'amidon a été classé en fonction de sa digestibilité et plusieurs études, notamment des travaux précédents de l'équipe, ont montré qu'un contenu élevé en SDS permet de diminuer les réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales chez des sujets sains, en surpoids ou insulino-résistants. L'effet bénéfique du ralentissement de la vitesse de digestion de l'amidon nous a alors semblé pertinent à étudier chez les patients atteints de DT2 pour améliorer les excursions glycémiques postprandiales et le profil de variabilité glycémique.

Ces travaux de thèse ont permis tout d'abord de mettre en évidence qu'il est possible de construire un régime riche en SDS complet et facile à mettre en application en se basant sur une sélection de produits de consommation courante, basée sur leur profil de digestibilité de l'amidon, en tenant compte des modes de préparation et de cuisson préconisés pour chaque

aliment et en suivant des recommandations adaptées. Le bénéfice d'un tel régime sur le contrôle glycémique des patients atteints de DT2 a pu être apprécié grâce à l'évaluation de la phase postprandiale et des fluctuations glycémiques au cours de la journée, en utilisant un système de suivi en continu de la glycémie pour évaluer la variabilité glycémique, facteur important dans le suivi du profil glycémique et des complications chez les patients avec un DT2 [129]. La consommation d'un tel régime durant une semaine chez des patients atteints de DT2 a montré que la modulation de la digestibilité de l'amidon était bénéfique au profil de variabilité glycémique et aux excursions glycémiques postprandiales chez les patients. De plus, ces derniers ont montré une bonne acceptabilité des produits et des plans alimentaires proposés durant ce régime High-SDS. Sur la base de ces résultats encourageants, nous avons conçu une étude à plus large échelle afin d'évaluer le potentiel impact d'un tel régime à plus long terme (12 semaines) sur le contrôle glycémique et le profil cardio-métabolique et inflammatoire chez les patients avec un DT2.

Pour concevoir cette étude à plus grande échelle, nous avons étudié dans un premier temps les liens des marqueurs classiques du DT2 et ceux des complications associées avec ceux des paramètres de variabilité glycémique (VG) et dans un deuxième temps nous avons regardé l'utilisation et la pertinence des paramètres de VG dans les études interventionnelles. Ce travail nous a permis d'affiner les paramètres intéressants à évaluer pour notre étude. Dans notre revue de la littérature, nous avons pu montrer les relations récurrentes et significatives entre certains paramètres de la variabilité glycémique comme le MAGE, le SD ou le CV et d'autres marqueurs du contrôle glycémique dans le DT2 et nous avons également montré la pertinence de sélectionner la variabilité glycémique comme un critère d'évaluation dans les études interventionnelles visant à améliorer le contrôle glycémique chez le patient atteint de DT2. Certains paramètres, comme ceux cités précédemment, ont été évalués à de nombreuses reprises et montrent des améliorations significatives suite aux interventions et d'autres comme le TDLC par exemple, bien que peu évalués, ont démontré leur intérêt pour la pratique clinique, et nécessiteraient des études supplémentaires.

Le but ultime de ces travaux vise à améliorer la santé et la prise en charge des patients atteints de DT2. Cette thèse nous a permis d'apporter des éléments de réponses concernant la faisabilité et la facilité de conception d'un régime riche en SDS ainsi que les modalités nécessaires à sa mise

en application et à son acceptation dans une population avec un DT2 afin d'évaluer une possible implémentation de la teneur en SDS dans les recommandations alimentaires concernant la qualité de glucides, pour les patients atteints de DT2. Les paramètres de variabilité glycémique obtenus grâce au CGMS s'intéressent à des données de profil glycémique plus intégratives avec des marqueurs et des indicateurs plus intégrés, caractérisant plus précisément les cinétiques (durée, forme, ...) allant au-delà de la mesure d'ASC ou du pic postprandial, ce qui nous a permis de vérifier l'intérêt et la pertinence de l'action du SDS sur le contrôle glycémique de patients atteint de DT2.

Ces travaux soulevant plusieurs questionnements et axes de discussion, nous les aborderons selon les points suivants :

1. Modulation de la digestibilité de l'amidon : caractérisation et intégration au sein d'un régime alimentaire ?

2. SDS, variabilité glycémique et intérêt dans le cadre d'une intervention nutritionnelle chez le patient atteint de DT2

3. Retombées attendues et perspectives pour le patient, le praticien, le chercheur et l'industriel

1. Modulation de la digestibilité de l'amidon : caractérisation et intégration au sein d'un régime alimentaire ?

Une dimension supplémentaire à la caractérisation alimentaire avec le SDS ?

Dans notre étude, nous avons souhaité mettre en place des régimes différant par leur teneur en SDS. Bien que les teneurs en RDS, SDS et RS de l'amidon obtenues par les méthodes *in vitro* représentent des mesures reproductibles utilisées pour classer l'amidon [414], il s'avère difficile de caractériser l'alimentation par rapport à la teneur en SDS car il n'existe aujourd'hui aucune base de données répertoriant suffisamment de produits alimentaires courants.

Plusieurs facteurs peuvent moduler cette teneur en SDS et par exemple, le mode de préparation (cuisson, refroidissement, ...) peut fortement impacter la digestibilité de l'amidon d'un produit

ce qui peut engendrer des différences entre les valeurs de teneur en SDS théoriques et les valeurs réelles consommées. Le mode de préparation doit alors être très précis car la teneur finale en SDS d'un aliment est une combinaison de plusieurs facteurs influençant la digestibilité de l'amidon, ce qui a été mis en évidence avec les écarts de teneur en SDS retrouvés dans nos analyses, lors de la conception des régimes, pour un même produit soumis à différents temps de cuisson par exemple.

Tout comme pour les fibres, les recommandations alimentaires se sont davantage focalisées sur une classification physico-chimique des glucides, dépendante de leur degré de polymérisation, en différenciant les mono et disaccharides, plus communément appelés sucres ; les oligosaccharides ; les polysaccharides comprenant principalement les amidons (digestibles ou résistants) mais également les polyosides non amylacés et enfin les polyols, souvent ignorés dans les recommandations et sur les étiquetages [438]. Concernant principalement la classe des polysaccharides, une classification supplémentaire selon leur profil de digestibilité pourrait s'avérer pertinente lorsque l'on s'intéresse aux effets physiologiques de ces glucides et plus particulièrement au contrôle glycémique tout en gardant en tête que déterminer la teneur en SDS d'un produit, n'est pertinent que pour les produits amylacés.

Sur la base de preuves scientifiques d'études récentes [439–441], le concept de SDS en tant que composant alimentaire bénéfique pour la santé fait déjà l'objet d'une allégation d'aliment fonctionnel en Europe : « La consommation de produits riches en amidon lentement digestible augmente moins la concentration de glucose dans le sang après un repas que la consommation de produits pauvres en amidon lentement digestible » (« *Consumption of products high in slowly digestible starch (SDS) raises blood glucose concentration less after a meal compared to products low in SDS* » (Regulation (EU) No. 851/2013)) [442,443]. Cette allégation peut être utilisée lorsque la teneur en SDS d'un produit représente 40% de l'amidon disponible et lorsque cet amidon disponible représente au moins 55% des glucides disponibles du produit [442]. Cela amène une preuve supplémentaire que la digestibilité de l'amidon est un paramètre important à prendre en compte dans la qualité des glucides. Si l'on ramène cela à notre régime High-SDS, les pâtes, les riz, le boulgour, les pétales de blé et les biscuits sélectionnés peuvent alléguer ce bénéfice au regard de leur teneur en amidon disponible et en SDS. Concernant les légumineuses, seuls les haricots rouges sont candidats à cette allégation, les autres ayant un rapport

SDS/amidon disponible autour de 27%. Il reste important de noter que la notion de produit amylicé n'a pas été définie avec précision concernant la teneur en amidon qu'un produit doit avoir pour être considéré riche ou pauvre en amidon. L'Europe s'est en effet plus ou moins amendée de cette définition et propose davantage des critères « à tiroirs » pour pouvoir prétendre aux allégations, ce qui rend difficile la sélection d'aliments à SDS élevé capables de remplir tous les critères pour construire un régime varié et en accord avec le mode de consommation standard du pays. Une révision de cette allégation pourrait alors être envisagée au vu des données scientifiques complémentaires accumulées au cours de ces dernières années.

Placer le régime High-SDS au sein de l'équilibre alimentaire

Comme nous avons pu le voir en introduction, de nombreux régimes ont démontré des effets bénéfiques sur la réponse glycémique chez les patients avec un DT2 mais très peu d'études se sont intéressées à l'effet de tels régimes sur la variabilité glycémique comme nous avons pu le faire dans nos travaux. De plus, très peu d'études se sont intéressées à la teneur en SDS dans les différents régimes testés et quand cela a été fait, aucune n'a essayé de concevoir un régime complet basé sur la teneur en SDS, mais davantage sur la prise d'un produit unique riche ou pauvre en SDS. Si l'on regarde d'un peu plus près la composition globale des régimes déjà existants comme le régime méditerranéen, le régime DASH, le régime nordique ou bien celui végétarien, on note la présence de certains groupes d'aliments communs à tous comme la richesse en fibres, en aliments à faible IG ou en AGPI et AGMI, pouvant dès lors expliquer en partie les effets bénéfiques qu'ils procurent, cependant on ne peut exclure que ces effets puissent également être expliqués par une digestibilité plus lente de l'amidon des aliments présents dans ces régimes étant donné qu'aucune mesure de la teneur en SDS des produits n'a été réalisée. En effet, les régimes précédemment cités tendent à se rapprocher des recommandations alimentaires générales données aux patients avec un DT2, recommandations que nous avons également suivies dans notre étude concernant les macronutriments et les fréquences de consommation de certains produits ou groupes d'aliments. Notre régime High-SDS n'est pas particulièrement pauvre en AGS (9% AET) comme peuvent l'être les régimes cités précédemment pour lesquels le ratio AGMI/AGS est élevé [444] mais s'avère cependant assez riche en fibres avec 24g/j en moyenne. Bien que ce taux reste inférieur aux recommandations actuelles (25 à 35g/j) [445], il reste supérieur à la consommation moyenne française qui est de l'ordre de 19 g/j [446]. Avec

49% de glucides, 17% de protéines et 30% de lipides, ce régime High-SDS s'inscrit dans les recommandations alimentaires générales (en termes de répartition des macronutriments) pour la prise en charge des patients atteints de DT2 [445]. Les fibres peuvent interagir avec les granules d'amidon et diminuer leur accessibilité aux enzymes digestives et réduire la vitesse de vidange gastrique [349]. Dans notre régime High-SDS, on observe une plus grande teneur en fibres que dans le régime Low-SDS, ce qui pourrait avoir impacté positivement les effets observés bien que cette différence ne soit que de 4g/j et potentiellement contrecarrée par la teneur en glucides plus élevée du régime High-SDS. La détermination du taux de fibres dans nos régimes s'étant basée sur les données disponibles sur l'étiquetage des produits, on peut souligner l'imprécision des valeurs. De plus, la courte durée de l'étude (1 semaine) ne laisse que peu de temps aux interactions fibres-microbiote pour être totalement déterminantes. Dès lors, intégrer des aliments à teneur en SDS élevée dans des régimes déjà reconnus comme bénéfiques pour la gestion du DT2 pourrait s'avérer pertinent afin d'envisager une potentielle complémentarité des effets positifs engendrés par les différents constituants alimentaires.

Teneur en SDS des aliments et choix des produits

La teneur en SDS de certains produits a été décrite dans la littérature [416,417,447-449], montrant pour une même famille de produits, des teneurs en SDS assez différentes et appuyant alors l'importance de la sélection de produits spécifiques pour viser un régime High-SDS. Si l'on replace les produits des régimes de notre étude au sein des panels de produits déjà décrits en termes de SDS, on remarque bien que pour la plupart des familles de produits, la teneur en SDS des produits que nous avons sélectionnés pour le régime High-SDS correspondent aux valeurs les plus hautes des produits décrits dans la littérature [443]. Par exemple, les biscuits décrits présentent une teneur en SDS comprise entre 4 et 23 g/100g [416,417,447] et ceux de notre étude se trouvent entre 21 et 25 g/100g, ce qui les place dans la partie supérieure de l'intervalle et ce qui est de fait cohérent avec une maximisation de la teneur en SDS recherchée pour cette famille de produit. Les « substituts de pain » du régime High-SDS de notre étude (Krisprolls, Oatcakes ou TUC) ont une teneur de SDS comprise entre 7 et 13 g/100g ce qui dépasse même les valeurs de produits similaires comprises entre 7 et 10 g/100g [416,447]. Il en est de même pour les pâtes de notre régime High-SDS dont la teneur en SDS dépasse celle des produits similaires testés dans la littérature (13 à 22 g/100g vs 9 à 12 g/100g respectivement), les riz ou encore les autres produits à base de céréales. Concernant les pains, la difficulté de trouver des produits à haute

teneur en SDS pour notre régime est confortée par les données de la littérature indiquant une très faible teneur en SDS des pains, qu'ils soient blancs ou complets [447,449]. Cela se retrouve aussi pour les pommes de terre avec une teneur en SDS dans les panels de produits autour de 1g/100g [447,449].

Les régimes que nous avons proposés aux patients contiennent des produits de consommation courante, disponibles directement en supermarché. Ces produits amylacés ont été sélectionnés sur leur profil de digestibilité de l'amidon et n'ont pas spécifiquement été conçus pour être riches en amidon lentement digestible. En effet, avec les procédés alimentaires actuels, sans aller jusqu'à développer des amidons spécifiques, il est possible d'avoir à disposition de tels produits pouvant alors s'intégrer dans un plan alimentaire plus global ou dans des régimes déjà bien connus ayant fait leurs preuves en termes d'amélioration de la réponse glycémique ou dans la prévention de complications associées au DT2. Basé sur des conseils simples, cela permettrait alors aux patients d'avoir un accès facile à des produits à teneur élevée en SDS, sans pour autant modifier leur plan alimentaire ou mode de consommation, tout en suivant les recommandations adaptées à chaque produit concernant son mode de préparation, afin d'améliorer leur réponse glycémique postprandiale.

Un choix d'ingrédient et de procédés alimentaires pour moduler la digestibilité de l'amidon

Comme vu précédemment, d'un point de vue nutritionnel, la capacité de contrôler la digestion de l'amidon dans les produits alimentaires est extrêmement importante pour concevoir des aliments avec les caractéristiques souhaitées (riches en SDS par exemple). La clé pour contrôler un tel processus est de moduler l'accessibilité de l'enzyme à son substrat [450]. Concernant les procédés de formulation, de transformation et de stockage des aliments, pour ralentir la digestibilité de l'amidon, toutes les stratégies qui permettent de limiter l'obtention d'un gel flexible et de favoriser la formation de structures rigides et non accessibles doivent être envisagées. Pour ce faire, les procédés opérant à basse température (en dessous de celle de gélatinisation) peuvent être très utiles pour produire des aliments avec de l'amidon non gélatinisé. Des techniques telles que la germination, le maltage et le trempage provoquent une déstructuration des assemblages naturels, mais l'augmentation de la digestibilité de l'amidon est

inférieure à celle obtenue avec la gélatinisation [451,452]. Lorsque des techniques de transformations opérant à températures élevées sont utilisées, la formation de structures amylicées moins facilement digestibles peut être favorisée en limitant la disponibilité en eau (cuisson des biscuits), en favorisant la formation de complexes amylose-lipides (friture) ou en alternant des cycles de chauffage et de refroidissement rapides (micro-onde) [451,452].

La combinaison de niveaux d'humidité élevés et de températures élevées (par exemple pendant la cuisson ou le séchage au tambour) ou la haute pression et le cisaillement (comme dans la cuisson par extrusion) va entraîner un changement de structure de l'amidon : le SDS devient alors plus rapidement digestible [440], alors qu'un degré inférieur de gélatinisation ou le gonflement limité des granules d'amidon, qui est principalement déterminé par des niveaux d'humidité modérés, le temps de cuisson et la température, préserve la teneur en SDS comme pour le riz étuvé et certains type de biscuits et de pâtes [453,454]. Selon les procédés utilisés, le ratio SDS/RDS du produit final va être modifié et c'est finalement ce ratio qui va moduler la réponse glycémique. Pour illustrer l'impact de ces facteurs, Vinoy et al.[440] ont produit trois produits céréaliers transformés selon trois méthodes différentes : des biscuits (cuisson au four), du pain blanc (panification) et des céréales extrudées (cuisson au four-extrusion). Ils ont montré que, pour un mélange d'ingrédients initiaux à teneur quasi identique en RDS, SDS et RS pour les 3 produits (34-38%, 55-60%, 5-8% respectivement), la teneur en SDS a été maintenue plus efficacement, après transformation, dans les biscuits (environ 32%) que dans le pain (environ 1%) et les céréales extrudées (environ 2%) pour lesquels le SDS a été remplacé presque intégralement par du RDS (94%) [440]. Dans nos 2 régimes testés, cela se vérifie avec des ratios SDS/RDS plus élevés pour le régime High-SDS que pour le régime Low-SDS pour les différents groupes alimentaires comme les pâtes (1,2 contre 0,3), les riz (0,8 contre 0,2), les légumineuses (0,7 contre 0,1) ou les autres produits à base de blé (1,2 contre 0,1).

Pour favoriser le SDS par rapport au RDS dans les produits finaux, la sélection des ingrédients initiaux doit s'orienter vers ceux contenant de l'amidon avec de gros granules non poreux. Une teneur élevée en amylose, de longues branches et des conformations cristallines de type B sont d'autres caractéristiques qui retardent l'action des amylases [451,455–459]. De même, la concentration d'eau présente dans l'aliment avant le traitement thermique doit être soigneusement

prise en compte, car la teneur en eau est un facteur critique déterminant le degré de gonflement des granules d'amidon et la formation de gel [455].

Dans les produits amylacés, la présence de parois cellulaires intactes empêche le gonflement complet des granules d'amidon lors de la gélatinisation et limite leur interaction avec les enzymes digestives. Outre la paroi cellulaire, les granules d'amidon sont incorporés dans une matrice cytoplasmique étroitement tassée, ce qui empêche également la diffusion des enzymes et restreint le gonflement complet des granules d'amidon pendant la gélatinisation en raison entre autres de l'encombrement stérique [460]. Selon l'origine botanique, les parois cellulaires des granules d'amidon vont être plus ou moins efficaces comme barrières enzymatiques (les parois cellulaires du blé sont par exemple moins efficaces que celles des pois chiches) [461].

La nature épaisse et mécaniquement résistante des parois cellulaires des cotylédons dans les légumineuses peut restreindre l'accès des enzymes digestives et également empêcher le gonflement complet des granules d'amidon pendant la gélatinisation. Les parois cellulaires minces de l'endosperme des céréales sont moins efficaces pour limiter la digestion de l'amidon. Cependant, la porosité et la perméabilité des parois jouent également un rôle central dans la mesure où les enzymes digestives pénètrent et les produits hydrolysés diffusent hors des cellules [450].

Pour les aliments nécessitant une transformation à partir d'ingrédients de base (à la différence des légumineuses par exemple), ceux à haute teneur en SDS vont principalement être sélectionnés sur leur farine, certains procédés permettant de moins déstructurer les granules d'amidon, ce qui permet également de limiter les coûts en comparaison à l'ajout d'un amidon modifié à digestion lente dans la matrice alimentaire d'un produit.

Les modes de préparation et les recommandations alimentaires, notamment en termes de fréquence de consommation des produits, fournis aux patients ont joué un rôle important dans la consommation effective de SDS du régime High-SDS. Les différentes analyses SDS menées sur un même produit soumis à différents temps de cuisson ont résulté en un intervalle de SDS pouvant atteindre 10g/100g de différence pour un même produit. Augmenter le temps de cuisson d'un produit va diminuer son contenu en SDS et lors de la phase d'élaboration des régimes, pour les pâtes et les riz du régime High-SDS, nous avons pu voir qu'une diminution légère de la teneur en SDS était observée par tranche de 2 minutes ajoutées au temps de cuisson. Dans l'ensemble, les produits à cuisson rapide semblaient avoir une teneur en SDS inférieure à celle de

leurs homologues traditionnels, et la mise en conserve diminuait la teneur en SDS des légumineuses. Lors de l'élaboration des régimes, aucun produit céréalier autre que les produits à base de blé et les riz ne s'est avéré avoir une teneur élevée en SDS. Ils ont cependant été inclus dans les régimes, en s'assurant d'avoir tout de même la plus grande différence possible en termes de teneur en SDS entre les 2 régimes, afin d'assurer une diversité alimentaire aux patients. Nous avons cependant limité la fréquence de consommation de ces produits et privilégié celle des produits riches en SDS. Les fiches de cuisson et les recommandations strictes remises aux patients avaient pour but de limiter au maximum la dégradation du SDS dans le régime High-SDS afin de maintenir la plus haute teneur en SDS possible dans les produits. De manière générale, les patients ont très bien respecté les conseils donnés ce qui nous a permis de conserver une différence de teneur en SDS entre les 2 régimes maximale tout au long de l'intervention.

Bien que des connaissances techniques et scientifiques soient nécessaires en amont, il est tout à fait possible d'en transcrire les plus importantes en conseils pratiques et réalisables au quotidien. Cela appuie la faisabilité, la facilité de conception et l'acceptation d'un régime riche en SDS ainsi que la définition des modalités nécessaires à sa mise en application dans une population avec un DT2 afin d'envisager une possible implémentation de la teneur en SDS dans les recommandations alimentaires concernant la qualité de glucides.

2. SDS, variabilité glycémique et intérêt dans le cadre d'une intervention nutritionnelle chez le patient atteint de DT2

La modulation des glucides dans l'alimentation, comme outil pour améliorer le contrôle glycémique, a intéressé de nombreux auteurs ces dernières décennies avec un focus de plus en plus fort concernant la qualité des glucides, au-delà même de leur quantité. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la digestibilité de l'amidon, principal composé glucidique des produits céréaliers, guidés par le fait que plusieurs études, comparant les effets physiologiques de produits amyliques, ont montré une corrélation entre la digestibilité *in vitro* de l'amidon et les réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales [377,416,418,462]. Dans leur méta-analyse, Vinoy et *al.* [439] ont confirmé les effets de la teneur en SDS des produits céréaliers sur la réponse métabolique et ont montré que la consommation de produits riches en SDS était fortement liée à une réponse glycémique plus faible, induite par une cinétique du taux

d'apparition du glucose exogène plus lente et que le degré auquel le SDS affectait la réponse d'apparition exogène du glucose différait selon la teneur en SDS du produit alimentaire.

Dans le cadre des produits amylacés, il y a un fort intérêt à mieux les caractériser *in vitro* pour mieux anticiper et caractériser leur effet *in vivo*. Grâce à l'utilisation de traceurs isotopiques du glucose, nos équipes et collaborateurs ont mis en évidence que le SDS diminuait la réponse glycémique postprandiale, via une diminution de l'apparition du glucose dans la circulation chez les sujets sains, obèses ou insulino-résistants. Il nous est dès lors apparu pertinent d'évaluer les potentiels bénéfiques du SDS dans une population avec un DT2. Les résultats obtenus ont montré que des produits riches en SDS améliorent la variabilité et le contrôle glycémique chez les patients au-delà des 2h postprandiales. Dans ce sens, les paramètres de variabilité glycémique pourraient également permettre d'amener davantage d'informations concernant les profils glycémiques car ils sont nombreux.

Des marqueurs pertinents pour caractériser le contrôle glycémique et l'impact de l'alimentation

Face à la pléiade de paramètres de variabilité glycémique disponibles, il s'avère parfois difficile de trouver un consensus sur ceux les plus pertinents et pratiques à mesurer en clinique. Selon la question posée, chaque marqueur va pouvoir apporter une information complémentaire, par exemple en caractérisant les cinétiques de réponses comme le MAGE, en apportant des précisions sur la forme de la courbe glycémique avec le MIME ou en évaluant les variations glycémiques autour de la moyenne avec le SD et le CV.

Nous avons pu mettre en évidence, suite à la consommation du régime High-SDS, une diminution significative du SD, du CV, du MAGE et du CONGA 1h et 4h qui sont tous les quatre des paramètres de la variation glycémique intra-journalière. Le profil du TDLC a également été significativement amélioré chez les patients suite au régime High-SDS, avec une diminution du temps passé dans des cibles hyperglycémiques (>180 mg/dL) et une augmentation du temps passé dans des cibles postprandiales plus adaptées. Si l'on regarde maintenant du point de vue de la littérature, les paramètres les plus étudiés et les plus associés avec d'autres paramètres du contrôle glycémique ou des complications associées au DT2 se trouvent être le SD, le CV et le MAGE en termes de variation glycémique intra-journalière, le MODD en termes de variation glycémique inter journalière et la glycémie moyenne. Dans les études d'intervention, sur des périodes assez différentes (de 1 jour à 52 semaines), le SD, le MAGE, la moyenne

glycémique et le TDLC sont les paramètres les plus étudiés et pour lesquels on observe le plus de changement après les interventions. Le grand avantage de tous les paramètres précédemment cités (hormis le CONGA) est la simplicité de leur calcul, ce qui permet une évaluation rapide en clinique même sans outil informatique spécifique.

Le SD, le CV et le MAGE sont à l'heure actuelle les paramètres de variabilité glycémique ayant été les plus étudiés. Le TDLC quant à lui est en train d'émerger comme un paramètre très pertinent et facile d'utilisation pour la clinique. En effet, il permet d'estimer le temps passé par les sujets dans différents intervalles glycémiques et grâce à des représentations très graphiques (camembert, histogramme...) permet de visualiser très rapidement les changements d'intervalles glycémiques des sujets. En 2017, le « International Consensus in Time In Range (IC-TIR)» a publié et définit le concept du TDLC pour les patients utilisant un CGMS comme étant un nouvel outil très utile pour évaluer le contrôle glycémique de par sa praticité et sa compréhension aisée pour les patients [143]. Ses caractéristiques, citées précédemment, lui ont permis d'être utilisé et proposé comme critère d'évaluation pertinent pour les essais cliniques, venant compléter les autres paramètres du contrôle glycémique comme la glycémie à jeun ou l'HbA1c [143]. Le consensus a standardisé l'utilisation de l'intervalle glycémique primaire compris entre 70 et 180 mg/dL. Des intervalles autres comme 70-140 mg/dL peuvent cependant être utilisés comme intervalles secondaires en particulier pour des questions réglementaires et des études de comparabilité. Avant ce consensus, les intervalles du TDLC n'étant pas standardisés, ils étaient reportés de différentes manières, ce qui rendait très difficile la comparaison des études [143]. Dans notre étude nous avons inclus dans le terme TDLC les temps passés en hypoglycémie et en hyperglycémie. Le consensus, sur les bases de la prise de position conjointe de l'ADA et de l'EASD [463], a également défini et normalisé les niveaux d'hypo et d'hyperglycémie. Le temps passé en hypoglycémie (ou Time Below Range (TBR)) a été divisé en 2 intervalles à savoir les valeurs comprises entre [54-70 mg/dL] et < 54 mg/dL. [143]. Pour notre étude nous avons fait le choix de regrouper les 2 intervalles d'hypoglycémies car à la vue de notre population d'étude (patients avec un DT2 uniquement sous metformine et sitagliptine), les risques d'hypoglycémies étaient faibles. Le temps passé en hyperglycémie (ou Time Above Range (TAR)) a également été divisé en 2 intervalles à savoir les valeurs comprises entre]180-250 mg/dL] et > 250 mg/dL. La division du temps en hypo et hyperglycémie en trois niveaux permet une évaluation plus fine de la gravité de l'épisode et de la réponse la plus appropriée à amener [143].

Dans notre revue de la littérature, nous avons pu mettre en évidence le manque d'études nutritionnelles s'intéressant aux paramètres de la variabilité glycémique chez des patients atteints de DT2. Parmi celles que nous avons recensées, les interventions portent essentiellement sur la teneur en glucides et en lipides, avec des effets assez controversés notamment sur le MAGE et la DS, diminués dans l'une des études [464] et sans différence significative dans l'autre [465], suite à un régime pauvre en glucides et riche en lipides. Cette dernière étude, a cependant montré une amélioration du TDLC, ce qui vient appuyer la pertinence d'évaluer ce paramètre dans les études d'interventions nutritionnelles [465]. Un régime alimentaire comportant une teneur en SDS élevée va être à même de pouvoir jouer sur certains paramètres de cette variabilité glycémique, peut-être davantage en lien avec la phase postprandiale comme le MIME ΔG ou le MIME ΔT qui sont des indices des excursions glycémiques postprandiales, mesurant respectivement le pic glycémique et le temps mis pour atteindre ce pic. Un régime High-SDS peut alors influencer sur la cinétique de réponse postprandiale, grâce à la libération lente et prolongée de glucides induisant alors un pic glycémique et un temps d'atteinte de ce pic réduit. Dans notre étude pilote nous avons pu observer une diminution du MIME ΔG mais rien de tel concernant le MIME ΔT , ce qui peut s'expliquer par la similarité des 2 régimes en termes de % de glucides disponibles (par rapport à l'apport énergétique total), menant dans les 2 cas à un pic glycémique précoce différant dans son amplitude. De ce fait, le temps d'obtention du pic ne dépendant pas entièrement de la teneur en SDS du régime, cela peut expliquer en partie le manque d'effets mesurés par le MIME ΔT . Le TDLC est également un paramètre pouvant être aisément modulé et amélioré par une teneur en SDS élevée car il rend compte des variations glycémiques qui caractérisent le quotidien d'un patient atteint de DT2, variations qui peuvent être atténuées par une réponse glycémique postprandiale diminuée. Dans notre étude pilote, le régime High-SDS a permis aux patients d'atteindre des cibles glycémiques postprandiales plus adaptées et d'écarter des valeurs de glycémies extrêmes (≥ 180 mg/dL).

Ces différents paramètres de variabilité glycémique, évalués par CGMS, sont complémentaires et proposent donc une évaluation des profils glycémiques journaliers ou postprandiaux, pouvant aider à la compréhension de l'impact des macronutriments, des différents régimes et des rythmes et fractionnements alimentaires sur la réponse glycémique, en lien avec des bénéfices pour la santé. En effet, ces paramètres, évaluables à court terme, pourraient constituer des marqueurs intermédiaires fournissant des informations plus intégratives sur les fluctuations glycémiques que

ne peuvent le faire les aires sous courbe ou la mesure des pics glycémiques. Leur utilisation en routine dans la prise en charge du DT2, en complément de marqueurs plus classiques comme l'HbA1c, la glycémie à jeun ou en postprandial pourrait faire partie d'une stratégie intéressante visant à améliorer le contrôle glycémique. De plus ; le CGMS est un outil pouvant être utilisé dans la vie quotidienne des patients, ce qui en fait une force pour évaluer les effets des interventions liées au mode de vie et des périodes postprandiales. Avec les progrès techniques, de plus en plus d'outils sont disponibles pour suivre la glycémie en continu et le CGMS apparaît alors comme un outil pertinent pour évaluer les fluctuations glycémiques en recherche clinique.

Retarder l'escalade thérapeutique

Dans notre étude à plus long terme, un intérêt particulier sera apporté aux paramètres de risque cardiovasculaires (MCP1, sICAM, sVCAM), inflammatoires (TNF α , IL6, IL1 β , Il18...), et à ceux du stress oxydant (malondialdéhyde, isoprostanes). Dans cette optique, si la balance entre la médication et l'alimentation peut être redistribuée dans la prise en charge du DT2 via l'introduction de régimes High-SDS, on pourrait alors envisager une meilleure adhérence thérapeutique des patients atteints de DT2 entraînant alors un meilleur contrôle glycémique. Cette meilleure adhérence pourra aussi passer par la personnalisation et l'adaptation des régimes aux habitudes alimentaires et culturelles des patients.

Plusieurs études portant sur des interventions nutritionnelles chez des patients atteints de DT2 ont mis en évidence une réduction du traitement basal des patients. Suite à un régime cétogène pauvre en glucides de 16 semaines, Yancy et al. [469] ont montré une réduction pour 10 patients sur 21 et une suppression pour 7 patients sur 21 de leur médication diabétique basale. Garg et al. [470] ont montré qu'un régime riche en AGMI chez 10 patients atteints de DT2 sur 28 jours permettait de diminuer les doses d'insuline requises d'environ 14 unité/jour. Sur 49 patients avec un DT2 assignés pendant 22 semaines à un régime végétalien pauvre en lipides, 21 patients (43%) ont également rapporté une diminution de leur médication [471]. Après 6 mois d'un régime à faible IG, Jenkins et al. [472] ont observé une réduction significative des médicaments antihyperglycémiques chez des patients atteints de DT2 (13/15 patients) en comparaison avec un régime riche en fibres. Ces résultats sont confirmés par Ma et al. [473] qui ont montré que les patients atteints de DT2 soumis à un régime à faible IG avaient une probabilité beaucoup plus faible de passer à un nouveau médicament ou d'augmenter les doses d'un médicament initial en

comparaison à des patients atteints de DT2 sous un régime basé sur les recommandations de l'ADA [474,475].

Au vu des premiers résultats positifs obtenus sur le contrôle glycémique suite à un régime High-SDS, on pourrait envisager la possibilité que des patients voient leur escalade thérapeutique diminuer et qu'un tel régime puisse retarder au maximum leur passage à une thérapie supérieure, notamment si cette escalade thérapeutique concerne l'ajout d'antidiabétiques interférant avec la réponse glycémique postprandiale ou avec le métabolisme glucidique [144,270]. On pourrait également envisager un impact synergique de ce type de régime et des médicaments.

3. Retombées attendues et perspectives pour le patient, le praticien, le chercheur et l'industriel

Pour le patient

Le fait de proposer aux patients atteints de DT2 une intervention nutritionnelle relativement simple, c'est à dire un régime riche en SDS au final principalement basée sur des choix alimentaires, des modes de préparation et des conseils diététiques, permet une facilité d'usage du régime au quotidien. Nous avons, auprès des sujets, évalué son appréciation grâce à un questionnaire et hormis quelques préférences de produits sujet-dépendant au sein du régime, tous l'ont approuvé en termes de facilité de préparation, de diversité d'aliments et de pertinence des conseils fournis. La majorité d'entre eux étant prête à suivre ce régime sur du plus long terme, il pourrait être intéressant d'informer les patients et leurs proches sur le potentiel d'un tel régime en leur fournissant les informations nécessaires à sa mise en place lors par exemple de séances d'éducation thérapeutiques à visée diététique.

Dès lors, une caractérisation plus précise de l'alimentation avec une capacité à identifier des aliments riches en glucides libérés lentement peut fournir un message nutritionnel important et aider les patients à faire des choix alimentaires éclairés, en tenant compte du type de produit et du mode de cuisson de chacun. L'étude en chronique va nous permettre de vérifier cela en allant plus loin et en évaluant l'impact du SDS sur le contrôle glycémique à plus long terme, son impact sur le profil de risque cardiométabolique global mais va aussi nous permettre de tester la faisabilité d'un tel régime sur une période de temps plus conséquente.

Les résultats disponibles pour la France de l'étude DAWN 2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) [152,476] ont mis en évidence que les personnes atteintes de la maladie souffrent d'une qualité de vie altérée, ce qui a des conséquences directes sur l'efficacité de la prise en charge du diabète. Les conséquences négatives sur le plan biopsychosocial sont nombreuses avec environ 50% des patients atteints de DT2 interrogés qui ressentent une inquiétude importante face à leur maladie et plus particulièrement face aux hypoglycémies ou aux injections. Chez nombre d'entre eux, le passage à l'insuline résonne comme une sanction et environ ¼ des malades perçoivent également une discrimination sociale à cause de leur maladie ce qui impacte fortement leur qualité de vie. L'analyse de la qualité de vie des patients pourrait alors être un critère intéressant à intégrer dans nos futures études afin de voir si, sur du long terme, une intervention nutritionnelle avec un régime High-SDS pourrait avoir un impact positif sur cette qualité de vie.

Certains marqueurs de la variabilité glycémique comme le TDLC sont faciles à intégrer et à utiliser en pratique clinique. Dès lors, ils pourraient être proposés aux patients comme des cibles thérapeutiques plus visuelles à atteindre (en plus de l'HbA1c) afin de les aider à mieux comprendre et définir leurs objectifs personnels au quotidien.

Pour le praticien et le chercheur

Avoir une caractérisation plus précise de l'alimentation pourrait avoir une retombée avantageuse pour les praticiens, qu'ils soient médecins, nutritionnistes ou diététiciens car cela pourrait leur permettre de conseiller et de fournir des recommandations aux patients peut-être de manière plus spécifique, notamment quant à la qualité des glucides. Des plans alimentaires détaillés et précis pourraient alors tenir compte de cette dimension supplémentaire, qu'est la digestibilité de l'amidon, et cela pourrait être un support additionnel sur lequel les praticiens pourraient s'appuyer pour diffuser leur message nutritionnel auprès de leurs patients.

Afin d'évaluer les profils glycémiques et les paramètres de variabilité glycémique des patients pendant les 2 périodes de régime, nous avons choisi d'utiliser un CGMS en masqué afin de limiter au maximum les modifications ou ajustements de comportement ou de traitement en temps réel. Avant de proposer un tel outil aux patients, nous avons dû les former à son utilisation et à son système de calibration mais également leur donner les tenants et les aboutissants d'un tel suivi. Au-delà de l'utilisation d'un CGMS en temps réel pour les patients, son usage en masqué

profite à la recherche clinique et bon nombre de nouveaux traitements sont testés avec l'utilisation d'un suivi en continu de la glycémie, amenant une dimension supplémentaire à la compréhension des données obtenues. L'utilisation de tels outils en recherche clinique impose de respecter un certain nombre de précautions pouvant porter sur le choix de la période, la durée de l'enregistrement ou encore les instructions données au patients afin de s'assurer de la précision et de la reproductibilité des tracés glycémiques [275]. Le suivi en continu de la glycémie a également participé à de nombreuses avancées en termes de recherche clinique pharmacologique en permettant une comparaison plus poussée de médicaments de différentes classes ou encore de médicaments de même classe avec des durées d'actions similaires ou différentes. Les études portant sur de nouvelles molécules thérapeutiques ont également pu bénéficier du suivi en continu de la glycémie pour établir leur profil, leur mode d'action, leur efficacité et leur sécurité. Même si à l'heure actuelle elles sont encore peu nombreuses à l'utiliser, les études d'intervention nutritionnelle ou d'activité physique sont elles aussi de très bonnes candidates pour le suivi de la glycémie en continu afin d'avoir un éclairage supplémentaire sur l'effet de l'intervention vis-à-vis des profils glycémiques [277].

En effet, nous avons pu voir que le suivi en continu de la glycémie permet l'évaluation détaillée des glycémies postprandiales avec une indication sur l'heure des prises alimentaires. Il permet aussi de suivre de nombreux paramètres proposant des indications sur les variations glycémiques intra et inter journalières sur des amplitudes de temps assez variées ce qui peut s'avérer très utile pour les études inférieures à 3 mois pour lesquelles l'HbA1c n'est pas un marqueur optimal. Dès lors, considérer ces paramètres de variabilité glycémique comme des marqueurs intermédiaires peut permettre d'apprécier le contrôle glycémique régulièrement au cours des interventions. Les appareils de suivi du glucose en continu ont démontré leur pertinence, tant au niveau de la prise en charge du diabète que de l'auto-surveillance et des études cliniques [278], cependant le côté assez innovant du système entraîne encore avec lui le manque de consensus sur certains paramètres pertinents à utiliser, les seuils de détections et les standards de comparaison. Bien que l'amélioration ait été immense depuis les premiers appareils, on se heurte encore aujourd'hui à une précision limitée concernant les intervalles d'hypoglycémies. Le coût quant à lui demeure le problème majeur et les assurances et gouvernements dans la plupart des pays ne prennent pas en charge ces appareils [477]. Les stratégies pour implémenter ces appareils et les nouvelles mesures comme le TDLC dans la pratique médicale courante reste un défi dans certains pays et

davantage d'études doivent être menées pour apporter des informations supplémentaire sur la pertinence d'utiliser les CGMS et d'inclure l'évaluation du TDLC dans la pratique clinique à l'échelle mondiale [143]. Les recommandations de l'ADA concernant le CGMS sont principalement axées sur une utilisation pour les patients avec un DT1 ou un DT2 insulino-traités. L'émergence et l'efficacité de son utilisation dans le DT2 non insulino-traité pourrait alors permettre d'affiner ces recommandations et de le proposer dans tous les types de diabète sans égard à la thérapie.

Les aliments peuvent être définis par leur IG, cependant les effets globaux d'un repas ou d'un régime entier sur la réponse glycémique sont durs à apprécier uniquement avec cet indice car les interactions entre les aliments et surtout les macronutriments dans le bol alimentaire jouent un rôle important dans la modulation de l'IG. Les appareils de CGMS pourraient alors permettre, d'apprécier de manière plus exhaustive ces effets grâce à la mesure en continue de la glycémie et à l'établissement de profils glycémiques journaliers.

On pourrait également, grâce au CGMS, envisager une meilleure compréhension des différents types de profils de patients concernant la réponse glycémique. En effet, chacun est à même de répondre différemment à un même aliment, un même régime ou une même modification du rythme alimentaire et le CGMS pourrait apporter des réponses et permettre de différencier et de classer les patients selon leur profil de répondeur ou non répondeur à une intervention donnée.

Pour l'industriel

L'allégation obtenue sur le SDS devrait encourager les industries agro-alimentaires à améliorer les profils de digestibilité de l'amidon de leurs produits bien que pour certaines familles d'aliments comme la boulangerie ou les céréales extrudées (comme la plupart des céréales de petit-déjeuner) cela s'avérera difficile, notamment à cause des conditions de transformations qui ont tendance à entraîner une perturbation de la matrice des grains et une gélatinisation complète de l'amidon, le rendant alors rapidement digestible [368]. Il reste cependant possible de moduler la digestibilité de l'amidon des produits grâce à la reformulation des ingrédients, via la sélection de certaines sources de céréales ou d'amidon, la prise en compte des interactions avec les protéines ou les lipides, via des modes de transformations spécifiques ou l'utilisation de technologies de traitement, cuisson, conservation... permettant de conserver au maximum le contenu en SDS.

Lorsque l'on modifie la teneur en SDS des produits, nous avons vu précédemment que la teneur en RDS est également impactée, cependant la teneur en amidon résistant (RS) peut également être modulée et ce RS peut alors avoir des effets intéressants sur le microbiote intestinal de par sa fermentation au niveau du côlon. Dès lors, le RS va pouvoir constituer un substrat pour la croissance sélective de certaines bactéries bénéfiques pour la santé de l'homme, en particulier chez les adultes à risque pour le DT2 [478,479]. Dans une population avec un DT2, Karimi et al. ont montré qu'une consommation de 10g de RS par jour pendant 8 semaines permettait une amélioration significative de l'HbA1c et de la sensibilité à l'insuline [480], ce qui a été confirmé par Gargari et al. chez 60 femmes avec un DT2 [481].

La consommation de RS, tout comme celle de SDS, ayant été recommandée par les agences de santé dans un but de prévention de diverses pathologies incluant l'obésité, le surpoids, le syndrome métabolique ou encore le DT2 [482], il serait intéressant d'explorer les effets conjoints de ces 2 fractions d'amidon et de proposer un régime à la fois riche en SDS et en RS, afin d'en potentialiser l'impact sur la santé des patients atteints de DT2. Tout l'enjeu serait alors de développer des méthodes et des procédés de fabrication afin de produire des aliments amylicés à teneurs élevées en SDS et en RS. Les stratégies de production devront prendre en compte les informations relatives à la structure de l'amidon lui conférant sa résistance ou sa digestion lente par les enzymes, mais devront également considérer les nombreuses molécules (protéines, lipides et fibres) constituant les matrices alimentaires qui interagissent pendant la transformation des aliments pour modifier la digestibilité de l'amidon [482]. La digestibilité de l'amidon n'étant qu'un volet de l'alimentation du diabétique, elle pourrait s'inscrire de manière plus large dans une alimentation équilibrée globale.

CONCLUSION

Finalement, ces perspectives concourent à l'amélioration de la caractérisation alimentaire dans une perspective d'amélioration de la qualité nutritionnelle de l'alimentation pour la santé humaine. La modulation de la qualité des glucides, via la modulation de la digestibilité de l'amidon impacte de manière positive le contrôle glycémique et la variabilité glycémique, tout cela permettant de réguler la phase postprandiale, facteur déterminant dans la physiopathologie du DT2.

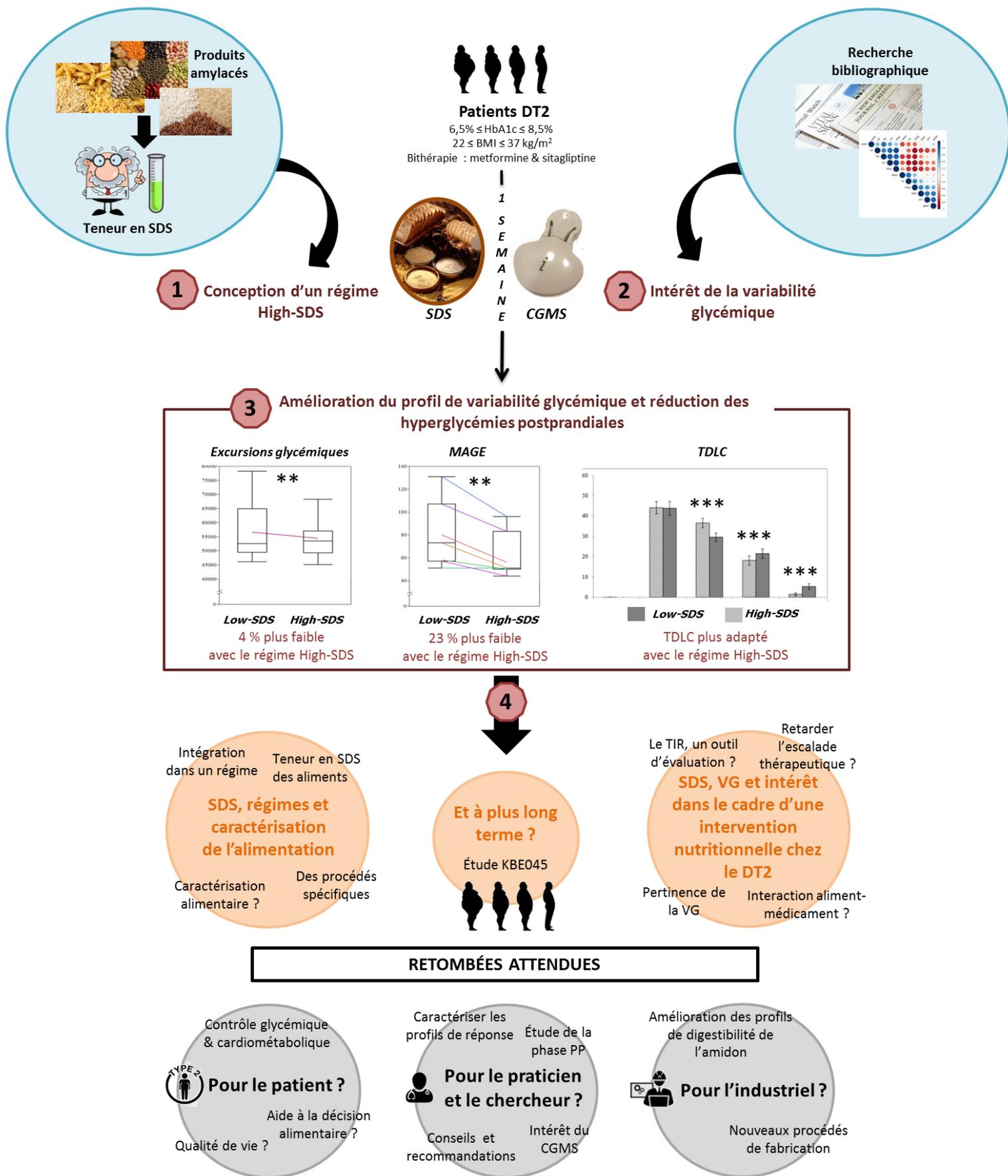
Développer de nouvelles méthodes et de nouvelles technologies pour obtenir des structures SDS stables thermiquement et résistant aux modifications pouvant se produire pendant les processus de préparation et de transformation des aliments est aujourd'hui un véritable défi pour les chercheurs et l'industrie alimentaire [482]. Proposer un large choix d'aliments dont la teneur en SDS (et potentiellement en RS) serait maximale pourrait alors être un véritable atout pour les patients car que ce soit chez des patients atteints de DT2 ou dans la population générale, les maladies métaboliques sont un continuum au cours de la vie. Nous avons déjà montré l'impact positif du SDS sur le contrôle glycémique et notre étude à plus grande échelle s'emploiera à évaluer de manière plus large le potentiel impact de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur le profil cardio-métabolique et le stress oxydant.

Il va de soi que les résultats obtenus grâce à l'étude pilote, bien qu'ils soient encourageants, nécessitent des validations à plus long terme et à plus grande échelle afin de pouvoir proposer un jour la teneur en SDS comme partie intégrante des recommandations alimentaires pour les patients atteints de DT2 ou pour d'autres pathologies. L'étude de démonstration à plus grande échelle sera une pierre à l'édifice et les résultats qui en découleront pourront apporter leur contribution à ce vaste champ des possibles. La *Figure 40* propose un résumé de l'ensemble de ce manuscrit.

Pour aller plus loin

Les travaux de thèse présentés ici se sont focalisés sur le SDS et ses effets sur le profil glycémique des patients atteints de DT2, cependant l'intégration de ce SDS dans une matrice alimentaire plus complexe comprenant d'autres ingrédients fonctionnels comme les polyphénols, les fibres ou les lipides bioactifs pour cibler l'inflammation de bas-grade et prévenir des risques cardiométaboliques chez des sujets à risques pourrait être une approche scientifique novatrice pour le développement industriel d'aliments permettant entre autres d'étudier l'impact synergique de la combinaison de ces différents ingrédients sur la réponse glycémique, le statut inflammatoire, l'intégrité de la barrière gastro-intestinale et le microbiote intestinal. C'est ce que nous avons développé dans l'étude SINFONI (voir partie Autres travaux de thèse) avec une sensibilisation aux procédés alimentaires sur des produits innovants. Un volet supplémentaire concernant la caractérisation des fibres alimentaires a également été abordé avec l'étude FiTABlé, mettant en exergue une autre application de la digestibilité des glucides.

Figure 40. Schéma général résumant les travaux de thèse



ANNEXES

Annexe 1

Recommandations actuelles sur les protéines et lipides chez les DT2

I. Les protéines

D'après l'ADA, chez les personnes atteintes de DT2, la consommation de protéines semble augmenter la réponse à l'insuline sans pour autant augmenter les concentrations plasmatiques de glucose. Les glucides sources de protéines élevées (comme le lait ou les noix) devraient cependant être évités lors de la prévention ou du traitement de l'hypoglycémie en raison de la potentielle augmentation simultanée de l'insuline endogène (niveau de preuve B) [167]. Jusqu'à là, il n'y a pas de preuve concrète que l'ajustement de l'apport journalier en protéines (environ 15 à 20% des calories totales) amène une amélioration de la santé des personnes diabétiques ne souffrant pas de néphropathie diabétique et les recherches restent peu concluantes sur la quantité optimale de protéines à intégrer à son régime journalier afin d'optimiser le contrôle glycémique ou le risque de MCV. Certaines études ont cependant montré une prise en charge réussie du DT2 à travers des régimes et plans alimentaires comprenant des quantités un peu plus élevées de protéines (20 à 30%) que les recommandations actuelles, pouvant contribuer à une augmentation de la satiété. Les personnes diabétiques atteintes d'une maladie rénale devraient quant à elle maintenir les apports protéiques des recommandations actuelles [177]. Concernant une potentielle différence entre les sources protéiques animales ou végétales et leurs effets sur le diabète, plusieurs études de cohorte prospectives suggèrent des différences entre la source de protéines et les résultats liés au T2D, bien que les preuves provenant d'essais contrôlés randomisés soient limitées pour envisager un consensus sur l'importance de la source protéique [483].

II. Les lipides

Les preuves, concernant une quantité idéale de lipides pour les personnes atteintes de diabète, restent peu concluantes, cependant les objectifs doivent être personnalisés, la qualité des lipides apparaissant comme étant de loin plus importante à prendre en compte que la quantité [177]. Les recommandations de l'ADA [167] concernant les lipides sont les suivantes :

- Les données sur le contenu idéal de lipides dans le régime des personnes diabétiques sont peu concluantes, de ce fait un plan alimentaire insistant sur des aliments issus d'un régime de style méditerranéen riche en lipides mono et polyinsaturés pourrait améliorer le métabolisme

glucidique et diminuer les risques de MCV et pourrait être une alternative efficace à un régime pauvre en lipides totaux mais relativement riche en glucides (niveau de preuve B).

- Consommer des aliments riches en acides gras n-3 à chaîne longue comme les poissons gras (riches en EPA et DHA) et noix et graines (riches en ALA) est recommandé afin de prévenir ou traiter les MCV (niveau de preuve B). Cependant, il n'y a pas de preuves soutenant un rôle bénéfique pour la santé de la consommation quotidienne de compléments alimentaire n-3 (niveau de preuve A).

Les recommandations de l'Institut de Médecine et de l'Académie de la Nutrition et de la Diététique pour une population saine sont que 20 à 35% de l'apport calorique total doit provenir des lipides et à l'heure actuelle, il n'existe que des recherches limitées sur les recommandations pour les individus DT2 [177]. Du fait du risque élevé de MCV chez les personnes atteintes de DT2, les recommandations pour la consommation de lipides (quantité et type de lipides) chez ces personnes restent similaires à celles prévues pour les individus ayant une MCV sans diabète [177]. Le type de lipides consommés étant plus important que la quantité totale, les personnes DT2 sont encouragées à suivre les recommandations pour la population générale en termes de lipides saturés, cholestérol et lipides trans. De manière générale, les lipides trans et saturés doivent être évités et remplacés au maximum par des lipides insaturés et non par des sucres raffinés [167]. En effet, des études récentes ont montré que la diminution de la quantité d'acides gras trans et saturés, entraîne une augmentation du cholestérol LDL et réduit le risque de MCV [189]. La *American Heart Association* et le *American College of Cardiology* ont récemment encouragé le remplacement des huiles végétales, des graisses animales et des huiles tropicales à haute teneur en acides gras trans et partiellement hydrogénées par des huiles et des aliments plus sains, riches en lipides mono ou polyinsaturés [177].

Une approche individualisée de la teneur en lipides du régime reste la ligne directrice actuelle à suivre [167].

II.A Les acides gras mono-insaturés

Les acides gras mono-insaturés (AGMI) se trouvent généralement dans les huiles végétales telles que l'huile d'olive, d'arachide, d'avocat et de canola et restent liquides à basse température. Les aliments riches en AGMI comprennent l'avocat, certains poissons gras, les amandes et

noisettes et certaines graines comme celles de sésame ou de citrouille [177]. Une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés comparant des régimes riches en AGMI à d'autres riches en glucides ou en acides gras polyinsaturés (AGPI) a démontré que ceux riches en AGMI peuvent améliorer les paramètres métaboliques chez les personnes atteintes de DT2 [484]. Plusieurs grandes études observationnelles prospectives, conduites chez différentes populations, DT2 ou non, ont montré que les régimes riches en AGMI ou en AGPI et plus faibles en acides gras saturés (AGS) sont associés à un risque réduit de MCV [485].

II.B. Les acides gras polyinsaturés

Les AGPI sont généralement liquides à température ambiante et se retrouvent dans les huiles végétales telles que l'huile de tournesol, de maïs, de soja et de lin. Les autres aliments riches en AGPI sont principalement les noix, les graines de lin et le poisson [177]. Une méta-analyse récente a fourni des résultats montrant que les macronutriments ont divers effets sur l'homéostasie du glucose et de l'insuline. Les effets positifs les plus probants ont été observés avec un régime riche en AGPI par rapport à d'autres riches en glucides, en AGMI ou en AGS démontrant une amélioration de la glycémie, de la résistance à l'insuline et de la capacité de sécrétion d'insuline, d'autant plus importante si les sujets étaient atteints de DT2 [486].

II.C. Les acides gras oméga-3

Consommer des aliments riches en acides gras n-3 à chaîne longue, plus communément appelés omégas 3, tels que les poissons gras et les noix et graines, est recommandé pour prévenir ou traiter les MCV; cependant, les données existantes ne soutiennent pas un rôle bénéfique pour l'utilisation systématique des compléments alimentaires n-3 [167]. Il existe deux types d'acides gras oméga-3 dans le poisson: l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Les poissons les plus riches en oméga-3 sont le saumon, le thon, le maquereau, les sardines ou encore le hareng. La forme des oméga-3 dans les plantes est appelée acide alpha-linolénique (ALA) et sont principalement représentées par les noix, les graines de lin, les graines de chia et le soja [177]. La consommation de 2 portions par semaine de poisson riche en EPA et DHA est associée à un risque réduit mortalité et de décès par maladie coronarienne chez des adultes en bonne santé [177] mais les études sur l'effet des acides gras oméga-3 (provenant des aliments et des suppléments) chez les personnes atteintes de diabète sont limitées et n'ont pas été

concluantes [189]. En plus de fournir de l'EPA et du DHA, une consommation régulière de poisson peut aider à réduire les triglycérides, venant en remplacement d'autres aliments plus riches en AGS et trans comme les viandes grasses et les produits laitiers riches en matières grasses [177].

II.D. Les acides gras saturés

Les AGS sont généralement solides ou presque solides à température ambiante. Toutes les graisses animales, telles que celles de la viande, de la volaille et des produits laitiers, sont saturées. Les aliments transformés et ceux de la restauration rapide contiennent de grandes quantités d'AGS. Certaines huiles végétales peuvent également être saturées, notamment l'huile de palme et de noix de coco. *L'American Heart Association* recommande une consommation limitée d'AGS et, lors d'une cuisson avec de l'huile, des huiles végétales non tropicales telles que le canola, le maïs, l'olive, l'arachide, le soja et les huiles de tournesol sont à privilégier [177]. Très peu d'études examinant les quantités d'AGS dans le régime alimentaire et leur effet sur le contrôle glycémique et le risque de MCV chez les personnes atteintes de diabète sont disponibles. L'ADA recommande aux personnes atteintes de diabète de suivre les directives de la population générale [167]. *Les Dietary Guidelines for Americans, 2015-2020* recommandent que moins de 10% des calories totales proviennent des AGS afin réduire le risque de MCV [487]. De manière générale, les AGS ne sont pas recommandées car elles augmentent les concentrations de cholestérol LDL et de cholestérol total et accroissent le risque de MCV [177].

II.E. Les acide gras trans

Les acides gras trans (AGT), également appelés graisses hydrogénées, sont des acides gras créés lorsque les huiles sont "partiellement hydrogénées". Le processus d'hydrogénation modifie la structure chimique des acides gras insaturés en ajoutant des atomes d'hydrogène c'est-à-dire en «saturant» les acides gras. Certaines margarines et huiles végétales contiennent ces AGT, de mêmes que les aliments frits, de nombreux produits de la restauration rapide et certains produits de boulangerie de grande surface. Les fabricants utilisent l'hydrogénation pour augmenter la stabilité et la durée de conservation des produits. Ainsi, une plus grande quantité peut être produite en même temps, ce qui réduit les coûts de fabrication. Bien que la teneur en AGT des

aliments ait diminué récemment (grâce à la reformulation des aliments), il est important de surveiller le type d'acide gras utilisé en remplacement, car il pourrait s'agir d'AGS. De plus, la FDA a récemment déterminé que les AGT ne sont plus considérés GRAS ce qui implique une interdiction d'ajout des AGT aux aliments, mesure qui touche peu à peu tous les secteurs alimentaires [177].

II.F. Le cholestérol

Notre organisme produisant suffisamment de cholestérol pour assurer ses fonctions physiologiques, il n'est pas nécessaire d'en apporter par le biais des aliments. Les données les plus récentes du *Dietary Guidelines for Americans* indiquent que les preuves disponibles n'appuient pas de recommandation particulière en vue de limiter le cholestérol pour la population générale et celles pour les personnes diabétiques ne sont pas claires. La consommation de cholestérol corrèle avec les taux sériques, cependant aucune corrélation concluante n'a été prouvée avec les MCV chez les diabétiques [166]. Il est alors conseillé aux personnes diabétiques, concernant l'apport de cholestérol, de suivre les directives visant à limiter la consommation d'AGS car les aliments en contenant sont généralement les plus riches en cholestérol [177].

Malgré toutes ces recommandations et pistes directives, il reste évident que des recherches supplémentaires sont encore nécessaires afin de définir le contenu optimal des régimes alimentaires en macronutriments, que ce soit au niveau des lipides (AGS, AGMI, AGPI), des protéines et des glucides pour atteindre le profil lipidique, protéique et glucidique le plus bénéfique dans la population générale et chez les diabétiques à risque accru de MCV [177].

Annexe 2

Indice Glycémique de quelques aliments usuels. L'IG est rapporté à la référence glucose.
D'après [309].

Aliment	Indice Glycémique	Aliment	Indice Glycémique
Pain blanc	75 ± 2	Pomme	36 ± 2
Pain complet	53 ± 2	Orange	43 ± 3
Riz blanc	73 ± 4	Banane	51 ± 3
Spaghetti	49 ± 2	Lait écrémé	37 ± 4
Muesli	57 ± 2	Crème glacée	51 ± 3
Cornflakes	81 ± 6	Yaourt aux fruits	41 ± 2
Pommes de terre à l'eau	78 ± 4	Chocolat	40 ± 3
Carottes à l'eau	39 ± 4	Miel	61 ± 3
Lentilles	32 ± 5	Saccharose	65 ± 4
Chips (pomme de terre)	56 ± 3	Glucose	103 ± 3
Soda/boisson sucrée	59 ± 3	Fructose	15 ± 4

Les données sont présentées sous forme : moyenne ± SEM et sont issues de plusieurs mesures provenant de différents laboratoires. En rouge, les aliments à IG élevé (≥ 70), en orange, les aliments à IG moyen (55-69) et en vert les aliments à IG faible (≤ 55).

Annexe 3

Liste des paramètres dosés à partir des échantillons de sang et d'urine collectés de l'étude
KBE045

Time / Markers	Measured parameters at V6		Measured parameters at V3 and V10										Biological bank
	t-30 (Basal)	t-30 (Basal)	t0 (FlexMeal)	t15	t30	t45	t60	t90	t120	t180	t240	t300	
Metabolism													
Glycemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Peptide-C		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Glucagon	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
NEFA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Triglycerides	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
LDL-Cholesterol		x											
HDL-Cholesterol		x											
Tot Cholesterol		x											
Hepatic markers (ASAT, ALAT, γ -GT)		x											
Incretins													
GLP-1		x	x	x	x	x	x	x	x				
Diabetes follow-up													
HbA1c	x	x											
Glycated albumin	x	x											
Fructosamin	x	x											
Adipokines													
Adiponectin HMW	x	x											
Leptin	x	x											x
Inflammation													
CRPus	x	x											
TNF α	x	x	x				x		x			x	
IL6	x	x	x				x		x			x	
IL1Ra	x	x	x				x		x			x	
IL18	x	x	x				x		x			x	
Oxydative Stress													
MDA	x	x											x
Isoprostanes (urines)	x	x											x
CV risks													
MCP1	x	x											
sICAM	x	x											
sVCAM	x	x											
Intestinal permeability													
Zonulin	x	x											x

**PUBLICATIONS, CONGRÈS ET
COMMUNICATIONS**

Publications

- **“Design and validation of a diet rich in Slowly Digestible Starch for Type 2 diabetic patients for significant improvement in glyceemic profile”**

Aurélie Goux^a, **Anne-Esther Breyton**^{a,b}, Alexandra Meynier^a, Stéphanie Lambert-Porcheron^b, Monique Sothier^b, Laurie Van Den Berghe^b, Olivier Brack^d, Sylvie Normand^b, Emmanuel Disse^{b,c}, Martine Laville^{b,c}, Julie-Anne Nazare^b, Sophie Vinoy^a

Article. Nutrients, Août 2020 (publié)

- **Starch digestibility modulation significantly improves glyceemic variability in type 2 diabetic subjects**

Anne-Esther Breyton^{a,b}, Aurélie Goux^b, Stéphanie Lambert-Porcheron^a, Alexandra Meynier^b, Monique Sothier^a, Laurie VanDenBerghe^a, Olivier Brack^c, Emmanuel Disse^a, Martine Laville^a, Sophie Vinoy^b, Julie-Anne Nazare^a

Article. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, Août 2020 (publié)

- **CGMS and glyceemic variability, relevance in clinical research to evaluate interventions in T2D, a literature review**

Anne-Esther Breyton^{a,b}, Julie-Anne Nazare^a, Stéphanie Lambert-Porcheron^a, Sophie Vinoy^b, Martine Laville^a

Review. Août 2020 (en soumission)

- **Circulating and intestinal ceramide and sphingomyelin profiling during a 4-week milk phospholipid supplementation trial reveals changes in key molecular species related to improvement of cardiovascular risk markers**

Mélanie Le Barz^{1#}, Cécile Vors^{1,2,#}, Emmanuel Combe¹, Laurie Joumard-Cubizolles³, Manon Lecomte^{1,2}, Florent Joffre⁴, Michèle Trauchessec^{5,6}, Sandra Pesenti¹, Emmanuelle Loizon¹, **Anne-Esther Breyton**^{1,2}, Emmanuelle Meugnier¹, Karène Bertrand⁴, Jocelyne Draï^{1,5,7}, Chloé Robert^{1,2}, Annie Durand¹, Charlotte Cuerq^{1,5,7}, Patrice Gaborit^{8,9}, Nadine Leconte¹⁰, Annick Bernalier-Donadille¹¹, Eddy Cotte^{5,12,13}, Martine Laville^{1,2,5,13}, Stéphanie Lambert-Porcheron^{2,5}, Lemlih Ouchchane^{14,15}, Hubert Vidal¹, Corinne Malpuech-Brugère³, David Cheillan^{1,5,6}, Marie-Caroline Michalski^{*,1}

Article. Gut, Août 2020 (soumis)

Autres travaux de recherche

- **Projet FiberTAG**

Étude FiTABlé : Étude pilote de la signature métabolique du son de blé enrichi en ¹³C, liée à la fermentation intestinale chez l'Homme : identification de nouveaux biomarqueurs

- **Projet SINFONI**

Impact d'une intervention nutritionnelle multi-fonctionnelle ciblant le profil inflammatoire pour la prévention du risque cardiométabolique

Congrès et communications

- **Congrès JPI-HDHL : A Healthy Diet for a Healthy Life (1^{er}-2 Décembre 2017, Bruxelles, Belgique)**

Communication orale, 2 min pitch : « FiberTAG project: TAGging dietary Fiber intake »

Prix du meilleur speaker

- **JFN : Journées Francophones de Nutrition (28-30 Novembre 2018, Nice, France)**

Communication orale : « Effet de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité glycémique chez les diabétiques de type 2 : une étude pilote »

- **Assises Régionales de Nutrition et Santé (11-12 Septembre 2019, Lyon, France)**

Communication orale : « Effet de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité glycémique chez les diabétiques de type 2 »

- **EASD : European Association for the Study of Diabetes (16-20 Septembre 2019, Barcelone, Espagne)**

Poster : « Effect of starch digestibility modulation on glycemic variability and postprandial glycemic excursions in type 2 diabetic subjects: a pilot randomized controlled trial »

- **JEDISS: Journée de l'Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé (9 Octobre 2019, Villeurbanne, France)**

Communication orale : « Effet de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité glycémique et les excursions glycémiques postprandiales chez les diabétiques de type 2 : une étude pilote »

- **FENS : Federation of European Nutrition Society –Malnutrition in an Obese World: European Perspectives (15-18 Octobre 2019, Dublin, Irlande)**

Communication orale : « Metabolic breath signature of ^{13}C -enriched wheat bran consumption related to gut fermentation in humans: a Fiber-TAG study »

- **JFN : Journées Francophones de Nutrition (27-29 Novembre 2019, Rennes, France)**

Communication orale : « Signature métabolique de la consommation de son de blé enrichi en ^{13}C , liée à la fermentation intestinale chez l'Homme, par l'analyse des gaz expirés : une étude Fiber-TAG »

- **Assises Régionales de Nutrition et Santé (21-22 Novembre 2017, Saint-Galmier, France)**

Participation au congrès

- **AFERO : Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (23-24 Janvier 2018, Lyon, France)**

Participation au congrès

- **SFD : Société Francophone du Diabète (26-29 Mars 2019, Marseille, France)**

Participation au congrès

Activités complémentaires à la recherche

Enseignement

- **Participation à une Unité d'Enseignement transversale de Nutrition à la Faculté de Lyon 1 (Décembre 2018 et 2019, Villeurbanne, France)**

Organisation d'évènements scientifiques

- **AFERO (Association Française d'Étude et de Recherche sur l'Obésité) : Membre de l'organisation (23-24 Janvier 2018, Lyon, France)**

Aide à l'organisation et à la mise en place des Journées Scientifiques. Responsable de l'organisation des buffets

Formations

- **Initier un jeune à la recherche (Formation D11) : Accueil de lycéens au sein du laboratoire en partenariat avec l'association « Un peu de Bon Science ! » (2017, Université Lyon 1, campus de la Doua et CRNH, Lyon, France) 35h**

Accueil de 8 lycéens issus de zone d'éducation défavorisée au sein du laboratoire CarMeN et du CRNH – réalisation d'un « mini » projet de recherche – formation aux techniques – sensibilisation scientifique – vulgarisation – préparation à une communication scientifique orale pour le congrès des lycées organisé par l'association

- **Certificat des Bonnes Pratiques Cliniques (FORMEDEA, formation en ligne) 5h**
- **Intégrité scientifique dans les métiers de la recherche (Formation A13b, formation en ligne, Université de Bordeaux) 15h**
- **Participation à une formation «Speech like Obama » lors de la JPI Healthy Diet for a Healthy Life (2017, Bruxelles, Belgique)**

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] 1 - Évolutions des consommations, pratiques alimentaires et recommandations nutritionnelles. *Matiere Debattre Decider* 2012:5–26.
- [2] Boinon J-P. Les politiques foncières agricoles en France depuis 1945. *ÉCONOMIE Stat* 2011.
- [3] Tavoularis G, Mathé T. Le modèle alimentaire français contribue à limiter le risque d'obésité. *CREDOC Consomm Modes Vie* 2010.
- [4] Poulain J-P. Dossier : Evolutions récentes des pratiques alimentaires. Inst Danone 2001. <https://institutdanone.org/objectif-nutrition/evolutions-recentes-des-pratiques-alimentaires/dossier-evolutions-recentes-des-pratiques-alimentaires/> (accessed July 2, 2020).
- [5] Recours F, Hebel P. Évolution des comportements alimentaires: le rôle des générations n.d.:31.
- [6] Les habitudes alimentaires à travers les âges - *Le Temps* n.d. <https://www.letemps.ch/societe/habitudes-alimentaires-travers-ages> (accessed February 18, 2020).
- [7] Montali J. CONSOMMATION ALIMENTAIRE ET ETAT NUTRITIONNEL DE LA POPULATION VIVANT EN FRANCE n.d.
- [8] Nazare J-A. Modulation de la phase postprandiale du glucose. thesis. Lyon 1, 2009.
- [9] Bourguinat H. Relation alimentation-nutrition-santé dans les pays en voie de développement. *Économie Rurale* 1988;188:17–20. <https://doi.org/10.3406/ecoru.1988.3936>.
- [10] OMS | Alimentation. WHO n.d. <http://www.who.int/topics/diet/fr/> (accessed February 19, 2020).
- [11] “Histoire de l’Égypte ancienne”, Nicolas Grimal. 2019.
- [12] Lalouette C. Thèbes ou la naissance d’un empire - 2 de Claire Lalouette - Editions Flammarion n.d. <https://editions.flammarion.com/Catalogue/champs-histoire/thebes-ou-la-naissance-d-un-empire-2> (accessed March 2, 2020).
- [13] Petite histoire du diabète - *Le Fait Médical* n.d. <http://www.lefaitmedical.ch/fr/articles/petite-histoire-du-diabete-11-46> (accessed March 2, 2020).
- [14] Portos J-L. *Encyclopédie médicale de la famille*. Larousse, Paris: 1991, p. 315.
- [15] Moscati S. *La Médecine grecque dans l’antiquité*. Fernand Nathan, 1975, p. 71.
- [16] Sournia J-C. *Histoire de la médecine*. Éditions Découv., n.d.

- [17] Macfarlane I. 1776: revolution in liverpool: Matthew Dobson discovers hyperglycaemia, *BioScientifica*; 2014. <https://doi.org/10.1530/endoabs.34.SE1.2>.
- [18] Elsevier. Apollinaire Bouchardat: icône de la diabétologie. Elsevier Connect n.d. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/apollinaire-bouchardat-icone-de-la-diabetologie> (accessed March 3, 2020).
- [19] Rollo J. TRAITÉ DU DIABÈTE SUCRÉ, DES AFFECTIONS GASTRIQUES ET DES MALADIES QUI EN DÉPENDENT, 1799.
- [20] Oskar MINKOWSKI (1858 – 1931). Cent Eur D’Etude Diabète n.d. <http://ceed-diabete.org/blog/oskar-minkowski-1858-1931/> (accessed March 3, 2020).
- [21] Paul LANGERHANS, (1847-1888) n.d. <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/langerhans.htm> (accessed March 3, 2020).
- [22] Les 90 ans de la découverte de l’insuline n.d. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline> (accessed March 2, 2020).
- [23] IDF Atlas 9th edition and other resources n.d. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/> (accessed March 3, 2020).
- [24] OMS | Diabète: profils des pays en 2016. WHO n.d. <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/fr/> (accessed March 4, 2020).
- [25] Les chiffres du diabète en France. Infos Diabète 2018. <https://infos-diabete.com/chiffres-diabete-france/> (accessed March 4, 2020).
- [26] Fosse-Edorh S. Journée mondiale du diabète 2017 / World Diabetes Day 2017 2017:23.
- [27] Diabètes et complications. Cent Eur D’Etude Diabète n.d. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/> (accessed March 4, 2020).
- [28] La rétinopathie diabétique et les maladies des yeux n.d. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/retinopathie> (accessed March 5, 2020).
- [29] Santé Publique France. LE POIDS DU DIABÈTE EN FRANCE EN 2016. SYNTHÈSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE 2018.
- [30] Le pied diabétique et ses affections n.d. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/pieds> (accessed March 5, 2020).
- [31] Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:e6–15. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30150-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30150-5).

- [32] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl* 2016;387:1513–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8).
- [33] Diabète et cancer chez un patient adulte (hors hématologie) - AFSOS. Assoc Francoph Soins Oncol Support n.d. <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/diabete-cancer-chez-patient-adulte-hematologie/> (accessed March 5, 2020).
- [34] WHO. Diabète principaux faits n.d. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed March 5, 2020).
- [35] Mortalité liée au diabète n.d. /maladies-et-traumatismes/diabete/mortalite-liee-au-diabete2 (accessed March 6, 2020).
- [36] InVS. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France : synthèse épidémiologique 2010.
- [37] Bommer C, Heeseemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:423–30. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30097-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9).
- [38] HAS. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médi-camenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » 2013; Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France.
- [39] Etat de santé des personnes diabétiques en France n.d. /presse/2019/etat-de-sante-des-personnes-diabetiques-en-france (accessed March 6, 2020).
- [40] OMS | Diabète. WHO n.d. http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/ (accessed March 11, 2020).
- [41] Qu'est-ce que le diabète ? 2020. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete> (accessed March 13, 2020).
- [42] Diabète de type 1 : causes, symptômes, diagnostic, traitements. Infos Diabète n.d. <https://infos-diabete.com/diabete/diabete-de-type-1/> (accessed March 13, 2020).
- [43] Qu'est-ce que le diabète ? n.d. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete> (accessed March 13, 2020).
- [44] Le diabète gestationnel n.d. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel> (accessed March 13, 2020).
- [45] Les autres types de diabète. Diabète Qué n.d. <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/les-autres-types-de-diabete/> (accessed January 20, 2020).

- [46] Benabderrahmane H, Kerida A, Ahmari I, Hamouda I, Roula D, Abdelwaheb F, et al. P137 - Diabète LADA, maladie autoimmune multiple et hépatite C : à propos d'un cas. /data/revues/12623636/v37i1s1/S1262363611707637/ 2011.
- [47] Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int J Med Sci* 2014;11:1185–200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>.
- [48] Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, Storgaard H, Alibegovic A, Sonne MP, et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes* 2009;58:1350–5. <https://doi.org/10.2337/db08-1714>.
- [49] Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *J Diabetes Metab* 2012;3. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000198>.
- [50] WHO. GLOBAL REPORT ON DIABETES 2016.
- [51] 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 | *Diabetes Care* n.d. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14 (accessed March 13, 2020).
- [52] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–7. <https://doi.org/10.1038/414782a>.
- [53] Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010492>.
- [54] Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000;109:538–42. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00568-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00568-4).
- [55] Cullmann M, Hilding A, Östenson C-G. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2012;29:441–52. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03450.x>.
- [56] Diabète de type 2 - Causes, facteurs de risque, symptômes, diagnostic... *Infos Diabète* n.d. <https://infos-diabete.com/diabete/diabete-de-type-2/> (accessed May 24, 2020).
- [57] Belkina AC, Denis GV. Obesity genes and insulin resistance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:472–7. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32833c5c48>.
- [58] Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol* 2012;3:126. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00126>.
- [59] Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest* 2012;142:935–42. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1844>.
- [60] Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus.

- Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol 2007;13:355–62. <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.355>.
- [61] Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012;308:1150–9. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11132>.
- [62] Jung SH, Ha KH, Kim DJ. Visceral Fat Mass Has Stronger Associations with Diabetes and Prediabetes than Other Anthropometric Obesity Indicators among Korean Adults. *Yonsei Med J* 2016;57:674–80. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.3.674>.
- [63] Xia M-F, Lin H-D, Chen L-Y, Wu L, Ma H, Li Q, et al. Association of visceral adiposity and its longitudinal increase with the risk of diabetes in Chinese adults: A prospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e3048. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3048>.
- [64] O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2015;16:1–12. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>.
- [65] Risk Factors for Type 2 Diabetes | NIDDK. Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis n.d. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/risk-factors-type-2-diabetes> (accessed May 24, 2020).
- [66] Netgen. Dépistage et diagnostic du diabète de type 2 : quels tests ? *Rev Médicale Suisse* 2005. <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-22/30418> (accessed March 12, 2020).
- [67] HAS. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète 2014.
- [68] Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, Plouin PF, et al. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABÈTE SUCRÉ LES NOUVEAUX CRITÈRES. */data/revues/12623636/00250001/72/* 2008.
- [69] Masseboeuf M. Rôle du glucagon like peptide 1 et de la dipeptidyl paptidase 4 dans le contrôle de la glycémie : influence des lipides nutritionnels. *Physiologie animale*. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2010.
- [70] Pancreatic regulation of glucose homeostasis n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892884/> (accessed March 20, 2020).
- [71] Médecine Sorbonne Université. FMPMC-PS - Réserves Energétiques - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 n.d.
- [72] Barataud A. Rôle de la néoglucogenèse intestinale et des récepteurs mu-opioïdes dans les effets bénéfiques du by-pass gastrique chez la souris. *Physiologie [q-bio.TO]*. Université Claude Bernard -Lyon I, 2014.
- [73] Oceanet. Remmedia 49 n.d. <http://www.remmedia49.fr/> (accessed May 24, 2020).
- [74] SMART. Servier Med Art n.d. <https://smart.servier.com/> (accessed May 24, 2020).

- [75] Partie 2 : Corps humain et Santé - A. Le foie, organe régulateur de la glycémie n.d. http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2_chap1_c2.html (accessed March 20, 2020).
- [76] Nicolas S. Modulation de l'homéostasie glucidique par transfert de microbiote intestinal chez la souris conventionnelle. *Endocrinologie et métabolisme*. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2016.
- [77] Cours n.d. http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_7/site/html/1.html (accessed March 20, 2020).
- [78] Collège des Enseignants de Nutrition. Utilisation des substrats énergétiques n.d.
- [79] Girard J. Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose. *Médecine Mal Métaboliques* 2013;Vol. 7.
- [80] Mithieux G, Magnan C. La néoglucogenèse intestinale: un nouvel acteur du contrôle de la prise alimentaire. *Cah Nutr Diététique* 2006;41:211–5. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(06\)70629-0](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(06)70629-0).
- [81] Nazare J-A. Modulation de la phase postprandiale du glucose. phdthesis. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009.
- [82] Vasudevan D, S S, Vaidyanathan K. Chapter-06 Carbohydrates–III: Regulation of Blood Glucose: Diabetes Mellitus, 2017, p. 53–60. https://doi.org/10.5005/jp/books/13106_7.
- [83] Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon | Diabetes Spectrum n.d. <https://spectrum.diabetesjournals.org/content/17/3/183> (accessed March 20, 2020).
- [84] FMPMC-PS - Réserves Énergétiques - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 n.d. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.4.html> (accessed March 20, 2020).
- [85] IDF Diabetes Atlas n.d. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html> (accessed March 20, 2020).
- [86] Faure P. Digestion et absorption des glucides 2012.
- [87] RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE - Une constante homéostasique n.d. http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/glycemie/glycemie_web.publi/web/co/01_Constante_homeo.html (accessed March 20, 2020).
- [88] Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954–62. <https://doi.org/10.1172/JCI105685>.

- [89] Mavrakanas T, Bastide D. Peptide C : un coproduit de la biosynthèse de l'insuline ou une hormone peptidique active ? /data/revues/07554982/v38i1/S0755498208005393/2009.
- [90] Calles-Escandon J, Robbins DC. Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987;36:1167–72. <https://doi.org/10.2337/diab.36.10.1167>.
- [91] Portha B. *Physiologie de la cellule b des ilots de Langerhans* 1991.
- [92] Gautier J-F, Choukem SP. Les incrétines. /data/revues/09850562/00220002/08000423/2008.
- [93] Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig* 2010;1:8–23. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>.
- [94] Thorens B. Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète. *Médecine/Sciences* 2003;19:860–3. <https://doi.org/10.1051/medsci/20031989860>.
- [95] 4. Physiopathologie du diabète de type 2. *Datarevues1262363600331-C21S34* 2008.
- [96] FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat n.d. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html> (accessed March 11, 2020).
- [97] Physiopathologie du diabète de type 2 - Rôles respectifs de l'insulinorésistance et du déficit en insuline. *Diabétologie Prat* 2011. <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/mise-au-point-physiopathologie-du-diabete-de-type-2-roles-respectifs-de> (accessed May 24, 2020).
- [98] Gatta B. Mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance. /data/revues/00034266/00630001/60/ 2001.
- [99] Insulin Resistance & Prediabetes | NIDDK. Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis n.d. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/prediabetes-insulin-resistance> (accessed May 24, 2020).
- [100] Barquissau V, Morio B. Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutr Clin Métabolisme* 2011;25:114–30. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2011.07.003>.
- [101] Ferré P. Adipocyte et insulinorésistance. /data/revues/00034266/00650001/61/ 2004.
- [102] Capeau J, Bastard J-P, Vigouroux C. Syndrome métabolique et insulinorésistance : physiopathologie. *MT Cardio* 2006;2:155–64.
- [103] Equipe : Signalisation de l'insuline et du glucose, et glucotoxicité — Institut Cochin n.d. <https://www.institutcochin.fr/la-recherche/emd/equipe-postic> (accessed May 24, 2020).

- [104] Département de Physiologie - Groupes de recherche - Amati n.d. https://www.fbm.unil.ch/physiol/amati_pres_fr.html (accessed May 24, 2020).
- [105] Dali-Youcef N. Inflammation métabolique et insulino-résistance : Les connaissances actuelles. *Médecine Mal Métaboliques* 2015;9:279–91. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(15\)30075-4](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(15)30075-4).
- [106] Raynal R. L'insulino-résistance 2010.
- [107] L'hyper-insulinémie, mieux la comprendre. *Infos Diabète* 2019. <https://infos-diabete.com/comprendre-hyper-insulinemie/> (accessed March 12, 2020).
- [108] Cerasi E, Ktorza A. Plasticité anatomique et fonctionnelle des cellules β du pancréas endocrine et diabète de type 2. *médecine/sciences* 2007;23:885–94. <https://doi.org/10.1051/medsci/20072310885>.
- [109] Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G. Diabète de type 2 et apoptose des cellules β . */data/revues/12623636/0026SUP3/13/ 2008*.
- [110] Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontés G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:289–98. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2009.08.006>.
- [111] Giudicelli LA. LA GLUCOTOXICITE Glucotoxicité et implication dans le développement du diabète de type 2 2012.
- [112] Cassel R. Glucolipotoxicité dans les cellules bêta pancréatiques. *Endocrinologie et métabolisme*. Claude Bernard, 2014.
- [113] Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/Sciences* 2003;19:827–33. <https://doi.org/10.1051/medsci/20031989827>.
- [114] DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;76:149–55.
- [115] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- [116] Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- [117] McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 1978;89:122–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-89-1-122>.

- [118] Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux J-L, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Ann Pharm Fr* 2004;62:147–57. [https://doi.org/10.1016/S0003-4509\(04\)94297-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4509(04)94297-6).
- [119] Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Diabète de type 2 et médicaments anti-inflammatoires : nouvelles perspectives thérapeutiques ? *Rev Médicale Suisse* 2011;7:1614–20.
- [120] Monnier L, Colette C, Owens D. The glycemc triumvirate and diabetic complications: is the whole greater than the sum of its component parts? *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:303–11. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.014>.
- [121] Combettes MM. GLP-1 and type 2 diabetes: physiology and new clinical advances. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:598–605. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.003>.
- [122] Holst JJ, Ørskov C. The Incretin Approach for Diabetes Treatment: Modulation of Islet Hormone Release by GLP-1 Agonism. *Diabetes* 2004;53:S197–204. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.S197.
- [123] Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:525–36. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9).
- [124] Ma glycémie augmente après le repas, que puis-je faire ? n.d. <https://www.diabete.fr/comprendre/hyperglycemie/ma-glycemie-augmente-apres-le-repas-que-puis-je-faire> (accessed March 20, 2020).
- [125] Ma glycémie n.d. <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie> (accessed March 20, 2020).
- [126] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20. <https://doi.org/10.1038/414813a>.
- [127] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–25. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>.
- [128] Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–7. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1681>.
- [129] Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care* 2015;38:1610–4. <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>.
- [130] Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab* 2018;44:313–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>.
- [131] Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? - PubMed - NCBI n.d.

- [132] Wright LA-C, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:S16–26. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0029>.
- [133] Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:86–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.09.007>.
- [134] Service FJ. Glucose Variability. *Diabetes* 2013:1398–404. <https://doi.org/10.2337/db12-1396>.
- [135] Wójcicki JM. “J”-Index. A New Proposition of the Assessment of Current Glucose Control in Diabetic Patients. *Horm Metab Res* 1995;27:41–2. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979906>.
- [136] Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is It Important? How to Measure It? *J Diabetes Sci Technol Online* 2008;2:1094–100.
- [137] Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644–55. <https://doi.org/10.2337/diab.19.9.644>.
- [138] Wójcicki J. Mathematical Descriptions of the Glucose Control in Diabetes Therapy. Analysis of the Schlichtkrull “M”-Value. *Horm Metab Res* 1995:1–5. <https://doi.org/doi:10.1055/s-2007-979895>.
- [139] Guerci B. La variabilité glycémique asymptomatique : comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique ? *Diabetes Metab* 2008. <https://doi.org/DM-04-2003-29-2-1262-3636-101019>.
- [140] Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: A further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 1972;8:342–8. <https://doi.org/10.1007/BF01218495>.
- [141] Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab* 2018;44:313–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>.
- [142] Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2433–8. <https://doi.org/10.2337/dc06-1085>.
- [143] Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Vianna AGD, Krakauer M, Pinto MS, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:22. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00529-z>.
- [144] Index of /dcem3/module14/diabetologie n.d. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/> (accessed March 20, 2020).

- [145] Diabète de type 2 : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974886/fr/diabete-de-type-2-strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique (accessed March 20, 2020).
- [146] HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 2013.
- [147] Braillard O. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2 2017.
- [148] ADA. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 | *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S14–S31.
- [149] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l’hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques* 2017;11:577–93. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(17\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(17)30139-6).
- [150] Diabète de type 2 : prise en charge initiale n.d. <http://apisoap-beta.vidal.fr/data/reco/vidal/com/vidal/data/reco/rc1440.html> (accessed March 20, 2020).
- [151] Index of /dcm3/module14/diabetologie chap14 n.d. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcm3/module14/diabetologie/> (accessed March 20, 2020).
- [152] Netgen. L’éducation thérapeutique du patient diabétique revisitée. *Rev Médicale Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-433/L-education-therapeutique-du-patient-diabetique-revisitee> (accessed March 20, 2020).
- [153] ANSES. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l’activité physique et à la sédentarité. Avis L’Anses Rapp D’expertise Collect 2016.
- [154] HAS. Prescription d’activité physique et sportive-Diabète de type 2 2018.
- [155] Camille M. POUR LE DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE n.d.:196.
- [156] Guide pratique du diabète | Elsevier Masson n.d. <https://www.elsevier-masson.fr/guide-pratique-du-diabete-9782294764219.html> (accessed March 20, 2020).
- [157] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–79. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>.
- [158] Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach | *Diabetes Care* n.d. <https://care.diabetesjournals.org/content/35/6/1364> (accessed April 13, 2020).
- [159] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2019. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.

- [160] Colette C, Monnier L. Mesures hygiénodietétiques et états diabétiques. *Diabétologie* 2014;Chapitre 6.
- [161] Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S51-61. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s51>.
- [162] Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: indications and modalities. *Diabetes Metab* 2006;32:7-13. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70241-0](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70241-0).
- [163] Le liraglutide 3 mg (Saxenda®) : un nouveau médicament de l'obésité | Louvain Médical n.d. <https://www.louvainmedical.be/fr/article/le-liraglutide-3-mg-saxendar-un-nouveau-medicament-de-lobesite> (accessed April 13, 2020).
- [164] Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940831/> (accessed April 13, 2020).
- [165] Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481-6. <https://doi.org/10.2337/dc10-2415>.
- [166] Evert A, Dennison M, Gardner C, Garvey T, Yancy W. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
- [167] American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42:S46-60. <https://doi.org/10.2337/dc19-S005>.
- [168] Franz M, Warshaw H, Daly A, Green-Pastors J, Arnold M, Bantle J. Evolution of diabetes medical nutrition therapy. *Postgrad Med J* 2003;79:30-5. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.927.30>.
- [169] Moran M. The evolution of the nutritional management of diabetes. *Proc Nutr Soc* 2004;63:615-20. <https://doi.org/10.1079/PNS2004392>.
- [170] Clinical Standards Advisory Group. Standards of Clinical Care for People with Diabetes 1994; London: H. M. Stationery Office.
- [171] Ha T, Lean M. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus 1998:467-81.
- [172] Dietary recommendations for people with diabetes: an update for the 1990s. Nutrition Subcommittee of the British Diabetic Association's Professional Advisory Committee. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1992;9:189-202.
- [173] Association AD. Nutrition Recommendations and Principles for People With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1994;17:519-22. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.5.519>.

- [174] Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus | European Journal of Clinical Nutrition n.d. <https://www.nature.com/articles/1600962> (accessed April 16, 2020).
- [175] Association AD. Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care* 2002;25:202–12. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.1.202>.
- [176] American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S61-78. <https://doi.org/10.2337/dc08-S061>.
- [177] Gray A, Threlkeld RJ. Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2019.
- [178] Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1659–79. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.03.022>.
- [179] Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, et al. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies 2016. <https://doi.org/10.1111/obr.12405>.
- [180] CONTOUR®PLUS meter n.d. <https://www.an.diabetes.ascensia.com/produits/contour-plus/> (accessed June 10, 2020).
- [181] Les fondamentaux. Yuka n.d. <https://yuka.io/fondamentaux/> (accessed June 10, 2020).
- [182] Bénit P, Bortoli S, Chrétien D, Rak M, Rustin P. Pathologies liées aux déficits du cycle de Krebs. *Rev Francoph Lab* 2018;2018:49–57. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30120-5](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30120-5).
- [183] Fitch C, Keim KS, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:739–58. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.03.009>.
- [184] Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:796–804. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0170-6>.
- [185] Létard J-C, Costil V, Mion F, Tarrerias A-L, Canard J-M, Devulder F, et al. Allergie et intolérance alimentaires. *Fiche Recomm Aliment* 2010.
- [186] Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the ‘fiber gap.’ *Nutr J* 2014;13:34. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-34>.

- [187] Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1861–70. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.09.003>.
- [188] Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, Food Groups, and Eating Patterns in the Management of Diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434–45. <https://doi.org/10.2337/dc11-2216>.
- [189] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3821–42. <https://doi.org/10.2337/dc13-2042>.
- [190] Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2016;6:e230. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.36>.
- [191] Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004095.pub2>.
- [192] Sellahewa L, Khan C, Lakkunarajah S, Idris I. A Systematic Review of Evidence on the Use of Very Low Calorie Diets in People with Diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:35–46. <https://doi.org/10.2174/1573399812666151005123431>.
- [193] Snel M, Jonker JT, Hammer S, Kerpershoek G, Lamb HJ, Meinders AE, et al. Long-term beneficial effect of a 16-week very low calorie diet on pericardial fat in obese type 2 diabetes mellitus patients. *Obes Silver Spring Md* 2012;20:1572–6. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.390>.
- [194] Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506–14. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2204-7>.
- [195] Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc* 2018;69. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.5.02>.
- [196] Anses. Régimes amaigrissants | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 2015.
- [197] Jung C-H, Choi KM. Impact of High-Carbohydrate Diet on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9040322>.
- [198] Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:505–16. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042457>.

- [199] van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2016;33:148–57. <https://doi.org/10.1111/dme.12964>.
- [200] Guldbbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, Bachrach-Lindström M, Fredrikson M, et al. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia* 2012;55:2118–27. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2567-4>.
- [201] Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:2909–18. <https://doi.org/10.2337/dc14-0845>.
- [202] Krebs JD, Bell D, Hall R, Parry-Strong A, Docherty PD, Clarke K, et al. Improvements in glucose metabolism and insulin sensitivity with a low-carbohydrate diet in obese patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2013;32:11–7. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.767630>.
- [203] Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:780–90. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>.
- [204] Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* 2018;57:1301–12. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1636-y>.
- [205] Stubbs RJ, Mazlan N, Whybrow S. Carbohydrates, appetite and feeding behavior in humans. *J Nutr* 2001;131:2775S-2781S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.10.2775S>.
- [206] Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:33–40. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00006>.
- [207] Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146–55. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146>.
- [208] Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, et al. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *J Am Coll Nutr* 2006;25:155–63. <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719527>.
- [209] Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362–6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.362>.
- [210] Yusof BNM, Talib RA, Kamaruddin NA, Karim NA, Chinna K, Gilbertson H. A low-GI diet is associated with a short-term improvement of glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:387–96. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00984.x>.

- [211] Ojo O, Ojo OO, Wang X-H, Adegboye ARA. The Effects of a Low GI Diet on Cardiometabolic and Inflammatory Parameters in Patients with Type 2 and Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/nu11071584>.
- [212] Radulian G, Rusu E, Dragomir A, Posea M. Metabolic effects of low glycaemic index diets. *Nutr J* 2009;8:5. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-5>.
- [213] Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? Yes. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2002;3:235–43. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2002.00079.x>.
- [214] Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2015;25:795–815. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.05.005>.
- [215] Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2009;26:900–7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02798.x>.
- [216] Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1344>.
- [217] Celada Roldan C, Tarraga Marcos ML, Madrona Marcos F, Solera Albero J, Salmeron Rios R, Celada Rodriguez A, et al. Adhesion to the Mediterranean diet in diabetic patients with poor control. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler* 2019;31:210–7. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.005>.
- [218] Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015;5:e008222. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008222>.
- [219] Franquesa M, Pujol-Busquets G, García-Fernández E, Rico L, Shamirian-Pulido L, Aguilar-Martínez A, et al. Mediterranean Diet and Cardiodiabesity: A Systematic Review through Evidence-Based Answers to Key Clinical Questions. *Nutrients* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/nu11030655>.
- [220] Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos D, Giugliano D. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine* 2014;47:107–16. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0264-4>.
- [221] Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/nu11112611>.
- [222] Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, Taylor KS, Leone AF, Brelje K, et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1573–80. <https://doi.org/10.2337/dc13-2900>.

- [223] Fung TT, Pan A, Hou T, Chiuve SE, Tobias DK, Mozaffarian D, et al. Long-Term Change in Diet Quality Is Associated with Body Weight Change in Men and Women. *J Nutr* 2015;145:1850–6. <https://doi.org/10.3945/jn.114.208785>.
- [224] Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34:55–7. <https://doi.org/10.2337/dc10-0676>.
- [225] Paula TP, Viana LV, Neto ATZ, Leitão CB, Gross JL, Azevedo MJ. Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2015;17:895–901. <https://doi.org/10.1111/jch.12597>.
- [226] de Koning L, Chiuve SE, Fung TT, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2011;34:1150–6. <https://doi.org/10.2337/dc10-2352>.
- [227] Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2013;23:292–9. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.07.004>.
- [228] Cespedes EM, Hu FB, Tinker L, Rosner B, Redline S, Garcia L, et al. Multiple Healthful Dietary Patterns and Type 2 Diabetes in the Women’s Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2016;183:622–33. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv241>.
- [229] Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Dietary Components and Nutritional Strategies. *Lancet Lond Engl* 2014;383:1999–2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60613-9).
- [230] Ard JD, Grambow SC, Liu D, Slentz CA, Kraus WE, Svetkey LP, et al. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;27:340–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.340>.
- [231] Kahleova H, Pelikanova T. Vegetarian Diets in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *J Am Coll Nutr* 2015;34:448–58. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.976890>.
- [232] Barnard ND, Katcher HI, Jenkins DJA, Cohen J, Turner-McGrievy G. Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. *Nutr Rev* 2009;67:255–63. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00198.x>.
- [233] Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:791–6. <https://doi.org/10.2337/dc08-1886>.
- [234] What is the Nordic Diet? *Int Food Inf Counc* 2018. <https://foodinsight.org/what-is-the-nordic-diet/> (accessed June 8, 2020).
- [235] Ohlsson B. An Okinawan-based Nordic diet improves glucose and lipid metabolism in health and type 2 diabetes, in alignment with changes in the endocrine profile, whereas

- zonulin levels are elevated. *Exp Ther Med* 2019;17:2883–93.
<https://doi.org/10.3892/etm.2019.7303>.
- [236] Daneshzad E, Emami S, Darooghegi Mofrad M, Saraf-Bank S, Surkan PJ, Azadbakht L. Association of modified Nordic diet with cardiovascular risk factors among type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Thorac Res* 2018;10:153–61.
<https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.25>.
- [237] Lacoppidan SA, Kyrø C, Loft S, Helnæs A, Christensen J, Hansen CP, et al. Adherence to a Healthy Nordic Food Index Is Associated with a Lower Risk of Type-2 Diabetes--The Danish Diet, Cancer and Health Cohort Study. *Nutrients* 2015;7:8633–44.
<https://doi.org/10.3390/nu7105418>.
- [238] Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellesse AA, Bonora E, Signorini S, et al. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/nu10081067>.
- [239] Corella D, Ordovás JM. How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms: gene-diet interactions at the genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into new mechanisms. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol* 2014;36:526–37.
<https://doi.org/10.1002/bies.201300180>.
- [240] Urquiaga I, Echeverría G, Dussailant C, Rigotti A. [Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet]. *Rev Med Chil* 2017;145:85–95.
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000100012>.
- [241] Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903–15.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114480>.
- [242] Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2012;4:1989–2007. <https://doi.org/10.3390/nu4121989>.
- [243] Kolomvotsou AI, Rallidis LS, Mountzouris KC, Lekakis J, Koutelidakis A, Efstathiou S, et al. Adherence to Mediterranean diet and close dietetic supervision increase total dietary antioxidant intake and plasma antioxidant capacity in subjects with abdominal obesity. *Eur J Nutr* 2013;52:37–48. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0283-3>.
- [244] Ning H, Van Horn L, Shay CM, Lloyd-Jones DM. Associations of dietary fiber intake with long-term predicted cardiovascular disease risk and C-reactive protein levels (from the National Health and Nutrition Examination Survey Data [2005-2010]). *Am J Cardiol* 2014;113:287–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.020>.
- [245] Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2011;412:1493–514.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.04.038>.

- [246] Most MM. Estimated phytochemical content of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet is higher than in the Control Study Diet. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1725–7. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.08.001>.
- [247] Lopes HF, Martin KL, Nashar K, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2003;41:422–30. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000053450.19998.11>.
- [248] Kaluza J, Harris H, Melhus H, Michaëlsson K, Wolk A. Questionnaire-Based Anti-Inflammatory Diet Index as a Predictor of Low-Grade Systemic Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2018;28:78–84. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7330>.
- [249] Shi L, Brunius C, Johansson I, Bergdahl IA, Lindahl B, Hanhineva K, et al. Plasma metabolites associated with healthy Nordic dietary indexes and risk of type 2 diabetes—a nested case-control study in a Swedish population. *Am J Clin Nutr* 2018;108:564–75. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy145>.
- [250] Adults (US) NOEIEP on the I Evaluation, and Treatment of Obesity in. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
- [251] O’Meara S, Glenny A-M, Sheldon T, Melville A, Wilson C. Systematic review of the effectiveness of interventions used in the management of obesity. *J Hum Nutr Diet* 1998;11:203–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-277X.1998.00098.x>.
- [252] Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, et al. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:905–14. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2461-0>.
- [253] Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:505–16. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042457>.
- [254] Jung C-H, Choi KM. Impact of High-Carbohydrate Diet on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9040322>.
- [255] Forrestel AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, Wittlin SD, Sellix MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. *Diabetologia* 2017;60:808–22. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4175-1>.
- [256] Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab TEM* 2016;27:282–93. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.005>.
- [257] Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:75–89. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>.
- [258] Jakubowicz D, Landau Z, Tsameret S, Wainstein J, Raz I, Ahren B, et al. Reduction in Glycated Hemoglobin and Daily Insulin Dose Alongside Circadian Clock Upregulation

- in Patients With Type 2 Diabetes Consuming a Three-Meal Diet: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2019;42:2171–80. <https://doi.org/10.2337/dc19-1142>.
- [259] Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obes Silver Spring Md* 2013;21:2504–12. <https://doi.org/10.1002/oby.20460>.
- [260] Jakubowicz D, Wainstein J, Ahrén B, Bar-Dayán Y, Landau Z, Rabinovitz HR, et al. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial. *Diabetologia* 2015;58:912–9. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3524-9>.
- [261] Palmer MA, Capra S, Baines SK. Association between eating frequency, weight, and health. *Nutr Rev* 2009;67:379–90. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00204.x>.
- [262] Bellisle F, McDevitt R, Prentice AM. Meal frequency and energy balance. *Br J Nutr* 1997;77 Suppl 1:S57-70. <https://doi.org/10.1079/bjn19970104>.
- [263] Hutchison AT, Heilbronn LK. Metabolic impacts of altering meal frequency and timing - Does when we eat matter? *Biochimie* 2016;124:187–97. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.07.025>.
- [264] Allriot X, Seyssel K, Saulais L, Roth H, Charrié A, Draï J, et al. Effects of a breakfast spread out over time on the food intake at lunch and the hormonal responses in obese men. *Physiol Behav* 2014;127:37–44. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.004>.
- [265] *medecine.ups-tlse. V - TRAITEMENT DU DIABETE de TYPE 2 2008.*
- [266] Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 2014;57:1552–60. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5>.
- [267] Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, et al. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obes Silver Spring Md* 2019;27:724–32. <https://doi.org/10.1002/oby.22449>.
- [268] Anderson KE. Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:325–46. <https://doi.org/10.2165/00003088-198814060-00002>.
- [269] Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:47–64. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631010-00004>.
- [270] FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat 2020. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html> (accessed March 11, 2020).
- [271] Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists

- for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2019;10:5–19.
<https://doi.org/10.1007/s13300-018-0535-9>.
- [272] A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967612> (accessed March 30, 2020).
- [273] Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* 2012;69:83–93.
- [274] Saudek CD, Rastogi R. Assessment of glycemia in diabetes mellitus--self-monitoring of blood glucose. *J Assoc Physicians India* 2004;52:809–15.
- [275] Guerci B. [Continuous glucose monitoring: which benefits?]. *Ann Endocrinol* 2004;65:S59-67. [https://doi.org/10.1016/s0003-4266\(04\)96002-7](https://doi.org/10.1016/s0003-4266(04)96002-7).
- [276] Bakour M, Bennacer N. Etude et réalisation d'un glucomètre non-invasif connecté et une application de Télédiabète sous Android 2017.
- [277] Vigersky R, Shrivastav M. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research. *J Diabetes Complications* 2017;31:280–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.007>.
- [278] Role of Continuous Glucose Monitoring in Clinical Trials: Recommendations on Reporting. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28530490> (accessed March 30, 2020).
- [279] Flash forward: a review of flash glucose monitoring. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29356072> (accessed March 30, 2020).
- [280] Garg SK, Akturk HK. Flash Glucose Monitoring: The Future Is Here. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:S-1-S-3. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0098>.
- [281] Haber GB, Heaton KW, Murphy D, Burroughs LF. Depletion and disruption of dietary fibre. Effects on satiety, plasma-glucose, and serum-insulin. *Lancet Lond Engl* 1977;2:679–82. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)90494-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90494-9).
- [282] Stull AJ, Apolzan JW, Thalacker-Mercer AE, Iglay HB, Campbell WW. Liquid and solid meal replacement products differentially affect postprandial appetite and food intake in older adults. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1226–30.
<https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.04.014>.
- [283] Juvonen KR, Purhonen A-K, Salmenkallio-Marttila M, Lähteenmäki L, Laaksonen DE, Herzig K-H, et al. Viscosity of oat bran-enriched beverages influences gastrointestinal hormonal responses in healthy humans. *J Nutr* 2009;139:461–6.
<https://doi.org/10.3945/jn.108.099945>.
- [284] Wang Q, Ellis PR. Oat β -glucan: physico-chemical characteristics in relation to its blood-glucose and cholesterol-lowering properties. *Br J Nutr* 2014;112 Suppl 2:S4–13.
<https://doi.org/10.1017/S0007114514002256>.

- [285] Maki KC, Carson ML, Miller MP, Turowski M, Bell M, Wilder DM, et al. High-viscosity hydroxypropylmethylcellulose blunts postprandial glucose and insulin responses. *Diabetes Care* 2007;30:1039–43. <https://doi.org/10.2337/dc06-2344>.
- [286] Reppas C, Adair CH, Barnett JL, Berardi RR, DuRoss D, Swidan SZ, et al. High viscosity hydroxypropylmethylcellulose reduces postprandial blood glucose concentrations in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;22:61–9. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(93\)90133-p](https://doi.org/10.1016/0168-8227(93)90133-p).
- [287] Zhu R, Liu M, Han Y, Wang L, Ye T, Lu J, et al. Acute effects of non-homogenised and homogenised vegetables added to rice-based meals on postprandial glycaemic responses and in vitro carbohydrate digestion. *Br J Nutr* 2018;120:1023–33. <https://doi.org/10.1017/S0007114518002489>.
- [288] Zhang G, Hamaker B. A Three Component Interaction among Starch, Protein, and Free Fatty Acids Revealed by Pasting Profiles. *J Agric Food Chem* 2003;51:2797–800. <https://doi.org/10.1021/jf0300341>.
- [289] Turgeon SL, Rioux L-E. Food matrix impact on macronutrients nutritional properties. *Food Hydrocoll* 2011;25:1915–24. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.02.026>.
- [290] Parada J, Aguilera JM. Review: starch matrices and the glycemic response. *Food Sci Technol Int Cienc Tecnol Los Aliment Int* 2011;17:187–204. <https://doi.org/10.1177/1082013210387712>.
- [291] Bornhorst GM, Paul Singh R. Gastric digestion in vivo and in vitro: how the structural aspects of food influence the digestion process. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014;5:111–32. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030713-092346>.
- [292] Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by acids depends on pH, titratable acidity, and length of intestine exposed to acid. *Am J Physiol* 1990;259:G1025-1030. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.259.6.G1025>.
- [293] Liljeberg HG, Björck IM. Delayed gastric emptying rate as a potential mechanism for lowered glycemia after eating sourdough bread: studies in humans and rats using test products with added organic acids or an organic salt. *Am J Clin Nutr* 1996;64:886–93. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.6.886>.
- [294] Liljeberg H, Björck I. Delayed gastric emptying rate may explain improved glycaemia in healthy subjects to a starchy meal with added vinegar. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:368–71. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600572>.
- [295] Sartorius T, Weidner A, Dharsono T, Boulier A, Wilhelm M, Schön C. Postprandial Effects of a Proprietary Milk Protein Hydrolysate Containing Bioactive Peptides in Prediabetic Subjects. *Nutrients* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/nu11071700>.
- [296] Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Björck IME. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1246–53. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.5.1246>.

- [297] Le Floch JP, Baudin E, Escuyer P, Wirquin E, Nillus P, Perlemuter L. Influence of non-carbohydrate foods on glucose and insulin responses to carbohydrates of different glycaemic index in type 2 diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1992;9:44–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01712.x>.
- [298] Jenkins D, Wolever T, Jenkins A, Thorne M, Lee R, Kalmusky J. The glycaemic index of foods tested in diabetic patients: a new basis for carbohydrate exchange favouring the use of legumes. *Diabetologia* 1983;24:257–64.
- [299] Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr* 2007;61 Suppl 1:S122-131. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602942>.
- [300] Wolever TM, Jenkins DJ. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am J Clin Nutr* 1986;43:167–72. <https://doi.org/10.1093/ajcn/43.1.167>.
- [301] Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997;20:545–50. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.545>.
- [302] Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap* 1998;66:1–140.
- [303] Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1991;54:846–54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.5.846>.
- [304] Wolever TMS, Vorster HH, Björck I, Brand-Miller J, Brighenti F, Mann JI, et al. Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:475–82. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601551>.
- [305] Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr* 2008;87:237S-243S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.237S>.
- [306] Meynier A, Goux A, Atkinson F, Brack O, Vinoy S. Postprandial glycaemic response: how is it influenced by characteristics of cereal products? *Br J Nutr* 2015;113:1931–9. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001270>.
- [307] Lehmann U, Robin F. Slowly digestible starch – its structure and health implications: a review. *Trends Food Sci Technol* 2007;18:346–55. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2007.02.009>.
- [308] Vinoy S, Lesdéma, A, Cesbron-Lavau, G, Goux, A, Meynier, A. Chapter 13 : Creating Food Products with a Lower Glycemic Index. *Glycemic Index - Appl. Pract.*, Boca Raton, US: Taylor & Francis: 2016, p. 285–318.
- [309] Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care* 2008;31:2281–3. <https://doi.org/10.2337/dc08-1239>.

- [310] Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76:266S-73S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76/1.266S>.
- [311] Krishnan S, Rosenberg L, Singer M, Hu FB, Djoussé L, Cupples LA, et al. Glycemic index, glycemic load, and cereal fiber intake and risk of type 2 diabetes in US black women. *Arch Intern Med* 2007;167:2304–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.21.2304>.
- [312] Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, Pan A, Hruby A, Manson JE, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:218–32. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079533>.
- [313] Oba S, Nanri A, Kurotani K, Goto A, Kato M, Mizoue T, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and incidence of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Nutr J* 2013;12:165. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-165>.
- [314] Kopp W. High-insulinogenic nutrition--an etiologic factor for obesity and the metabolic syndrome? *Metabolism* 2003;52:840–4. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(02\)05294-0](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(02)05294-0).
- [315] Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:274S-80S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76/1.274S>.
- [316] Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr* 2004;92:367–81. <https://doi.org/10.1079/bjn20041203>.
- [317] Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26:2261–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2261>.
- [318] Ojo O, Ojo OO, Adebowale F, Wang X-H. The Effect of Dietary Glycaemic Index on Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/nu10030373>.
- [319] Silva FM, Kramer CK, Crispim D, Azevedo MJ. A high-glycemic index, low-fiber breakfast affects the postprandial plasma glucose, insulin, and ghrelin responses of patients with type 2 diabetes in a randomized clinical trial. *J Nutr* 2015;145:736–41. <https://doi.org/10.3945/jn.114.195339>.
- [320] Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2013;23:699–706. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.008>.
- [321] Rizkalla SW, Bellisle F, Slama G. Health benefits of low glycaemic index foods, such as pulses, in diabetic patients and healthy individuals. *Br J Nutr* 2002;88 Suppl 3:S255-262. <https://doi.org/10.1079/BJN2002715>.

- [322] Ostman EM, Frid AH, Groop LC, Björck IME. A dietary exchange of common bread for tailored bread of low glycaemic index and rich in dietary fibre improved insulin economy in young women with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:334–41. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602319>.
- [323] Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.3.560>.
- [324] Slyper A, Jurva J, Pleuss J, Hoffmann R, Gutterman D. Influence of glycemic load on HDL cholesterol in youth. *Am J Clin Nutr* 2005;81:376–9. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.376>.
- [325] Amano Y, Kawakubo K, Lee JS, Tang AC, Sugiyama M, Mori K. Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1472–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601992>.
- [326] Ford ES, Liu S. Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among us adults. *Arch Intern Med* 2001;161:572–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.4.572>.
- [327] Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004467. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004467.pub2>.
- [328] Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, Tetens I, Björck I, Vinoy S, et al. No difference in body weight decrease between a low-glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 2004;80:337–47. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.337>.
- [329] Brand-Miller JC, Holt SHA, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr* 2002;76:281S-5S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76/1.281S>.
- [330] Holt SH, Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1264–76. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.5.1264>.
- [331] Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E. A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:675–90.
- [332] Holt SH, Brand Miller JC, Petocz P. Interrelationships among postprandial satiety, glucose and insulin responses and changes in subsequent food intake. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:788–97.
- [333] Anderson GH, Catherine NLA, Woodend DM, Wolever TMS. Inverse association between the effect of carbohydrates on blood glucose and subsequent short-term food intake in young men. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1023–30. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.5.1023>.
- [334] Anderson GH, Woodend D. Effect of glycemic carbohydrates on short-term satiety and food intake. *Nutr Rev* 2003;61:S17-26. <https://doi.org/10.1301/nr.2003.may.S17-S26>.

- [335] Ludwig DS. Dietary glycemic index and obesity. *J Nutr* 2000;130:280S-283S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.2.280S>.
- [336] Roberts SB. Glycemic index and satiety. *Nutr Clin Care Off Publ Tufts Univ* 2003;6:20-6.
- [337] Ball SD, Keller KR, Moyer-Mileur LJ, Ding Y-W, Donaldson D, Jackson WD. Prolongation of satiety after low versus moderately high glycemic index meals in obese adolescents. *Pediatrics* 2003;111:488-94. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.488>.
- [338] Hodge AM, English DR, O'Dea K, Giles GG. Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2701-6. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2701>.
- [339] Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004;80:348-56. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.348>.
- [340] Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hosoi Y, Horiguchi H, et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1161-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1161>.
- [341] Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health--a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:258S-268S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.258S>.
- [342] Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.362>.
- [343] Dodd H, Williams S, Brown R, Venn B. Calculating meal glycemic index by using measured and published food values compared with directly measured meal glycemic index. *Am J Clin Nutr* 2011;94:992-6. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.012138>.
- [344] Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 2015;163:1079-94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>.
- [345] Vega-López S, Ausman LM, Griffith JL, Lichtenstein AH. Interindividual variability and intra-individual reproducibility of glycemic index values for commercial white bread. *Diabetes Care* 2007;30:1412-7. <https://doi.org/10.2337/dc06-1598>.
- [346] Vrolix R, Mensink RP. Variability of the glycemic response to single food products in healthy subjects. *Contemp Clin Trials* 2010;31:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2009.08.001>.
- [347] Magallanes-Cruz PA, Flores-Silva PC, Bello-Perez LA. Starch Structure Influences Its Digestibility: A Review. *J Food Sci* 2017;82:2016-23. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13809>.

- [348] Bello-Perez LA, Flores-Silva PC, Agama-Acevedo E, Tovar J. Starch digestibility: past, present, and future. *J Sci Food Agric* 2018. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8955>.
- [349] Miao M, Jiang B, Cui SW, Zhang T, Jin Z. Slowly digestible starch : a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55:1642–57. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.704434>.
- [350] Tian J, Ogawa Y, Shi J, Chen S, Zhang H, Liu D, et al. The microstructure of starchy food modulates its digestibility. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:3117–28. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1484341>.
- [351] Nakamura T, Vrinten P, Hayakawa K, Ikeda J. Characterization of a Granule-Bound Starch Synthase Isoform Found in the Pericarp of Wheat. *Plant Physiol* 1998;118:451–9. <https://doi.org/10.1104/pp.118.2.451>.
- [352] Perez S, Baldwin P, Gallant D. Structural Features of Starch Granules I. *Starch Chem. Technol.*, 2009, p. 176. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-746275-2.00005-7>.
- [353] (PDF) Crystalline morphology of thermoplastic starch/talc nanocomposites induced by thermal processing. *ResearchGate* n.d. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01877>.
- [354] biochemistry - Bonding between amylopectin and amylose. *Chem Stack Exch* n.d. <https://chemistry.stackexchange.com/questions/58080/bonding-between-amylopectin-and-amylose> (accessed May 8, 2020).
- [355] Swallow DM, Poulter M, Hollox EJ. Intolerance to lactose and other dietary sugars. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2001;29:513–6.
- [356] Nichols BL, Avery S, Sen P, Swallow DM, Hahn D, Sterchi E. The maltase-glucoamylase gene: Common ancestry to sucrase-isomaltase with complementary starch digestion activities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:1432–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0237170100>.
- [357] Zhang G, Hamaker BR. Slowly digestible starch: concept, mechanism, and proposed extended glycemic index. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49:852–67. <https://doi.org/10.1080/10408390903372466>.
- [358] Leloup VM, Colonna P, Ring SG. alpha-Amylase adsorption on starch crystallites. *Biotechnol Bioeng* 1991;38:127–34. <https://doi.org/10.1002/bit.260380204>.
- [359] Brayer GD, Sidhu G, Maurus R, Rydberg EH, Braun C, Wang Y, et al. Subsite mapping of the human pancreatic alpha-amylase active site through structural, kinetic, and mutagenesis techniques. *Biochemistry* 2000;39:4778–91. <https://doi.org/10.1021/bi9921182>.
- [360] Kerr RW, Cleveland FC, Katzbeck WJ. The Action of Amylo-glucosidase on Amylose and Amylopectin. *J Am Chem Soc* 1951;73:3916–21. <https://doi.org/10.1021/ja01152a106>.
- [361] Ao Z, Simsek S, Zhang G, Venkatachalam M, Reuhs BL, Hamaker BR. Starch with a slow digestion property produced by altering its chain length, branch density, and crystalline structure. *J Agric Food Chem* 2007;55:4540–7. <https://doi.org/10.1021/jf063123x>.

- [362] Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur J Clin Nutr* 1992;46 Suppl 2:S33-50.
- [363] Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414–23. <https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2414>.
- [364] Goñi I, Garcia-Alonso A, Saura-Calixto F. A starch hydrolysis procedure to estimate glycemic index. *Nutr Res* 1997;17:427–37. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(97\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(97)00010-9).
- [365] Rosin PM, Lajolo FM, Menezes EW. Measurement and Characterization of Dietary Starches. *J Food Compos Anal* 2002;15:367–77. <https://doi.org/10.1006/jfca.2002.1084>.
- [366] Effect of Cooling, and Freezing on the Digestibility of Debranched Rice Starch and Physical Properties of the Resulting Material. ResearchGate n.d. https://www.researchgate.net/publication/43280353_Effect_of_Cooling_and_Freezing_on_the_Digestibility_of_Debranched_Rice_Starch_and_Physical_Properties_of_the_Resulting_Material (accessed April 28, 2020).
- [367] Wolf BW, Garleb KA, Choe YS, Humphrey PM, Maki KC. Pullulan is a slowly digested carbohydrate in humans. *J Nutr* 2003;133:1051–5. <https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1051>.
- [368] Englyst K, Goux A, Meynier A, Quigley M, Englyst H, Brack O, et al. Inter-laboratory validation of the starch digestibility method for determination of rapidly digestible and slowly digestible starch. *Food Chem* 2018;245:1183–9. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.037>.
- [369] Thompson DB. On the non-random nature of amylopectin branching. *Carbohydr Polym* 2000;43:223–39. [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(00\)00150-8](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(00)00150-8).
- [370] Zhang G, Ao Z, Hamaker BR. Slow digestion property of native cereal starches. *Biomacromolecules* 2006;7:3252–8. <https://doi.org/10.1021/bm060342i>.
- [371] Zhang G, Venkatachalam M, Hamaker BR. Structural basis for the slow digestion property of native cereal starches. *Biomacromolecules* 2006;7:3259–66. <https://doi.org/10.1021/bm060343a>.
- [372] Hamaker B, Zhang G, Ao Z. Starch fine structure and form related to nutritional effect. Abstr Pap 234th Am Chem Soc Natl Meet Boston USA 2007.
- [373] Zhang G, Sofyan M, Hamaker BR. Slowly Digestible State of Starch: Mechanism of Slow Digestion Property of Gelatinized Maize Starch. *J Agric Food Chem* 2008;56:4695–702. <https://doi.org/10.1021/jf072823e>.
- [374] Gérard C, Colona P, Buléon A, Planchot V. Amylolysis of maize mutant starches. *J Sci Food Agric* 2001;81:1281–7. <https://doi.org/10.1002/jsfa.929>.

- [375] Jane J, Wong K, McPherson AE. Branch-structure difference in starches of A- and B-type X-ray patterns revealed by their Naegeli dextrans. *Carbohydr Res* 1997;300:219–27. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(97\)00056-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(97)00056-6).
- [376] Colonna P, Leloup V, Buléon A. Limiting factors of starch hydrolysis. *Eur J Clin Nutr* 1992;46 Suppl 2:S17-32.
- [377] Heaton KW, Marcus SN, Emmett PM, Bolton CH. Particle size of wheat, maize, and oat test meals: effects on plasma glucose and insulin responses and on the rate of starch digestion in vitro. *Am J Clin Nutr* 1988;47:675–82. <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.4.675>.
- [378] Chung H-J, Lim HS, Lim S-T. Effect of partial gelatinization and retrogradation on the enzymatic digestion of waxy rice starch. *J Cereal Sci* 2006;43:353–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2005.12.001>.
- [379] Colonna P, Barry J-L, Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, Galmiche J-P. Enzymic susceptibility of starch from pasta. *J Cereal Sci* 1990;11:59–70. [https://doi.org/10.1016/S0733-5210\(09\)80181-1](https://doi.org/10.1016/S0733-5210(09)80181-1).
- [380] Granfeldt Y, Björck I. Glycemic response to starch in pasta: a study of mechanisms of limited enzyme availability. *J Cereal Sci* 1991;14:47–61. [https://doi.org/10.1016/S0733-5210\(09\)80017-9](https://doi.org/10.1016/S0733-5210(09)80017-9).
- [381] “Understanding the basis of the slow starch digestion characteristic of” by Betty Aleyo Bugusu n.d. <https://docs.lib.purdue.edu/dissertations/AI3252910/> (accessed April 28, 2020).
- [382] Holm J, Björck I, Ostrowska S, Eliasson A-C, Asp N-G, Larsson K, et al. Digestibility of Amylose-Lipid Complexes in-vitro and in-vivo. *Starch - Stärke* 1983;35:294–7. <https://doi.org/10.1002/star.19830350902>.
- [383] Biliaderis CG. The structure and interactions of starch with food constituents. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:60–78. <https://doi.org/10.1139/y91-011>.
- [384] Pi-Sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76:290S-8S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76/1.290S>.
- [385] Björck I, Liljeberg H, Ostman E. Low glycaemic-index foods. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S149-155. <https://doi.org/10.1017/s0007114500001094>.
- [386] Brand JC, Nicholson PL, Thorburn AW, Truswell AS. Food processing and the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1192–6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.6.1192>.
- [387] Holm J, Björck I, Asp N-G, Sjöberg L-B, Lundquist I. Starch availability in vitro and in vivo after flaking, steam-cooking and popping of wheat. *J Cereal Sci* 1985;3:193–206. [https://doi.org/10.1016/S0733-5210\(85\)80013-8](https://doi.org/10.1016/S0733-5210(85)80013-8).
- [388] Casiraghi MC, Brighenti F, Pellegrini N, Leopardi E, Testolin G. Effect of Processing on Rice Starch Digestibility Evaluated by in Vivo and in Vitro Methods. *J Cereal Sci* 1993;17:147–56. <https://doi.org/10.1006/jcrs.1993.1015>.

- [389] Kingman SM, Englyst HN. The influence of food preparation methods on the in-vitro digestibility of starch in potatoes. *Food Chem* 1994;49:181–6. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(94\)90156-2](https://doi.org/10.1016/0308-8146(94)90156-2).
- [390] Sagum R, Arcot J. Effect of domestic processing methods on the starch, non-starch polysaccharides and in vitro starch and protein digestibility of three varieties of rice with varying levels of amylose. *Food Chem* 2000;70:107–11. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00041-8](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00041-8).
- [391] Ells LJ, Seal CJ, Kettlitz B, Bal W, Mathers JC. Postprandial glycaemic, lipaemic and haemostatic responses to ingestion of rapidly and slowly digested starches in healthy young women. *Br J Nutr* 2005;94:948–55. <https://doi.org/10.1079/bjn20051554>.
- [392] Aston LM. Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc Nutr Soc* 2006;65:125–34. <https://doi.org/10.1079/pns2005485>.
- [393] Péronnet F, Meynier A, Sauvinet V, Normand S, Bourdon E, Mignault D, et al. Plasma glucose kinetics and response of insulin and GIP following a cereal breakfast in female subjects: effect of starch digestibility. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:740–5. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.50>.
- [394] Vinoy S, Normand S, Meynier A, Sothier M, Louche-Pelissier C, Peyrat J, et al. Cereal Processing Influences Postprandial Glucose Metabolism as Well as the GI Effect. *J Am Coll Nutr* 2013;32:79–91. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.789336>.
- [395] Seal CJ, Daly ME, Thomas LC, Bal W, Birkett AM, Jeffcoat R, et al. Postprandial carbohydrate metabolism in healthy subjects and those with type 2 diabetes fed starches with slow and rapid hydrolysis rates determined in vitro. *Br J Nutr* 2003;90:853–64. <https://doi.org/10.1079/bjn2003972>.
- [396] Normand S, Pachiaudi C, Khalfallah Y, Guilluy R, Mornex R, Riou JP. ¹³C appearance in plasma glucose and breath CO₂ during feeding with naturally ¹³C-enriched starchy food in normal humans. *Am J Clin Nutr* 1992;55:430–5. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.2.430>.
- [397] Wachters-Hagedoorn RE, Priebe MG, Heimweg JAJ, Heiner AM, Englyst KN, Holst JJ, et al. The rate of intestinal glucose absorption is correlated with plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide concentrations in healthy men. *J Nutr* 2006;136:1511–6. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1511>.
- [398] Lambert-Porcheron S, Normand S, Blond E, Sothier M, Roth H, Meynier A, et al. Modulation of Starch Digestibility in Breakfast Cereals Consumed by Subjects with Metabolic Risk: Impact on Markers of Oxidative Stress and Inflammation during Fasting and the Postprandial Period. *Mol Nutr Food Res* 2017;61. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700212>.
- [399] Harbis A, Perdreau S, Vincent-Baudry S, Charbonnier M, Bernard M-C, Raccach D, et al. Glycemic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. *Am J Clin Nutr* 2004;80:896–902. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.4.896>.

- [400] Kaufman FR, Halvorson M, Kaufman ND. A randomized, blinded trial of uncooked cornstarch to diminish nocturnal hypoglycemia at diabetes camp. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:205–9. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01192-7](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01192-7).
- [401] Obici S, Rossetti L. Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. *Endocrinology* 2003;144:5172–8. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0999>.
- [402] Nazare J-A, de Rougemont A, Normand S, Sauvinet V, Sothier M, Vinoy S, et al. Effect of postprandial modulation of glucose availability: short- and long-term analysis. *Br J Nutr* 2010;103:1461–70. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993357>.
- [403] de Rougemont A, Normand S, Nazare J-A, Skilton MR, Sothier M, Vinoy S, et al. Beneficial effects of a 5-week low-glycaemic index regimen on weight control and cardiovascular risk factors in overweight non-diabetic subjects. *Br J Nutr* 2007;98:1288–98. <https://doi.org/10.1017/S0007114507778674>.
- [404] Zhang G, Ao Z, Hamaker BR. Nutritional property of endosperm starches from maize mutants: a parabolic relationship between slowly digestible starch and amylopectin fine structure. *J Agric Food Chem* 2008;56:4686–94. <https://doi.org/10.1021/jf072822m>.
- [405] Englyst KN, Englyst HN, Hudson GJ, Cole TJ, Cummings JH. Rapidly available glucose in foods: an in vitro measurement that reflects the glycemic response. *Am J Clin Nutr* 1999;69:448–54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.3.448>.
- [406] Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821–7. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>.
- [407] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:677–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.052>.
- [408] Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066–76. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1066>.
- [409] Giuberti G, Gallo A, Fortunati P, Rossi F. Wheat-based breads with slowly digestible starch properties by increasing the amylose content: an in vitro approach. *Mediterr J Nutr Metab* 2016;Vol. 9:101–9.
- [410] Bello-Perez LA, Hoyos-Leyva JD. Chapter 22 - Development of Foods High in Slowly Digestible and Resistant Starch. In: Sjö M, Nilsson L, editors. *Starch Food Second Ed.*, Woodhead Publishing; 2018, p. 827–54. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100868-3.00022-6>.
- [411] Zeng F, Chen F, Kong F, Gao Q, Aadil RM, Yu S. Structure and digestibility of debranched and repeatedly crystallized waxy rice starch. *Food Chem* 2015;187:348–53. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.04.033>.

- [412] Ambigaipalan P, Hoover R, Donner E, Liu Q. Starch chain interactions within the amorphous and crystalline domains of pulse starches during heat-moisture treatment at different temperatures and their impact on physicochemical properties. *Food Chem* 2014;143:175–84. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.112>.
- [413] Chung H-J, Liu Q, Hoover R. Impact of annealing and heat-moisture treatment on rapidly digestible, slowly digestible and resistant starch levels in native and gelatinized corn, pea and lentil starches. *Carbohydr Polym* 2009;75:436–47. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.08.006>.
- [414] Englyst KN, Hudson GJ, Englyst HN. Starch Analysis in Food. *Encycl. Anal. Chem.*, American Cancer Society; 2006. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a1029>.
- [415] Lee CJ, Shin SI, Kim Y, Choi HJ, Moon TW. Structural characteristics and glucose response in mice of potato starch modified by hydrothermal treatments. *Carbohydr Polym* 2011;83:1879–86. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.10.057>.
- [416] Englyst KN, Vinoy S, Englyst HN, Lang V. Glycaemic index of cereal products explained by their content of rapidly and slowly available glucose. *Br J Nutr* 2003;89:329–40. <https://doi.org/10.1079/BJN2002786>.
- [417] Garsetti M, Vinoy S, Lang V, Holt S, Loyer S, Brand-Miller JC. The glycemic and insulinemic index of plain sweet biscuits: relationships to in vitro starch digestibility. *J Am Coll Nutr* 2005;24:441–7. <https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719489>.
- [418] Holm J, Björck I. Bioavailability of starch in various wheat-based bread products: evaluation of metabolic responses in healthy subjects and rate and extent of in vitro starch digestion. *Am J Clin Nutr* 1992;55:420–9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.2.420>.
- [419] Jiang, Zhang,, Miao. Method for producing high temperature stable slowly digestible starch and uses thereof. CN Patent 101117352, n.d.
- [420] Innereber, Mueller. Slowly digestible starch product. WO Patent 2005058974, n.d.
- [421] Shi, Cui, Birkett, Thatcher. Slowly digestible starch product. US Patent 20030215562, n.d.
- [422] Hamaker, Han. Slowly digestible starch. US Patent 2006257977, n.d.
- [423] Van der Maarel, Bennema, Semeijn, Buwalda. Novel slowly digestible storage carbohydrate. EP Patent 1943908, n.d.
- [424] Kittisuban P, Lee B-H, Supphantharika M, Hamaker BR. Slow glucose release property of enzyme-synthesized highly branched maltodextrins differs among starch sources. *Carbohydr Polym* 2014;107:182–91. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.02.033>.
- [425] Lin AH-M, Ao Z, Quezada-Calvillo R, Nichols BL, Lin C-T, Hamaker BR. Branch pattern of starch internal structure influences the glucogenesis by mucosal Nt-maltase-glucoamylase. *Carbohydr Polym* 2014;111:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.04.027>.

- [426] Severijnen C, Abrahamse E, van der Beek EM, Bucu A, van de Heijning BJM, van Laere K, et al. Sterilization in a liquid of a specific starch makes it slowly digestible in vitro and low glycemic in rats. *J Nutr* 2007;137:2202–7. <https://doi.org/10.1093/jn/137.10.2202>.
- [427] Baek J-H, Jin S-M, Kaku K, Jung J-A, Kim J-R, Ko J-W, et al. Efficacy of mitiglinide and sitagliptin, alone or in combination, on postprandial excursion and glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring: a post hoc analysis with single-day treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1127–36. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1035646>.
- [428] Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab* 2012;38:359–66. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.06.001>.
- [429] Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012;35:2076–82. <https://doi.org/10.2337/dc12-0199>.
- [430] Wang J-S, Lee I-T, Lee W-J, Lin S-D, Su S-L, Tu S-T, et al. Glycemic excursions are positively associated with HbA1c reduction from baseline after treatment with acarbose in patients with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *J Diabetes* 2017;9:248–55. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12406>.
- [431] Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010;24:79–83. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004>.
- [432] Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial Blood Glucose Predicts Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes in a 14-Year Follow-Up. *Diabetes Care* 2011;34:2237–43. <https://doi.org/10.2337/dc10-2414>.
- [433] Aslam M, Aggarwal S, Sharma KK, Galav V, Madhu SV. Postprandial Hypertriglyceridemia Predicts Development of Insulin Resistance Glucose Intolerance and Type 2 Diabetes. *PloS One* 2016;11:e0145730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145730>.
- [434] Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1005>.
- [435] Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol* 2013;50:519–28. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0313-x>.

- [436] Schell J, Betts NM, Lyons TJ, Basu A. Raspberries Improve Postprandial Glucose and Acute and Chronic Inflammation in Adults with Type 2 Diabetes. *Ann Nutr Metab* 2019;74:165–74. <https://doi.org/10.1159/000497226>.
- [437] Pereira MA. Dietary carbohydrate and cardiometabolic risk: quality over quantity. *Am J Clin Nutr* 2020;111:246–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz336>.
- [438] ANSES. Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d’apport de sucres 2016;Saisine n° 2012-SA-0186.
- [439] Vinoy S, Meynier A, Goux A, Jourdan-Salloum N, Normand S, Rabasa-Lhoret R, et al. The Effect of a Breakfast Rich in Slowly Digestible Starch on Glucose Metabolism: A Statistical Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9040318>.
- [440] Vinoy S, Laville M, Feskens EJM. Slow-release carbohydrates: growing evidence on metabolic responses and public health interest. Summary of the symposium held at the 12th European Nutrition Conference (FENS 2015). *Food Nutr Res* 2016;60. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.31662>.
- [441] Lambert-Porcheron S, Normand S, Blond E, Sothier M, Roth H, Meynier A, et al. Modulation of Starch Digestibility in Breakfast Cereals Consumed by Subjects with Metabolic Risk: Impact on Markers of Oxidative Stress and Inflammation during Fasting and the Postprandial Period. *Mol Nutr Food Res* 2017;61. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700212>.
- [442] EFSA. “Slowly digestible starch in starch-containing foods” and “reduction of post-prandial glycaemic responses.” *Eur Food Saf Auth* 2011. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2292> (accessed June 15, 2020).
- [443] Vinoy S, Meynier A, Conrad M, Goux A. 3 - Authorised EU health claim for slowly digestible starch. In: Sadler MJ, editor. *Foods Nutr. Food Ingrid. Auth. EU Health Claims Vol. 2*, Oxford: Woodhead Publishing; 2015, p. 49–74. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-382-9.00003-7>.
- [444] Trichopoulou A. Mediterranean diet: the past and the present. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2001;11:1–4.
- [445] Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL. Thérapie nutritionnelle. *Can J Diabetes* 2013;37:S409–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.048>.
- [446] Hercberg S, Touvier M. Etude NUTRINET-SANTE COHORTE POUR L’ETUDE DES RELATIONS NUTRITION-SANTE, DES COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES ET DE LEURS DETERMINANTS Etat d’avancement et résultats préliminaires 3,5 ans après le lancement Les apports de fibres alimentaires dans la population française 2012.
- [447] Englyst HN, Veenstra J, Hudson GJ. Measurement of rapidly available glucose (RAG) in plant foods: a potential in vitro predictor of the glycaemic response. *Br J Nutr* 1996;75:327–37. <https://doi.org/10.1079/bjn19960137>.

- [448] Harbis A, Perdreau S, Vincent-Baudry S, Charbonnier M, Bernard M-C, Raccach D, et al. Glycemic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. *Am J Clin Nutr* 2004;80:896–902. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.4.896>.
- [449] Englyst KN, Englyst HN, Hudson GJ, Cole TJ, Cummings JH. Rapidly available glucose in foods: an in vitro measurement that reflects the glycemic response. *Am J Clin Nutr* 1999;69:448–54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.3.448>.
- [450] Pellegrini N, Vittadini E, Fogliano V. Designing food structure to slow down digestion in starch-rich products. *Curr Opin Food Sci* 2020;32:50–7. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.01.010>.
- [451] Singh J, Dartois A, Kaur L. Starch digestibility in food matrix: a review. *Trends Food Sci Technol* 2010;21:168–80. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2009.12.001>.
- [452] Sopade PA. Cereal processing and glycaemic response. *Int J Food Sci Technol* 2017;52:22–37. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13237>.
- [453] Holm J, Hagander B, Björck I, Eliasson AC, Lundquist I. The effect of various thermal processes on the glycemic response to whole grain wheat products in humans and rats. *J Nutr* 1989;119:1631–8. <https://doi.org/10.1093/jn/119.11.1631>.
- [454] Wolever TM, Jenkins DJ, Kalmusky J, Giordano C, Giudici S, Jenkins AL, et al. Glycemic response to pasta: effect of surface area, degree of cooking, and protein enrichment. *Diabetes Care* 1986;9:401–4. <https://doi.org/10.2337/diacare.9.4.401>.
- [455] Wang S, Copeland L. Molecular disassembly of starch granules during gelatinization and its effect on starch digestibility: a review. *Food Funct* 2013;4:1564–80. <https://doi.org/10.1039/c3fo60258c>.
- [456] Trinidad TP, Mallillin AC, Encabo RR, Sagum RS, Felix ADR, Juliano BO. The effect of apparent amylose content and dietary fibre on the glycemic response of different varieties of cooked milled and brown rice. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64:89–93. <https://doi.org/10.3109/09637486.2012.700922>.
- [457] Dhital S, Warren FJ, Butterworth PJ, Ellis PR, Gidley MJ. Mechanisms of starch digestion by α -amylase-Structural basis for kinetic properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:875–92. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.922043>.
- [458] Alhambra CM, de Guzman MK, Dhital S, Bonto AP, Dizon EI, Israel KAC, et al. Long glucan chains reduce in vitro starch digestibility of freshly cooked and retrograded milled rice. *J Cereal Sci* 2019;86:108–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2019.02.001>.
- [459] Ye X, Zhang Y, Qiu C, Corke H, Sui Z. Extraction and characterization of starch granule-associated proteins from rice that affect in vitro starch digestibility. *Food Chem* 2019;276:754–60. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.042>.
- [460] Rovalino-Córdova AM, Fogliano V, Capuano E. A closer look to cell structural barriers affecting starch digestibility in beans. *Carbohydr Polym* 2018;181:994–1002. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.11.050>.

- [461] Edwards CH, Warren FJ, Milligan PJ, Butterworth PJ, Ellis PR. A novel method for classifying starch digestion by modelling the amylolysis of plant foods using first-order enzyme kinetic principles. *Food Funct* 2014;5:2751–8. <https://doi.org/10.1039/c4fo00115j>.
- [462] Englyst HN, Veenstra J, Hudson GJ. Measurement of rapidly available glucose (RAG) in plant foods: a potential in vitro predictor of the glycaemic response. *Br J Nutr* 1996;75:327–37. <https://doi.org/10.1079/bjn19960137>.
- [463] Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:155–7. <https://doi.org/10.2337/dc16-2215>.
- [464] Blaychfeld-Magnazi M, Reshef N, Zornitzki T, Madar Z, Knobler H. The effect of a low-carbohydrate high-fat diet and ethnicity on daily glucose profile in type 2 diabetes determined by continuous glucose monitoring. *Eur J Nutr* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02043-z>.
- [465] Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:780–90. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>.
- [466] Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1299–307. <https://doi.org/10.2147/PPA.S106821>.
- [467] García-Pérez L-E, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2013;4:175–94. <https://doi.org/10.1007/s13300-013-0034-y>.
- [468] Castellano JM, Bueno H, Fuster V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *Int J Cardiol* 2015;201:S8–14. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(15\)31027-5](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(15)31027-5).
- [469] Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab* 2005;2:34. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-34>.
- [470] Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang ZJ, Unger RH. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;319:829–34. <https://doi.org/10.1056/NEJM198809293191304>.
- [471] Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1777–83. <https://doi.org/10.2337/dc06-0606>.

- [472] Jenkins DJA, Kendall CWC, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2742–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.808>.
- [473] Ma Y, Olendzki BC, Merriam PA, Chiriboga DE, Culver AL, Li W, et al. A Randomized Clinical Trial Comparing Low-Glycemic Index versus ADA Dietary Education among Individuals with Type 2 Diabetes. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2008;24:45–56. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.10.008>.
- [474] Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S36-46. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.s36>.
- [475] Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S51-61. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s51>.
- [476] The Diabetes Attitudes, Wishes and Needs Second Study n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299747/> (accessed March 20, 2020).
- [477] Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717493/> (accessed March 30, 2020).
- [478] Van Hung P, Chau HT, Phi NTL. In vitro digestibility and in vivo glucose response of native and physically modified rice starches varying amylose contents. *Food Chem* 2016;191:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.02.118>.
- [479] Marlatt KL, White UA, Beyl RA, Peterson CM, Martin CK, Marco ML, et al. Role of resistant starch on diabetes risk factors in people with prediabetes: Design, conduct, and baseline results of the STARCH trial. *Contemp Clin Trials* 2018;65:99–108. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.12.005>.
- [480] Karimi P, Farhangi MA, Sarmadi B, Gargari BP, Zare Javid A, Pouraghaei M, et al. The Therapeutic Potential of Resistant Starch in Modulation of Insulin Resistance, Endotoxemia, Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Nutr Metab* 2016;68:85–93. <https://doi.org/10.1159/000441683>.
- [481] Gargari BP, Namazi N, Khalili M, Sarmadi B, Jafarabadi MA, Dehghan P. Is there any place for resistant starch, as alimentary prebiotic, for patients with type 2 diabetes? *Complement Ther Med* 2015;23:810–5. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.09.005>.
- [482] Magallanes-Cruz PA, Flores-Silva PC, Bello-Perez LA. Starch Structure Influences Its Digestibility: A Review. *J Food Sci* 2017;82:2016–23. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13809>.
- [483] Campbell AP, Rains TM. Dietary protein is important in the practical management of prediabetes and type 2 diabetes. *J Nutr* 2015;145:164S-169S. <https://doi.org/10.3945/jn.114.194878>.

- [484] Qian F, Korat AA, Malik V, Hu FB. Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid–Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid–Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2016;39:1448–57. <https://doi.org/10.2337/dc16-0513>.
- [485] Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1–23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>.
- [486] Imamura F, Micha R, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med* 2016;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002087>.
- [487] U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2015-2020 2015;EIGHTH EDITION.
- [488] European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J* 2010.
- [489] European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to dietary fibre (ID 744, 745, 746, 748, 749, 753, 803, 810, 855, 1415, 1416, 4308, 4330) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC). *EFSA J* 2010;8(10):1735.
- [490] Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>.
- [491] Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes* 2014;5:3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0065>.
- [492] Ferchaud-Roucher V, Albert C, Champ M, Krempf M. Solid-phase microextraction method for carbon isotopic analysis of volatile carboxylic acids in human plasma by gas chromatography/combustion/isotope ratio mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom RCM* 2006;20:3573–8. <https://doi.org/10.1002/rcm.2769>.
- [493] Ahmed I, Greenwood R, Costello B, Ratcliffe N, Probert CS. Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:596–611. <https://doi.org/10.1111/apt.13522>.
- [494] Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:73–83. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.007>.
- [495] Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011;130:202–12. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.012>.

- [496] Vors C, Pineau G, Drai J, Meugnier E, Pesenti S, Laville M, et al. Postprandial Endotoxemia Linked With Chylomicrons and Lipopolysaccharides Handling in Obese Versus Lean Men: A Lipid Dose-Effect Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3427–35. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2518>.
- [497] Anhe FF, Nachbar RT, Varin TV, Vilela V, Dudonné S, Pilon G, et al. A polyphenol-rich cranberry extract reverses insulin resistance and hepatic steatosis independently of body weight loss. *Mol Metab* 2017;6:1563–73. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.10.003>.
- [498] Nazare J-A, Sauvinet V, Normand S, Guérin-Deremaux L, Gabert L, Désage M, et al. Impact of a resistant dextrin with a prolonged oxidation pattern on day-long ghrelin profile. *J Am Coll Nutr* 2011;30:63–72. <https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719945>.
- [499] Vinoy S, Normand S, Meynier A, Sothier M, Louche-Pelissier C, Peyrat J, et al. Cereal processing influences postprandial glucose metabolism as well as the GI effect. *J Am Coll Nutr* 2013;32:79–91. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.789336>.
- [500] Anhe FF, Varin TV, Le Barz M, Desjardins Y, Levy E, Roy D, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Curr Obes Rep* 2015;4:389–400. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0172-9>.
- [501] Anhe FF, Pilon G, Roy D, Desjardins Y, Levy E, Marette A. Triggering Akkermansia with dietary polyphenols: A new weapon to combat the metabolic syndrome? *Gut Microbes* 2016;7:146–53. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1142036>.
- [502] Denis M, Desjardins Y, Furtos A, Levy E. Prevention of oxidative stress, inflammation and mitochondrial dysfunction in the intestine by different cranberry phenolic fractions. *Clin Sci* 2014.
- [503] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761–72. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.
- [504] Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2013;110:9066–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
- [505] Everard A, Lazarevic V, Gaia N, Johansson M, Ståhlman M, Backhed F, et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J* 2014;8:2116–30. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.45>.
- [506] Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016;65:426–36. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>.
- [507] Hokayem M, Blond E, Vidal H, Lambert K, Meugnier E, Feillet-Coudray C, et al. Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in

- first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013;36:1454–61. <https://doi.org/10.2337/dc12-1652>.
- [508] Laugerette F, Alligier M, Bastard J-P, Draï J, Chanséaume E, Lambert-Porcheron S, et al. Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: Inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD14. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1513–8. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400044>.
- [509] Laugerette F, Vors C, Géoën A, Chauvin M-A, Soulage C, Lambert-Porcheron S, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem* 2011;22:53–9. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.011>.
- [510] Laugerette F, Furet J-P, Debard C, Daira P, Loizon E, Géoën A, et al. Oil composition of high-fat diet affects metabolic inflammation differently in connection with endotoxin receptors in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E374-386. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00314.2011>.
- [511] Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski M-C. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie* 2011;93:39–45. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.04.016>.
- [512] Laugerette F, Pineau G, Vors C, Michalski MC. Endotoxemia Analysis by the Limulus Amoebocyte Lysate Assay in Different Mammal Species Used in Metabolic Studies. *J Anal Bioanal Tech* 2015;6:1–6. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000251>.
- [513] Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:58–66. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500406>.
- [514] Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017;23:107–13. <https://doi.org/10.1038/nm.4236>.
- [515] Laville M, Vors C, Nazare J-A, Michalski M-C. Intérêt de la phase postprandiale pour la santé de l'homme. *Bull Académie Natl Médecine* 2013;197:65–78. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31626-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31626-7).
- [516] Paquette M, Medina Larqué AS, Weisnagel SJ, Desjardins Y, Marois J, Pilon G, et al. Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: a parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2017;117:519–31. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000393>.
- [517] Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2016;17:573–86. <https://doi.org/10.1111/obr.12409>.
- [518] Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C, et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr* 2014;99:813–33. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.074252>.

- [519] Russo F, Linsalata M, Clemente C, Chiloiro M, Orlando A, Marconi E, et al. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Nutr Res N Y N* 2012;32:940–6. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.09.010>.
- [520] Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2015;113:321–30. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003675>.
- [521] Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM. Effects of inulin-type fructans, galacto-oligosaccharides and related synbiotics on inflammatory markers in adult patients with overweight or obesity: A systematic review. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2017;36:1197–206. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.003>.
- [522] Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Muccioli GM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011;60:2775–86. <https://doi.org/10.2337/db11-0227>.
- [523] Li Q, Zhang Q, Wang M, Zhao S, Xu G, Li J. n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Mol Immunol* 2008;45:1356–65. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.09.003>.
- [524] Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab* 2015;22:658–68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026>.

AUTRES TRAVAUX DE THÈSE

Étude FiTABlé : Étude pilote de la signature métabolique du son de blé enrichi en ¹³C, liée à la fermentation intestinale chez l'Homme : identification de nouveaux biomarqueurs



Étude FiTABlé : Étude pilote de la signature métabolique du son de blé enrichi en ¹³C, liée à la fermentation intestinale chez l'Homme : identification de nouveaux biomarqueurs

Cette étude s'inscrit dans un projet ERANET européen appelé FiberTAG, réalisé dans le cadre de la JPI (Joint Programming Initiative) « A Healthy Diet for a Healthy Life ». Ce projet rassemble à la fois des scientifiques et des partenaires industriels autour d'un programme de recherche commun portant sur l'identification de l'apport en fibres alimentaires et de leur intérêt pour la santé via la mesure de biomarqueurs liés au microbiote intestinal.

I. INTRODUCTION

Les fibres alimentaires jouent un rôle important dans la physiologie colique humaine. Les recommandations d'apport en fibres alimentaires sont aujourd'hui situées entre 18 et 38 grammes par jour selon les études et les organismes. En termes de comparaison, la consommation moyenne de fibres en France est autour de 18,8 g en moyenne par jour [1]. L'Organisation Mondiale de la Santé, l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et la Santé (OMS/FAO) et l'Autorité Européenne de la Sécurité Alimentaire (EFSA) recommandent actuellement 25 grammes de fibres par jour. Elles basent leurs calculs sur les quantités de fibres nécessaires pour un bon transit [2,3]. Le raisonnement scientifique diffère un peu en proposant un apport de fibres alimentaires basé sur les bénéfices pour la santé de ces dernières, bénéfices appuyés par des études publiées au cours des dernières décennies. Les fibres alimentaires représentent une vaste catégorie de nutriments non-digestibles incluant les amidons résistants, les polysaccharides non-amylacés, les oligosaccharides, la lignine ainsi que des analogues de polysaccharides, tous associés à des bénéfices sur la santé. De manière générale, les fibres alimentaires sont classées selon leur solubilité dans l'eau, leur fermentation microbienne dans le colon et leur viscosité. En étudiant l'animal et l'humain, il a été proposé que les fibres alimentaires hautement fermentescibles pourraient se révéler être d'intéressants nutriments prédisposés à augmenter le sentiment de satiété, à améliorer la tolérance au glucose, à diminuer les taux des lipides sériques et hépatiques et parfois même à contrôler l'hypertension [4,5].

Les termes « soluble » et « insoluble » ont été utilisés dans la littérature pour classer les fibres alimentaires comme solubles (comme la pectine) ou insolubles dans l'eau (comme la cellulose) dans le but de relier différentes propriétés physico-chimiques des fibres à différents effets physiologiques. Cependant, cette classification reste dépendante de la méthode utilisée et la solubilité aqueuse ne prédit pas toujours les effets physiologiques des fibres alimentaires



[4]. En effet, la nature des effets physiologiques induits par les fibres alimentaires, notamment par leur interaction avec le microbiote intestinal, reste mal connue compte tenu de leur diversité et de la variabilité inter-sujet concernant la composition du microbiote intestinal. De plus, très peu de biomarqueurs non invasifs de la consommation des fibres, sont actuellement validés pour caractériser leur interaction avec le microbiote intestinal et c'est pourquoi des études d'intervention, sur sujets sains ou obèses sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la consommation des fibres alimentaires sur la santé mais également pour valider de nouveaux biomarqueurs afin de caractériser ce grand axe d'interactions.

Il serait intéressant de repenser les conseils nutritionnels et les concepts concernant les effets sur la santé des fibres alimentaires, en tenant compte de la signature microbienne. Il y a un réel besoin de développer et de valider de nouveaux marqueurs associés aux effets spécifiques des fibres alimentaires en faisant cas de leur interaction avec le microbiote intestinal.

Les biomarqueurs proposés se doivent d'être en lien étroit avec les paramètres biologiques reflétant la fermentation microbienne et également associés aux fonctions intestinales de l'hôte. C'est dans ce contexte que, ces dernières années, tous les partenaires du projet « FiberTAG » ont fortement contribué, via des collaborations nationales et internationales, à des propositions d'approches innovantes pour le développement de biomarqueurs.

Les interactions bénéfiques entre les fibres alimentaires et le microbiote peuvent résulter de la modulation de la production de métabolites bioactifs, et/ou de changements dans la composition et la fonction du microbiote intestinal. Une fois fermentées, les fibres alimentaires peuvent favoriser la production de gaz ainsi que la synthèse d'acides gras à chaînes courtes (AGCC), *i.e.* acétate, propionate, butyrate [5,6]. Les AGCC peuvent être assimilés et utilisés comme substrats énergétiques (*i.e.* le butyrate pour les colonocytes) ou comme substrats pour la synthèse de glucose (*i.e.* à partir du propionate) et de lipides (*i.e.* à partir de l'acétate). Le profil en AGCC apparaît alors comme une importante signature de la fermentation des fibres et l'utilisation de substrats enrichis en ^{13}C est nécessaire pour évaluer la contribution relative de la fermentation spécifique des fibres dans la production d'AGCC.

Dans ce contexte, les objectifs de cette étude pilote étaient premièrement de suivre le devenir métabolique de fibres alimentaires enrichies en ^{13}C en analysant les ^{13}C -métabolites dans les gaz expirés et deuxièmement d'évaluer de nouveaux biomarqueurs respiratoires non invasifs de l'interaction entre les fibres alimentaires et le microbiote intestinal.



II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

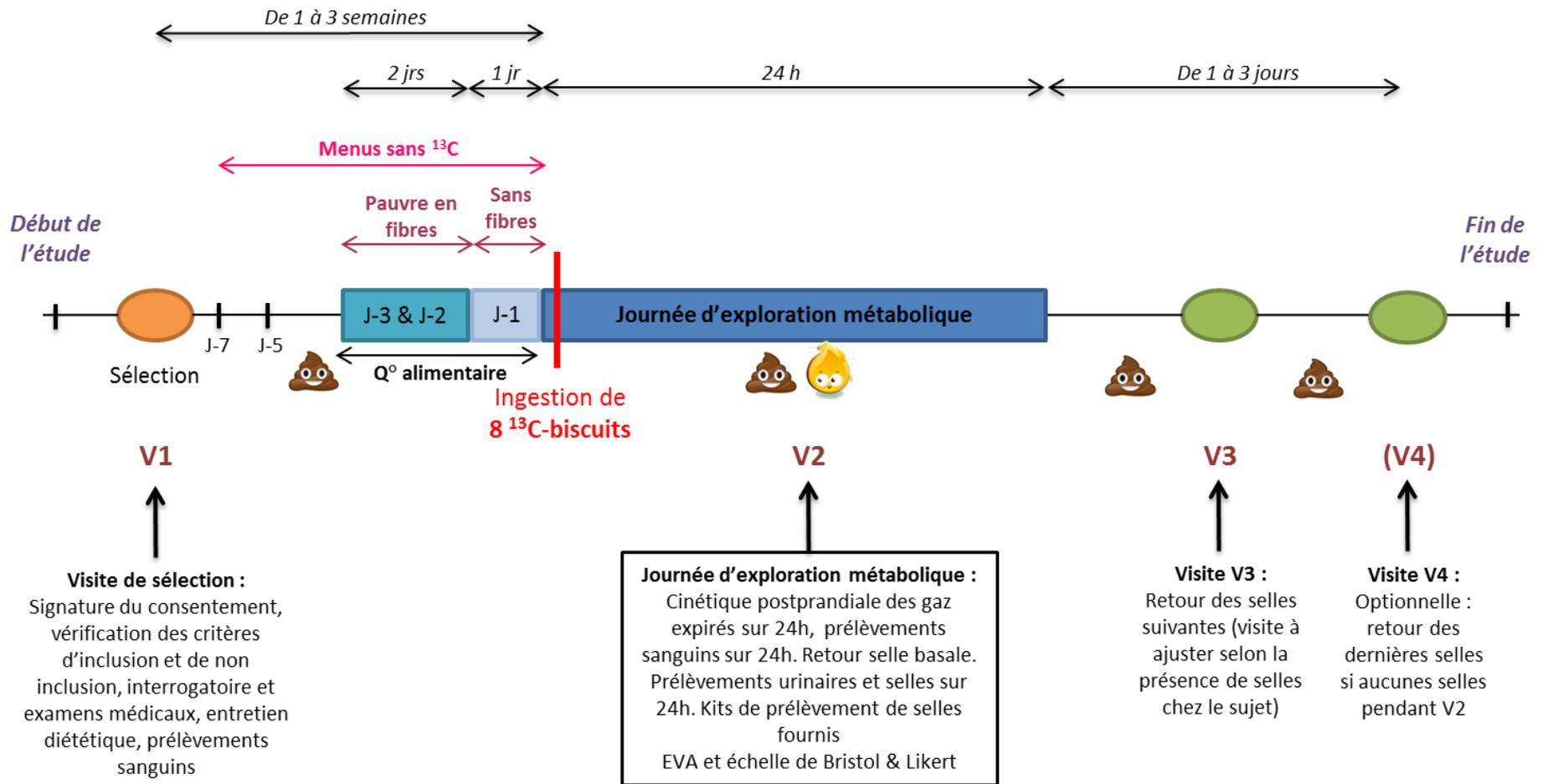
II.A. Sujets

Six femmes saines ont été recrutées pour cette étude. Le protocole d'étude a été conçu selon les Bonnes Pratiques Cliniques Françaises et Européennes en vigueur et entrant dans le champ d'application de la loi 2012-300 du 5 mars 2012. Il a été validé par le comité d'éthique local et l'Agence Française de Médecine sous la référence 2018-A00949 -46 et enregistré dans les essais cliniques sous le NCT03717311. Tous les sujets ont reçu des informations écrites et orales sur le protocole et signé un formulaire de consentement éclairé. Les critères d'inclusion étaient l'âge: 20 à 40 ans, l'IMC: 20 à 25 kg/m², un poids stable pendant au moins 3 mois, une consommation \geq 18 g/j de fibres, une fréquence de selles allant de 1 à 2 par jour au cours des deux derniers mois, un taux de TG $<$ 3 mmol/L, un taux de CRP $<$ 10 mg/L, une glycémie à jeun $>$ 7 mmol/L, non-fumeurs, avec une consommation modérée d'alcool ($<$ 20 g d'alcool/jour), sans régime restrictif ou spécifique, et avec une activité physique stable ou modéré ($<$ 4 h/semaine).

II.B. Design de l'étude

L'étude FiTABlé est une étude pilote descriptive, ouverte et monocentrique. Tous les sujets éligibles ont été invités à consommer à une occasion, un petit déjeuner contrôlé contenant huit biscuits au son de blé marqués au ¹³C. Des échantillons d'urine, de sang et de gaz expirés ont été prélevés pendant 24h après l'ingestion de biscuits et des échantillons de selles ont été collectés pendant 72h après l'ingestion. Le design de l'étude est présenté dans la *Figure 1* et le déroulement de la journée métabolique dans la *Figure 2*.

Figure 1. Design de l'étude FiTABlé

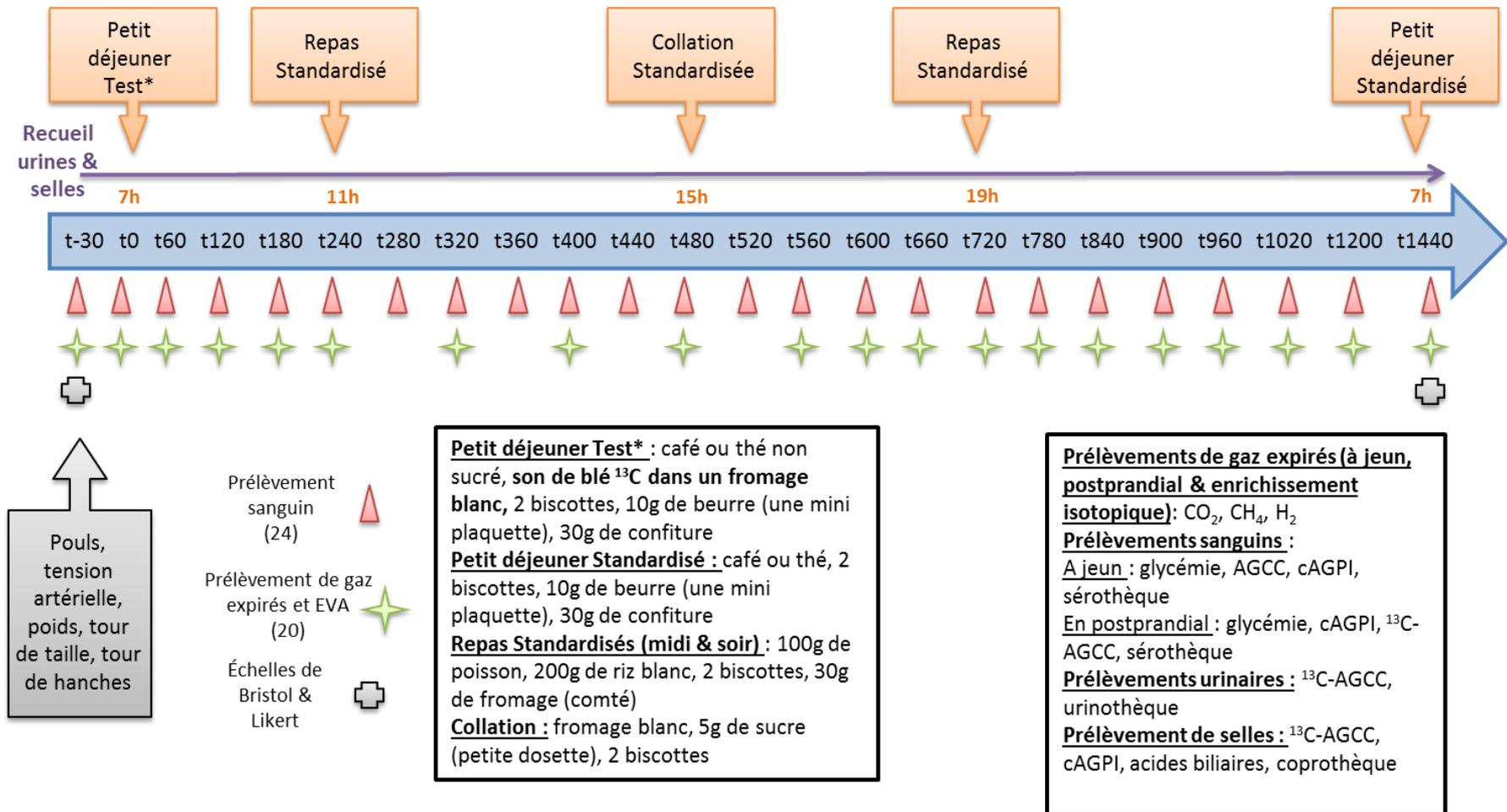


 Collecte de selles

 Collecte d'urine



Figure 2. Déroulement de la journée métabolique de l'étude FiTABlé



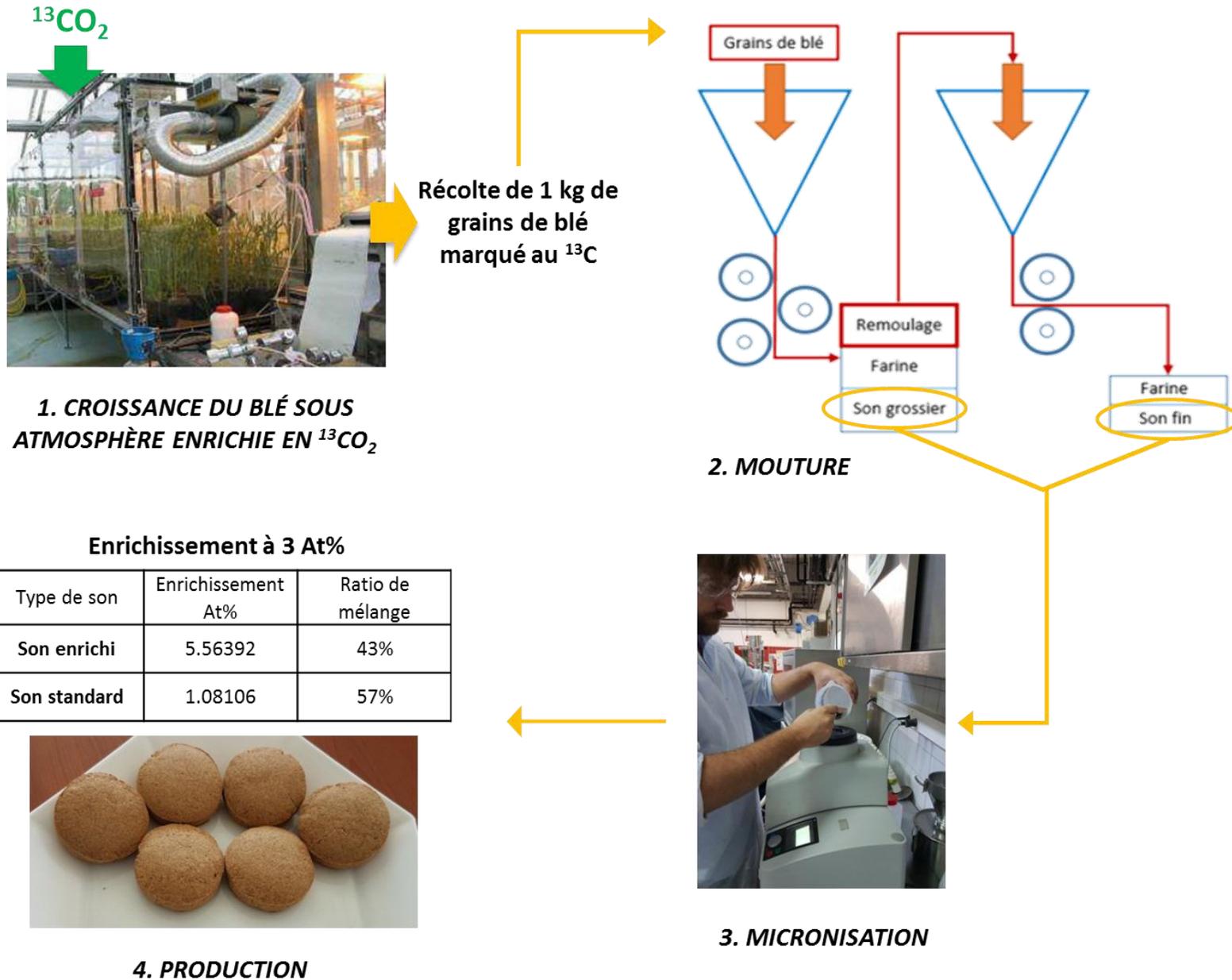
Min	-30	0	60	120	180	240	280	320	360	400	440	480	520	560	600	660	720	780	840	900	960	1020	1200	1440
Heure journée	6h30	7h	8h	9h	10h	11h	11h40	12h20	13h	13h40	14h20	15h	15h40	16h20	17h	18h	19h	20h	21h	22h	23h	00h	3h	7h
Repas		Petit Déjeuner				Déjeuner (RS)						Collation					Dîner (RS)							Petit Déjeuner



II.C. Produits tests

Les produits testés étaient des biscuits à base de son de blé naturellement enrichi en carbone 13. Le ^{13}C est un isotope stable présent dans la nature (1,1% du carbone total) sans risque toxicologique. 98% du carbone est sous la forme ^{12}C , mais certains végétaux sont naturellement enrichis en ^{13}C comme le maïs ou la canne à sucre grâce à un système enzymatique spécifique lors de la photosynthèse. Un autre moyen d'enrichir naturellement certains végétaux en ^{13}C est de les faire pousser sous une atmosphère enrichie en $^{13}\text{CO}_2$ ce qui nous a permis ici de produire des grains de blé enrichis en ^{13}C après avoir fait pousser du blé sous atmosphère enrichie en $^{13}\text{CO}_2$. A partir de ces grains de blé marqué au ^{13}C , nous avons extrait, grâce à différentes étapes de mouture et de micronisation, le son de blé marqué que nous avons ensuite incorporé à notre matrice de biscuit pour produire les biscuits tests enrichis en ^{13}C . La **Figure 3** reprend les principales étapes de fabrication des biscuits.

Figure 3. Principales étapes réalisées de la croissance du blé jusqu'à la production des biscuits





Mouture : étape au cours de laquelle les grains de blés sont broyés pour obtenir et séparer la farine du son de blé. Le son de blé contient environ 40% de fibres. Micronisation : étape permettant de d'obtenir des tailles de particules de son de blé similaires afin d'incorporer de manière homogène le son de blé dans nos biscuits et de s'affranchir de la taille des particules pouvant être fermentées plus ou moins rapidement. Production : pour obtenir un enrichissement final de 3 At%, du son de blé non marqué (57%) a été mélangé au son de blé marqué (43%).

Huit biscuits (contenant 50g de son de blé marqué à 3.0At% ¹³C) ont été consommés pendant le petit déjeuner avec une boisson chaude (thé ou café) en 20 minutes maximum. Avec 14,1g de fibre pour 100g de biscuits, les sujets ont consommé 19,2g de fibres lors du petit-déjeuner. La composition des biscuits est présentée dans la **Table 1**. En dehors du petit-déjeuner test, les sujets n'ont consommé que des repas standardisés sans fibres pendant les 24h passées au centre de recherche.

Table 1. Composition des biscuits FiTABlé

VALEURS NUTRITIONNELLES MOYENNES CALCULÉES	
	pour 100g de produit
Énergie	1680 kJ
	402 kcal
Protéines	11.4 g
Glucides assimilables	
Sucres	18,2 g
Amidon disponible	29.7 g
Lipides	15.5 g
Fibres	14.1 g



II.D. Paramètres mesurés

- ***Dosages sanguins***

Des prélèvements sanguins ont été réalisés à jeun et tout au long de la journée d'étude à l'aide d'un cathéter veineux inséré dans le bras du sujet en début de journée d'exploration. Les différents dosages réalisés sont présentés ci-dessous :

- Glycémie par la méthode de l'hexokinase
- Concentration en enrichissement isotopique en ^{13}C du glucose plasmatique par couplage chromatographie en phase gazeuse-combustion-spectrométrie de masse isotopique
- Concentration et enrichissement isotopique en ^{13}C des acides gras à chaîne courte (AGCC) plasmatiques selon la méthode et l'instrumentation décrites par Ferchaud-Roucher et *al.*, 2006 [7] et Ahmed et *al.*, 2016 [8].
- Concentration en acides gras conjugués polyinsaturés (AGPIc) par chromatographie gaz-liquide

- ***Dosages des gaz expirés***

Les gaz ont été prélevés grâce à l'EasySampler™ Breath Test Kit (Quintron, Milwaukee, WI, USA). Les différents dosages réalisés sont présentés ci-dessous :

- Concentrations totales en H_2 , CH_4 et CO_2 par chromatographie en phase gazeuse
- Concentrations et enrichissement isotopique en ^{13}C du $^{13}\text{CO}_2$ et $^{13}\text{CH}_4$ par chromatographie en phase gazeuse couplée avec un spectromètre de masse isotopique

- ***Dosages urinaires***

Les urines ont été collectées avant la prise du petit déjeuner et durant 24h après l'ingestion du petit déjeuner test au CRNH selon les besoins de la volontaire.

La concentration et l'enrichissement isotopique en ^{13}C des AGCC dans les urines ont été déterminés selon la méthode et l'instrumentation décrites par Ferchaud-Roucher et *al.*, 2006 [7] et Ahmed et *al.*, 2016 [8].

- ***Dosages dans les selles***



Les recueils de selles se sont fait 2 à 5 jours avant la journée d'exploration métabolique (selle basale), le jour de l'exploration métabolique et de 24h à 96h après cette journée, à l'aide d'un kit de prélèvement fourni aux volontaires. Les différents dosages réalisés sont présentés ci-dessous :

- Concentration et enrichissement isotopique en ^{13}C des AGCC fécaux, déterminés selon la méthode et l'instrumentation décrites par Ferchaud-Roucher et *al.*, 2006 [7] et Ahmed et *al.*, 2016 [8].
- Les études métagénomiques ont été réalisées selon une technique par Illumina sequencing de 16SrDNA.

- ***Échelle de Bristol, échelle de Likert et échelle visuelle analogique (EVA)***

L'EVA a été complétée à chaque prélèvement d'air expiré afin d'évaluer les symptômes gastro-intestinaux pouvant survenir suite à l'ingestion du petit déjeuner enrichi en fibres. Cette échelle visuelle analogique permet la mesure de l'intensité de 8 symptômes gastro-intestinaux souvent décrits après la consommation de fibres (crampes, ballonnements, gargouillements, inconfort, flatulences, éructations, reflux gastro-intestinaux et nausées) sur une échelle de 100 mm.

Les questionnaires sur les selles permettent d'évaluer la consistance des selles (échelle de Bristol) et la fréquence et la qualité du transit (échelle sur 5 points de Likert). Ces questionnaires ont été donnés au sujet à la V1 (voir **Figure 1**) puis à nouveau lors de la journée d'exploration métabolique (V2, voir **Figure 1**) et à la fin de cette journée afin qu'ils puissent évaluer leurs futures selles. Les sujets ont complété les échelles sous forme informatique lors des journées d'explorations et sous forme papier à leur domicile.

II.E. Analyses statistiques

L'objectif principal de l'étude étant de déterminer une signature métabolique de la fermentation de fibres de son de blé enrichi en ^{13}C suite à la consommation d'un petit-déjeuner test, les méthodes statistiques utilisées nous permettront d'apprécier une différence potentielle d'enrichissement isotopique en ^{13}C entre la situation basale et la phase postprandiale.

Les statistiques descriptives sont données à chaque temps de mesure pour chaque variable d'intérêt selon leur nature :



- Variables quantitatives : nombre d'observations, nombre de données manquantes, moyenne, médiane, écart-type, minimum, maximum
- Variables qualitatives : nombre d'observations, nombre de données manquantes, % par classe.

Cette étude étant exploratoire, la pertinence et la significativité des résultats ont été évaluées par les résultats des analyses statistiques mais aussi par l'évaluation de leur pertinence clinique.

Pour tous les tests statistiques, un niveau de significativité de $p < 0.05$ a été utilisé. En fonction de leur type et distribution, des analyses paramétriques et non paramétriques de comparaison des moyennes entre les paramètres en basal et postprandiaux ont été réalisées. Les analyses statistiques seront réalisées grâce au logiciel SAS® version 9.2 ou suivante (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

III. RÉSULTATS

III.A. Sujets

Pour cette étude exploratoire, 6 femmes saines ont été incluses. Elles avaient en moyenne autour de 30 ans, avec un IMC de 23,2 kg/m² et une consommation de fibres d'environ 23 g/j. La **Table 2** présente les caractéristiques des sujets lors de la visite d'inclusion.

Table 2. Caractéristiques des sujets en baseline

Nombre de sujets inclus	6
Age (années)	29,7 ± 1,7
Poids (kg)	63,7 ± 4,0
IMC (kg/m²)	23,2 ± 0,9
Tour de taille (cm)	80,3 ± 3,7
Tour de hanches (cm)	99,7 ± 2,1
Consommation de fibres (g/j)	23 ± 1
Glycémie (mM/L)	4,6 ± 0,1

Les données sont exprimées en moyenne ± sem

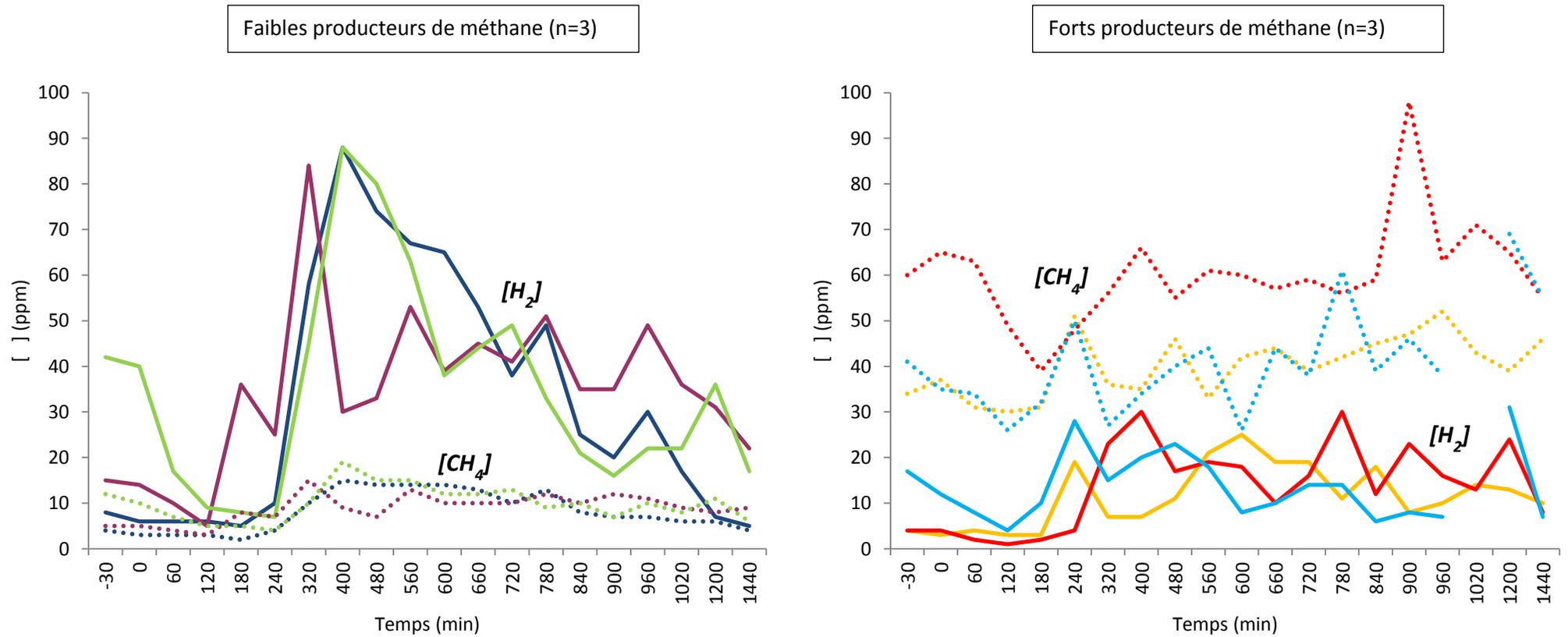


III.B. Analyse des gaz expirés

III.B.1. Cinétiques des concentrations totales en H₂ et CH₄

Les analyses des cinétiques des concentrations totales en H₂ et CH₄ des sujets sur 24h nous ont permis de distinguer 2 groupes en termes d'excrétion de gaz liée à la fermentation : les faibles producteurs de méthane, caractérisés par de faibles concentrations de CH₄ et des fortes concentrations de H₂ et les forts producteurs de méthane caractérisés par de fortes concentration de CH₄ et des faibles concentrations de H₂ (*Figure 4*).

Figure 4. Profils en H₂ et CH₄ des faibles producteurs et des forts producteurs de méthane

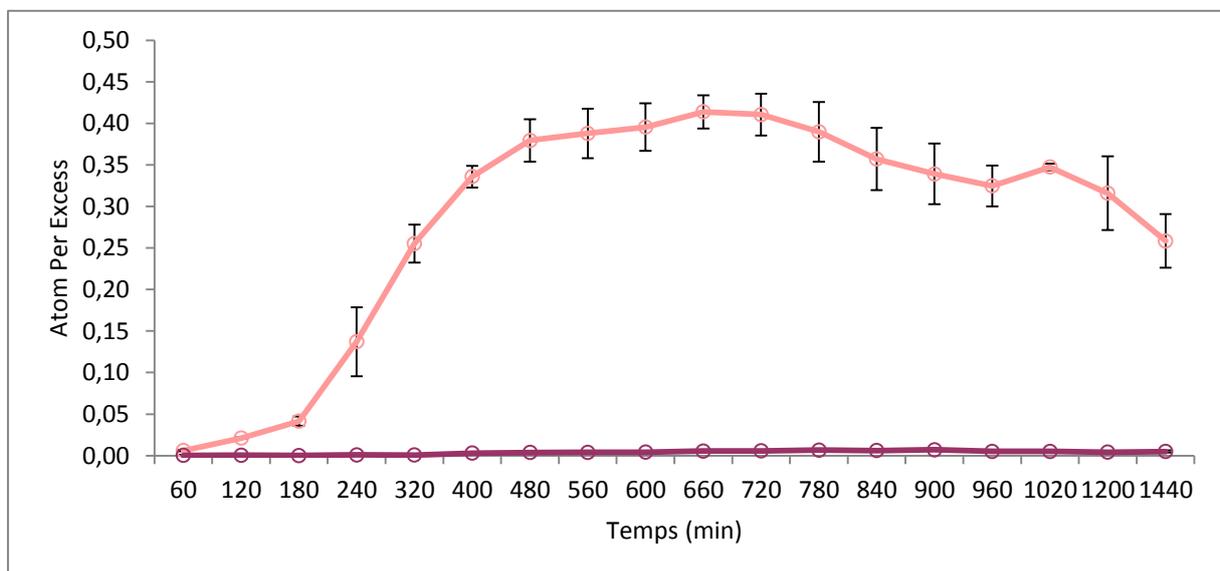


Chaque courbe de couleur représente un sujet. Les traits pleins correspondent à la concentration totale sur 24h en H₂. Les traits en pointillés correspondent à la concentration totale sur 24h en CH₄.

III.B.2. Enrichissement isotopique en ^{13}C du $^{13}\text{CH}_4$ et du $^{13}\text{CO}_2$

L'enrichissement isotopique en ^{13}C du $^{13}\text{CH}_4$ augmente de manière significative et prolongée à partir de 180 min chez les forts producteurs de CH_4 , en comparaison aux faibles producteurs de CH_4 , et ceci suggérant des profils de fermentation du son de blé distincts (**Figure 5**). Ces résultats confirment que les sujets forts producteurs de méthane sont également ceux qui ont le plus fermenté et métabolisé la fibre étudiée, pour la production de CH_4 .

Figure 5. Cinétique de l'enrichissement isotopique en ^{13}C du $^{13}\text{CH}_4$ chez les forts producteurs et les faibles producteurs de méthane

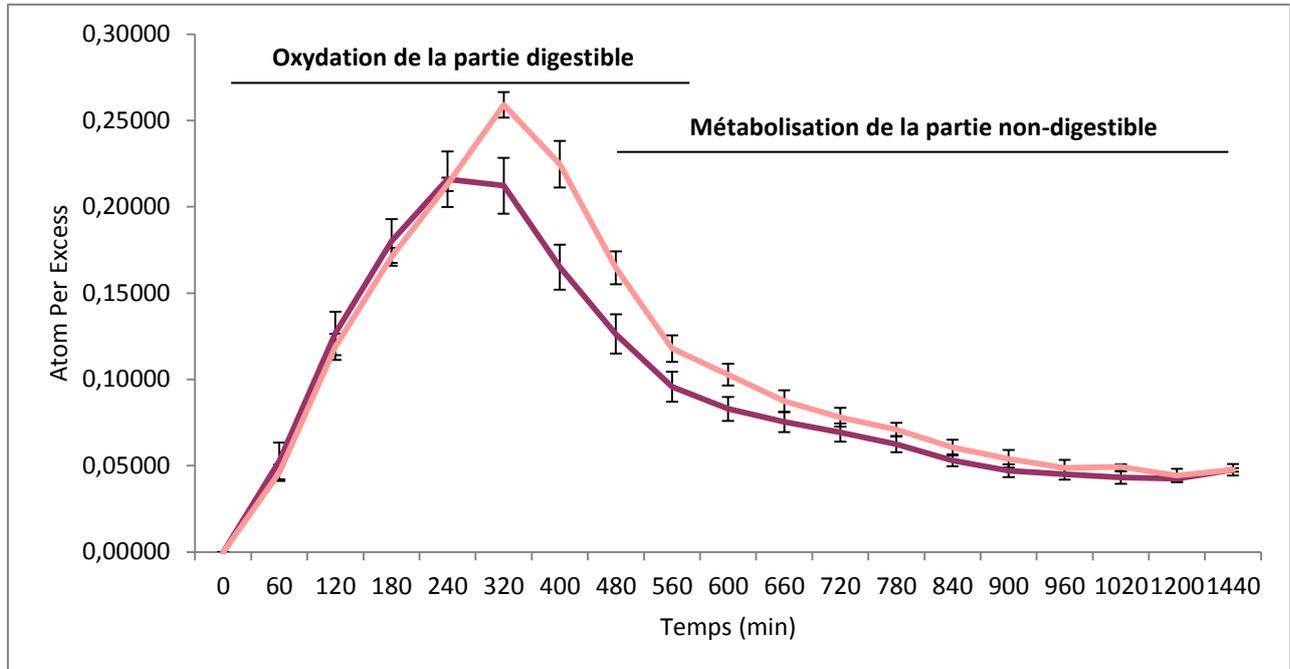


Les données sont exprimées en moyenne \pm sem. La courbe rose pâle correspond aux 3 sujets forts producteurs de méthane et la courbe violette aux 3 sujets faibles producteurs de méthane.

Pour l'enrichissement isotopique en ^{13}C du $^{13}\text{CO}_2$, on observe la présence de 2 périodes distinctes dans l'apparition du $^{13}\text{CO}_2$: la première période durant laquelle le CO_2 produit correspond à l'oxydation de la partie digestible du son de blé et la deuxième période pour laquelle le CO_2 produit correspondrait à l'oxydation tardive de la partie digestible restante mais également à la métabolisation de la partie non digestible du son après sa fermentation. Bien que le profil des cinétiques soit similaire entre les sujets, l'apparition du $^{13}\text{CO}_2$ semble plus tardive et prolongée chez les forts producteurs de CH_4 indiquant une différence de cinétique entre les 2 groupes concernant l'oxydation de la partie digestible du son de blé (**Figure 6**). De manière intéressante, les sujets ne retournent pas aux valeurs basales de

l'enrichissement isotopique en ^{13}C du $^{13}\text{CO}_2$ même 72h après l'ingestion de la fibre, ce qui appuie le fait qu'il y a bien une utilisation longue de la fibre et de ses métabolites comme observé avec cet enrichissement maintenu de $^{13}\text{CO}_2$.

Figure 6. Cinétique de l'enrichissement isotopique en ^{13}C du $^{13}\text{CO}_2$ chez les forts producteurs et les faibles producteurs de méthane



Les données sont exprimées en moyenne \pm sem. La courbe rose pâle correspond aux 3 sujets forts producteurs de méthane et la courbe violette aux 3 sujets faibles producteurs de méthane.

III.C. Analyse des AGCC fécaux

Aucune différence n'est observée pour les concentrations basales en acide acétique entre les faibles et les forts producteurs de méthane ($6,93 \pm 0,75$ vs $6,93 \pm 1,13$ mg/g de matière sèche, respectivement). Pour les acides propionique et butyrique, les faibles producteurs de méthane présentent des concentrations basales plus élevées que les forts producteurs de méthane ($2,91 \pm 1,12$ vs $1,73 \pm 0,22$ mg/g de matière sèche, respectivement pour l'acide propionique et $3,89 \pm 1,98$ vs $1,86 \pm 0,67$ mg/g de matière sèche, respectivement pour l'acide butyrique). Les faibles producteurs de méthanes présentent les mêmes profils en basal pour les autres AGCCs (acides iso-butyrique, valérique et iso-valérique).



Concernant l'enrichissement isotopique en ^{13}C des ^{13}C -AGCC principaux (acides acétique, propionique et butyrique), chaque sujet à un profil de cinétique distinct et différent des autres mais similaire entre les ^{13}C -AGCCs.

III.D. Analyse des EVA et des échelles de Bristol et de Likert

L'analyse des EVAs réalisés suite aux prélèvements de gaz expirés, indique des symptômes gastro-intestinaux plus importants chez les forts producteurs de méthane que chez les faibles producteurs de méthane, les symptômes les plus notoires étant les ballonnements, les flatulences, le renvoi gastrique et l'inconfort digestif.

Concernant l'échelle de Bristol, nous avons classé les 7 types de selles présentes dans le questionnaire en 3 catégories : constipation (selles de type 1 et 2), idéal (type 3 et 4) et diarrhée (type 5 à 7). L'analyse des données obtenues a montré que, en basal, les selles des forts producteurs de méthane étaient toutes dans la catégorie « idéal » alors que chez les faibles producteurs de méthane il y avait une plus grande hétérogénéité. Pour les selles collectées post ingestion de fibres, on note une tendance plus forte à la constipation chez les faibles producteurs de méthane.

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes lors de l'analyse des échelles de Likert.

IV. DISCUSSION

L'analyse des gaz expirés suite à l'ingestion du son de blé marqué permet de distinguer 2 groupes en termes d'excrétion de gaz liés à la fermentation : les forts producteurs de méthane et les faibles producteurs de méthane. Chez les forts producteurs de méthane, l'apparition du $^{13}\text{CH}_4$ augmente de manière significative et prolongée par rapport aux faibles producteurs, suggérant des profils de fermentation distincts des fibres. Grâce à l'analyse de la cinétique d'enrichissement du $^{13}\text{CO}_2$, on peut distinguer différentes voies métaboliques menant à la production de CO_2 : une première résultant de l'oxydation de la partie digestible du son de blé suivie d'une deuxième représentative de l'oxydation tardive de la partie digestible restante et de la fermentation directe et de l'oxydation des co-produits de la fermentation de la fibre. On note une différence de cinétique entre les 2 groupes concernant l'oxydation de la partie digestible du son de blé avec une apparition de $^{13}\text{CO}_2$ semble plus tardive et prolongée chez les forts producteurs de CH_4 . Les concentrations basales en AGCC fécaux sont de manière générale plus importante chez les faibles producteurs de méthane et les profils en ^{13}C -AGCC



fécaux semblent très distincts entre les sujets et aucun pattern ne semble se dessiner entre les groupes. Les symptômes gastro-intestinaux semblent plus importants chez les forts producteurs de méthane, ce qui est en accord avec ce que l'on peut retrouver dans la littérature, et chaque groupe semble aussi avoir des types de selles en basal ou post ingestion de fibre plus spécifiques. Les résultats des EVA et des échelles de Bristol et Likert restent bien entendu à prendre avec précaution car les analyses ont été menées sur le déclaratif des sujets ce qui peut entraîner un biais important.

L'ensemble de ces premiers résultats obtenus semblent indiquer des profils de fermentation distincts des fibres, que ce soit au niveau des gaz expirés, des AGCCs fécaux, des symptômes gastro-intestinaux ou du type de selles et nous permettent d'envisager de nouvelles procédures pour le développement de biomarqueurs respiratoires non invasifs pour caractériser les interactions fibres alimentaires-microbiote intestinal.

Les prochaines étapes de ce projet viendront compléter les premiers résultats obtenus grâce aux analyses des différents échantillons collectés comme la mesure des ^{13}C -AGCCs urinaires et sanguins ou encore la détermination de la composition du microbiote intestinal des sujets avec comme objectif d'obtenir des informations sur l'origine du CH_4 produit (vient-il principalement de la décarboxylation de l'acétate ? de la réduction du CO_2 ?), mais également d'établir un lien entre la composition du microbiote intestinal, le profil en AGCCs et les gaz excrétés chez ces sujets. Il faut bien sûr aujourd'hui rester prudents dans nos conclusions car c'est une étude pilote exploratoire n'incluant que 6 sujets féminins. Une validation des biomarqueurs non-invasif dans de plus larges cohortes serait nécessaire pour étayer nos conclusions et permettre une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents.



Bibliographie

- [1] Hercberg S, Touvier M. Etude NUTRINET-SANTE COHORTE POUR L'ETUDE DES RELATIONS NUTRITION-SANTE, DES COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES ET DE LEURS DETERMINANTS Etat d'avancement et résultats préliminaires 3,5 ans après le lancement Les apports de fibres alimentaires dans la population française 2012.
- [2] European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. EFSA J 2010.
- [3] Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap.' Nutr J 2014;13:34. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-34>.
- [4] European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to dietary fibre (ID 744, 745, 746, 748, 749, 753, 803, 810, 855, 1415, 1416, 4308, 4330) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC). EFSA J 2010;8(10):1735.
- [5] Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol 2014;14. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>.
- [6] Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. Benef Microbes 2014;5:3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0065>.
- [7] Ferchaud-Roucher V, Albert C, Champ M, Krempf M. Solid-phase microextraction method for carbon isotopic analysis of volatile carboxylic acids in human plasma by gas chromatography/combustion/isotope ratio mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom RCM 2006;20:3573–8. <https://doi.org/10.1002/rcm.2769>.
- [8] Ahmed I, Greenwood R, Costello B, Ratcliffe N, Probert CS. Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:596–611. <https://doi.org/10.1111/apt.13522>.

Étude SINFONI

**Synergistic INnovative Functional fOod
concepts to Neutralize Inflammation for
cardiometabolic risk prevention**

**Impact d'une intervention nutritionnelle
multi-fonctionnelle ciblant le profil
inflammatoire pour la prévention du risque
cardiométabolique**

**Étude SINFONI : Synergistic INnovative Functional fOod concepts to Neutralize
Inflammation for cardiometabolic risk prevention
Étude SINFONI**

**Impact d'une intervention nutritionnelle multi-fonctionnelle ciblant le profil
inflammatoire pour la prévention du risque cardiométabolique**

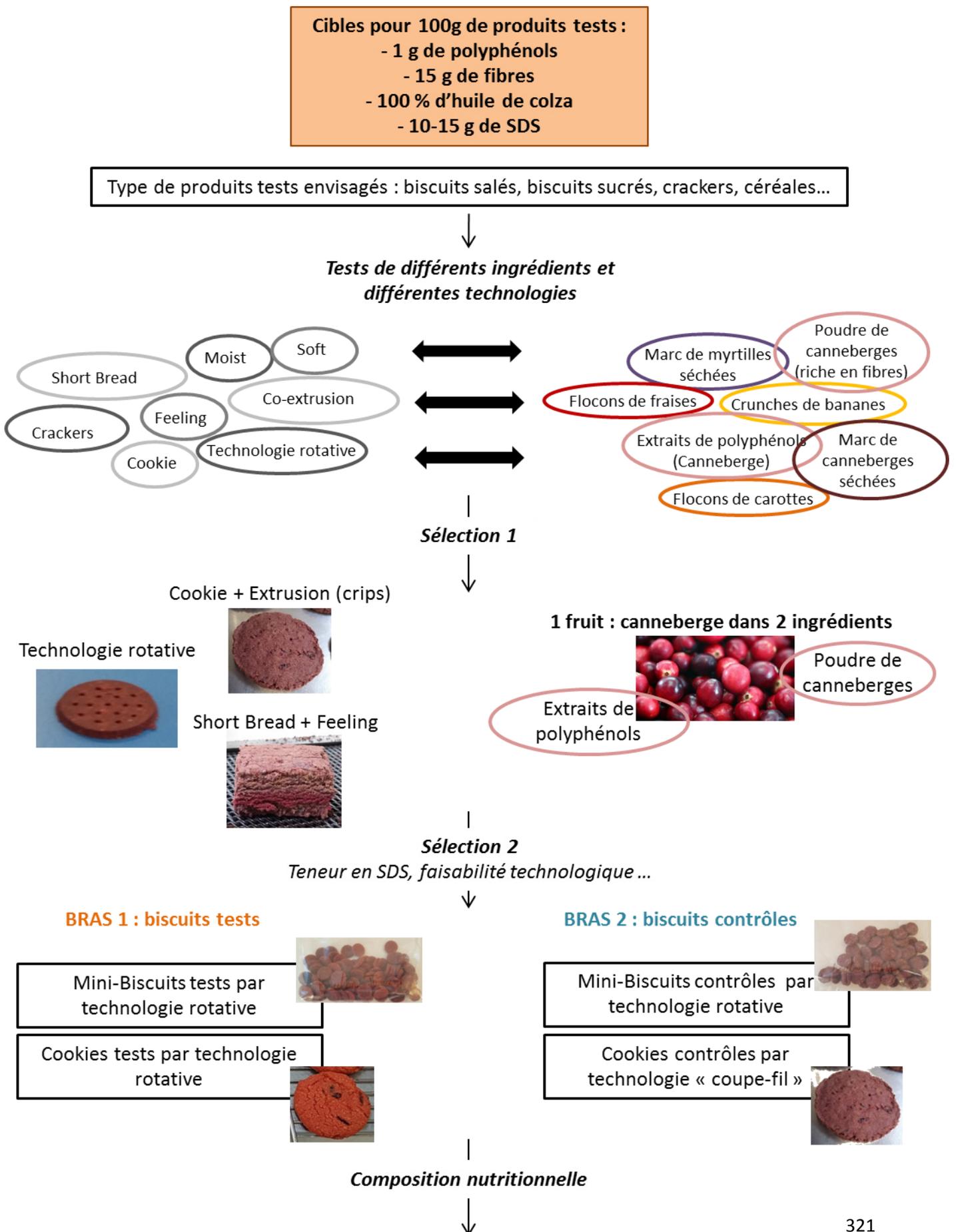
Au cours de ma thèse j'ai été impliqué dans le projet SINFONI, principalement au niveau de la conception et de la fabrication des produits tests (Figure 1).

Au vu de la prévalence croissante des maladies chroniques liées à l'alimentation dans le monde entier, notre projet translationnel SINFONI, rassemblant des experts académiques et industriels pluridisciplinaires internationaux, a pour objectif de développer un concept innovant d'aliments multifonctionnels ciblant l'inflammation de bas-grade et le microbiote intestinal pour la prévention du risque cardiométabolique. SINFONI propose une approche scientifique très novatrice pour le développement industriel d'aliments, permettant 1) d'étudier l'impact synergique de la combinaison de différents ingrédients bioactifs (polyphénols, lipides bioactifs, amidon modifié) sur la réponse glycémique, le statut inflammatoire, l'intégrité de la barrière gastro-intestinale et le microbiote intestinal, 2) d'étudier la signature précoce postprandiale de multi-biomarqueurs de l'inflammation de bas-grade en utilisant des modèles expérimentaux dynamiques spécifiques, **3) de formuler et valider une gamme de produits alimentaires multifonctionnels en sélectionnant des ingrédients spécifiques aux propriétés validées, s'intégrant à une alimentation quotidienne, visant à promouvoir des changements significatifs de l'état inflammatoire et du profil de risque cardiométabolique.**

Les travaux de notre équipe et partenaires du projet SINFONI ont permis d'identifier des ingrédients bio-actifs avec un haut potentiel pour améliorer le statut inflammatoire en réduisant la production de médiateurs pro-inflammatoires ou renforçant l'intégrité de la barrière intestinale et les processus anti-inflammatoires chez l'animal et chez l'homme [1–26]. Parmi eux, certains polyphénols (raisin, canneberge, prune, bleuet) ont démontré des effets bénéfiques sur la masse grasse corporelle, la sensibilité à l'insuline, l'inflammation intestinale, la dysbiose intestinale, l'augmentation d'Akkermansia m., la réduction des LPS et le stress oxydatif [4,10,12,17,27]. Les produits à index glycémique bas sont aussi des candidats potentiels pour moduler le profil inflammatoire en réduisant les excursions glycémiques postprandiales [28]. Nous avons montré précédemment que la modulation de la digestibilité de l'amidon diminuait efficacement la réponse glycémique et améliorait le profil

lipidique chez des sujets sains, obèses et DT2 [5,7–9]. Les fibres diététiques ont aussi des propriétés d'amélioration de la perméabilité intestinale (zonulin), de réduction des excursions glycémiques, de l'endotoxémie, des marqueurs pro-inflammatoires ou encore d'augmentation d'Akkermansia m. [6,29–32]. Pour finir, la qualité des acides gras alimentaires modifierait le profil inflammatoire en agissant à la fois sur les voies pro et anti-inflammatoires, sur l'endotoxémie métabolique, la régulation des jonctions serrées et l'abondance en Akkermansia m. [20,33,34].

Figure 1. Conception et fabrication des produits tests



Mini-Biscuits tests : 7 biscuits/jour (22,33 g/j)

VALEURS NUTRITIONNELLES (pour 100g de produit)

Energie	439 kcal
Protéines	7,4 g
Glucides assimilables	53,5 g
Sucres	18,9 g
Amidon disponible	27,9 g
Lipides	18,1 g
Fibres	16,3 g
Polyphénols	1% environ



Cookies tests : 6 biscuits/jour (79,8 g/j)

VALEURS NUTRITIONNELLES (pour 100g de produit)

Energie	430 kcal
Protéines	6,6 g
Glucides assimilables	53,5 g
Sucres	20,5 g
Amidon disponible	24,5 g
Lipides	17,4 g
Fibres	16,1 g
Polyphénols	1% environ



Mini-Biscuits contrôles : 4 biscuits/jour (12,76 g/j)

VALEURS NUTRITIONNELLES (pour 100g de produit)

Energie	472 kcal
Protéines	6,6 g
Glucides assimilables	71,4 g
Sucres	28,9 g
Amidon disponible	39,8 g
Lipides	17,5 g
Fibres	1,3 g
Polyphénols	0 g



Cookies contrôles : 6 biscuits/jour (79,8 g/j)

VALEURS NUTRITIONNELLES (pour 100g de produit)

Energie	480 kcal
Protéines	5,1 g
Glucides assimilables	64,7 g
Sucres	29,6 g
Amidon disponible	30,7 g
Lipides	20,6 g
Fibres	2,6 g
Polyphénols	0 g



102 g/jour de biscuits

← *Consommation iso-calorique* →

93 g/jour de biscuits

A consommer le matin au petit déjeuner (50g) + 2 snacks dans la journée de 25 g

Bibliographie

- [1] Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:73–83. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.007>.
- [2] Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011;130:202–12. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.012>.
- [3] Vors C, Pineau G, Draï J, Meugnier E, Pesenti S, Laville M, et al. Postprandial Endotoxemia Linked With Chylomicrons and Lipopolysaccharides Handling in Obese Versus Lean Men: A Lipid Dose-Effect Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3427–35. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2518>.
- [4] Anhê FF, Nachbar RT, Varin TV, Vilela V, Dudonné S, Pilon G, et al. A polyphenol-rich cranberry extract reverses insulin resistance and hepatic steatosis independently of body weight loss. *Mol Metab* 2017;6:1563–73. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.10.003>.
- [5] Nazare J-A, de Rougemont A, Normand S, Sauvinet V, Sothier M, Vinoy S, et al. Effect of postprandial modulation of glucose availability: short- and long-term analysis. *Br J Nutr* 2010;103:1461–70. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993357>.
- [6] Nazare J-A, Sauvinet V, Normand S, Guérin-Deremaux L, Gabert L, Désage M, et al. Impact of a resistant dextrin with a prolonged oxidation pattern on day-long ghrelin profile. *J Am Coll Nutr* 2011;30:63–72. <https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719945>.
- [7] Vinoy S, Normand S, Meynier A, Sothier M, Louche-Pelissier C, Peyrat J, et al. Cereal processing influences postprandial glucose metabolism as well as the GI effect. *J Am Coll Nutr* 2013;32:79–91. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.789336>.
- [8] Harbis A, Perdreau S, Vincent-Baudry S, Charbonnier M, Bernard M-C, Raccach D, et al. Glycemic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. *Am J Clin Nutr* 2004;80:896–902. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.4.896>.
- [9] Vinoy S, Meynier A, Goux A, Jourdan-Salloum N, Normand S, Rabasa-Lhoret R, et al. The Effect of a Breakfast Rich in Slowly Digestible Starch on Glucose Metabolism: A Statistical Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9040318>.
- [10] Anhê FF, Varin TV, Le Barz M, Desjardins Y, Levy E, Roy D, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Curr Obes Rep* 2015;4:389–400. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0172-9>.
- [11] Anhê FF, Pilon G, Roy D, Desjardins Y, Levy E, Marette A. Triggering Akkermansia with dietary polyphenols: A new weapon to combat the metabolic syndrome? *Gut Microbes* 2016;7:146–53. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1142036>.

- [12] Denis M, Desjardins Y, Furtos A, Levy E. Prevention of oxidative stress, inflammation and mitochondrial dysfunction in the intestine by different cranberry phenolic fractions. *Clin Sci* 2014.
- [13] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761–72. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.
- [14] Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2013;110:9066–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
- [15] Everard A, Lazarevic V, Gaia N, Johansson M, Ståhlman M, Backhed F, et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J* 2014;8:2116–30. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.45>.
- [16] Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016;65:426–36. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>.
- [17] Hokayem M, Blond E, Vidal H, Lambert K, Meugnier E, Feillet-Coudray C, et al. Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013;36:1454–61. <https://doi.org/10.2337/dc12-1652>.
- [18] Laugerette F, Alligier M, Bastard J-P, Drai J, Chanséaume E, Lambert-Porcheron S, et al. Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: Inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD14. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1513–8. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400044>.
- [19] Laugerette F, Vors C, Géloën A, Chauvin M-A, Soulage C, Lambert-Porcheron S, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem* 2011;22:53–9. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.011>.
- [20] Laugerette F, Furet J-P, Debard C, Daira P, Loizon E, Géloën A, et al. Oil composition of high-fat diet affects metabolic inflammation differently in connection with endotoxin receptors in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E374-386. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00314.2011>.
- [21] Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski M-C. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie* 2011;93:39–45. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.04.016>.
- [22] Laugerette F, Pineau G, Vors C, Michalski MC. Endotoxemia Analysis by the Limulus Amoebocyte Lysate Assay in Different Mammal Species Used in Metabolic Studies. *J Anal Bioanal Tech* 2015;6:1–6. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000251>.
- [23] Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:58–66. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500406>.

- [24] Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017;23:107–13. <https://doi.org/10.1038/nm.4236>.
- [25] Laville M, Vors C, Nazare J-A, Michalski M-C. Intérêt de la phase postprandiale pour la santé de l'homme. *Bull Académie Natl Médecine* 2013;197:65–78. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31626-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31626-7).
- [26] Paquette M, Medina Larqué AS, Weisnagel SJ, Desjardins Y, Marois J, Pilon G, et al. Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: a parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2017;117:519–31. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000393>.
- [27] Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2016;17:573–86. <https://doi.org/10.1111/obr.12409>.
- [28] Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C, et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr* 2014;99:813–33. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.074252>.
- [29] Russo F, Linsalata M, Clemente C, Chiloiro M, Orlando A, Marconi E, et al. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Nutr Res N Y N* 2012;32:940–6. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.09.010>.
- [30] Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2015;113:321–30. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003675>.
- [31] Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM. Effects of inulin-type fructans, galacto-oligosaccharides and related synbiotics on inflammatory markers in adult patients with overweight or obesity: A systematic review. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2017;36:1197–206. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.003>.
- [32] Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Muccioli GM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011;60:2775–86. <https://doi.org/10.2337/db11-0227>.
- [33] Li Q, Zhang Q, Wang M, Zhao S, Xu G, Li J. n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Mol Immunol* 2008;45:1356–65. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.09.003>.
- [34] Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab* 2015;22:658–68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026>.

Titre / Résumé / Mots clefs

Titre : Impact de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité et le contrôle glycémiques dans la prise en charge du diabète de type 2 (DT2)

Résumé :

L'hyperglycémie chronique est impliquée dans le développement de complications associées au DT2 et la variabilité glycémique (VG), qui correspond à la mesure des fluctuations de la glycémie, apparait comme une composante à part entière de l'homéostasie du glucose. Les mesures hygiéno-diététiques, en première ligne dans la prise en charge du DT2, passent entre autres par une modification de l'alimentation, dans laquelle les glucides occupent une place prépondérante. Au-delà de la quantité, la qualité des glucides a été mise en avant comme ayant un impact déterminant sur les excursions glycémiques. Notamment, la digestibilité des produits à base d'amidon pourrait alors avoir un impact sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2, comme cela a précédemment été montré par nos équipes chez des sujets sains et insulino-résistants. Mes travaux de thèse montrent qu'il est possible de concevoir un régime riche en amidon lentement digestible (SDS), grâce à des choix de produits amylacés disponibles dans le commerce, des conseils de cuisson et des recommandations adaptées. Pour la première fois, nous avons montré que le contrôle de la digestibilité de l'amidon de produits amylacés avec des instructions de cuisson appropriées dans une population atteinte de DT2 augmentait la consommation de contenu en SDS dans un contexte de vie réelle et que ce type de régime était bien accepté dans telle population. De plus, nous avons montré que l'augmentation du rapport SDS/glucides était associée à une amélioration du contrôle glycémique postprandial et qu'il existait une corrélation linéaire inverse entre les paramètres de VG et la teneur en SDS. La mise en œuvre d'un régime riche en SDS dans une population atteinte de DT2, dans une étude clinique randomisée en cross-over, a montré une différence significative sur le profil de variabilité glycémique mais également sur les excursions glycémiques postprandiales, évalués par le CGMS, en comparaison avec un régime pauvre en SDS. Grâce à un travail de revue de la littérature, nous avons vu que la VG apparaît comme une composante clé de la dysglycémie du DT2 et qu'elle pouvait être très pertinente à évaluer dans les études interventions. Au-delà de son utilisation par le patient comme support du contrôle glycémique, le CGMS apparait comme un outil pertinent en recherche clinique pour évaluer l'efficacité des interventions même si à ce jour, il reste encore très peu utilisé pour les interventions nutritionnelles. Des études plus approfondies seront cependant nécessaires pour confirmer l'impact bénéfique de telles interventions alimentaires à long terme. La modulation de la digestibilité de l'amidon dans l'alimentation pourrait alors être utilisée comme un outil nutritionnel simple et approprié pour améliorer l'homéostasie glucidique au quotidien et le profil glycémique dans le DT2.

Mots clefs : Variabilité glycémique, Diabète de type 2, CGMS, Amidon lentement digestible, Contrôle glycémique, Excursion glycémique postprandiale, Qualité des glucides