

La lettre de l'Institut Européen de Physionutrition

Complément nutritionnel : Prise en charge nutritionnelle du syndrome métabolique

Introduction

Le nombre de sujets atteints par ce qui a été défini comme le syndrome métabolique ne cesse de s'accroître dans les populations des pays industrialisés, exposant les patients à des risques importants de diabète et de maladies cardiovasculaires. La prise en charge thérapeutique de ces patients, souvent obèses et hypertendus, doit s'accompagner d'une modification des facteurs environnementaux au premier rang desquels on trouve les habitudes alimentaires. Nous nous proposons dans la formule "Physiomance Syndrome X" d'apporter aux malades les nutriments et microconstituants dont il sont déficitaires et qui sont essentiels compte tenu de leurs rôles bénéfiques sur les différents facteurs impliqués dans le syndrome métabolique.

Le Syndrome métabolique ou syndrome X :

Il se développe dans les pays industrialisés et associe une résistance à l'insuline, l'hypertension, les dyslipidémies, l'augmentation du stress oxydant et la baisse des défenses antioxydantes.

Les complications du syndrome métabolique sont vasculaires et cardiovasculaires. L'incidence de l'obésité, du diabète et de ses complications (neuropathies ; rétinopathies) est significativement augmentée.

Les objectifs du complément proposé

Réduire le risque cardiovasculaire
Réduire le risque de diabète

Améliorer la sensibilité à l'insuline (Cr, Se, Zn, polyphénols du Thé, cannelle, AGPI).

Agir sur les dyslipidémies (AGPI).

Diminuer l'homocystéine (vitamines B9, B6, B12).

Restaurer les défenses antioxydantes (Zn, Se, Cr, polyphénols du thé, B9).

Protéger le muscle cardiaque (AGPI, omega 3).

La formule proposée

Matin

Zinc	15 mg
Chrome	25 µg
Sélénium	40 µg
Magnésium	250 mg
B9	200 µg
B6	1 mg
B12	1 µg
B3 (niacine)	5 mg
Extrait de thé vert	100 mg
Extrait de cannelle	100 mg

Soir

1 capsule d'huile de poissons des mers froides (EPA, DHA) avec vitamine E (5 mg) et 1 capsule d'huile de bourrache (GLA) avec vitamine E (5 mg).

Argumentaire : Le bénéfice apporté par chacun des constituants

Le Magnésium

Amélioration de la sensibilité à l'insuline
Diminution du stress oxydant
Protection myocardique

La présence du magnésium dans ce complément nutritionnel prend en compte des aspects très récemment décrits des effets d'apports magnésiques. En effet, si les propriétés

antioxydantes et cardioprotectrices du magnésium sont bien connues et justifieraient à elles seules la présence de ce minéral dans la formule, en revanche, des études épidémiologiques récentes soulignent que le déficit en magnésium est un facteur de risque de l'hypertension et du diabète de type 2 (Barbagallo et Coll., 2003) et que son implication dans le syndrome X doit être prise en considération (Guerrero-Romero et Coll., 2003) ; la supplémentation en magnésium, agirait en maintenant le pool de glutathion réduit et en favorisant la régulation du métabolisme glucidique par l'insuline. (Barbagallo et Coll., 1999).

En France, chez la grande majorité des adultes et des femmes en particulier, les apports alimentaires n'atteignent pas 2/3 des recommandations (Durlach et Bara, 2000) et cette situation de déficit est confirmée par l'étude SU. VI. MAX (2003). Chez les sujets présentant un syndrome métabolique comme les sujets diabétiques, le déficit magnésique est important.

Le Zinc

**Structure, sécrétion de l'insuline,
et liaison à son récepteur**

Sensibilité à l'insuline

Antioxydant biologique

Parmi les oligoéléments essentiels, le zinc est avec le chrome celui qui est le plus impliqué dans l'efficacité de l'insuline (Faure, 2003 ; DiSilvestro, 2000).

Le zinc agit en stabilisant l'insuline, en favorisant sa fixation sur son récepteur. De plus, l'expression du récepteur est zinc dépendante. Dans le diabète et le syndrome métabolique, une déplétion en zinc plasmatique et urinaire est observée et contribue à l'augmentation du stress oxydant. Chez le diabétique, la supplémentation en zinc est bénéfique en modulant la sensibilité à l'insuline (Chausner, 1998) et en diminuant le stress oxydant (Roussel et Coll., 2003)

Le Selenium

(Rayman et Rayman, 2002)

Antioxydant biologique majeur Propriétés insuline-like

Le syndrome métabolique s'accompagne d'un statut bas en micronutriments antioxydants, ce qui explique en partie le risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète (Ford et Coll., 2003).

Le sélénium joue un rôle clé dans la protection des cellules, et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire (Burk, 2002). Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathions peroxydases séléno-dépendantes et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines.

La peroxydation des lipides est très fortement impliquée dans la pathogénie de l'athérosclérose, et la glutathion peroxydase séléno-dépendante apparaît comme un des éléments majeurs de la protection de l'organisme contre la peroxydation. En résumé, les effets bénéfiques du sélénium au niveau cardiovasculaire s'expliqueraient par la limitation des conséquences néfastes de l'attaque radicalaire par les radicaux libres du système cardio-vasculaire, ainsi que par une activité au niveau métabolique. La déficience en sélénium s'accompagne d'un accroissement de l'agrégation plaquettaire, explicable par son intervention dans la synthèse des thromboxanes. Le cholestérol endogène se trouve également modifié : il y a augmentation de la concentration sanguine en LDL-cholestérol avec modification des rapports LDL-VLDL/HDL-cholestérol. Son rôle protecteur des LDL, son implication dans la régulation des concentrations en lipoperoxydes, son action directe sur le métabolisme des prostaglandines en font un des intervenants majeurs contre les maladies cardiovasculaires.

Parallèlement à ses propriétés antioxydantes, le sélénium a des propriétés insuline like qui passeraient par l'activation des kinases impliquées dans la cascade des signaux d'activation de l'insuline (Stapleton, 2000).

Le Chrome

Potentialisateur de l'insuline Diminution des dyslipidémies

Les apports en chrome dans les pays industrialisés sont souvent inférieurs aux recommandations. L'intérêt des apports de chrome sous forme de compléments ne doit pas être sous-estimé pour des groupes de population à statut bas tels que les sujets atteints de syndrome X, les diabétiques et le sujet obèse. Une étude récente de supplémentation par un complexe Cr-niacine (Preuss et coll., 2002) a montré son efficacité sur la sensibilité à l'insuline et les altérations du système insuline/glucose rencontrées chez l'obèse et dans le syndrome X.

Le chrome est actif dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline (Anderson, 2000). Le mode d'action du chrome passe par une augmentation du nombre de récepteurs à l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur et une augmentation de l'internalisation de l'insuline (Anderson, 1998). Des apports subdéficitaires en chrome vont entraîner une insulïnémie élevée, une augmentation des taux plasmatiques de glucose, cholestérol, triglycérides, une baisse des HDL cholestérol et une altération des fonctions immunes. L'ensemble de ces modifications s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque de diabète.

Les bénéfices des suppléments en chrome chez le diabétique de type 2 ont fait l'objet de nombreuses études et revues (Anderson et Coll.). Plus récemment, le pouvoir antioxydant d'une supplémentation en chrome chez le diabétique de type 2 a été récemment décrit (Anderson et Coll., 2001).

Le Groupe des Vitamines B

Prévention du risque cardiovasculaire Maintien des fonctions neurologiques Effet antioxydant indirect

Le rôle d'un statut optimal en vitamines du groupe B est essentiel chez les patients atteints de syndrome métabolique. Les vitamines du groupe B au premier rang desquelles niacine (B3), la vitamine B6 (pyridoxal), la vitamine B12 (cobalamine) et les folates (Vitamine B9) contribuent à la prévention du risque cardiovasculaire, à l'activité antioxydante et au maintien des fonctions neurologiques.

Vitamines B6, 12 et 9 : Le rôle dans la prévention du risque cardiovasculaire

Le syndrome métabolique s'accompagne d'une augmentation de l'homocystéine circulante, facteur de risque important d'accident cardiovasculaire (Horon-Herman et Coll., 2003). L'homocystéinémie élevée reflète une altération métabolique dans le cycle des aminoacides soufrés méthionine/homocystéine, en particulier des perturbations survenant dans les transferts de groupe CH₃. Or les vitamines du groupe B sont des cofacteurs indispensables à ces réactions.

L'homocystéine semble être un nouveau facteur de risque, indépendant et quantitatif de l'athérosclérose et d'accident vasculaire cérébral. L'homocystéine pourrait également être associée au déclin des fonctions cognitives et des troubles de la mémoire chez les sujets âgés. L'homocystéine induit la peroxydation lipidique et l'oxydation des lipoprotéines de basse densité et des lipides membranaires. La régulation du taux d'homocystéine circulant participe, de ce fait, à un maintien de la balance antioxydante. Le métabolisme de l'homocystéine est dépendant du statut en vitamine B9.

67 % des sujets présentant une homocystéinémie supérieure à la normale ont une carence ou des concentrations à la limite inférieure de la normale en folates. La prévalence d'une hyperhomocystéinémie de 42 % chez les patients atteints de maladie vasculaire cérébrale, de 28 % chez les personnes atteintes de maladies vasculaires périphériques et de 30 % chez les personnes souffrant de maladie cardiovasculaire souligne l'intérêt d'une supplémentation visant à limiter le taux d'homocystéine circulant.

Comme le soulignent de nombreux travaux récents (Carmel et Coll., 2003), des apports optimaux en vitamines B6, B12 et B9 sont nécessaires au bon déroulement du métabolisme de la méthionine et contribuent à normaliser le taux d'homocystéine circulant.

L'acide tétrahydrofolique est le substrat commun à tous les co-enzymes foliques qui participent au transfert de groupements monocarbonés qui proviennent de la sérine et de l'histidine et qui servent à la synthèse de la méthionine, des purines et des acides nucléiques. Un déficit en acide folique est associé à une élévation de l'homocystéine sérique.

D'autre part, les vitamines du groupe B apparaissent comme complémentaires des systèmes antioxydants endogènes comme le glutathion. Elles sont des cofacteurs indispensables de la glutathion réductase et fonctionnent en synergie avec le sélénium.

En ce qui concerne les complications vasculaires associées au syndrome métabolique telles que les pathologies artérielles périphériques, l'usage de compléments alimentaires, sources de vitamines B6, B12, B9 s'est avéré bénéfique sur le risque de ces pathologies avec une corrélation inverse entre risques et apports et une diminution de l'incidence de 33% chez les 51529 participants à l'étude recevant les compléments (Merchant et Coll., 2003).

Vitamine B6 (pyridoxamine) : Le rôle dans la prévention du diabète et des réactions de glycation.

La vitamine B6 est impliquée dans de nombreux processus biochimiques en tant que cofacteur enzymatique. Elle figure dans cette formule compte tenu de sa complémentarité d'action avec les

vitamines B3 et surtout B9 dont elle optimise l'activité.

Les enzymes Vitamine B6 dépendants qui participent au métabolisme énergétique des aminoacides doivent avoir une activité optimale chez le sujet à risques de diabète pour pallier aux dysfonctionnements métaboliques (Okada et Coll., 1999). De plus, la piridoxamine est un puissant inhibiteur des réactions de glycation qui participent à l'agression des cellules endothéliales (Onorato et Coll., 2000).

Vitamine B3 (Niacine) : Le rôle dans la prévention des dyslipidémies.

La vitamine B3 ou niacine ou vitamine PP occupe une place à part dans le groupe des vitamines B. L'activation de la niacine conduit au NAD et au NADP, cofacteurs indispensables des réactions d'oxydo réductions cellulaires.

La vitamine B3 ou Niacine, associant l'acide nicotinique et son amide, le nicotinamide, intervient directement sur le métabolisme glucidique et lipidique chez des sujets à risques de diabète et de dyslipidémies (Miller, 2003). Il est important de souligner qu'à doses nutritionnelles, l'administration de niacine n'entraîne pas d'effet sur la sensibilité à l'insuline (Knipp et Coll., 2000).

Vitamines du groupe B : Le rôle dans la prévention des neuropathies.

Les neuropathies diabétiques sont une des complications à redouter dans l'évolution du syndrome métabolique ; Des travaux récents soulignent parmi les facteurs impliqués l'élévation de l'homocystéine circulante, comme un facteur de risque indépendant de la prévalence des neuropathies (Ambrosh et Coll., 2001). Cette approche en justifiant la présence des vitamines du groupe B dans la formule proposée sur le plan de la prévention des neuropathies, renforce l'efficacité de la formule dans la prévention du risque de diabète type 2.

Les acides gras polyinsaturés de la formule

L'acide dihomogammalinoléique C20 3 n-6 DGLA.

C'est un homologue supérieur de l'acide linoléique (LA). Sa synthèse à partir de l'acide linoléique dépend de la quantité ingérée, mais surtout de l'activité delta 6 désaturase, qui transforme l'acide linoléique C18 : 2 n-6 en acide g linoléique (GLA) C18 : 3 n-6, puis d'une élongase qui forme l'acide dihomogammalinoléique (DGLA).

L'acide eicosapentaénoïque (C20:5 n-3, EPA) et docosahexaénoïque (C22:6 n-3, DHA).

Acides gras dérivés de l'acide linoléique (LNA, série n-3), ils assurent des fonctions hypotriglycéridémiantes, hypoagrégentes et protectrices du muscle cardiaque, qui les rendent précieux chez le sujet à risque cardiovasculaire.

Dans le syndrome X et chez les sujets à risques de diabète élevés, une inactivation des désaturases ne permet pas aux apports d'acides gras essentiels d'être transformés en DGLA à partir d'acide linoléique ou en EPA et en DHA à partir d'acide linoléique. Les conséquences de ces déficits ont été démontrées par des études réalisées chez l'homme comme chez l'animal.

les effets bénéfiques de ces acides gras s'exercent sur :

les dyslipidémies

l'insuline et la régulation glucidique

la protection myocardique

Les acides gras à longue chaîne EPA, DHA et DPA jouent un rôle particulier chez les sujets atteints de syndrome X ou chez les diabétiques. En effet, au côté de leurs effets hypotriglycéridémiantes, précieux pour traiter les dyslipidémies du syndrome métabolique, les AGPI-LC n-3 modulent également la tolérance au glucose, le système insuline (Bathena 2000 ; Lovejoy, 2002) et l'excitabilité du muscle cardiaque (Sirtori et Galli, 2002).

En ce qui concerne les dérivés d'acide linoléique, plusieurs essais de supplémentation suggèrent un effet bénéfique freinant l'induction du diabète (Suresh et Das 2003).

Polyphénols des Extraits de thé

Potentialisateurs de l'insuline

Antioxydants biologiques

De nombreuses études épidémiologiques, publiées à ce jour, associent la consommation de thé à des effets bénéfiques pour la santé de l'homme liés à la prévention ou au traitement de pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies dégénératives et l'ostéoporose (Hara Y., 2001, Mc Kay and Blumberg, 2002, Scalbert et Coll., 2003). L'effet modulateur et potentialisateur de l'insuline des polyphénols du thé vert est très récemment décrit et donne à ces microconstituants une place de choix dans la prévention nutritionnelle et le traitement du syndrome métabolique.

Les polyphénols du thé modulent la glycémie selon plusieurs mécanismes comme la modification de la production hépatique de glucose (Waltner-Law M. E. et al., 2002) ou l'augmentation de sa captation par les tissus périphériques.

Plusieurs études in vitro, menées sur cultures cellulaires, ont montré que les polyphénols augmentaient l'utilisation du glucose par les tissus

périphériques. Des extraits de thé noir comme de thé vert et l'EGCG augmentent l'utilisation du glucose dans des adipocytes de rats, à la fois en présence et en absence d'insuline (Anderson R. A. and Polansky, M. M., 2002).

Autre voie d'action, les propriétés antioxydantes des polyphénols du thé sont bien décrites et pourraient, au moins partiellement expliquer certains effets bénéfiques sur le système insuline et chez les diabétiques qui développent un stress oxydant élevé. Les polyphénols comprenant des groupes catéchols qui sont des cycle aromatiques porteurs de deux groupements hydroxyle en position ortho ont un pouvoir antioxydant supérieur aux molécules ne comportant qu'un seul groupement hydroxyle. La quercétine et l'epigallocatechin par exemple, sont 5 fois plus antioxydantes que le Trolox à concentration molaire équivalente (Rice-Evans C. A. et al., 1995.), (Rice-Evans C. A. et al., 1996). Dans les heures qui suivent l'ingestion de boissons riches en polyphénols comme le thé, le pouvoir antioxydant du plasma est significativement augmenté (Leenen R. et al., 2000), (Serafini M. et al., 1996). Récemment, les propriétés antidiabétiques des polyphénols du thé vert et leur pouvoir antioxydant ont été démontrés chez des rats SZ par Sabu et al., (2002).

En résumé, le thé vert et ses constituants (EGCG) pourrait agir comme facteur de prévention de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2 à travers un mécanisme d'action mettant en jeu ses propriétés insuline-like et ceci en complément de ses propriétés antioxydantes.

Les Polyphénols de la cannelle

Potentialisateurs de l'insuline

Parmi les potentialisateurs de l'insuline, il a été très récemment démontré qu'un des plus puissants était la cannelle. Ses propriétés seraient dues à la fois à des mécanismes antioxydants (Jayapraskas et Coll., 2003) et à leur effet insuline-like (Quin et Coll., 2003 ; Jarvill-Taylor et Coll., 2000 ; Broadhurst et Coll., 2001).

Bibliographie

- Ambrosch A, Dierkes J, Iobman R, Kuhne W, König W, Luley C, Lehnert H ; Relation between homocysteinemia and diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet med*, 2001, 18(3) : 185-92.
- Anderson RA, Chromium, glucose intolerance and diabetes, *J. Am. Coll. Nutr.*, 1998, 17, 6, 548-555.
- Anderson RA., Nutritional factor influencing the glucose /insulin system: chromium, *J. Am. Coll. Nutr.*, 1997, 16, 5, 404-410.
- Anderson RA. Chromium in the prevention and treatment of diabetes, *Diabetes metab*, 2000,26(1):22-7.
- Anderson RA., Roussel A.M., Majhoub S., Zouari N., Matheau J.M., Kerkeni A., Potential antioxidant effects of Zn and Cr supplementation in people with type 2DM, *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001, 20, 3, 212-218.
- Anderson, R.A ; Polansky, M.M. Tea enhances insulin activity. 2002, *J. Agric. Food Chem.*, 50, 7182-7186.
- Barbagallo M., Dominguez LJ, Galioetto A., Ferlisi A., Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo A, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X.
- Barbagallo M., Dominguez LJ, Tagliamonte MR, Resnick LM, Paolisso G. Effect of vitamin E and glutathione on glucose metabolism: rôle of magnesium. *Hypertension*, 1999, 34(4pt2) :1002-6.
- Bathena S, Relationship between fatty acids and the endocrine system. *Biofactors*, 2000, 13(1-4): 35-39.
- Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(3), 849-52.
- Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care*. 2002 Mar-Apr ; 5(2) : 47-9.
- Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D, Update on cobalamin, folate, and homocysteine, *Hematology*, 2003, 62-81.
- Chausner AD ; Zinc , insulin and diabetes. *J Am coll nutr* 1998, 17, 109-115.
- DiSilvestro RA Zinc in relation to diabetes and oxidative diseases. *J Nutr*, 2000,130 (55Suppl) 1509S-11S.
- Durlach J et Bara M, Le Magnesium en biologie et en Medecine, 2000, Tech/Doc, Lavoisier, Paris.
- Faure P, Protective effects of antioxidant micronutrients in type 2 diabetes mellitus. *Clin chem lab med*, 2003, 41(8) : 995-8.
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey ; *Diabetes*, 2003, 52(9) : 2346-52.
- Guerrero-Romero F, Rodriguez - Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta diabetol*.2002, 39(4):209-13.
- Hara Y, Green Tea, health benefits and applications, New York Dekker, 2001, Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ A hydrochalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L adipocytes, *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(4), 327-36.
- Knip M, douek IF, Moore WP, Gillmor HA, Mc lean AE, Bingley PJ, Gale EA and the European nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group. Safety of high doses nicotinamide: a review, *Diabetologia*, 2000, 43(11) : 1337- 45.
- Leenen, R., Roodenburg, A. J., Tijburg, L. B., and Wiseman, S. A., A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans, 2000 ; *Eur J Clin Nutr*, 54:87-92).
- Lovejoy JC. The influence of dietary fat on insulin resistance. *Curr Diab Rep*, 2002,2(5) : 435-440.
- Manuel y Keenoy, B., Vertommen, J., and De Leeuw, I., The effect of flavonoid treatment on the glycation and antioxidant status in Type 1 diabetic patients, 1999, *Diabetes Nutr Metab*, 12:256-263.
- Matsumoto, N., Ishigaki, F., Ishigaki, A., Iwashina, H., and Hara, Y., Reduction of blood glucose levels by tea catechin, 1993, *Biosci., Biotechnol. Biochem.*, 57 : 525
- Mc Kay and Blumberg, The role of tea in human health: an update, 2002, *JACN*, 21(1) : 1-13.
- Merchant AT, Hu FB, Spiegelman D, Willet WC, Rim EB, Ascherio A. The use of B vitamin supplements and peripheral arterial disease risk in men are inversely related; *J nutr.*, 2003, 133 (9) : 2863-7.
- Miller M. Niacin as a component of combination therapy for dyslipidemia, *Mayo Clin ; Proc* ; 2003, 78(-) : 735-42.
- Okada M, Shibuya M, Yamamoto E, Murakami Y. Effects of diabetes on Vitamin B6 requirement . *diabetes Obes; metab.*, 1999, 1(4) : 221-5.
- Onorato J.M, Jenkins A.J, Thorpe SR, Baynes JW. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation reactions, also inhibits advanced lipoperoxidation reactions. Mechanisms of action of pyridoxamine. *J Biol Chem*, 2000,14 ; 275 (28) : 21177-84.
- Oron-Herman M, Rosenthal T, Sela BA, Hyperhomocysteinemia as a component of syndrome X, *metabolism*, 2003, 52 (11) : 1491-5.
- Park, J. Flavonoids are potential inhibitors of glucose uptake in U937 cells. 1999, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 260, 568-574.
- Preuss HG, Bagchi D, Bagchi M. Protective effects of a novel niacin-bound chromium complex and a grape seed proanthocyanidin extract on advancing age and various aspects of syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 2002 May;957:250-9.
- Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y. Cinnamon extract potentiates in vivo insulin regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling. *Diab Res Clin Pract*, 2003, 62 (3), 139-148.
- Rayman MP, Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc* 2002 May ; 61(2) : 203-15.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., and Paganga, G., Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids, 1996, *Free Rad. Biol. Med.* ; 20 : 933-956).
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., and Pridham, J. B., The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids, *Free Radical Res.*, 1995 ; 22 : 375-383).
- Roussel AM, Kerkeni H, Zouari N, majhoub S, matheau JM, Anderson RA ; Antioxidant effects of zinc supplementation in tunisians with type 2 Diabetes mellitus. *J Am Coll nutr*, 2000", 22, 4, 316-321.
- Scalbert A, Manach M., Morand M., Rémésy C., and Jiménez L. Dietary Polyphenols and the prevention of Diseases , 2003, *CR Food Science Nutr*, submitted
- Serafini, M., Ghiselli, A., and Ferro-Luzzi, A., In vivo antioxidant effect of green and black tea in man, 1996 ; *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50 : 28-32.
- Shenoy C., Hypoglycemic activity of bio-tea in mice, *Indian J Exp Biol*, 2000 ; 38 : 278-279.
- Sirtori CR, Galli C. n-3 fatty acids and diabetes. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56(8) : 397-406.
- Stapleton SR. Selenium: an insulin mimetic, *Cell Mol Life Science*, 2000, 57(13-14) : 1874-79.
- Suresh Y, Das UN ; long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus ; Effect of omega-6 fatty acids, *nutrition*, 2003,19(2) 93-114
- Waltner-Law, M. E., Wang, X. L., Law, B. K., Hall, R. K., Nawano, M., and Granner, D. K., epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production, 2002, *J Biol Chem* ; 277 : 34933-34940

I.E.P
Institut Européen de Physionutrition

12-14 Rond-Point-des-Champs-Elysées
75008 Paris

Tél. : 01 53 53 14 08
Fax : 01 53 53 14 00
E.m ail : info@iep-fr.com