

## Effet d'un régime riche en acides gras $\omega$ 3 et en CLA 9-cis, 11-trans sur l'insulinorésistance et les paramètres du diabète de type 2

Bernard SCHMITT<sup>1</sup>  
 Constance FERRY<sup>1</sup>  
 Norohanta DANIEL<sup>1</sup>  
 Pierre WEILL<sup>2</sup>  
 Nathalie KERHOAS<sup>2</sup>  
 Philippe LEGRAND<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centre d'enseignement  
 et de recherche en nutrition,  
 Centre hospitalier de Bretagne Sud,  
 56322 Lorient,  
 Tél./fax : 02 97 37 48 07

<sup>2</sup> Valorex,  
 Combournillé,  
 35210 France

<sup>3</sup> Laboratoire de biochimie,  
 Ensa/Inra,  
 Rennes, 35000 France

**Abstract:** The prevalence of type 2 diabetes, a pathology mainly induced by nutrition is increasing. In vivo studies on rat have demonstrated the interest of n-3 long chains polyunsaturated fatty acids (n-3 LC PUFA) and conjugated linoleic acids (CLA) in the diet to improve insulin sensibility. This study investigates the effect of a diet with products (linseed enriched livestock diet products and linseed bread) naturally enriched in n-3 PUFA and CLA 9-cis, 11-trans on glycemic parameters of type 2 diabetics. 44 type 2 diabetics were randomised in three parallel groups and followed a particular diet during 100 days. The three diets: diet A (n = 13), enriched in n-3 PUFA via bread, eggs and pastas, diet B (n = 13), enriched in n-3 PUFA and richer in conjugated linoleic acids (CLA) via bread, eggs, pastas, beef meat and dairy products and diet T (n = 18), standard, were otherwise similar in energy (1970 kcal per day) and type of food. The serum value of the ALA is significantly higher for group A and B and the CLA serum value is significantly higher for the group B only at the end of the study. At the end of the study, fasting insulinemia is lower in group B compared with group A (p = 0,06) and T (p < 0,05) while glycemia does not differ between groups. Insulin resistance is also lower in group B compared with groups A and T, but the differences do not reach significance (p = 0,08 and p = 0,1 respectively). These results suggest the potential implication of CLA 9-cis, 11-trans in a diet rich in ALA in the improvement of insulin sensitivity.

**Key words:** type 2 diabetes, nutrition, conjugated linoleic acids

### Introduction

Au-delà de leurs effets protecteurs du système cardiovasculaire, les acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne (AGPI n-3 LC) sont susceptibles de prévenir l'insulinorésistance périphérique et d'améliorer la sensibilité à l'insuline dans le diabète de type 2. Ceci a été en particulier démontré chez le rat [1]. Ces effets ne sont pas toujours vérifiés chez l'homme [2]. Certaines études, plus anciennes, ont même souligné des impacts potentiellement négatifs de la supplémentation à forte dose (supérieur à 3 g/L) d'AGPI n-3 LC issus de l'huile de poisson sur l'équilibre du diabète [3] : augmentation de la glycémie avec une diminution de l'insulinémie [4] ou une augmentation de la néoglucogénèse [5]. Une étude montre par contre une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez le sujet sain pour une consommation de 6 g/j d'huile de poisson [6]. Une seule étude chez le rat montre que la substitution d'un tiers d'acide linoléique par de l'acide  $\alpha$ -linoléique améliore la sensibilité à l'insuline [7]. Aucune étude à notre connaissance n'a décrit l'effet du précurseur  $\alpha$ -linoléique (ALA) sur l'insulinorésistance chez l'homme.

À côté des AGPI n-3, les effets « anti-diabétiques » d'autres acides gras et notamment les CLA (*Conjugated Linoleic Acid*) font l'objet de nombreuses investigations depuis une vingtaine d'années. Il a été démontré, en particulier chez les rats Zucker diabétiques qu'une alimentation enrichie en CLA conduisait à une diminution significative de la glycémie à jeun, de l'hyperinsulinémie, de l'hypertriglycéridémie et du taux d'acides gras libres [8].

Le groupe des CLA alimentaires comprend deux isomères principaux : le CLA 9-cis, 11-trans ou isomère naturel principalement issu de la biohydrogénation dans le rumen et le CLA 10-trans, 12-cis issu principalement de l'hydrogénation catalytique des graisses végétales (margarinerie). L'action précise des deux isomères n'est pas évidente à observer car bien souvent les expérimentations utilisent un mélange des deux. De plus, les effets métaboliques des CLA sur la résistance périphérique à l'insuline, sur l'adipocyte et sur les lipides circulants ne sont pas identiques selon que l'on utilise un mélange des deux principaux isomères (10t, 12c et 9c, 11t) ou l'un ou l'autre pur. Un récent rapport de l'Afssa fait le point des connaissances sur les CLA [9]. Le mélange des deux isomères peut, chez les personnes en surpoids, faire diminuer de façon très modérée la masse grasse, cet effet étant attribué au 10t, 12c. Mais plusieurs études montrent que la consommation de 2,6 g/j de l'isomère 10t, 12c augmente la résistance à l'insuline [10-12]. Une étude à dose comparable de 9c, 11t montre le même effet [13]. Chez l'homme, aucune étude ne montre d'anomalie du métabolisme hépatique après consommation du mélange ou des isomères isolés.

Article reçu le 1<sup>er</sup> septembre 2005  
 Accepté le 11 janvier 2006

FONDAMENTAL

ment. En revanche, des études chez l'animal montrent un effet très délétère de la consommation de l'isomère 10t, 12c à des doses élevées [14, 15].

Dans une étude précédente [16], nous avons pu montrer qu'une alimentation animale enrichie en graines de lin extrudées permettait d'obtenir des produits animaux destinés à l'alimentation humaine plus riches en AGPI n-3. Cette modification de l'alimentation animale a également pour conséquence, chez les ruminants, d'augmenter la teneur en CLA 9c, 11t des produits animaux par un mécanisme bien décrit dans la littérature [17]. La consommation de ces produits animaux par l'homme a montré une très bonne biodisponibilité de ces AGPI n-3 et CLA 9c, 11t en mesurant l'augmentation de leur teneur sérique. Une étude non publiée montre également une bonne biodisponibilité de l'acide  $\alpha$ -linoléique apporté par du pain fabriqué avec une farine enrichie en graine de lin extrudée broyée.

Nous présentons ici une nouvelle étude d'intervention nutritionnelle ciblant une population de diabétiques de type 2 pour évaluer l'effet concomitant des AGPI n-3 et des CLA 9c, 11t issus de la filière lin sur les paramètres de l'insulinémie et la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée et l'index HOMA (*Homeostasis Model Assessment*).

## Matériel et méthode

### Population de l'étude

La population étudiée est constituée de 51 diabétiques de type 2 selon les critères définis par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 1999, ne présentant pas de complications dégénératives graves (infarctus récent, insuffisance cardiaque de grade III et IV d'après la classification de la New York Heart Association (NYHA), insuffisance rénale, rétinopathie proliférative). Quarante-neuf d'entre eux ont effectué l'étude jusqu'à la fin. Parmi ceux-ci, cinq sujets ont en outre été écartés des traitements de données en *per protocole* pour un changement de traitement (diabète) en cours d'étude soit avec augmentation des doses habituelles (n = 3) soit avec diminution des doses habituelles de traitement en raison d'hypoglycémies (n = 2). Les données de 44 volontaires ont donc été analysées.

Les caractéristiques de la population de chacun des groupes ont été évaluées lors de l'inclusion. Les résultats sont présentés dans le *tableau 1*. Ces patients présentent en moyenne un *indice de masse corporelle* (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> et un rapport tour de taille/tour de hanche (TT/TH) proche de 1, traduisant une obésité de type androïde franche. Tous bénéficiaient d'un traitement antidiabétique oral (sulfamides et/ou metformine) ou d'insuline. Les traitements hypolipémiant ou antihypertenseur ne constituaient pas un critère d'exclusion. Ces traitements devaient rester identiques et constants durant la totalité du protocole.

Tableau 1. Caractéristiques des groupes de volontaires.

Groupes de l'étude	Témoin (n = 18)	A (n = 13)	B (n = 13)
Age (ans)	60,67 (5,89)	61,62 (9,27)	54,38 (8,96)*
Sexe (% hommes)	55,6 (10)	61,5 (8)	61,5 (8)
Poids (kg)	83,86 (15,66)	89,75 (10,84)	91,15 (15,72)
Taille (m)	1,68 (0,08)	1,68 (0,07)	1,69 (0,09)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,44 (4,71)	31,81 (4,16)	32,07 (5,37)
Tour de taille (cm)	99,89 (16,31)	105,88 (11,03)	101,9 (11,3)
Tour de hanche (cm)	106,85 (11,8)	110,2 (10,13)	109,48 (12,38)
TT/TH	0,93 (0,09)	0,96 (0,05)	0,93 (0,06)

Moyennes  $\pm$  écart type de la moyenne. Comparaison des valeurs des groupes essais par rapport au groupe témoin : \*p < 0,05.

Tableau 2. Origine des produits alimentaires des régimes des volontaires. Les rations alimentaires des animaux de la filière standard (utilisés pour le groupe témoin) et de la filière lin (FL) (utilisés pour les groupes A et B) sont iso-protéiques. Les animaux de la filière lin (filière dénommée Bleu-Blanc-Coeur<sup>®</sup>) reçoivent une part de graine de lin extrudée (Brevet Valorex ; 252 g de C18 :3 n-3 pour 1 kg) à hauteur de 5 % de la ration pour les bovins et 10 % pour les poules pondeuses.

Produits	Groupe Témoin	Groupe A	Groupe B
Œufs	standard	FL	FL
Pâtes aux œufs	standard	FL	FL
Pain	standard	FL	FL
Viande de bœuf	standard	standard	FL
Yaourt, lait, beurre	standard	standard	FL

FL : filière lin Bleu-Blanc-Coeur<sup>®</sup>.

Les patients inclus au protocole ont pris connaissance des modalités de l'étude et ont donné un consentement libre, éclairé et exprimé par écrit.

### Schéma expérimental

Il s'agit d'une étude en simple aveugle randomisée en trois groupes parallèles.

La durée totale du suivi des patients est de 105 jours avec mesure des paramètres d'évaluation tous les 30  $\pm$  5 jours.

À chaque groupe est attribué un régime alimentaire spécifique (*tableau 2*) :

– Groupe Témoin : alimentation standard utilisant des produits issus d'élevages classiques et de la grande distribution.

– Groupe A : alimentation issue de la filière lin, riche en acides gras n-3 (précurseur et longues chaînes), à l'exclusion des produits laitiers et de la viande de bœuf.

– Groupe B : alimentation issue de la filière lin, riche en acides gras n-3, précurseurs et longues chaînes et incluant des produits laitiers et de la viande de bœuf apportant donc davantage de CLA, composés à près de 90 % de l'isomère CLA 9-cis, 11-trans.

Les trois régimes sont isocaloriques, isoprotéiques, isoglycidiens couvrant des besoins énergétiques moyens de 1970 kcal, répartis en 18 % de protéines, 30,5 % de lipides et 51,5 % de glucides. Les trois régimes alimentaires ne diffèrent que par leur composition en acides gras, du fait des apports alimentaires de sources spécifiques à chaque groupe en respect du protocole (*tableau 3*).

### Régimes des volontaires

Les produits utilisés dans le protocole sont constitués de viande de bœuf, beurre, lait, yaourt, fromage, œufs, pâtes aux œufs et pain. Les produits animaux issus de la filière lin (FL) répondent aux cahiers des charges du Label « Bleu-Blanc-Coeur<sup>®</sup> ».

Le pain est préparé à partir d'une farine constituée à 6 % de graines de lin extrudées broyées. Pour le groupe A, l'apport en ALA du pain au lin représente 62 % de l'ALA total apporté par le régime et 58 % de l'ensemble des AGPI n-3 du régime. Pour le groupe B à quantité de pain égale, l'apport en ALA du pain au lin représente 52 % de l'ALA total du régime et 46 % des AGPI n-3 totaux.

La composition en acides gras des aliments de la ration alimentaire spécifiquement fournis à chaque groupe est donnée dans le *tableau 3*.

Les deux régimes alimentaires « A » et « B » sont plus riches en acides gras n-3 totaux que le témoin (respectivement  $\times$  4,5 et  $\times$  5,4). Ils sont précisément plus riches que le régime témoin en acide  $\alpha$ -linoléique, en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexénoïque (DHA). La teneur globale en acide gras  $\omega$ 6 dans les trois régimes reste comparable. Ainsi, le rapport  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 passe de 11,03 pour le régime témoin à 2,49

Tableau 3. Quantité d'acides gras des régimes des volontaires (en g/jour) calculée à partir de la composition des aliments de la ration alimentaire spécifiquement fournis à chaque groupe.

Acides gras (g/j)	Régime Témoin	Régime A	Régime B
C12:0	1,14	1,13	1,06
C14:0	3,66	3,66	3,57
C14:1	0,34	0,34	0,30
C15:0	0,37	0,37	0,36
<b>C16:0</b>	<b>13,07</b>	<b>13,13</b>	<b>11,39</b>
C16:1	0,86	0,90	0,85
C18:0	3,67	3,78	4,63
C18:1	9,34	9,81	12,08
<b>C18:2 n-6 (LA)</b>	<b>2,77</b>	<b>2,93</b>	<b>3,16</b>
<b>C18:2 cj (CLA) à 90% 9-cis, 11-trans</b>	<b>0,14</b>	<b>0,14</b>	<b>0,3</b>
<b>C18:3 n-3 (ALA)</b>	<b>0,20</b>	<b>1,12</b>	<b>1,34</b>
<b>LA/ALA</b>	<b>13,85</b>	<b>2,61</b>	<b>2,36</b>
C20:1	0,09	0,10	0,14
<b>C 20:4 n-6 (AA)</b>	<b>0,18</b>	<b>0,14</b>	<b>0,11</b>
<b>C 20:5 n-3 (EPA)</b>	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>
C 22:5 n-3 (DPA)	0,04	0,04	0,04
<b>C 22:6 n-3 (DHA)</b>	<b>0,03</b>	<b>0,08</b>	<b>0,08</b>
<b>AGPI n-3 total</b>	<b>0,28</b>	<b>1,26</b>	<b>1,52</b>
<b>AGPI n-6 total</b>	<b>3,07</b>	<b>3,15</b>	<b>3,36</b>
<b>AGPI n-6 / AGPI n-3</b>	<b>11,03</b>	<b>2,49</b>	<b>2,21</b>
AG saturés totaux (AGS)	26,41	26,59	25,62
AG Monoinsaturés totaux (AGMI)	10,53	11,49	13,64
AGPI	3,65	4,71	5,50

Régime A : produits de la filière lin à l'exception des produits laitiers et de la viande de bœuf. Régime B : produits de la filière lin y compris les produits laitiers et la viande de bœuf apportant des CLA 9c, 11t.

pour le régime A, et 2,21 pour le régime B, on retrouve la même différence pour le ratio acide linoléique/acide  $\alpha$ -linoléique (LA/ALA).

### Marqueurs et paramètres mesurés

Le profil des acides gras a été réalisé par chromatographie en phase gazeuse. Le métabolisme glucidique a été évalué par la mesure de l'hémoglobine glyquée ou Hb A1c (technique CLHP sur automate Variant II de BIO-RAD, réactif dual-Kit), de la glycémie à jeun (technique à la glucose oxydase automatisée sur Advia 1650, laboratoire Bayer), de l'insulinémie à jeun (Bi-Insulin IRMA, ERIA Diagnostics Pasteur), et de la résistance à l'insuline (RI), mesurée à partir du modèle HOMA selon la formule suivante :

$RI = \text{insuline plasmatique à jeun} \times \text{glycémie plasmatique à jeun} / 22,5$

### Analyses statistiques

Les caractéristiques individuelles (âge, sexe) et l'ensemble des paramètres à  $j_0$  sont décrits les moyennes et les écarts-types. La comparabilité des groupes est effectuée par le test de Student entre chacun des groupes A et B versus le groupe témoin. Les conditions de normalité des données sont vérifiées au préalable par le test de Shapiro-Wilk. Dans le cas d'acceptation de ces conditions, on s'assure de l'égalité ou de l'inégalité des variances (test de Fisher). Si une des conditions de normalité est rejetée, on utilise une méthode non paramétrique, le test de Kuiper.

Les comparaisons entre groupes utilisent les méthodes de Scheffé avec calcul de l'intervalle de confiance à 95 % du paramètre étudié. Chaque comparaison est effectuée avec ajustement sur les valeurs du critère de jugement à  $J_0$  et les facteurs pronostiques définis au préalable par une régression linéaire multiple. Les analyses de covariance sont menées avec ajustement sur la valeur du paramètre à  $J_0$  et les facteurs pronostiques retenus.

Les comparaisons intergroupes ont eu lieu pour les valeurs à  $J_{60}$  et  $J_{105}$ . L'ensemble des analyses a été effectué avec le logiciel SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

## Résultats

### Profil des acides gras du sérum

L'évolution du profil des acides gras sériques des trois groupes est présentée dans le tableau 4.

On observe des différences significatives pour les groupes A et B par rapport au groupe témoin avec des teneurs supérieures en ALA pour les deux groupes dès  $j_{30}$ , significatives à  $j_{60}$ , et un ratio LA/ALA inférieur dès  $j_{30}$ .

En intragroupe, la teneur en ALA augmente de façon significative dans les groupes A et B dès  $j_{30}$  pour le groupe A et à  $J_{60}$  pour le groupe B. Les teneurs en n-3 longues chaînes restent stables dans les deux groupes.

La teneur en CLA 9c, 11t est plus élevée dans le groupe B par rapport au groupe A et par rapport au groupe témoin à partir de  $j_{30}$ , et significativement plus élevée à partir de  $j_{60}$ .

### Évolution des paramètres du métabolisme glucidique

L'évolution des paramètres du métabolisme glucidique est présentée dans le tableau 5.

L'insulinémie à jeun est plus basse dans les groupes A et B par rapport au groupe témoin montrant pour le groupe B seulement une diminution régulière. Plus précisément l'insulinémie à  $j_{105}$  dans le groupe B est significativement inférieure à celle du groupe témoin ( $p < 0,05$ ) et à la limite de la significativité si on compare avec le groupe A ( $p = 0,06$ ).

À  $j_{60}$  et  $j_{105}$ , la résistance à l'insuline a tendance à être plus basse dans le groupe B comparé au groupe témoin et au groupe A, mais ces différences n'atteignent pas le seuil de significativité ( $p = 0,1$  et  $p = 0,08$  respectivement). Si on considère les évolutions intragroupes, la résistance à l'insuline mesurée par le HOMA test diminue au sein des trois groupes mais n'atteint le seuil de significativité que pour le groupe A à  $j_{30}$  et le groupe B à  $j_{60}$  ( $p < 0,05$ ). Cependant, dans l'ensemble des trois groupes, le taux de HbA1c et la glycémie à jeun diminuent de  $j_0$  à  $j_{105}$ . Ceci reflète l'efficacité d'un suivi attentif du diabète durant toute la durée du protocole, associé à l'amélioration du régime alimentaire conjointement à la poursuite du traitement préexistant durant toute l'étude.

Enfin, aucune différence significative entre les groupes n'est observée en ce qui concerne les paramètres du bilan lipidique (cholestérol, HDL, LDL, triglycérides) (tableau 6).

## Discussion

De nombreuses études montrent que le profil des acides gras circulants reflète précisément la composition en acides gras du régime alimentaire [18]. Dans cette étude nous retrouvons dans la composition des acides gras sériques le reflet de la composition des différents régimes alimentaires (tableaux 3 et 4) avec notamment une teneur en ALA supérieure dans les groupes A et B par rapport au témoin à partir de  $j_{30}$ . Pour l'EPA nous n'observons pas d'augmentation dans le sérum avec les régimes A et B contrairement à l'étude précédente [16]. On peut supposer que le

Tableau 4. Composition en acides gras du sérum des volontaires.

AG en % des AG totaux	Groupe Témoin				Groupe A				Groupe B			
	J0	J30	J60	J105	J0	J30	J60	J105	J0	J30	J60	J105
C16:0	21,37 (2,53)	21,83 (1,94)	21,87 (2,15)	22,30 (1,64)	21,36 (1,87)	21,53 (1,49)	21,04 (1,95)	21,75 (1,35)	20,56 (2,03)	20,69 (1,54)	20,20 (1,48)	20,74 (1,99) <sup>‡</sup>
C18:0	4,94 (0,63)	5,36 (0,74)*	4,85 (0,85)	5,85 (0,94)**	4,91 (0,64)	5,19 (0,81)	4,91 (0,86)	5,22 (0,85)	5,40 (0,76)	5,55 (0,77)	5,13 (0,83)	5,82 (0,79)
C18:1	28,58 (2,83)	27,90 (2,75)	29,31 (3,06)	27,48 (3,09)	27,37 (1,99)	28,26 (2,81)*	28,16 (2,99)	28,48 (2,73) <sup>‡</sup>	27,72 (3,52)	28,39 (4,14)	29,30 (3,83)	28,12 (2,79)
C18:2 n-6 LA	24,76 (4,79)	23,55 (4,15)	23,79 (3,84)	24,07 (3,21)	25,02 (3,80)	24,29 (3,73)	25,08 (3,65)	24,21 (2,77)	26,36 (4,71)	25,36 (4,28)	26,06 (4,28)	25,94 (4,24)
CLA	0,28 (0,09)	0,29 (0,06)	0,29 (0,07)	0,28 (0,08)	0,29 (0,10)	0,30 (0,09)	0,32 (0,08)*	0,29 (0,07)	0,26 (0,09)	0,33 (0,07)*	0,41 (0,10)**-††	0,37 (0,10)**-††
C18:3 n-3 ALA	0,55 (0,19)	0,45 (0,13)	0,58 (0,21)	0,56 (0,25)	0,51 (0,12)	0,71 (0,18)**	0,68 (0,13)***	0,61 (0,09)*	0,59 (0,25)	0,68 (0,22)	0,77 (0,24)*-‡‡	0,73 (0,24)
C20:4 n-6 AA	6,15 (1,48)	6,98 (1,79)**	6,05 (1,49)	6,76 (1,55)**	5,86 (1,53)	5,87 (1,33)	5,55 (1,35)	5,87 (1,17)	6,36 (1,23)	6,43 (1,26)	5,67 (1,05)**	6,06 (1,18) <sup>‡</sup>
C20:5 n-3 EPA	0,92 (0,32)	0,82 (0,38)	0,81 (0,36)	0,82 (0,3)	1,22 (0,72)	0,95 (0,45)	1,09 (0,98)	1,01 (0,4)	0,87 (0,33)	0,81 (0,24)	0,80 (0,22)	0,94 (0,46)
C22:6 n-3 DHA	1,72 (0,44)	1,76 (0,41)	1,55 (0,45)	1,7 (0,38)	1,88 (0,61)	1,76 (0,62)	1,63 (0,83)	1,66 (0,47)	1,54 (0,54)	1,70 (0,60)*	1,44 (0,39)	1,58 (0,55)
LA/ALA	46,22 (14,06)	54,77 (12,43)	45,91 (16,32)	48,22 (14,88)	51,04 (11,37)	35,42 (8,48)*	38,09 (9,89)*-‡	40,38 (6,03)*	51,59 (19,73)	40,84 (12,95)*	37,67 (14,64)**-‡	40,87 (21,65)

Moyenne  $\pm$  écart-type. Comparaison intragroupe : \*p < 0,05 par rapport à la valeur initiale à J<sub>0</sub>; \*\* p < 0,01 par rapport à la valeur initiale à J<sub>0</sub>. Comparaison entre les 3 groupes ; ‡ p < 0,05 ; †† p < 0,01 par rapport au groupe témoin ; † p < 0,05 ; †† p < 0,01 entre les deux groupes A et B.

diabétique a une capacité de conversion du précurseur plus faible et plus précisément une capacité de désaturation réduite [13], mais on observe aussi que l'apport en EPA et DHA était deux fois plus élevé dans la précédente étude. En comparant les résultats des groupes A et B, la plus grande teneur en ALA dans le groupe B par rapport au groupe A (NS) s'explique par la part plus importante de produits de la filière lin dans le régime du groupe B (tableau 2). On retrouve une valeur du ratio LA/ALA plus basse dans les groupes A et B par rapport au groupe témoin significativement à j60. Cet effet semble bien dû à l'augmentation de l'ALA car la teneur en LA n'évolue pas. L'autre variable d'intérêt dans cette étude est le CLA 9c, 11t. Nous montrons dans cette étude que la teneur en CLA 9c, 11t est significati-

vement plus élevée dans le groupe B par rapport au groupe A et au groupe témoin à partir de j60 (B = 0,41, A = 0,32, T = 0,28, p < 0,01). Ces résultats montrent que les régimes alimentaires issus de la filière « Lin » étudiés dans ce protocole constituent bien une source intéressante d'ALA pour le régime A et à la fois d'ALA et de CLA 9c, 11t pour le régime B.

Le résultat principal de cette étude est l'effet du régime B sur l'insulinémie. L'insulinémie à jeun dans le groupe B à j105 est significativement inférieure à celle du groupe témoin et inférieure à celle du groupe A (p = 0,06). Plus généralement, l'insulinémie à jeun a tendance à baisser au sein des groupes A et B montrant pour le groupe B seulement une diminution régulière. De plus, à j60 et j105, la résistance à l'insuline a

Tableau 5. Paramètres du métabolisme glucidique.

	Groupe Témoin				Groupe A				Groupe B			
	J0	J30	J60	J105	J0	J30	J60	J105	J0	J30	J60	J105
HbA1c (%)	6,75 (1,06)	6,33 (0,92)**	6,27 (0,95)**	6,24 (1,00)**	6,94 (1,50)	6,79 (1,37)*	6,48 (1,16)*	6,43 (1,19)*	6,66 (1,54)	6,60 (1,60)	6,24 (1,39)*	6,18 (1,48)**
Glycémie (g/l)	1,50 (0,38)	1,34 (0,30)**	1,39 (0,44)	1,33 (0,35)	1,50 (0,50)	1,31 (0,32)*	1,41 (0,38)	1,32 (0,25)	1,55 (0,63)	1,35 (0,41)*	1,26 (0,33)*	1,38 (0,40)
Insulinémie (mcU/ml)	13,68 (9,55)	13,39 (9,55)	13,62 (9,06)	14,04 (7,69)	12,48 (3,30)	11,72 (3,30)	10,62 (4,50)	12,33 (4,02)	13,28 (8,90)	11,94 (6,66)	11,84 (7,09)	10,81 (6,13) <sup>‡</sup>
HOMA-IR	0,91 (0,67)	0,78 (0,48)	0,82 (0,51)	0,85 (0,49)	0,82 (0,32)	0,67 (0,21)*	0,71 (0,42)	0,75 (0,31)	0,92 (0,74)	0,73 (0,47)	0,67 (0,45)*	0,68 (0,46)

Moyenne  $\pm$  écart-type. Comparaison intragroupe : \*p < 0,05 par rapport à la valeur initiale à J<sub>0</sub>; \*\* p < 0,01 par rapport à la valeur initiale à J<sub>0</sub>. Comparaison entre les 3 groupes. ‡ p < 0,05 ; †† p < 0,01 par rapport au groupe témoin. † p < 0,05 ; †† p < 0,01 entre les deux groupes A et B.

Tableau 6. Paramètres du bilan lipidique.

	Groupe Témoin				Groupe A				Groupe B			
	J0	J30	J60	J105	J0	J30	J60	J105	J0	J30	J60	J105
Triglycérides (g/l)	1,59 (0,60)	1,61 (1,00)	1,67 (0,87)	1,54 (0,75)	1,78 (1,18)	1,52 (0,68)	1,41 (0,81)*	1,34 (0,65)**	1,61 (1,13)	1,40 (0,82)	1,52 (0,96)	1,27 (0,59)
Cholestérol total (g/l)	2,10 (0,44)	2,04 (0,51)	2,10 (0,57)	2,15 (0,56)	2,18 (0,31)	2,14 (0,31)	2,14 (0,35)	2,19 (0,37)	2,12 (0,49)	1,95 (0,41)	2,02 (0,36)	2,04 (0,27)
HDL-Cholestérol (g/l)	0,51 (0,14)	0,47 (0,13)**	0,46 (0,13)**	0,47 (0,13)	0,49 (0,14)	0,47 (0,16)	0,48 (0,17)	0,50 (0,18)	0,46 (0,33)	0,48 (0,32)	0,42 (0,29)*	0,44 (0,29)
LDL-Cholestérol (g/l)	1,27 (0,39)	1,24 (0,40)	1,31 (0,49)	1,37 (0,47)	1,35 (0,19)	1,38 (0,25)	1,35 (0,25)	1,42 (0,29)	1,30 (0,44)	1,17 (0,38)*	1,25 (0,33)	1,28 (0,32)

Moyenne  $\pm$  écart-type. Comparaison intragroupe : \*p < 0,05 par rapport à la valeur initiale à J<sub>0</sub> ; \*\* p < 0,01 par rapport à la valeur initiale à J<sub>0</sub>.

tendance à être réduite dans le groupe B comparé au groupe témoin et au groupe A mais ces différences n'atteignent pas le seuil de significativité (p = 0,1 et p = 0,08 respectivement).

Pour les autres paramètres que sont l'hémoglobine glyquée et la glycémie, on montre une évolution positive intragroupe (même pour le témoin), qui peut s'expliquer par l'encadrement strict des diabétiques tant sur le plan de la compliance au traitement, que de l'exercice physique, de l'hygiène générale de vie et du respect du régime alimentaire.

Les régimes ne variant que par leur composition en acides gras, nous postulons que les effets observés sont essentiellement dus à l'augmentation des taux de CLA et d'AGPI n-3.

L'élévation significative des taux de CLA 9c, 11t paraît être le critère le plus discriminant entre les trois groupes étudiés. Parmi les études ayant testé une consommation de l'isomère naturel CLA 9c, 11t spécifiquement, ce qui se rapproche de notre étude où cet isomère est présent majoritairement, les résultats sont contradictoires : chez des sujets sains, la consommation de 0,59 à 3 g/jour d'un mélange 80/20 (9c, 11t/10t, 12c) pendant 8 semaines n'a montré aucun effet sur le métabolisme glucidique [20, 21]. Une étude chez l'obèse présentant un syndrome métabolique a montré que la consommation de 3 g de l'isomère 9c, 11t augmentait l'insulinorésistance de 15 % [19].

Dans notre étude, avec un apport de CLA 9c, 11t (0,3 g/j) sous forme de triglycérides alimentaires, nous observons un effet positif sur la résistance à l'insuline. Ces résultats suggèrent que l'apport de CLA 9c, 11t dans l'alimentation, parallèlement à l'augmentation de l'apport en précurseur d'AGPI n-3, peut jouer un rôle dans la diminution de l'insulinorésistance chez le diabétique de type 2.

Le rôle de l'ALA peut aussi être évoqué mais ne peut expliquer l'ensemble de l'effet observé dans le groupe B car son évolution n'est pas différente entre les groupes A et B par rapport au groupe témoin. Cependant, on note dans les évolutions intragroupes une évolution positive de l'insulinorésistance dans le groupe A également qui permet de faire l'hypothèse que l'ALA peut avoir un impact positif sur l'insulinorésistance. Une étude chez l'homme sain [6] a montré également une amélioration de la sensibilité à l'insuline pour une consommation d'AGPI n-3 importante, mais apportée sous forme d'huile de poisson (6 g/j). En revanche, une étude avec des diabétiques de type 2, montre que la consommation de doses importantes d'AGPI n-3 LC (supérieure à 3 g/j) a un effet délétère sur le métabolisme glucidique [3] avec une augmentation de la glycémie à jeun notamment [4]. Notre étude est différente car elle apporte une quantité bien inférieure d'AGPI n-3 et principalement sous forme de précurseur.

## Conclusion

Notre étude suggère un effet intéressant et potentiellement prépondérant du CLA 9c, 11t sur la baisse de l'insulinémie et l'amélioration de

l'insulinorésistance dans le cadre d'un régime alimentaire à base de produits animaux riches en ALA (et en dérivés) et de pain au lin riche en ALA. Cet apport en CLA 9c, 11t reste néanmoins une conséquence de l'enrichissement en lin de la ration animale et ouvre une nouvelle perspective d'amélioration de la nutrition humaine par l'amélioration de la nutrition animale.

## RÉFÉRENCES

- SOMOVA L, MOODLEY K, CHANNA ML, NADAR A. Dose-dependent Effect of Dietary Fish-Oil (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids on *In Vivo* Insulin Sensitivity in Rat. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999 ; 21(4) : 275-8.
- MONTORI MV, FARMER A, WOLLAN PC, DINNEEN SE. Fish Oil Supplementation in Type 2 Diabetes. A quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000 ; 23(9) : 1407-15.
- KASIM SE. Dietary marine fish oil and insulin action in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1993 ; 14(683) : 250-7.
- VESSBY B, KARSTROM B, BOBERG M, LITHELL H, BERNE C. Polyunsaturated fatty acids may impair blood glucose control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1992 ; 9(2) : 126-33.
- PUHAKAINEN I, AHOLA I, YKI-JARVINEN H. Dietary supplementation with n-3 fatty acids increases gluconeogenesis from glycerol but not hepatic glucose production in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61(1) : 121-6.
- DELARUE JC, COUET C, COHEN R, BRECHOT JF, ANTOINE JM, LAMISE F. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *Am J Physiol* 1996 ; 270 : E353-E362.
- GHAFOORIUNISSA, IVRAHIM A, NATARAJAN S. Substituting dietary linoleic acid with alpha-linolenic acid improves insulin sensitivity in sucrose fed rats. *Biochim Biophys Acta* 2005 ; 1733(1) : 67-75.
- HOUSEKNECHT KL, VANDEN HEUVEL JP, MOYA-CAMARENA SY, et al. Dietary Conjugated Linoleic Acid Normalizes Impaired Glucose Tolerance – in the Zucker Diabetic Fatty fa/fa Rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 244 : 678-82.
- Risques et bénéfices pour la santé des acides gras trans apportés par les aliments-Recommandations. *Rapport AFSSA* 2005.
- RISERUS U, ARNER P, BRISMAR K, VESSBY B. Treatment with dietary trans 10 cis 12 conjugated linoleic acid causes isomerspecific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1516-22.
- RISERUS U, BASU S, JOVINGE S, FREDRIKSON G, ARNLOV J, VESSBY B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated c-reactive protein : A potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation* 2002 ; 106 : 1925-9.

12. RISERUS U, VESSBY B, ARNER P, ZETHELIUS B. Supplementation with trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinaemia in obese men : close association with impaired insulin sensitivity. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 1016-9.
13. RISERUS U, VESSBY B, ARNLOV J, BASU S. Effects of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 279-83.
14. CLEMENT L, POIRIER H, NIOT I, *et al.* Dietary trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 1400-9.
15. DEGRACE P, DEMIZIEUX L, GRESTI J, CHARDIGNY JM, SEBEDIO JL, CLOUET P. Association of liver steatosis with lipid oversecretion and hypotriglyceridaemia in C57BL/6j mice fed trans-10,cis-12-linoleic acid. *FEBS Lett* 2003 ; 546 : 335-9.
16. WEILL P, SCHMITT B, CHESNEAU G, DANIEL N, SAFRAOU F, LEGRAND P. Effects of introducing linseed in livestock diet on blood fatty acid composition of consumers of animal products. *Ann Nutr Metab* 2002 ; 46 : 182-91.
17. CHOUINARD PY, CORNEAU L, BUTLER WR, CHILLIARD Y, DRACKLEY JK, BAUMAN DE. Effect of dietary lipid source on conjugated linoleic acid concentrations in milk fat. *J Dairy Sci* 2001 ; 84(3) : 680-90.
18. BOUE C, COMBE N. Apports alimentaires en acides linoléiques et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine. *OCL* 2001 ; 8(2) : 118-21.
19. BRENNER R. Hormonal modulation of D6 and D5 desaturases : case of diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003 ; 68 : 151-62.
20. NOONE EJ, ROCHE HM, NUGENT AP, GIBNEY MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2002 ; 88(3) : 243-51.
21. TRICON S, BURDGE GC, KEW S, *et al.* Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80(3) : 614-20.