



Thèse

2003

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Différentes répercussions métaboliques d'un régime hypocalorique selon  
le degré d'insulino-résistance chez les patients obèses

---

Jimenez-Thomet, Jeanne Caroline

**How to cite**

JIMENEZ-THOMET, Jeanne Caroline. Différentes répercussions métaboliques d'un régime hypocalorique selon le degré d'insulino-résistance chez les patients obèses. Doctoral Thesis, 2003. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:186

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:186>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:186](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:186)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de médecine clinique

Département de médecine interne  
Division d'enseignement thérapeutique pour  
maladies chroniques

Thèse préparée sous la direction du Dr GOLAY Alain, privat-docent

---

**« DIFFERENTES REPERCUSSIONS METABOLIQUES  
D'UN REGIME HYPOCALORIQUE SELON LE DEGRE  
D'INSULINO-RESISTANCE, CHEZ LES PATIENTS  
OBESES »**

Thèse

Présentée à la Faculté de Médecine

De l'Université de Genève

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Par

Jeanne Caroline JIMENEZ THOMET

Née JIMENEZ

De

Meyrin (Genève)

Thèse n° 10314

Genève

2003

## DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Madame Jeanne Caroline JIMENEZ THOMET  
originaire de Meyrin (GE)

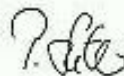
Intitulée :

### **DIFFERENTES REPERCUSSIONS METABOLIQUES D'UN REGIME HYPOCALORIQUE SELON LE DEGRE D'INSULINO-RESISTANCE, CHEZ LES PATIENTS OBESES**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Jean-Philippe ASSAL, professeur adjoint au Département de médecine interne, et de Monsieur Alain GOLAY, privat-docent au Département de médecine interne, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 mars 2003

Thèse n° 10314



Peter SUTER  
Doyen

# Table des matières

Résumé	p.2
<b>I. Introduction</b>	p.5
<b>II. Méthodologie</b>	p.7
<b>III. Résultats</b>	p.8
<u>A. Analyse des paramètres anthropométriques et métaboliques avant et après 4 semaines de régime hypocalorique au sein des 3 groupes</u>	
A.1. Patients normaux-tolérants au glucose	p.8
A.2. Patients intolérants au glucose	p.13
A.3. Patients diabétiques	p.16
<u>B. Comparaison des paramètres anthropométriques et métaboliques avant et après 4 semaines de régime hypocalorique entre les 3 groupes</u>	
B.1. Paramètres anthropométriques	p.19
B.2. Substrats et hormones circulants	p.20
B.3. Modifications de l'oxydation des substrats	p.22
<u>C. Résumé des modifications métaboliques après perte de poids dans les 3 groupes</u>	p.24
<b>IV. Discussion</b>	p.25
<b>V. Conclusion</b>	p.26
<b>VI. Remerciements</b>	p.26
<b>VII. Références</b>	p.27

# Résumé

## Introduction

Au cours de ces deux dernières décennies, plusieurs travaux ont essayé de comprendre les réponses métaboliques qui se produisent chez les patients obèses lors d'un jeûne, en comparaison à des patients normaux-pondéraux. Les modifications métaboliques et cardio-vasculaires chez les obèses ont également été bien décrites, mais les mécanismes liant l'obésité à la résistance à l'insuline sont encore mal expliqués.

Le but de notre étude a été d'évaluer, chez les patients obèses, si le degré de résistance à l'insuline pouvait influencer la perte de poids.

## Méthodologie

Nous avons étudié 22 patients obèses, dont 6 hommes et 16 femmes, d'âge moyen de 45.5 ans avec un poids moyen de 117.9 kg qui ont été hospitalisés pendant 4 semaines pour suivre un régime hypocalorique avec un déficit calorique de 1000 kcal/jour. Les patients ont été séparés en 3 groupes selon leur degré de tolérance au glucose mesurée par une hyperglycémie provoquée (OGTT). Ce test a été répété après perte de poids, hormis chez les diabétiques. La glycémie, l'insulinémie, l'oxydation du glucose et des lipides ainsi que la dépense énergétique ont été mesurés par calorimétrie indirecte en condition de base et pendant l'OGTT. Les acides gras libres, la leptinémie et l'oxydation des protéines n'ont été mesurés qu'en condition de base. Les résultats ont été comparés entre chaque groupe et avant et après le régime par Anova et test de Wilcoxon respectivement.

## Résultats

1) Les patients obèses, normaux-tolérants au glucose ont une moyenne d'âge de 29 ans. Après le régime ils ont perdu 6.5 kg avec une diminution concomitante de leur index de masse corporelle (BMI) et de leur masse grasse (FBM) ( $p < 0.05$  respectivement). En condition basale, la glycémie et l'insulinémie sont améliorées après le régime ( $p < 0.05$ ), cette dernière étant aussi diminuée pendant l'OGTT. L'oxydation de glucose est globalement diminuée après le régime avec une baisse significative à 1h et 2h pendant l'OGTT ( $p < 0.05$ ). L'oxydation des

lipides est globalement augmentée avec une hausse significative à 2h pendant l'OGTT ( $p < 0.05$ ). Les acides gras libres plasmatiques sont augmentés ( $p = ns$ ) tandis que la leptinémie est diminuée après le régime ( $p < 0.05$ ).

2) Les patients obèses, intolérants au glucose perdent 5.3 kg avec une perte parallèle de leur BMI et FMB ( $p < 0.005$  respectivement). La moyenne d'âge est de 50 ans. La glycémie est globalement abaissée après le régime avec une diminution significative à 2h pendant l'OGTT ( $p < 0.005$ ). L'insulinémie est également abaissée avec une réduction significative de la surface pendant l'OGTT ( $p < 0.05$ ). L'oxydation du glucose est globalement diminuée ( $p = ns$ ) après le régime tandis que l'oxydation des lipides ne se modifie quasiment pas. Il n'y a pas de modification des acides gras libres plasmatiques. La leptinémie est cependant significativement abaissée après le régime ( $p < 0.005$ ).

3) Les patients diabétiques perdent 5.2 kg après le régime et ils diminuent également leur BMI et leur FMB ( $p < 0.05$  respectivement). La moyenne d'âge est de 53 ans. La glycémie et l'insulinémie basales diminuent après le régime ( $p < 0.05$  et  $p = ns$  respectivement). L'oxydation des glucides diminue après le régime de même que l'oxydation des lipides ( $p = ns$  respectivement). Les acides gras libres plasmatiques diminuent aussi après le régime et la leptinémie dans une moindre mesure ( $p = ns$  respectivement).

#### 4) Comparaison entre les 3 groupes

Les patients obèses, normaux-tolérants au glucose sont les plus jeunes ( $p < 0.05$ ) et tendent à perdre le plus de poids ( $p = ns$ ). Après le régime, les glycémies s'améliorent dans les 3 groupes mais bien entendu de façon prépondérante chez les diabétiques ( $p < 0.001$ ). L'insulinémie qui est plus élevée chez les diabétiques par rapport aux deux autres groupes avant le régime, diminue après le régime chez les normaux-tolérants, augmente chez les intolérants au glucose et tend à diminuer chez les diabétiques ( $p = ns$ ).

Avant perte de poids, les acides gras libres plasmatiques sont plus élevés chez les diabétiques par rapport aux intolérants et surtout par rapport aux normaux-tolérants au glucose. Après le régime, ils augmentent chez les normaux-tolérants, ne se modifient pas chez les intolérants et diminuent chez les diabétiques. La leptinémie est la plus élevée chez les normaux-tolérants suivie des intolérants puis des diabétiques. Après le régime, elle diminue dans les 3 groupes mais de façon prédominante chez les normaux-tolérants.

L'oxydation des glucides diminue dans les 3 groupes après le régime, mais cette baisse qui est la plus marquée chez les normaux-tolérants, tend à s'effacer avec l'installation de l'intolérance au glucose. L'oxydation des lipides après le régime tend à augmenter chez les normaux-tolérants, ne se modifie presque pas chez les intolérants puis diminue chez les diabétiques. L'oxydation des protéines tend à

diminuer chez les normaux-tolérants puis augmente de plus en plus en fonction de l'intolérance au glucose.

## **Conclusions**

Nos résultats montrent que certains patients obèses perdent moins de poids à déficit calorique identique et que cette différence semble apparaître en fonction de leur tolérance au glucose. Cette différence serait liée à une difficulté à mobiliser les graisses. En effet, alors que la réponse métabolique à la restriction calorique est adéquate chez les normaux-tolérants, elle est complètement inversée chez les diabétiques. Ainsi, la perturbation de la mobilisation des graisses expliquerait donc la difficulté à perdre du poids pour les patients diabétiques.

## **I. Introduction**

Au cours de ces deux dernières décennies, un effort considérable a été fourni pour comprendre les réponses métaboliques qui se produisent chez les patients obèses lors d'un jeûne, en comparaison des patients normaux-pondéraux. Elia et coll (1 ;2) ont bien décrit ces différences et les implications physiologiques intéressantes qui en découlent. Les patients obèses tirent moins d'énergie de l'oxydation des protéines lors d'un jeûne prolongé contrairement aux minces. La masse grasse en excès chez les obèses agirait comme réservoir énergétique et épargnerait le tissu maigre pour assurer ainsi les constantes vitales et prolonger la survie.

Lorsqu'on s'intéresse à la population des obèses et à leur difficulté pour maintenir une perte de poids à long terme, il a bien été démontré dans certains travaux (3,18) qu'une adaptation métabolique se produit au cours d'un régime hypocalorique qui conduit à une réponse thermogénétique diminuée. Celle-ci participe à la perte de poids mais ne semble pas disparaître après la reprise d'une alimentation habituelle ce qui pourrait expliquer en partie le phénomène de « yo-yo » bien connu chez ces patients.

De nombreuses études ont également essayé de comparer différents régimes entre eux pour déterminer d'une part quel est le meilleur déficit calorique (4 ;5 ;6) et d'autre part, quelle est la meilleure composition du régime (riche en protéines ou en hydrates de carbones) (7 –11 ). Il en ressort que c'est l'énergie absorbée qui détermine la perte de poids et non pas la composition du régime (12). Cependant cette dernière est importante lorsqu'on étudie les répercussions métaboliques. Il est bien établi qu'un régime riche en protéines améliore la sensibilité à l'insuline et épargne le tissu musculaire (17).

Les principales modifications métaboliques et cardio-vasculaires qui s'observent chez les patients obèses après une perte pondérale sont bien décrites par Webber et coll. (13) : diminution de l'insulinémie, du glycérol sanguin, de la noradrénaline et de l'HTA, ces deux dernières étant le reflet d'une diminution de la stimulation du système nerveux central. Il en résulte une amélioration de la résistance à l'insuline et une augmentation de la thermogénèse induite par le glucose. Ceci a été confirmé par de nombreuses études (14-16 ;19 ;20).

Cependant, les mécanismes liant l'obésité à la résistance à l'insuline sont encore mal expliqués.

Walker (14) a montré que les patients obèses ont une diminution de l'oxydation du glucose et une augmentation de l'oxydation des lipides par rapport aux minces et qu'ils sont hyperinsuliniques. Ceci pourrait conduire à une dysfonction des récepteurs à l'insuline. Il a également montré que chez les personnes en bonne santé, une augmentation des acides gras libres conduit à une

diminution de la captation périphérique du glucose induite par l'insuline. Or les patients obèses ont une augmentation des acides gras libres ce qui pourrait participer au développement de la résistance à l'insuline.

Lorsqu'on étudie la population obèse et diabétique, la restriction calorique engendre une diminution de la glycémie à jeun et une diminution de la production endogène du glucose par diminution directe de la néoglycogénèse. En revanche, il n'y a pas de changement au niveau des taux de lipolyse et d'oxydation des graisses qui sont déjà élevés chez ces patients avant le régime (21). Cette étude met bien en évidence les différences qui existent au niveau du métabolisme des lipides entre les personnes minces, les obèses non-diabétiques et les obèses diabétiques lors d'un régime. L'hypothèse qui est discutée par Christiansen et coll. (21) est que le taux de la lipolyse très élevé chez les patients obèses et diabétiques conduirait à une oxydation des lipides qui serait déjà au maximum avant le régime et que lors d'un régime hypocalorique ils n'auraient de ce fait plus de capacité lipolytique supplémentaire.

Si l'on s'intéresse aux facteurs prédictifs d'une perte de poids lors d'un régime hypocalorique, il a été suggéré que la perte pondérale serait inversement corrélée au quotient respiratoire initial (20). Ainsi, les patients brûlant le moins de graisse avant le régime auraient une plus grande capacité à augmenter l'oxydation des lipides lors d'un régime et perdraient ainsi plus de poids. En plus, la perte de poids serait indépendante de la résistance à l'insuline (22) chez les patients obèses et non diabétiques.

Le but de notre étude a été d'évaluer chez les patients obèses, d'une part l'effet de la perte de poids sur la tolérance au glucose et la résistance à l'insuline et, à l'inverse, d'examiner l'effet du degré de tolérance au glucose et de la résistance à l'insuline, sur la perte de poids. En d'autres termes, est-ce que les patients obèses résistants à l'insuline ou diabétiques perdent moins de poids à régime et à déficit calorique égal par rapport aux patients non diabétiques ?

Pour ce faire, nous avons étudié les modifications métaboliques survenant lors d'un régime hypocalorique chez 22 patients obèses en condition de base et au cours d'une hyperglycémie provoquée.

Nous avons donc séparé nos patients en trois groupes selon leur degré de tolérance au glucose et nous avons analysé les résultats sous deux angles différents. D'une part nous avons comparé les paramètres métaboliques au sein d'un même groupe avant et après le régime hypocalorique et, d'autre part, nous avons comparé ces mêmes paramètres entre les différents groupes, aussi bien en condition de base qu'après 4 semaines de régime.

## II. Méthodologie

Nous avons étudié 22 patients obèses, entre 17 et 70 ans (âge moyen de 45.5 ans), dont 6 hommes et 16 femmes, avec un poids moyen de 117.9 kg qui ont été hospitalisés à Beau-Séjour pendant 4 semaines et ont suivi un régime hypocalorique. Celui-ci devait conduire à un déficit calorique de 1000 kcal/jour et a été calculé pour chaque patient selon la formule suivante :

$\text{Kcal/jour} = (\text{métabolisme basal} \times 1.2) - 1000$  où le métabolisme de base a été mesuré par calorimétrie indirecte (23 ;24) et où 1.2 représente l'activité physique moyenne de 20 %.

Tous les patients, hormis les patients diabétiques, ont subi une hyperglycémie provoquée (OGTT) par l'ingestion de 75 gr. de glucose oral avant puis après le régime. Les paramètres suivants ont été mesurés en condition basale puis au cours de l'OGTT après 1, 2 et 3 heures : la glycémie (mesurée par la méthode de l'hexokinase), l'insulinémie (25). Les acides gras libres (FFA) (26 ;27), la leptinémie (mesurée par radio-immuno-assay en utilisant un kit commercial : Linco Research Inc. St Charles M.O) et l'oxydation des protéines n'ont été mesurés qu'en condition basale.

Nous avons également analysé les paramètres anthropométriques, à savoir, l'âge, le poids, la masse maigre (LBM) et la masse grasse (FBM), ces deux dernières ayant été calculées par la méthode des plis cutanés selon Durnin (28).

La dépense énergétique a été mesurée par calorimétrie indirecte. Une mesure du taux d'oxydation des substrats et de la dépense énergétique a été effectuée avant l'ingestion de chaque charge, à l'état de jeûne, et pendant une période de 8 heures, après l'ingestion de chaque charge.

Ces mesures ont été obtenues par la méthode de la calorimétrie indirecte (29, 30) basée sur l'évaluation des échanges gazeux, c'est à dire la consommation d'oxygène ( $\text{VO}_2$ ) et la production de gaz carbonique ( $\text{VCO}_2$ ). La tête du sujet est placée dans un boîtier transparent ventilé (Deltatrac, Datex corp, Helsinki, Finlande). Le débit d'air dans le système est assuré par un ventilateur. Il est réglé à une valeur d'environ cinq fois le débit inspiré, afin d'éviter de réinspirer de l'air expiré. La consommation d'oxygène est obtenue en mesurant les concentrations d'oxygène à l'entrée et à la sortie du boîtier. A partir de cette valeur, la production de gaz carbonique peut être calculée. Le métabolisme est calculé à partir de l'équivalent calorique du litre d'oxygène, c'est-à-dire la chaleur produite lorsqu'un litre d'oxygène est consommé. Cette consommation diffère selon les substrats oxydés. Le calcul plus précis de l'équivalent calorique du litre

d'oxygène s'obtient en prenant le quotient respiratoire, qui est le rapport entre la production de gaz carbonique et la production d'oxygène . La VCO<sub>2</sub> et la VO<sub>2</sub> ont été mesurées pendant 30 minutes à l'état basal avant chaque charge orale. Après ingestion de la charge, la VCO<sub>2</sub> et la VO<sub>2</sub> ont été mesurées pendant les huit heures du test avec deux interruptions entre la troisième et la quatrième heure et entre la sixième et la septième heure pendant lesquelles les sujets étaient autorisés à s'asseoir, mais pas à marcher. Durant toute la durée du test, les urines ont été collectées afin de doser l'azote. L'oxydation des protéines, qui est supposée rester constante au cours de chaque test, a été calculée en multipliant la valeur de l'azote urinaire par 6,25.

Le quotient respiratoire non-protéique a été déterminé à partir des valeurs de VO<sub>2</sub> et VCO<sub>2</sub> après soustraction de l'oxydation des protéines. Les taux d'oxydation des glucides et des lipides ont été évalués à partir des tables de Lusk (31). La dépense énergétique totale correspond à la somme de l'oxydation des glucides, des lipides et des protéines.

Les résultats ont été comparés au sein d'un même groupe avant et après le régime, selon le test de Wilcoxon tandis que l'analyse de ces résultats entre les différents groupes a été faite selon la formule d'Anova.

### **III. Résultats**

La table 1 résume les caractéristiques anthropométriques de nos patients avant et après 4 semaines de régime hypocalorique.

*Table 1 : Caractéristiques générales des patients*

	<b>T 0</b>	<b>T 4</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>	45.5 ± 3.4		
<b>Poids</b>	117.9 ± 5.3	112.4 ± 5.3	< 0.0001
<b>BMI</b>	43.6 ± 1.8	41.6 ± 1.8	< 0.0001
<b>LBM</b>	68.2 ± 3.2	68.1 ± 3.2	0.69
<b>FBM</b>	49.7 ± 2.8	44.3 ± 2.6	< 0.0001

TO = avant le régime hypocalorique

T4 = après 4 semaines de régime

22 patients dont 16 femmes et 6 hommes

## A. Analyse des paramètres anthropométriques et métaboliques avant et après 4 semaines de régime hypocalorique au sein des 3 groupes

### 1. Patients normaux-tolérants au glucose

#### a) Paramètres anthropométriques (Table 2)

Les patients obèses, normaux-tolérants au glucose ont une moyenne d'âge de 29 ans. Après le régime ils ont perdu 6.5 kg ce qui est statistiquement significatif ( $p < 0.05$ ) avec une diminution concomitante de leur index de masse corporelle (BMI) et de leur masse grasse (FBM) ( $p < 0.05$  respectivement). La LBM n'est quasiment pas modifiée au cours du régime.

*Table 2 : Caractéristiques anthropométriques des 3 groupes avant et après 4 semaines de régime hypocalorique.*

		<b>Normaux (n= 6)</b>	<b>Intolérants (n=11)</b>	<b>Diabétiques (n=5)</b>
<b>AGE</b>		29 ± 5.6	50.7 ± 4.0 °	53.8 ± 4.7 #
<b>POIDS</b>	<b>T0</b>	137.4 ± 12.0	108.4 ± 5.9 °	115.7 ± 8.7
	<b>T4</b>	130.9 ± 12.5 °§	103.1 ± 5.9 §§	110.5 ± 8.6 §
	<b>D</b>	-6.5	-5.3	-5.2
<b>BMI</b>	<b>T0</b>	46.0 ± 3.9	42.1 ± 2.6	44.1 ± 3.3
	<b>T4</b>	43.9 ± 4.1 §	40.0 ± 2.6 §§	42.2 ± 3.5 §
	<b>D</b>	-2.1	-2.1	-1.9
<b>LBM</b>	<b>T0</b>	80.7 ± 7.3	62.8 ± 3.7	65.2 ± 4.1
	<b>T4</b>	80.1 ± 7.5	63.1 ± 3.8	64.6 ± 4.0
	<b>D</b>	-0.6	0.3	-0.6
<b>FBM</b>	<b>T0</b>	56.7 ± 6.5	45.6 ± 3.2	50.5 ± 5.6
	<b>T4</b>	50.8 ± 6.4 §	40.0 ± 3.0 §§	45.9 ± 5.1 §
	<b>D</b>	-5.9	-5.6	-4.6

T0 = avant le régime  
T4 = après 4 semaines de régime  
D = T4 – T0

° indique une différence significative entre les groupes N et I  
# indique une différence significative entre les groupes N et D  
\* indique une différence significative entre les groupes I et D  
§ indique une différence significative entre la valeur T0 et T4 dans chaque groupe

1 symbole =  $p < 0.05$   
2 symboles =  $p < 0.01$   
3 symboles =  $p < 0.001$  ou plus

b) Paramètres métaboliques

Fig.1a : Glycémies basales (T0) et pendant l'OGGT avant et après le régime hypocalorique

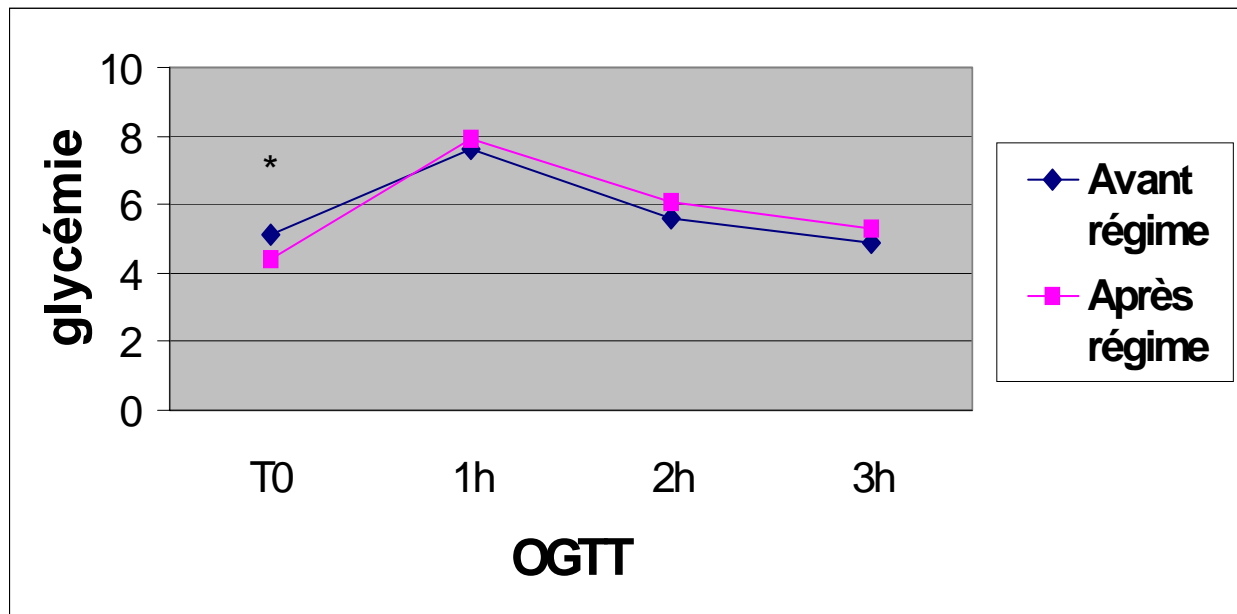
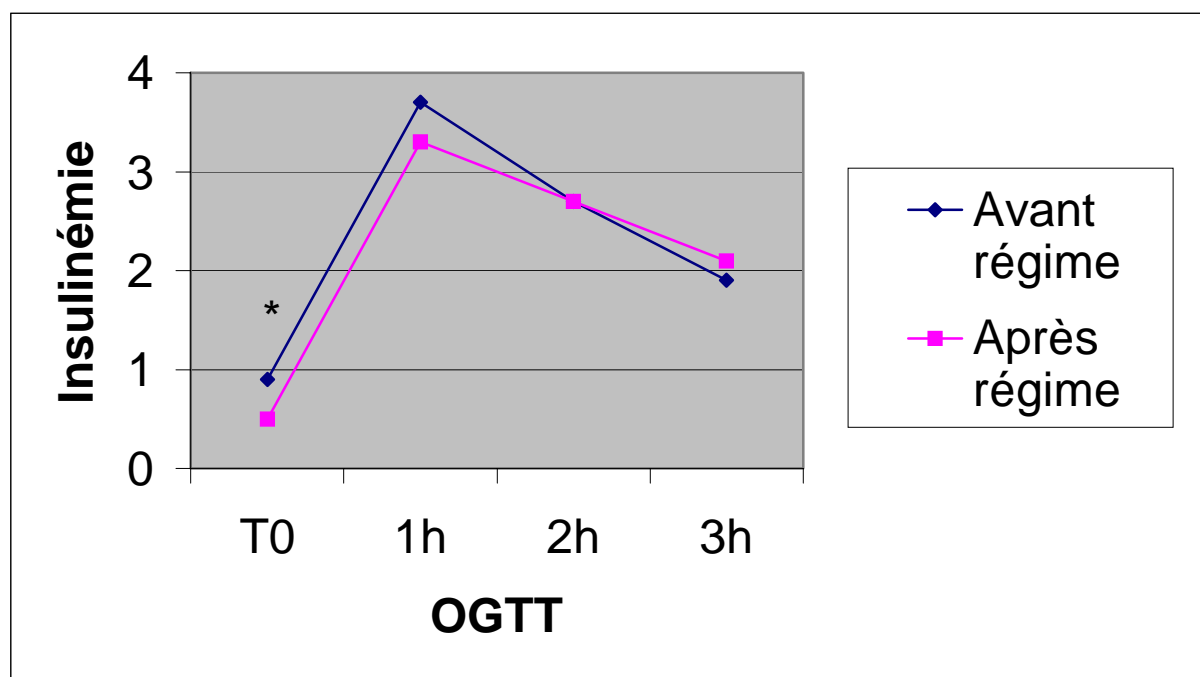


Fig.1b : Insulinémies basales (T0) et au cours de l'OGTT avant et après le régime hypocalorique



Les Fig. 1a et 1b illustrent respectivement les profils plasmatiques du glucose et de l'insuline en condition basale et au cours de l'OGTT avant et après le régime hypocalorique dans le groupe de patients normaux-tolérants au glucose.

La glycémie basale est significativement réduite ( $p < 0.05$ ) après le régime, tandis que les valeurs de glycémie pendant l'OGTT sont discrètement plus élevées après les 4 semaines de régime mais sans différence statistiquement significative.

L'insulinémie basale est également significativement réduite ( $p < 0.05$ ) après les 4 semaines de régime de même que pendant l'OGTT bien qu'au cours de celle-ci les différences ne soient pas statistiquement significatives.

Fig.2a : oxydation du glucose en basal (T0) et pendant l'OGTT avant et après le régime hypocalorique

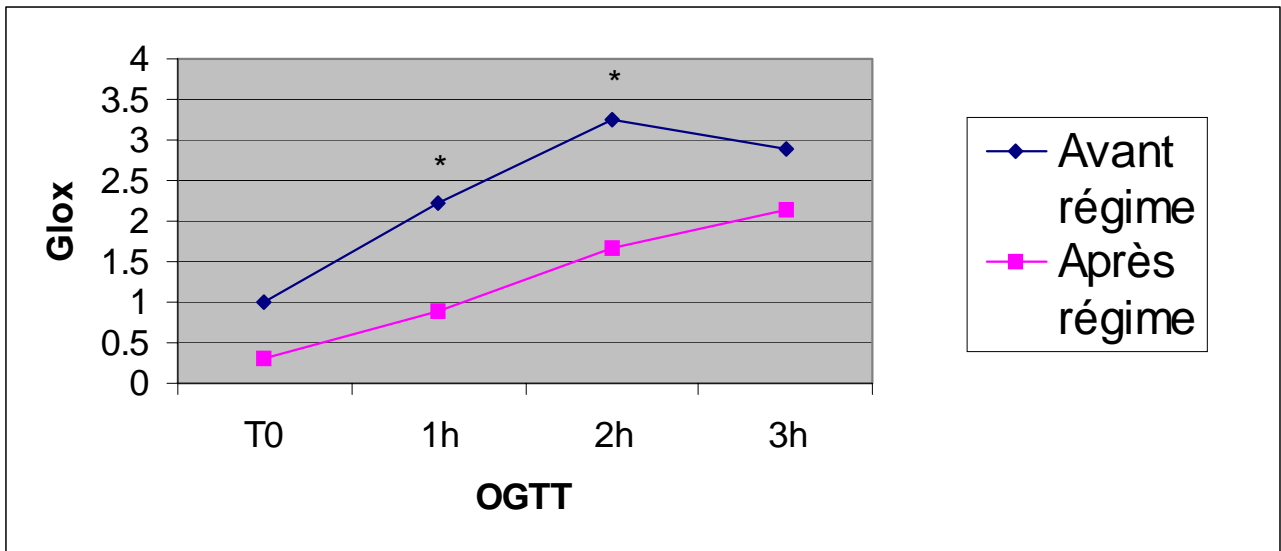
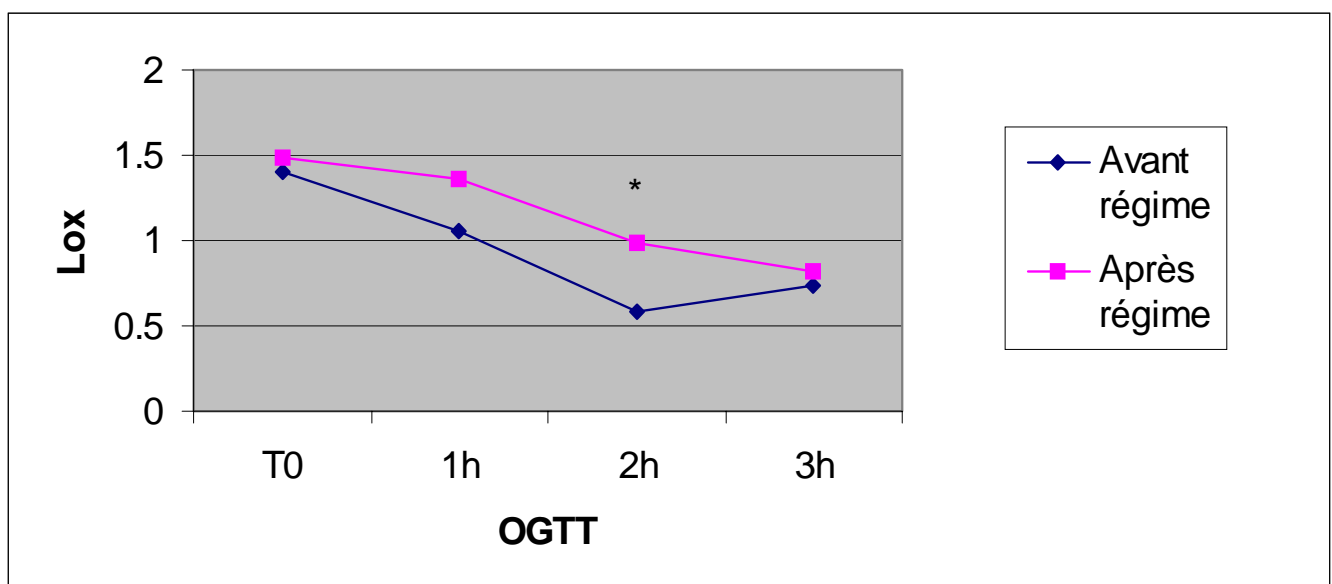


Fig.2b: Oxydation des lipides en basal (T0) et pendant l'OGTT avant et après le régime hypocalorique



Comme indiqué dans la Fig.2a, l'oxydation du glucose est diminuée après le régime aussi bien en condition de base qu'après la charge glucosée. Cette baisse est statistiquement significative au cours de l'OGTT à 1 et 2h ( $p<0.05$ ). Parallèlement, l'oxydation des lipides (Fig.2b) est augmentée tant au niveau basal (mais non statistiquement significative) qu'au cours de l'OGTT, où la différence est significative à 2h ( $p<0.05$ ).

La Table 3 montre que les valeurs de FFA plasmatiques basales sont augmentées après les 4 semaines de régime chez les patients normaux-tolérants mais de façon non significative.

Elle montre également que la diminution de la leptine est significative après le régime chez les patients normaux-tolérants de même que le rapport leptine/FBM ( $p<0.05$  respectivement).

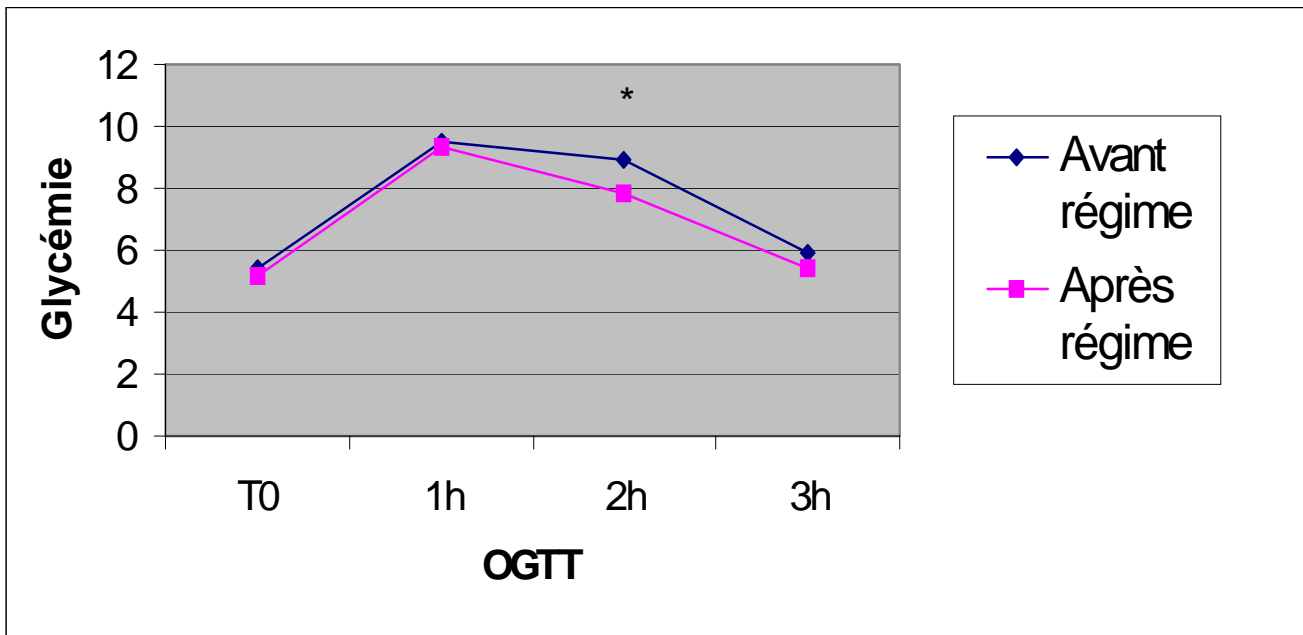
## 2. Patients intolérants au glucose

### a) Paramètres anthropométriques

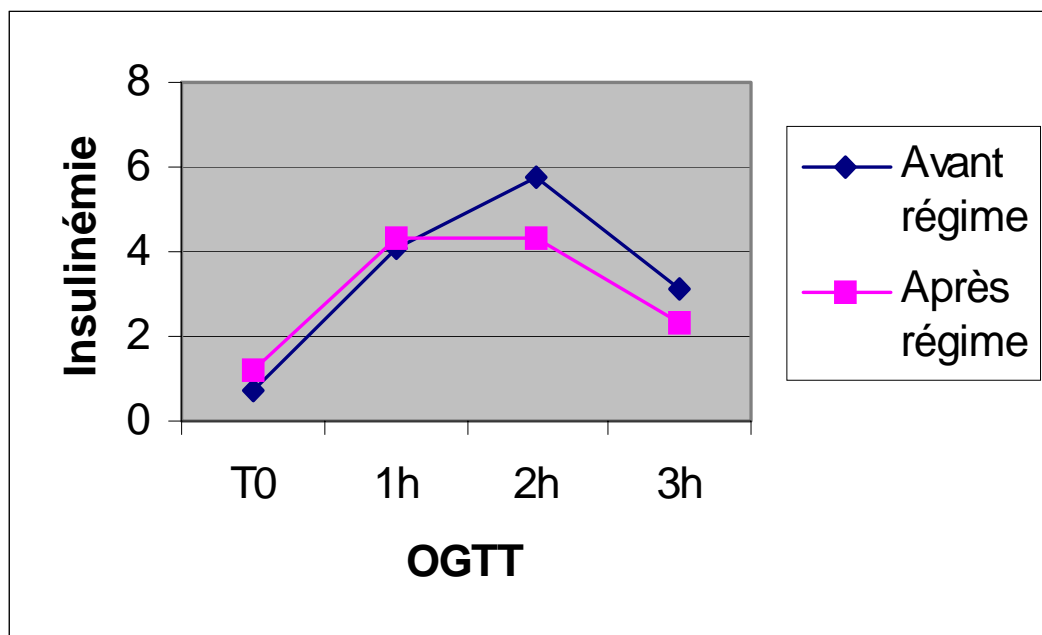
Comme l'indique la table 2, la perte pondérale est de 5.3 kg et est statistiquement significative ( $p<0.005$ ). Le BMI et la FBM diminuent parallèlement de manière également significative ( $p<0.005$ ). En revanche, la LBM ne se modifie pas de façon significative. A noter que la moyenne d'âge est de 50 ans dans ce groupe de patients.

*b) Paramètres métaboliques*

*Fig.3a : Glycémies en basal (T0) et pendant l'OGTT avant et après le régime hypocalorique*

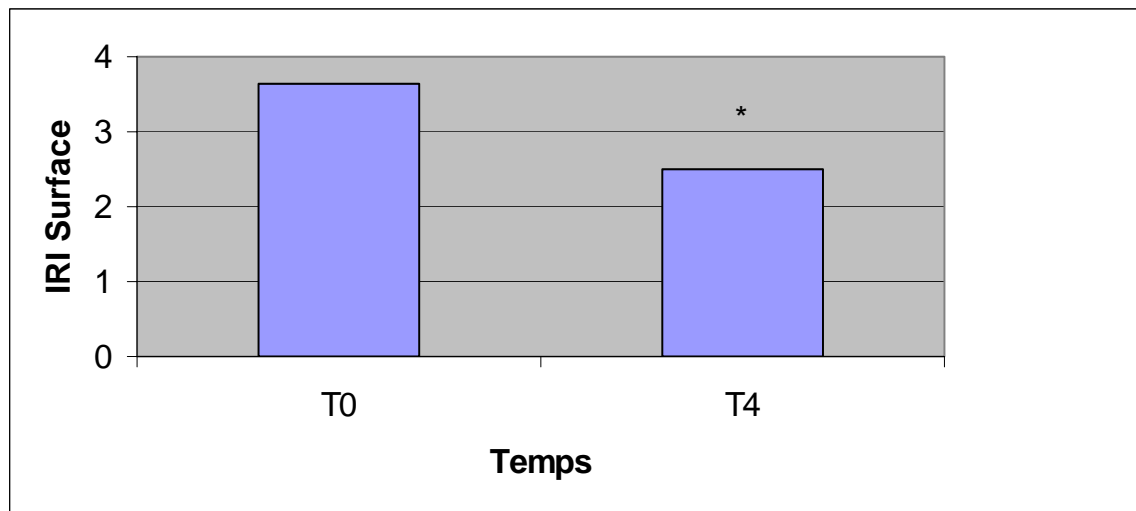


*Fig.3b : insulinémies en basal (T0) et au cours de l'OGTT avant et après le régime hypocalorique*



La fig.3a montre une baisse (non significative) de la glycémie basale et du profil pendant l'OGTT qui devient significative à 2h ( $p < 0.05$ ). Il n'y a pas de changement significatif pour l'insulinémie évaluée point par point (Fig.3b), mais il existe une baisse globale de la réponse qui induit une réduction significative de la surface ( $p < 0.05$ )(Fig.4).

Fig 4 :



En ce qui concerne l'oxydation du glucose, la Fig.5a illustre la baisse globale des valeurs en condition basale et au cours de l'OGTT mais celles-ci ne sont pas significatives sur le plan statistique.

Il n'y a pas de modification significative de l'oxydation des lipides ni en basal ni pendant l'OGTT (Fig.5b).

Fig 5a : oxydation du glucose en basal (T0) et pendant l'OGTT

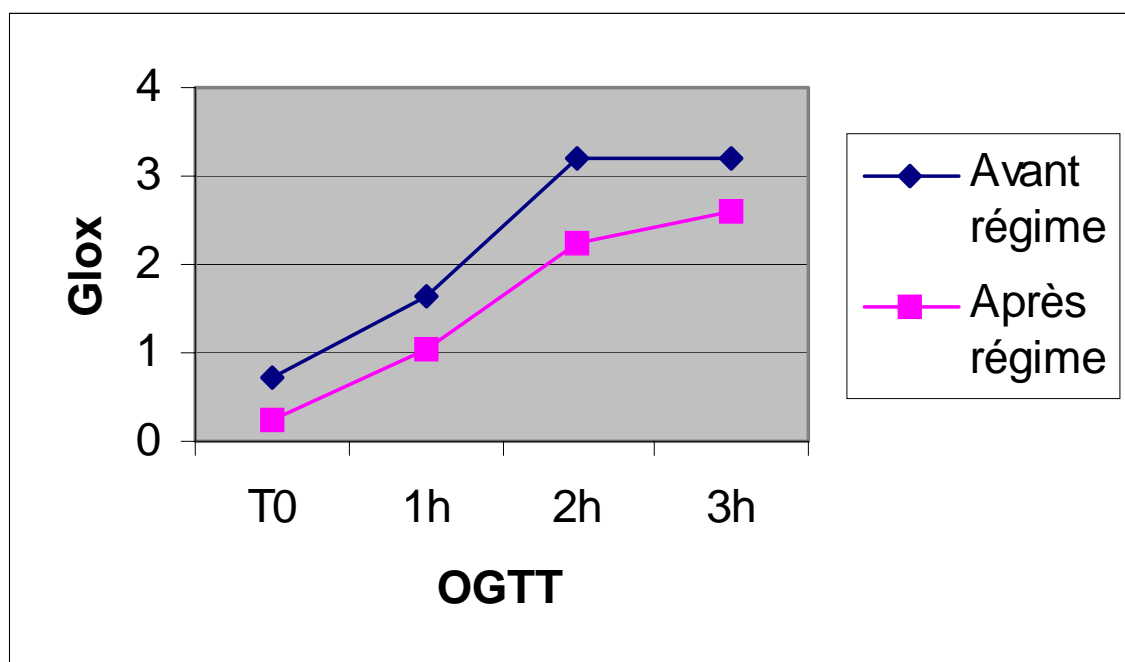
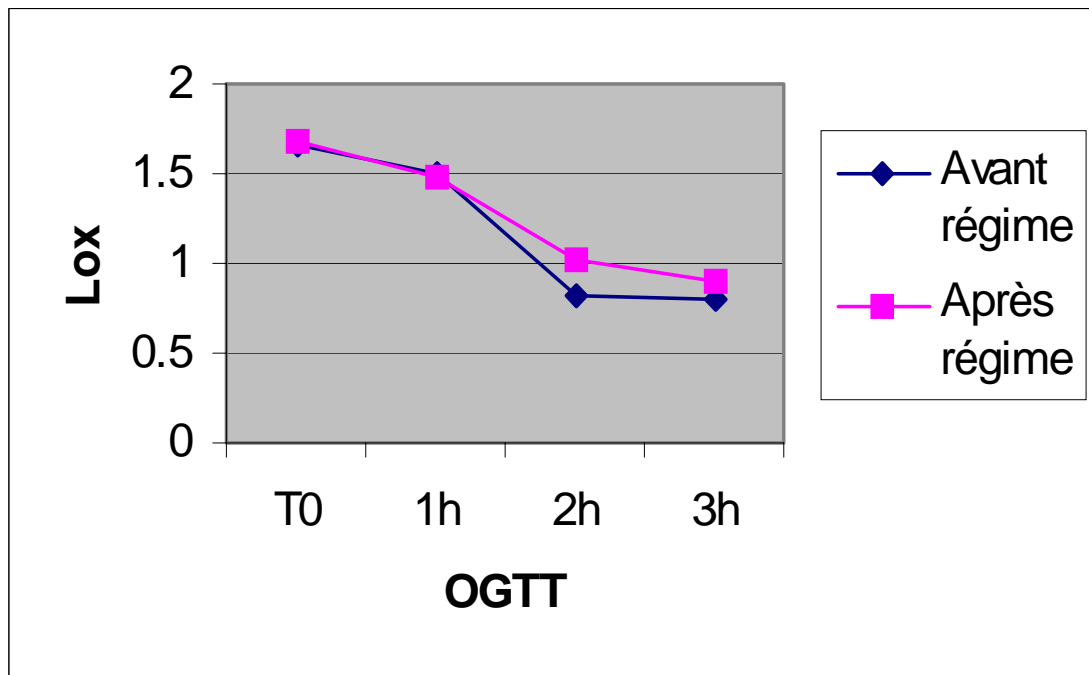


Fig. 5b : oxydation des lipides en basal (T0) et pendant l'OGTT



Les FFA ne se modifient pas après le régime chez le groupe des intolérants au glucose, tandis qu'on observe une baisse significative de la leptine ( $p < 0.005$ ) après les 4 semaines de régime et du rapport leptine/FBM ( $p < 0.05$ ) (table 3).

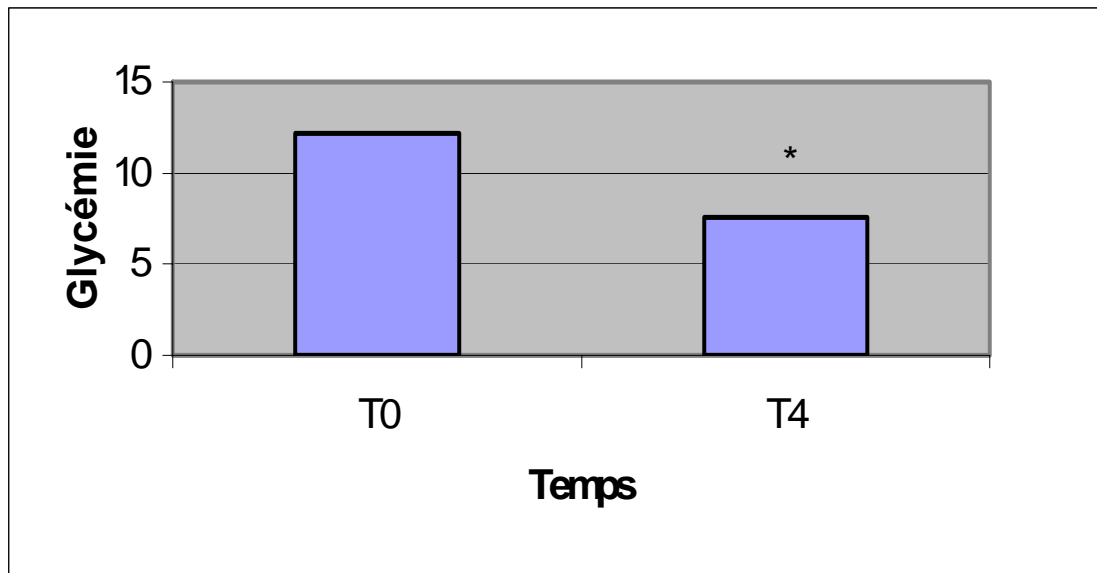
### 3. Patients diabétiques

#### a) Paramètres anthropométriques (table 2)

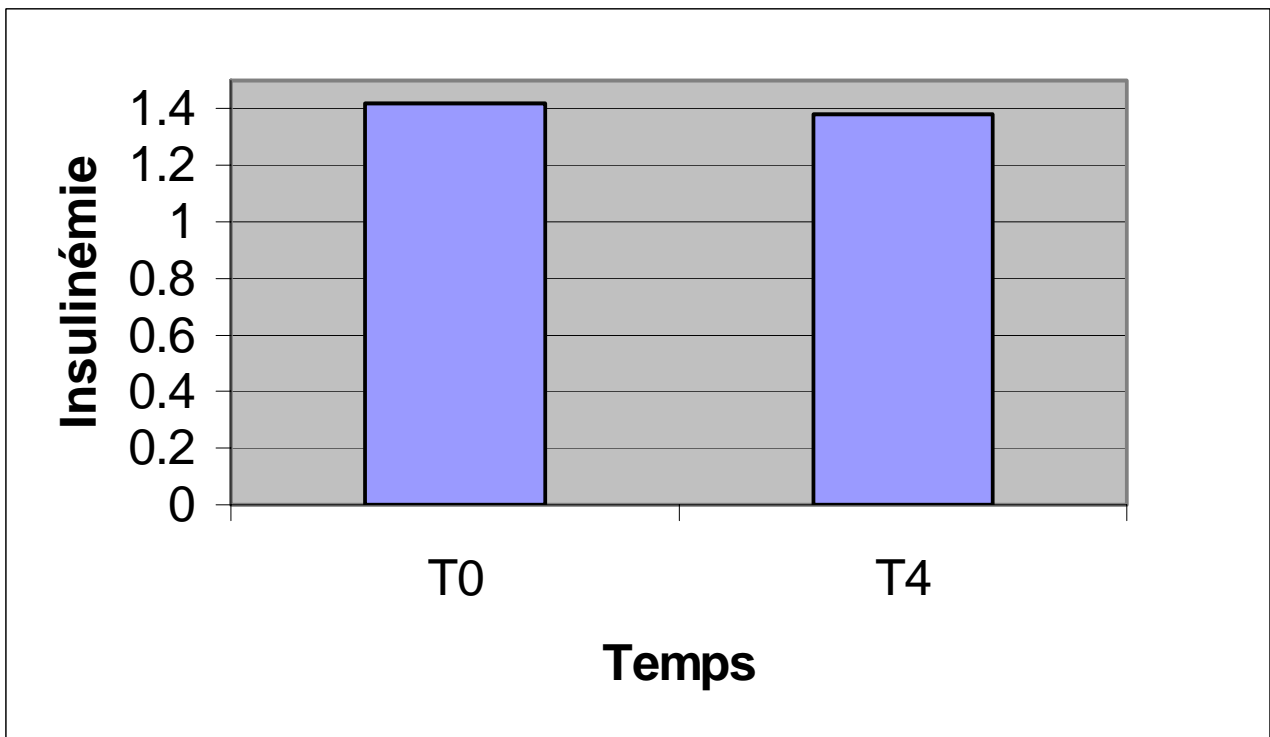
Chez les diabétiques la perte de poids est également statistiquement significative et est de 5.2 kg après 4 semaines de régime ( $p < 0.05$ ). Le BMI et la FBM diminuent respectivement de 1.9 et de 4.6 ce qui est statistiquement significatif ( $p < 0.05$  respectivement). La LBM n'est pas modifiée de façon significative. A noter que la moyenne d'âge de ce groupe est de 53 ans.

*b) Paramètres métaboliques*

*Fig.6a: glycémies en basal avant (T0) et après le régime hypocalorique (T4)*



*Fig. 6b : insulínemes en basal avant (T0) et après (T4) le régime hypocalorique*



Les figures 6a et 6b montrent respectivement la glycémie et l'insulinémie en condition basale avant et après les 4 semaines de régime chez les patients diabétiques.

La glycémie diminue de façon significative après le régime ( $p < 0.05$ ) tandis que l'insulinémie tend à baisser mais pas de manière significative.

Fig.7a : oxydation du glucose en basal avant (T0) et après (T4) le régime hypocalorique

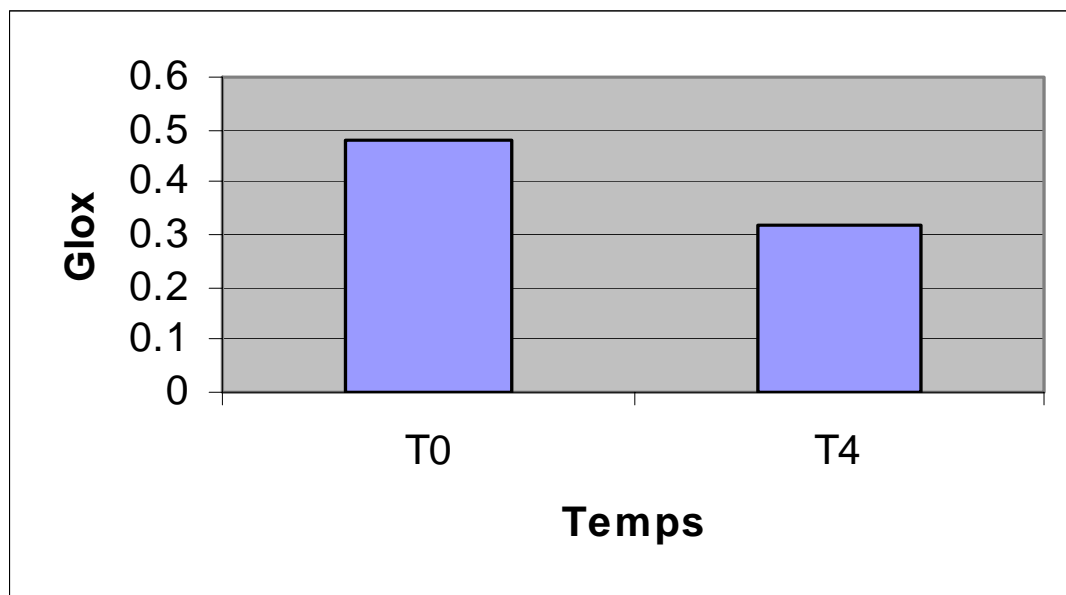
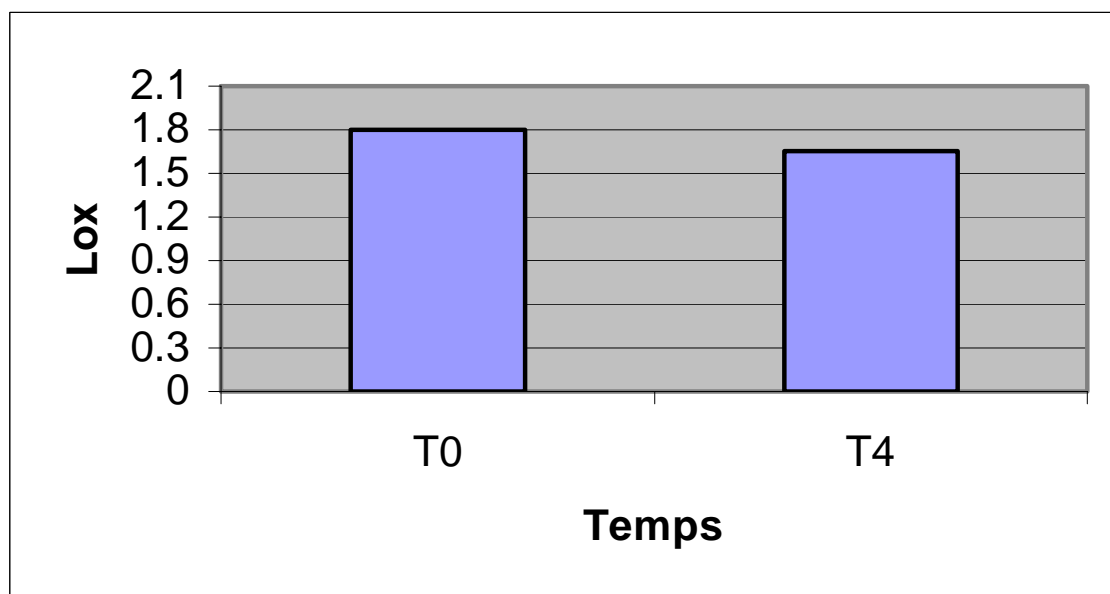


Fig.7b : oxydation des lipides en basal avant (T0) et après (T4) le régime hypocalorique



Comme le montre les figures 7a et 7b, l'oxydation des glucides et des lipides diminuent après le régime mais pas de façon significative sur le plan statistique.

Les FFA diminuent après le régime chez les patients diabétiques mais la différence n'est pas statistiquement significative.

La leptine et le rapport leptine/FBM tendent à diminuer après les 4 semaines de régime, mais de manière non significative statistiquement (table 3).

## **B. Comparaison des paramètres anthropométriques et métaboliques avant et après 4 semaines de régime hypocalorique entre les 3 groupes**

### 1. Paramètres anthropométriques (table 2)

La moyenne d'**âge** est statistiquement différente entre le groupe des normaux-tolérants (N) et les 2 autres groupes, les premiers étant les plus jeunes. Il n'y a pas de différence significative entre le groupe des intolérants au glucose (I) et les diabétiques (D).

Le **poids** initial est plus élevé dans le groupe des normaux-tolérants suivi par le groupe des diabétiques puis des intolérants. A noter que la différence de poids entre le groupe des normaux-tolérants et des intolérants est statistiquement significative.

La **perte de poids** après le régime hypocalorique est plus importante dans le groupe des normaux-tolérants, suivie par le groupe des intolérants puis des diabétiques, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives. Parallèlement, les valeurs de **BMI** tendent également à diminuer après le régime avec une baisse plus importante dans le groupe des normaux-tolérants, suivi des intolérants puis des diabétiques mais sans signification statistique.

En ce qui concerne les **LBM**, les valeurs diminuent dans les groupes des normaux-tolérants et des diabétiques alors qu'elles augmentent dans le groupe des intolérants. Il n'y a cependant pas de différence significative entre les 3 groupes.

Sur le plan des **FBM**, les valeurs diminuent au sein des 3 groupes après le régime, mais il n'y a pas de différence significative entre eux.

## 2. Substrats et hormones circulants

La table 3 résume les valeurs plasmatiques en condition basale avant et après les 4 semaines de régime hypocalorique au sein de chaque groupe.

		<b>Normaux (n=6)</b>	<b>Intolérants (n=11)</b>	<b>Diabétiques (n=5)</b>
<b>GLUCOSE</b>	<b>T0</b>	5.07 ± 0.30	5.44 ± 0.28 ***	12.18 ± 1.87 ###
	<b>T4</b>	4.38 ± 0.24° §	5.2 ± 0.16 ***	7.56 ± 0.57 § ###
	<b>D</b>	-0.69	-0.24 ***	-4.62 ###
<b>INSULINE</b>	<b>T0</b>	0.90 ± 0.24	0.80 ± 0.18*	1.42 ± 0.11
	<b>T4</b>	0.54 ± 0.17 §	1.14 ± 0.37	1.38 ± 0.20
	<b>D</b>	-0.36	0.34	-0.04
<b>FFA</b>	<b>T0</b>	0.56 ± 0.09	0.77 ± 0.08	0.93 ± 0.16 #
	<b>T4</b>	0.83 ± 0.08	0.76 ± 0.11	0.64 ± 0.05
	<b>D</b>	0.27	-0.01	-0.29 #
<b>LEPTINE</b>	<b>T0</b>	76.72 ± 13.84	49.51 ± 10.34	47.68 ± 11.43
	<b>T4</b>	49.91 ± 15.69 §	37.43 ± 9.82 §§	43.16 ± 11.85
	<b>D</b>	-26.81°	-12.08	-4.52 ##
<b>LEPTINE / FBM</b>	<b>T0</b>	1.32 ± 0.13	1.04 ± 0.17	0.96 ± 0.21
	<b>T4</b>	0.88 ± 0.18 §	0.85 ± 0.18 §	0.91 ± 0.18
	<b>D</b>	-0.44	-0.19	-0.05 #

° indique une différence significative entre les groupes N et I

# indique une différence significative entre les groupes N et D

\* indique une différence significative entre les groupes I et D

§ indique une différence significative entre la valeur T0 et T4 dans chaque groupe

1 symbole = p<0.05    2 symboles = p<0.01    3 symboles = p<0.001 ou plus

Avant le régime, les **glycémies** sont bien entendu significativement plus élevées chez les diabétiques ( $p < 0.0001$ ). Les glycémies s'abaissent dans les 3 groupes après le régime, avec une diminution significativement plus importante dans le groupe des diabétiques.

Avant le régime, **l'insulinémie** est plus élevée chez les diabétiques avec une différence significative avec le groupe des intolérants. Après le régime elle diminue dans le groupe des normaux-tolérants, augmente dans le groupe des intolérants et tend à diminuer dans le groupe des diabétiques. Toutefois les modifications ne sont pas significatives entre les 3 groupes.

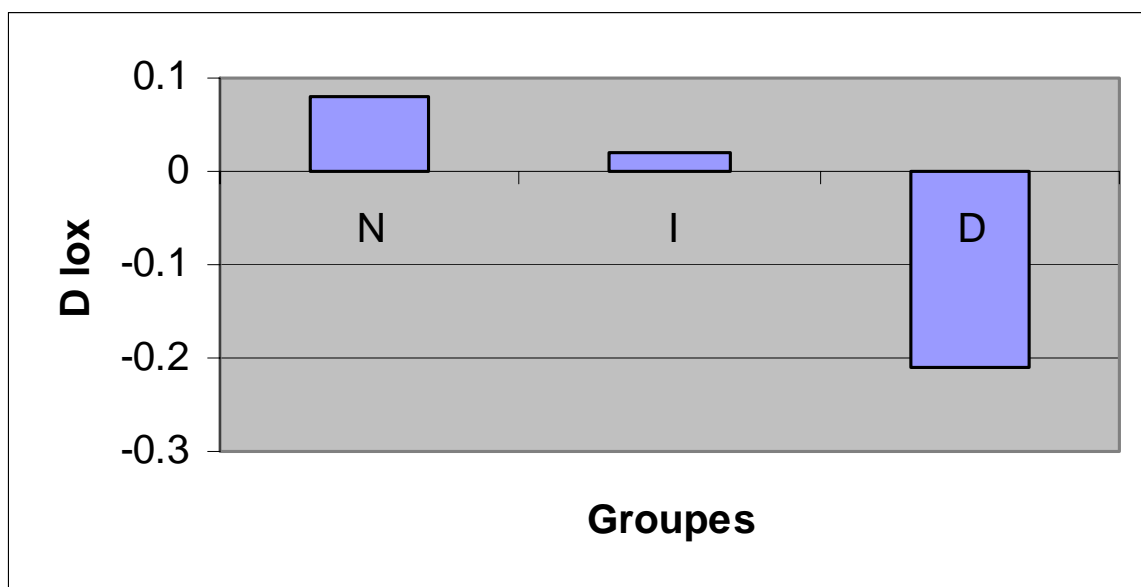
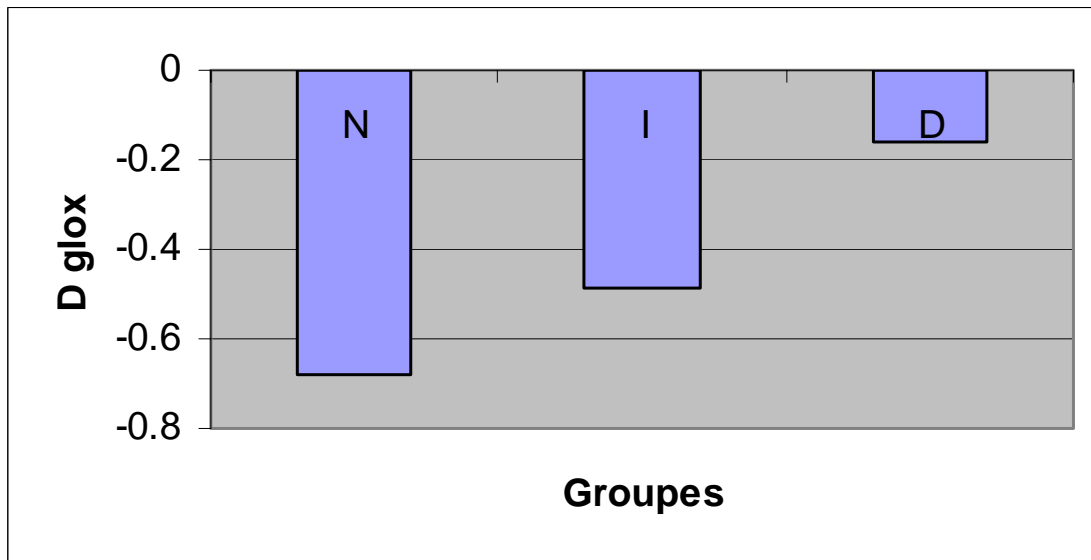
Avant le régime, les **FFA** sont plus élevés dans le groupe des diabétiques suivi par les intolérants puis les normaux-tolérants. Après 4 semaine de régime, les FFA augmentent chez les normaux-tolérants, ne se modifient pratiquement pas chez les intolérants, tandis qu'ils diminuent chez les diabétiques avec une différence significative entre ces derniers et les normaux-tolérants ( $p < 0.01$ ).

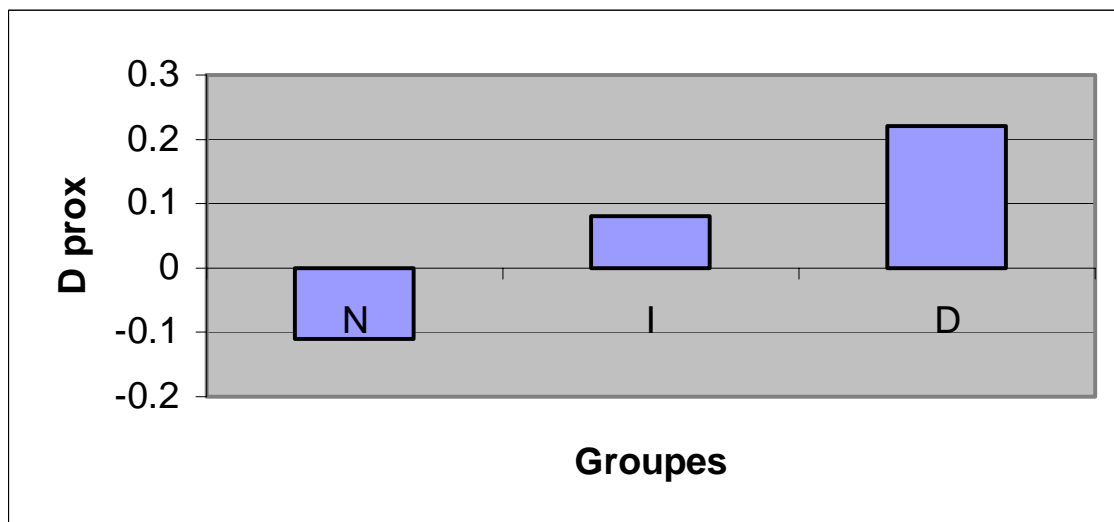
La **leptinémie** avant le régime est plus élevée chez les normaux-tolérants, suivie par les intolérants puis les diabétiques mais sans différence statistiquement significative. Après le régime la leptinémie diminue dans les 3 groupes mais la diminution est significativement plus importante chez les normaux-tolérants par rapport aux 2 autres groupes. Il en va de même pour le rapport **leptine/FBM** bien que cette diminution après le régime ne soit statistiquement significative qu'en comparant le groupe des normaux-tolérants avec les diabétiques.

### 3. Modifications de l'oxydation des substrats (Fig.8)

La Fig.8 illustre les variations de l'oxydation respectivement du glucose, des lipides et des protéines survenant après le régime hypocalorique dans les 3 groupes, en condition de base.

Fig.8 : variation des oxydations des différents substrats





Après les 4 semaines de régime, **l'oxydation du glucose** diminue dans les 3 groupes mais la baisse est plus importante dans le groupe des normaux-tolérants, suivi des intolérants puis des diabétiques. Cependant les différences entre les 3 groupes ne sont pas significatives.

**L'oxydation des lipides** tend à augmenter après le régime chez les normaux-tolérants et les intolérants, mais diminue chez les diabétiques. Cependant, les différences ne sont pas significatives.

Après le régime, **l'oxydation des protéines** diminue chez les normaux-tolérants et augmente dans les 2 autres groupes mais les différences entre les 3 groupes ne sont pas significatives.

## **C. Résumé des modifications métaboliques après perte de poids dans les 3 groupes**

	<b><u>Normaux</u></b>	<b><u>Intolérants</u></b>	<b><u>Diabétiques</u></b>
<i>Poids</i>	-6.5 kg	-5.3 kg	-5.2 kg
<i>Glycémie</i>	-14%	-4%	-37%
<i>Insulinémie</i>	-45%	+37%	0%
<i>FFA</i>	+35%	0%	-34%
<i>Oxydation des glucides</i>	-70%	-57%	-40%
<i>Oxydation des lipides</i>	+ 7%	0%	-16%
<i>Oxydation des protéines</i>	-17%	+12%	+33%

## **IV. Discussion**

Pour maintenir l'équilibre énergétique, il est nécessaire d'avoir une balance entre les apports et les dépenses énergétiques. Lors d'un régime hypocalorique, il y a une mobilisation d'énergie à partir du tissu adipeux pour compenser le déficit calorique.

Nos résultats montrent que certains patients obèses perdent moins de poids en raison d'une difficulté à mobiliser les graisses. Cette distinction semble apparaître selon la tolérance au glucose, raison pour laquelle nous discutons les résultats selon les 3 groupes suivants :

### **1) Patients obèses, normaux-tolérants au glucose**

Chez les patients obèses normaux-tolérants au glucose, on constate que leur réponse à la restriction calorique est adéquate (-6.5 kg). En effet, la diminution des apports glucidiques se traduit bien par une diminution de l'oxydation du glucose, par une augmentation de l'oxydation des lipides, par une perte du tissu adipeux et une augmentation des acides gras libres (+35%). Par ailleurs les glycémies sont maintenues à des valeurs normales avec cependant des taux d'insuline nettement diminués (-45%) ce qui montre une amélioration de la résistance à l'insuline. L'effet de la perte de poids sur les oxydations et surtout sur la résistance à l'insuline confirme la littérature (32-35).

### **2) Patients obèses, intolérants au glucose**

Chez les patients intolérants au glucose, la réponse métabolique lors du régime se modifie sensiblement par rapport aux sujets normaux-tolérants. En effet, bien que l'oxydation des glucides diminue en réponse au déficit calorique, il n'y a pas d'augmentation de l'oxydation des lipides comme on le voit avec les sujets normaux-tolérants. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'y a pas d'augmentation des acides gras libres dans la circulation plasmatique. Ce manque de capacité à augmenter l'oxydation des lipides entraîne une perte de poids moins grande (-5.3 kg). Ces résultats nous permettent d'avancer l'hypothèse qu'une augmentation moins bonne de l'oxydation des lipides pourrait entraîner une moins bonne perte de poids. Lorsque l'oxydation des lipides est déjà élevée avant de perdre du poids, elle est associée à une résistance à l'insuline et, de ce fait, la perte de poids est moins importante (37). Cette hypothèse est confirmée par les résultats obtenus chez les patients opérés d'un bypass gastrique.

Chez les patients obèses, intolérants au glucose, il existe aussi une résistance à l'insuline qui engendre une augmentation des valeurs d'insulinémie (+37%) après la perte de poids pour maintenir des valeurs de glycémies adéquates.

### **3) Patients obèses, diabétiques**

Chez les patients obèses et diabétiques la réponse métabolique est complètement inversée. En effet, alors que l'oxydation des glucides est diminuée, l'oxydation des lipides est également diminuée après le régime parallèlement à la diminution des acides gras libres plasmatiques (-34%)! Ainsi ils perdent un peu moins de poids (-5,2 kg). Cependant, grâce à cette perte de poids, les patients améliorent leur profil glycémique sans perturber leur sécrétion insulinaire. Notre hypothèse est qu'il existe bel et bien un défaut de l'activité lipolytique chez les patients obèses diabétiques ce qui expliquerait pourquoi il est plus difficile pour eux de perdre du poids lors d'un régime. L'hypothèse d'une activité lipolytique élevée chez les patients diabétiques est bien documentée (32,33,35). Qu'un défaut lipolytique soit à l'origine d'une moins bonne perte de poids reste à démontrer.

### **4) Rôle de la leptine dans les trois groupes**

Après perte de poids, la leptine s'abaisse en proportion de la perte de la masse grasseuse (36). La diminution de la leptinémie dans nos trois groupes est très différente. Les patients normaux-tolérants diminuent très significativement leur leptinémie alors que les diabétiques ne le font que très modérément. Ces différences se confirment même lorsqu'on exprime la leptine par kg de masse grasse perdue (tableau 3). Ainsi, cette différence entre les 3 groupes n'est pas seulement le reflet de la perte de poids. Il semblerait que ce rapport leptine/kg masse grasse pourrait nous montrer un mécanisme en relation avec la difficulté de perte de poids chez les patients souffrant de résistance à l'insuline, d'intolérance au glucose et de diabète. La littérature actuelle ne mentionne pas encore ce phénomène et des études dans notre service sont en cours (37) (Fonds National n° 3200-061339).

## **V. En conclusion**

L'hypothèse de la physiopathologie qui conduit de l'obésité au diabète est tout d'abord l'apparition d'une résistance à l'insuline, associée à une intolérance au glucose progressive, suivie par une difficulté à stocker le glucose. Puis, selon notre étude il s'ensuit une perturbation de la mobilisation des graisses qui expliquerait ainsi la difficulté à perdre du poids pour les patients diabétiques.

## **VI. Remerciements**

Je dédie cette thèse à mes parents qui grâce à leur amour et leur confiance m'ont permis de me réaliser comme médecin. Je remercie mon époux qui m'a soutenu moralement et encouragé tout au long de ce travail. Je remercie aussi ma sœur qui a participé à la mise en page de cette thèse. Un clin d'œil à mes deux filles et à ma troisième que je porte actuellement et qui ont toutes contribué à prolonger la durée de ce travail ...

Un chaleureux merci à la Doctoresse Bobbioni-Harsch Elisabeth sans qui cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Je remercie également le Docteur Golay Alain qui m'a offert la possibilité de réaliser cette thèse au sein de sa division.

## **VII. Références**

1. **Elia M, Stubbs R.J, Henry C.J.K.** Differences in Fat, Carbohydrate, and Protein Metabolism between Lean and Obese Subjects Undergoing Total Starvation. *Obesity Research*.1999;7:597-604.
2. **VanItallie T.B.** Treatment of Obesity: Can it Become a Science ? *Obesity Research*.1999;7:605-606.
3. **De Boer J.O.** Adaptation of energy metabolism of overweight women to low-energy intake, studied with whole-body calorimeters. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44:585-95.
4. **Ryttig KR, Flaten H, Rössner S.** Long-term effects of a very low calorie diet (Nutrilett ) in obesity treatment. A prospective, randomized, comparison between VLCD and a hypocaloric diet+behavior modification and their combination. *Int J Obes*.1997;21:574-579.
5. **Atkinson RL, Richard L.** Low and very low calorie diets. *Med Clin North Am*.1989;203:73
6. **Committee on Medical Aspects of Food Policy.** The use of very low calorie diets in obesity. *DHSS Report 31*. HHMSO:London.1987
7. **Golay A, Eigenheer C, Morel Y, Kujawski P, Lehmann T, de Tonnac N.** Weight-loss with low or high carbohydrate diet ? *Int J Obes*.1996;20:1067-1072.
8. **Barkeling B, Rössner S, Björvell H.** Effects of a high-protein meal (meat) and a high-carbohydrate meal (vegetarian) on satiety measured by automated computerized monitoring of subsequent food intake, motivation to eat and food preference. *Int J Obes*.1990;14:743-75
9. **Geliebter AA.** Effects of equicaloric loads of protein, fat and carbohydrate on food intake in the rat and man. *Physiol Behav*.1978;22:267-273.
10. **Bogardus C, La Grange BM, Horton ES, Sims EAH.** Comparison of carbohydrate-containing and carbohydrate-restricted hypocaloric diets in the treatment of obesity. *JCI*.1981;68:399-404.

11. **Alford BB, Blankenship AC, Hagen RD.** The effect of variations in carbohydrate, protein and fat content of the diet upon weight loss, blood values and nutrient intake of adult obese women. *J Am Diet Assoc.* 1990;90:534-540.
12. **Golay A, Allaz AF, Morel Y, de Tonnac N, Tankova S, Reaven G.** Similar weight loss with low-or high-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:174-178.
13. **Webber J, Donaldson M, Allison S.P, Fukagawa N.K, Macdonald I.A.** The effects of weight loss in obese subjects on the thermogenic, metabolic and haemodynamic responses to the glucose clamp. *Int J Obes.* 1994;18:725-730.
14. **Walker M.** Obesity, insuline resistance and its link to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1995;44:18-20.
15. **Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, Siitonen O, Paljärvi L, Laakso M.** The effects of weight loss on insulin sensitivity, skeletal muscle composition and capillary density in obese non-diabetic subjects. *Int J Obes.* 1996;20:154-160.
16. **Golay A, Felber JP, Dusmet M.** Effect of weight loss on glucose disposal in obese and obese diabetic patients. *Int J Obes.* 1985;9:181-190.
17. **Piatti P.M, Monti L.D, Magni F, Fermo I, Baruffaldi L, Nasser R, Santambrogio G, Librenti M.C, Galli-Kienle M, Pontiroli A.E, Pozza G.** Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spare lean body mass: comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism.* 1994;43:1481-1487.
18. **Fricker J, Rozen R, Melchior J.C, Apfelbaum M.** Energy-metabolism adaptation in obese adults on a very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53:826-830.
19. **Hellström L, Reynisdottir S, Langin D, Rössner S, Arner P.** Regulation of lipolysis in fat cells of obese women during long-term hypocaloric diet. *Int J Obes.* 1996;20:745-752.
20. **Bryson JM, King SE, Burns CM, Baur LA, Swaraj S, Caterson ID.** Changes in glucose and lipid metabolism following weight loss produced by a very low calorie diet in obese subjects. *Int J Obes.* 1996;20:338-345.

21. **Christiansen M.P, Linfoot P.A, Neese R.A, Hellerstein M.K.** Effect of dietary energy restriction on glucose production and substrate utilization in type 2 diabetes. *Diabetes*.2000;49:1691-1699.
22. **McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G.** Differences in insuline resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab*.1999;84:578-581.
23. **Jéquier E.** Métabolisme énergétique. In *Encycl.Med.Chir. Paris,1980* ;Nutrition 10371 A 10,11 :1-14.
24. **Jéquier E.** Long-term measurement of energy expenditure in man:direct or indirect calorimetry. *Recent Advances in Obesity Research*.1981;3:130-135.
25. **Herbert B,Lau K.S,Gottlieb C.W and Bleicher S.J.** Coated charcoal immunoassay of insulin. *J Clin Endocrinol Metab*.1965;25 :1375-84.
26. **Dole V and Meinertz H.** Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. *J Biol Chem*.1960;235:2595-99.
27. **Heindel J.J,Cushman S.W and Jeanrenaud B.** Cell-associated fatty acid levels and energy-requiring processes in mouse adipocytes. *Am J Physiol*.1974; 226:16-24.
28. **Durnin JV,Womersley J.** Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*.1974;32:77-96.
29. **Ferrannini E.** The theoretical bases of indirect calorimetry : a review. *Metabolism*.1988;287-301.
30. **Jéquier E.** Indirect calorimetry. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*.1987;1(4):911-935.
31. **Lusk G.** Animal calorimetry: analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. *J Biol Chem*.1924;59:41-42.
32. **Lillioja S,Mott DM,Spraul M,Ferraro R,Foley JE,Ravussin E,Knowler WC,Bennett PH,Bogardus C.** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*.1993;329:1988-1992.

33. **Haffner S, Miettinen H, Gaskill S, Stern M.** Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-American. *Diabetes*.1995;44:1386-1391.
34. **Golay A, Felber JP, Dusmet M, Gomez F, Curchod B, Jéquier E.** Effect of weight loss on glucose disposal in obese and obese diabetic patients. *Int J Obes*.1985;9:181-190
35. **Felber JP, Golay A.** Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes*. 2002;26(2):S39-S45.
36. **Bobbioni-Harsch E, Assimacopoulos-Jeannet F, Lehmann T, Münger R, Allaz A.F, Golay A.** Leptin plasma levels as a marker of sparing-energy mechanisms in obese women. *Int J Obes*.1999;23:470-475.
37. **Bobbioni-Harsch E, Morel Ph, Huber O, Assimacopoulos-Jeannet F, Chassot G, Lehmann T, Volery M, Golay A.** Energy economy hampers body weight loss after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*.2000; 85: 4695-4700.