

JASON FUNG M.D.

Auteur de l'ouvrage à succès
Code obésité

CODE DiABÉTÈ

Prévenir et faire régresser
le diabète de type 2
naturellement

Du même auteur

Code obésité. Tout ce que vous savez sur la perte de poids est faux, Trécarré, 2017.

Le Guide complet du jeûne. Intermittents ou prolongés: tous les types de jeûnes pour retrouver la santé, la ligne, le bien-être, (avec Jimmy Moore), Thierry Souccar, 2017.

JASON FUNG M.D.

CODE DiABÈTE

Prévenir et faire régresser
le diabète de type 2
naturellement

Traduit de l'anglais (Canada)
par Benjamin Pradet et Virginie Dansereau

TRÉCARRÉ
Une société de Québecor Média

Traduction: Benjamin Pradet, Virginie Dansereau
Édition: Miléna Stojanac
Révision et correction: Céline Bouchard et Féminin pluriel
Couverture: Axel Pérez de León
Mise en pages: Louise Durocher
Photo de l'auteur: Macdonell Photography

Remerciements

Nous remercions la Société de développement des entreprises culturelles du Québec (SODEC) du soutien accordé à notre programme de publication.

Gouvernement du Québec – Programme de crédit d'impôt pour l'édition de livres – gestion SODEC.



Tous droits de traduction et d'adaptation réservés; toute reproduction d'un extrait quelconque de ce livre par quelque procédé que ce soit, et notamment par photocopie ou microfilm, est strictement interdite sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

Titre original: *The Diabetes Code*

Édition originale publiée par Greystone Books Ltd.

343, rue Railway, bureau 201

Vancouver (Colombie-Britannique) V6A 1A4

Tous droits réservés

© 2018, Jason Fung

© 2018, Les Éditions du Trécarré, pour la traduction française

Les Éditions du Trécarré

Groupe Librex inc.

Une société de Québecor Média

1055, boul. René-Lévesque Est

Bureau 300

Montréal (Québec) H2L 4S5

Tél.: 514 849-5259

Télec.: 514 849-1388

www.edtrecarre.com

Dépôt légal – Bibliothèque et Archives nationales du Québec et Bibliothèque et Archives Canada, 2018

ISBN: 978-2-89568-749-8

ISBN EPUB: 978-2-89568-765-8

Distribution au Canada

Messageries ADP inc.

2315, rue de la Province

Longueuil (Québec) J4G 1G4

Tél.: 450 640-1234

J'aimerais dédier ce livre à mon épouse, ma belle Mina.

*Tu es l'étoile qui me guide,
sans laquelle je serais perdu à jamais.*

Tu es ma vie, tu es mon amour, tu es mon tout.

SOMMAIRE

Comment renverser et prévenir le diabète de type 2: guide de démarrage rapide

PREMIÈRE PARTIE – L'ÉPIDÉMIE

1. Comment le diabète de type 2 est devenu une épidémie
2. Les différences entre les diabètes de type 1 et de type 2
3. Un effet global

DEUXIÈME PARTIE – HYPERINSULINÉMIE ET INSULINORÉSISTANCE

4. La diabésité: la supercherie des calories
5. Le rôle de l'insuline dans l'emmagasiner d'énergie
6. La résistance à l'insuline: un phénomène de trop-plein

TROISIÈME PARTIE – LE SUCRE ET L'ESSOR DU DIABÈTE DE TYPE 2

7. Le diabète, une double anomalie
8. La relation entre le fructose et la résistance à l'insuline
9. Le lien avec le syndrome métabolique

QUATRIÈME PARTIE – SOIGNER LE DIABÈTE DE TYPE 2: CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE

10. L'insuline n'est pas la solution au diabète de type 2!
11. Les hypoglycémiants oraux: pas une solution non plus!
12. Les régimes hypocaloriques et l'exercice: pas une solution non plus!

CINQUIÈME PARTIE – SOIGNER LE DIABÈTE DE TYPE 2: CE QU'IL FAUT FAIRE

13. Ce qu'on a appris de la chirurgie bariatrique
14. Les régimes pauvres en glucides
15. Le jeûne intermittent

POSTFACE

ANNEXE – DEUX EXEMPLES POUR UNE SEMAINE – PLANS DE REPAS

Références bibliographiques

Index

COMMENT RENVERSER ET PRÉVENIR LE DIABÈTE DE TYPE 2: GUIDE DE DÉMARRAGE RAPIDE

Il y a trente ans, les appareils électroniques tels que le tout nouveau magnétoscope étaient accompagnés d'un épais mode d'emploi. Celui-ci nous sommait de le «lire attentivement avant utilisation», puis exposait en détail maintes procédures d'installation et autres guides de dépannage dont la nomenclature minutieuse rendait compte de tout ce qui était susceptible de mal tourner. La plupart des consommateurs faisaient fi de ce manuel, branchaient leur nouvelle acquisition et tentaient de comprendre son fonctionnement dès lors que les chiffres 12:00 se mettaient à clignoter sur l'écran numérique.

De nos jours, un guide de démarrage rapide accompagne les appareils électroniques modernes et décrit brièvement les quelques étapes de base nécessaires à leur fonctionnement. Toute information supplémentaire reste disponible à l'intérieur d'un guide d'utilisation détaillé, souvent accessible en ligne, mais nul besoin de le consulter, en général, à moins de vouloir exécuter des opérations plus complexes avec son appareil. Les modes d'emploi sont certainement bien plus utiles de cette manière.

Voyez cette section du livre comme un guide de démarrage rapide pour renverser et prévenir le diabète de type 2. Il s'agit d'une brève introduction à la maladie: en quoi elle consiste, les raisons pour lesquelles les traitements conventionnels ne fonctionnent pas et ce que vous pouvez commencer à faire aujourd'hui afin de prendre votre santé en main de manière efficace.

FAIT: LE DIABÈTE DE TYPE 2 EST COMPLÈTEMENT RÉVERSIBLE ET ÉVITABLE

La majorité des professionnels de la santé considèrent que le diabète de type 2 est une maladie chronique et progressive. Cette idée insinue que le diabète de type 2 n'est rien d'autre qu'une rue à sens unique, une condamnation à perpétuité sans possibilité de libération: la maladie progresse continuellement, jusqu'au jour où votre état requiert des injections d'insuline.

C'est en fait un énorme mensonge, et donc une excellente nouvelle pour quiconque a reçu un diagnostic de prédiabète ou de diabète de type 2. Reconnaître l'inexactitude de cette croyance est la première étape cruciale au renversement de la maladie. En fait, la plupart des gens, instinctivement, en sont déjà conscients. Il est on ne peut plus facile de prouver que le diabète de type 2 est presque toujours possible à renverser.

Imaginez que vous ayez un ami qui reçoit un diagnostic de diabète de type 2, ce qui signifie que le taux de glucose dans son sang est constamment supérieur à la normale. Il travaille avec acharnement et parvient à perdre environ 25 kg (une cinquantaine de livres), ce qui lui permet de cesser la prise de médicaments hypoglycémisants, puisque les taux de sucre dans son sang sont à présent normaux. Que lui diriez-vous? Sans doute quelque chose comme ceci: «Excellent travail. Tu prends bien soin de toi, vraiment. Continue!»

Ce que vous *ne diriez pas*, en revanche, pourrait ressembler à ceci: «Tu racontes vraiment n'importe quoi. Mon médecin dit que le diabète est une maladie chronique et progressive, c'est sûr que tu mens.» Il semble nettement évident que le diabète a été renversé parce que votre ami a perdu tout ce poids. Et c'est exactement ce que j'affirme: *le diabète de type 2 est une maladie réversible*.

Nous avons tous l'intuition de cette vérité depuis le début. Seuls une diète appropriée et des changements à son mode de vie – et *non* des médicaments – peuvent renverser la maladie, tout simplement parce que le diabète de type 2 est en grande partie une maladie alimentaire. Le facteur le plus déterminant, bien sûr, est la perte de poids. La plupart des médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2 ne provoquent pas la perte de poids. Ils vont plutôt à l'encontre. L'insuline, par exemple, est reconnue

pour entraîner un *gain* de poids. Lorsque des patients commencent à se faire des injections d'insuline dans le cadre d'un traitement du diabète de type 2, ils éprouvent régulièrement le sentiment d'avoir emprunté une mauvaise trajectoire.

Mes patients diabétiques m'ont souvent répété: «Docteur, vous m'avez toujours dit que la perte de poids était l'élément clé pour renverser le diabète. Pourtant, vous m'avez prescrit un médicament qui m'a fait prendre 12 kg (25 livres). En quoi cela devrait-il m'aider?» À cette question fondamentale, je n'ai jamais pu offrir une réponse satisfaisante, parce qu'il n'en existe pas. La vérité brutale était que cela n'aidait en *rien*. La clé d'un traitement approprié contre le diabète était la perte de poids. Puisque l'insuline entraînait une prise de poids, il était logique qu'elle n'améliore pas la situation; l'insuline aggravait plutôt la maladie.

Comme la perte de poids est la clé pour renverser le diabète de type 2, les médicaments n'aident pas. Nous prétendons seulement qu'ils sont utiles, ce qui explique pourquoi la plupart des médecins croient que le diabète de type 2 est une maladie chronique et progressive. Nous avons évité de faire face à une vérité embarrassante: *les médicaments ne peuvent pas guérir une maladie d'ordre alimentaire*. Ils sont à proprement parler tout aussi indispensables qu'un masque et un tuba que vous décideriez d'emporter pour une course à vélo. Le problème, ce n'est pas tant la maladie; le problème, c'est notre façon de soigner la maladie.

Les principes utilisés pour renverser le diabète de type 2 s'appliquent aussi lorsqu'il s'agit de prévenir la maladie. L'obésité et le diabète de type 2 sont intimement liés, et un gain de poids cause généralement une augmentation du risque de développer la maladie. Bien que la corrélation ne soit pas absolue, maintenir un poids santé représente néanmoins le premier pas d'une démarche préventive.

Beaucoup de gens estiment que le diabète de type 2 est désormais un phénomène inévitable de notre monde moderne, mais ce n'est pas le cas. L'épidémie de diabète de type 2 n'est vraiment apparue qu'à la fin des années 1980. Il nous suffit de retourner une seule génération en arrière pour découvrir un mode de vie qui permettra d'éviter la majorité des cas de la maladie.

FAIT: LE DIABÈTE DE TYPE 2 EST CAUSÉ PAR UNE TROP GRANDE QUANTITÉ DE SUCRE

Le diabète de type 2 peut être perçu essentiellement comme une maladie causée par une quantité excessive d'insuline, une hormone que notre corps sécrète lorsque l'on consomme trop de sucre. Circonscrire le problème ainsi devient un atout puissant, du fait que la solution nous apparaît dès lors dans toute sa limpidité. Nous pouvons abaisser nos taux d'insuline en réduisant la quantité de sucre et de glucides raffinés (une forme de sucre) que nous consommons par l'alimentation.

Imaginez que votre corps est un immense bol de sucre. À la naissance, le bol est vide. Au fil des décennies, vous mangez du sucre et des glucides raffinés, et le bol se remplit peu à peu. Vient un jour où le sucre que vous mangez déborde du bol, parce que celui-ci est déjà bien rempli.

Pareille situation se produit au sein de votre corps. Lorsque vous mangez du sucre, votre corps sécrète l'hormone insuline afin d'aider à acheminer le sucre à l'intérieur de vos cellules, qui l'utiliseront pour vous fournir de l'énergie. Si vous n'éliminez pas suffisamment de sucre, tôt ou tard vos cellules seront saturées et ne pourront plus en accepter davantage. À partir de ce moment, lorsque vous mangerez du sucre, l'insuline ne pourra plus le forcer à pénétrer dans vos cellules déjà remplies. Le sucre se déversera dans votre sang. Le sucre circule dans le sang sous la forme de glucose, et une quantité de glucose trop importante – connue sous le nom d'hyperglycémie – est l'un des premiers symptômes du diabète de type 2.

Lorsqu'il y a trop de glucose dans le sang, l'insuline n'arrive plus à jouer son rôle habituel, celui de contribuer à l'absorption du sucre par les cellules. Nous disons alors du corps qu'il est devenu résistant à l'insuline, mais ce n'est pas la faute de l'insuline. Le principal problème demeure que les cellules sont surchargées de glucose. L'hyperglycémie n'est qu'une fraction du problème. Non seulement il y a trop de glucose dans le sang, mais il y a de surcroît trop de glucose dans toutes les cellules. Le diabète de type 2 est un phénomène de trop-plein qui se produit lorsqu'il y a trop de glucose dans *l'ensemble du corps*.

En réaction à cet excès de glucose dans le sang, le corps sécrète toujours plus d'insuline dans le but de surpasser la résistance. Cela permet de forcer davantage de glucose à l'intérieur des cellules déjà remplies, afin que la

concentration dans le sang puisse rester normale. L'effet n'est que temporaire, puisque le problème de l'excès de sucre n'a pas été abordé directement; l'excès lui-même a été déplacé, du sang vers les cellules, en ne faisant qu'accentuer la résistance à l'insuline. À un certain point, même à l'aide d'une quantité supplémentaire d'insuline, le corps n'arrive plus à faire pénétrer de glucose dans les cellules.

Pensez à une valise que vous remplissez. Au début, vos vêtements y trouvent une place sans problème. En revanche, une fois que la valise est pleine, il devient difficile d'y glisser ne serait-ce que vos deux derniers chandails. Arrive un moment où vous ne réussissez même plus à fermer la valise. Vous pourriez presque affirmer que celle-ci semble résister à vos vêtements. C'est ce même phénomène de trop-plein qu'on observe avec les cellules.

Une fois la valise pleine, vous dépenserez peut-être encore plus d'énergie pour réussir à y coincer vos derniers chandails. Mais cette tactique ne sera fructueuse que temporairement, parce que vous aurez négligé de vous attarder au problème sous-jacent de la valise surchargée. Au fur et à mesure que vous vous acharnez à y entasser d'autres chandails, le problème, nommons-le la résistance au bagage, ne fait que s'aggraver. La meilleure solution est de retirer quelques vêtements de la valise.



Que se passe-t-il à l'intérieur de notre corps, si nous n'éliminons pas l'excès de glucose? D'abord, le corps continue d'augmenter la quantité d'insuline qu'il produit afin de tenter de forcer le passage de plus de

glucose dans les cellules. Mais cela entraîne une plus grande résistance à l'insuline, avec laquelle se développe un cycle vicieux. Dès lors que le taux d'insuline ne peut plus soutenir une résistance sans cesse accrue, la glycémie monte en flèche. C'est à ce moment que votre médecin est le plus susceptible de vous diagnostiquer un diabète de type 2.

Il vous prescrira probablement des injections d'insuline, ou peut-être un médicament qu'on appelle la metformine, pour réduire la glycémie, mais *ces interventions ne permettent pas au corps de se débarrasser d'un surplus de glucose*. Elles travaillent plutôt à refouler le glucose du sang vers le reste du corps. Il est alors acheminé à d'autres organes, comme les reins, les nerfs, les yeux et le cœur, où il pourra provoquer éventuellement d'autres dégâts. Le véritable problème, évidemment, demeure inchangé.

Rappelez-vous le bol et le sucre qui en déborde. Il déborde toujours. L'insuline a simplement déplacé le glucose du sang (où vous l'aviez à l'œil) vers l'intérieur du corps (où vous ne le voyez plus). La prochaine fois que vous mangerez, le sucre se répandra dans votre sang une fois de plus et vous y injecterez de l'insuline, qui le refoulera dans le reste de votre corps. Que vous le compariez à une valise surchargée ou à un bol de sucre qui déborde, c'est le même phénomène qui se répète inlassablement.

Plus vous allez forcer votre corps à accepter davantage de glucose, plus vous aurez besoin d'insuline pour déjouer la résistance que votre organisme aura développée contre elle. Mais cette insuline ne fait qu'augmenter la résistance, alors que les cellules deviennent plus engorgées encore. Une fois que vous aurez atteint la limite de ce que votre corps est en mesure de produire naturellement, la médication pourra prendre le relais. Une seule médication suffira pour commencer, puis deux seront nécessaires, et ensuite trois, et les doses deviendront plus importantes, elles aussi. Mais voici ce qui se produit, en réalité: si vous devez prendre toujours plus de médicaments pour maintenir votre glycémie à son taux normal, votre diabète, lui, ne fait que s'aggraver.

Les traitements conventionnels du diabète: comment aggraver la situation

Votre glycémie a été stabilisée grâce à l'insuline, cependant le diabète s'est aggravé. La prise de médicaments n'a fait que dissimuler le glucose en

l'entassant dans les cellules déjà engorgées. Le diabète *semble* sous contrôle, mais dans les faits il a empiré.

Les médecins peuvent entretenir l'illusion d'avoir géré la situation adéquatement et s'en féliciter, alors même que leurs patients deviennent plus malades encore. Aucune quantité d'un médicament ne peut prévenir un infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, un accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, les amputations ou la cécité attribuables à une aggravation du diabète. «Et alors? dira le médecin. C'est une maladie chronique et progressive.»

Prenons l'analogie suivante. Imaginez que le fait de cacher un sac de déchets sous votre lit, au lieu de vous en débarrasser, vous permet de penser que votre maison est propre. Une fois que vous aurez utilisé tout l'espace sous le lit, vous pourrez jeter les ordures dans le placard. En fait, vous pouvez les reléguer n'importe où du moment qu'ils échapperont à votre regard: au sous-sol, dans le grenier, pourquoi pas dans la salle de bain? Mais si vous vous entêtez à cacher vos ordures, elles commenceront à pourrir et se mettront à sentir très, très mauvais. Plutôt que de les dissimuler, *vous devez vous en débarrasser*.

Si la solution à votre valise surchargée, ou à votre maison surchargée, semble évidente, la solution à une trop grande quantité de glucose, et ultimement à trop d'insuline, devrait elle aussi être évidente en soi: *débarrassez-vous-en!* Mais le traitement standard pour le diabète de type 2 respecte la même logique défailante, c'est-à-dire dissimuler le glucose plutôt que de l'éliminer. Si l'on comprend que trop de glucose dans le sang est toxique, pourquoi ne pouvons-nous pas comprendre que trop de glucose dans le corps est toxique également?

FAIT: LE DIABÈTE DE TYPE 2 AFFECTE TOUS LES ORGANES DU CORPS

Que se passe-t-il lorsqu'un surplus de glucose s'accumule à l'intérieur du corps sur une période de dix ou vingt ans? Chaque cellule du corps se met à pourrir, ce qui explique précisément pourquoi le diabète de type 2, contrairement à presque toutes les autres maladies, affecte chaque organe sans exception. Vos yeux pourrissent, puis vous devenez aveugle. Vos reins pourrissent, et vous devez recourir à la dialyse. Votre cœur pourrit, et vous

souffrez d'insuffisance cardiaque ou êtes victime d'un infarctus. Votre cerveau pourrit, puis vous êtes atteint de la maladie d'Alzheimer. Votre foie pourrit, vous vous retrouvez avec une stéatose hépatique ou une cirrhose. Vos jambes pourrissent, et vous avez des ulcères du pied diabétique. Vos nerfs pourrissent, et vous souffrez de neuropathie. Aucune partie de votre corps n'est épargnée.

Les traitements habituels n'empêchent pas la détérioration et l'affaiblissement des organes du corps, parce qu'ils ne contribuent pas à éliminer l'excès toxique de sucre. Pas moins de sept études cliniques multinationales, multicentriques, randomisées et contrôlées par placebo ont démontré que les médications standard qui abaissent la glycémie ne réduisent pas les maladies du cœur, la principale cause de mortalité pour les patients diabétiques. Nous avons prétendu que les médicaments hypoglycémiantes rendaient leur santé aux malades, mais c'était un mensonge. Nous avons fermé les yeux sur une vérité bien particulière: *vous ne pouvez pas soigner une maladie alimentaire avec des médicaments.*

FAIT: LE DIABÈTE DE TYPE 2 EST RÉVERSIBLE ET ÉVITABLE SANS MÉDICAMENTS

Une fois que l'on comprend que le diabète de type 2 se résume tout simplement à une trop grande quantité de sucre à l'intérieur du corps, la solution devient flagrante. Se débarrasser du sucre. Ne pas tenter de le dissimuler. S'en débarrasser. Et il n'y a que deux façons de le faire:

1. consommer moins de sucre;
2. éliminer le sucre résiduel.

Rien d'autre. C'est tout ce que nous devons faire. Et le plus beau? Tout se fait naturellement et gratuitement. Sans médicaments. Sans chirurgie. Sans frais.

Étape 1: consommer moins de sucre

La première étape consiste à éliminer tous les sucres et glucides raffinés de votre alimentation. Les sucres ajoutés n'ont aucune valeur nutritive et vous pouvez les soustraire sans inquiétude. Les glucides complexes, qui ne sont

que de longues chaînes de molécules de sucres, ainsi que les glucides très raffinés, tels que la farine, sont rapidement digérés sous forme de glucose. La stratégie optimale est de limiter ou encore d'éliminer le pain et les pâtes faits à partir de farine blanche, de même que le riz blanc et les pommes de terre.

Vous devriez aussi maintenir un apport modéré, et non élevé, en protéines. Lorsqu'elles sont digérées, les protéines alimentaires comme la viande se décomposent en acides aminés. Des protéines adéquates sont bien sûr nécessaires à une bonne santé; en revanche, l'excès d'acides aminés ne peut être emmagasiné par le corps, ainsi le foie les transforme-t-il en glucose. Par conséquent, une alimentation trop riche en protéines devient un apport supplémentaire de sucre dans l'organisme. Vous devriez donc éviter les sources concentrées de protéines hautement modifiées telles que les protéines en poudre et les boissons et barres protéinées.

Qu'en est-il des graisses alimentaires? Les gras naturels comme ceux que l'on trouve dans les avocats, les noix et l'huile d'olive – des composantes majeures du régime méditerranéen – n'ont qu'une répercussion minime sur la glycémie ou l'insuline et sont reconnus pour leurs effets salutaires à la fois sur les maladies cardiovasculaires et le diabète. Les œufs et le beurre sont aussi d'excellentes sources de gras naturels. Il a été démontré que le cholestérol alimentaire, généralement associé à ces produits, ne représentait aucun effet nocif pour le corps humain. La consommation de graisses alimentaires n'entraîne pas le diabète de type 2 ni les maladies cardiovasculaires. En fait, il est bénéfique de manger ces aliments, puisqu'ils permettent d'atteindre un sentiment de satiété sans même avoir fourni de sucre à l'organisme.

Consommer moins de sucre, s'en tenir à des aliments naturels, entiers et non transformés. Avoir une alimentation pauvre en glucides raffinés, modérée en protéines et riche en gras naturels.

Étape 2: éliminer le sucre résiduel

L'exercice, un entraînement à la fois en résistance et en endurance, peut avoir un effet positif sur le diabète de type 2. Cependant, son potentiel pour renverser la maladie est nettement moins puissant que celui qui a été révélé

par des changements à l'alimentation. Et le jeûne est la méthode la plus simple et la plus efficace pour forcer le corps à brûler le sucre.

Le jeûne est simplement le contraire de manger: si vous ne mangez pas, vous jeûnez. Lorsque vous mangez, votre corps emmagasine de l'énergie grâce à la nourriture; lorsque vous jeûnez, votre corps brûle l'énergie accumulée. Et le glucose est la source d'énergie alimentaire la plus facilement accessible pour le corps. Conséquemment, si vous prolongez vos périodes de jeûne, vous pouvez éliminer le sucre emmagasiné.

Bien que cette approche semble radicale, le jeûne est littéralement la forme de thérapie alimentaire la plus ancienne que l'on connaisse, et il a été pratiqué sans problème tout au long de l'histoire de l'humanité. Si vous absorbez des médicaments prescrits, vous devez suivre les conseils d'un médecin. Mais le gros bon sens se résume à ceci:

– si vous ne mangez pas, est-ce que votre glycémie va diminuer? Évidemment.

– si vous ne mangez pas, perdrez-vous du poids? Évidemment.

Alors, quel est le problème? Je n'en vois aucun.

Pour brûler le sucre, une stratégie courante consiste à jeûner pendant vingt-quatre heures, deux ou trois fois par semaine. Une autre approche populaire est de jeûner pendant seize heures, cinq ou six fois par semaine.

Le secret pour renverser le diabète de type 2 est maintenant entre vos mains. Tout ce qu'il vous faut, c'est l'ouverture d'esprit nécessaire pour accepter un nouveau paradigme et le courage de défier les idées reçues. Vous détenez l'essentiel et êtes prêt à vous mettre en action. Mais afin de comprendre réellement pourquoi le diabète de type 2 a pris les proportions d'une épidémie, et aussi découvrir ce que vous pouvez faire pour prendre soin de vous de façon efficace, je vous invite à poursuivre votre lecture. Bonne chance.

PREMIÈRE PARTIE

L'ÉPIDÉMIE

1. COMMENT LE DIABÈTE DE TYPE 2 EST DEVENU UNE ÉPIDÉMIE

En 2016, l'Organisation mondiale de la santé a présenté son premier rapport mondial sur le diabète, et les nouvelles étaient plutôt mauvaises. Le diabète était une catastrophe implacable. Depuis 1980 – une seule génération –, dans le monde entier, le nombre de victimes frappées par le diabète avait quadruplé. Comment cette maladie ancienne avait-elle pu devenir le fléau du XXI^e siècle?

UNE BRÈVE HISTOIRE DU DIABÈTE

La maladie du diabète sucré (en latin, *diabetes mellitus*) est connue depuis des milliers d'années. Un traité médical de l'Égypte antique, le *Papyrus Ebers*, rédigé aux environs de 1550 av. J.-C., a été le premier document à décrire le fait de «produire trop d'urine¹». Vers la même époque, des écrits indiens mentionnent la maladie *madhumeha*, qui pourrait se traduire approximativement par «urine de miel²». Mystérieusement, les victimes, en général des enfants, perdaient du poids de manière inéluctable. Les tentatives pour freiner la perte de poids se soldaient par des échecs, en dépit d'un apport constant en nourriture, et la maladie se révélait presque invariablement fatale. Curieusement, les fourmis étaient attirées par l'urine des malades, laquelle était sucrée sans qu'on puisse expliquer pourquoi.

En l'an 250 av. J.-C., le médecin grec Apollonius de Memphis avait déjà attribué le nom de *diabetes* à cette affection, un terme qui ne faisait allusion qu'à une miction excessive. En 1675, Thomas Willis y a ajouté le terme *mellitus*, qui signifie «sucré comme le miel». Ce descriptif distingue

le diabète sucré d'une autre maladie, plus rare celle-ci, qu'on appelle le diabète insipide (*diabetes insipidus*). Le plus souvent causé par une lésion cérébrale, le diabète insipide se caractérise également par une miction excessive, cependant l'urine n'y est pas sucrée, d'où le mot «insipide».

Dans le langage courant, le terme général de «diabète» réfère au *diabetes mellitus*, puisqu'il est beaucoup, beaucoup plus fréquent que le diabète insipide. Dans cet ouvrage, le mot «diabète» ne sera employé qu'en référence au *diabetes mellitus* (le diabète sucré), et il ne sera plus fait mention du diabète insipide à partir de maintenant.

Au I^{er} siècle de notre ère, le médecin grec Arétée de Cappadoce a proposé la description suivante du diabète de type 1: «La liquéfaction des chairs et des parties solides du corps dans l'urine.» Ce résumé exprime l'essentiel de la maladie dans sa forme non traitée: la production excessive d'urine est accompagnée d'un affaiblissement presque complet de tous les tissus. Les patients ne peuvent reprendre le poids perdu, peu importe leur consommation alimentaire. Comme aucun traitement n'était efficace, Arétée ajoutait que «la vie [avec le diabète] est courte, répugnante et douloureuse». Une fois atteints, les malades suivaient tous une trajectoire prédestinée et fatale.

Un test diagnostique commun était de goûter l'urine des patients afin d'y détecter la présence de sucre (pouah...). En 1776, le médecin Matthew Dobson (1732-1784) a identifié le sucre comme responsable de cette saveur caractéristique. Cette particularité se retrouvait non seulement dans l'urine, mais aussi dans le sang. On acquérait peu à peu une compréhension de la maladie, toutefois une solution demeurait hors d'atteinte.

En 1797, l'Écossais John Rollo (?-1809), un chirurgien militaire, a été le premier médecin à proposer un traitement susceptible d'éveiller un espoir légitime. Il avait observé des progrès substantiels chez un patient diabétique qui ne se nourrissait que de viande. Considérant le pronostic de la maladie, dans l'ensemble peu réjouissant, cela ne représentait rien de moins qu'une découverte capitale. Cette diète extrêmement faible en glucides a ainsi été le premier traitement de ce genre en matière de diabète.

À l'opposé, le médecin français Pierre-Adolphe Piorry (1794-1879) a conseillé aux diabétiques d'ingérer de grandes quantités de sucre afin de remplacer celui qui était éliminé par l'urine. Bien que cette logique eût paru

sensée à l'époque, la méthode n'a pas été couronnée de succès. Plus tard, un collègue diabétique suffisamment infortuné pour avoir suivi son conseil est mort, et l'histoire, aujourd'hui, se moque du bon Dr Piorry³. Cependant, ces résultats n'ont fait qu'augurer les aspects sinistres de notre propre suggestion hautement inefficace, celle d'adopter un régime à riche teneur en glucides dans le traitement du diabète de type 2.

Apollinaire Bouchardat (1806-1886), qu'on nomme parfois le père de la diabétologie moderne, a conçu son propre régime thérapeutique à partir d'observations faites lors de la guerre franco-prussienne de 1870, pendant laquelle des famines périodiques avaient réduit la présence de glucose dans l'urine. Son ouvrage *De la glycosurie ou diabète sucré* exposait en détail sa stratégie alimentaire, qui interdisait tous les aliments riches en sucres et amidons.

En 1889, les Drs Josef von Mering et Oskar Minkowski, de l'Université de Strasbourg, ont prélevé expérimentalement le pancréas d'un chien. Le pancréas est cet organe en forme de virgule situé entre l'estomac et les intestins. Le chien avait commencé à uriner fréquemment, ce que le Dr von Mering avait identifié judicieusement comme le symptôme d'un diabète sous-jacent. Un test d'urine est venu confirmer la forte teneur en sucre.

En 1910, sir Edward Sharpey-Schafer, considéré par certains comme le fondateur de l'endocrinologie (l'étude des hormones), a suggéré que la carence d'une seule hormone, qu'il appelait insuline, était responsable du diabète. Le mot «insuline» provient du latin *insulina*, qui signifie «îlot», et a été choisi parce que l'hormone est produite par des cellules du pancréas nommées îlots de Langerhans.

Au tournant du XX^e siècle, d'éminents médecins américains, Frederick Madison Allen (1879-1964) et Elliott P. Joslin (1869-1962), sont devenus de fervents défenseurs d'un contrôle alimentaire soutenu dans le traitement du diabète, vu l'absence d'autres traitements efficaces.

Le Dr Allen a envisagé le diabète comme une maladie où le pancréas, surmené, n'était plus en mesure de répondre aux exigences d'une alimentation excessive⁴. Afin de donner un répit au pancréas, il a prescrit «la diète totale de Allen», très faible en calories (1000 calories par jour) et limitée en glucides (moins de 10 grammes par jour). Les patients ont été admis à l'hôpital et n'ont reçu que du whiskey et du café noir toutes les

deux heures, entre 7 heures et 19 heures. Ce régime devait se poursuivre quotidiennement jusqu'à ce que le sucre dans l'urine disparaisse. Pourquoi y avoir intégré du whiskey? Sans être essentiel, on l'administrait uniquement parce qu'il «permettait un certain confort au patient pendant la période de privation⁵».

La réponse de certains patients au traitement s'est avérée sans précédent. Leur état s'est amélioré instantanément et presque miraculeusement. En revanche, d'autres sont morts de faim, une situation à laquelle on a attribué l'euphémisme d'inanition.

Une méconnaissance des différences entre les diabètes de type 1 et de type 2 a sérieusement remis en question l'utilité du traitement proposé par Allen. Les patients atteints du diabète de type 1 étaient en général des enfants dont le poids était radicalement inférieur à la moyenne, alors que les personnes souffrant du diabète de type 2 étaient pour la plupart des adultes en surpoids. Ce régime hyperfaible en calories pouvait se révéler mortel lorsqu'il était suivi par un diabétique de type 1 déjà sous-alimenté (vous en apprendrez davantage ci-dessous sur les différences entre les deux types de diabète, ainsi qu'au [chapitre 2](#)). Étant donné le pronostic fatal associé à un diabète de type 1 non traité, il ne s'agissait donc pas de la tragédie majeure qu'on aurait pu dénoncer de prime abord. Les détracteurs de Allen ont attribué à ses traitements les termes péjoratifs de régimes de famine, mais jusqu'à la découverte de l'insuline, en 1921, ses méthodes étaient de loin reconnues comme la meilleure thérapie, toutes catégories confondues (thérapies alimentaires ou non).

Le Dr Elliott P. Joslin a commencé sa pratique en 1898, à Boston, après avoir obtenu son diplôme de la Harvard Medical School. Il est devenu le premier médecin américain spécialiste du diabète. Le Joslin Diabetes Center de l'Université Harvard, nommé en son honneur, est à ce jour encore un des instituts du diabète les plus importants dans le monde, et l'ouvrage écrit par Joslin, *The Treatment of Diabetes Mellitus*, est considéré comme une bible en matière de soins du diabète. Joslin est probablement le diabétologue le plus célèbre de l'histoire.

Même si le Dr Joslin a perdu de nombreux patients atteints de diabète, il a pu en guérir certains à l'aide des traitements du Dr Allen. En 1916, il écrivait: «À la suite de ces deux années d'expériences sur le jeûne, il sera probablement reconnu par tous que ces périodes temporaires de sous-

alimentation sont bénéfiques dans le traitement du diabète⁶.» Pour toutes les personnes en cause, il croyait les améliorations si manifestes qu'aucune étude ne serait nécessaire pour prouver ses dires.

LA DÉCOUVERTE DU SIÈCLE

En 1921, à l'Université de Toronto, Frederick Banting, Charles Best et John Macleod ont effectué une avancée remarquable avec la découverte de l'insuline. Ils ont réussi à isoler l'insuline à partir de pancréas de vaches et, avec l'aide de James Collip, ils ont trouvé une manière de la purifier suffisamment et de l'administrer à un premier patient en 1922⁷. Leonard Thompson, un garçon de quatorze ans atteint du diabète de type 1, ne pesait que 30 kg (65 livres) au moment de commencer à recevoir les injections d'insuline. Ses symptômes et ses signes cliniques ont rapidement disparu, et il a retrouvé aussitôt un poids normal. Six autres patients ont été traités peu après, avec des résultats tout aussi exceptionnels. Pour un enfant qui recevait un diagnostic à l'âge de dix ans, la durée de vie est alors passée de seize mois⁸ à trente-cinq ans!

Le groupe pharmaceutique Eli Lilly and Company s'est associé avec l'Université de Toronto dans le but de développer le potentiel commercial de l'insuline, ce nouveau médicament révolutionnaire. Le brevet a été cédé gratuitement afin que le monde entier puisse profiter de la découverte médicale du siècle. Dès 1923, 25 000 patients étaient déjà traités par des injections d'insuline, et Banting et Macleod se voyaient octroyer le prix Nobel de physiologie ou médecine.

S'est ensuivie une période d'euphorie. Avec la découverte capitale de l'insuline, partout on croyait avoir trouvé un remède définitif pour le diabète. Le biochimiste britannique Frederick Sanger a déterminé la structure moléculaire de l'insuline humaine, ce qui lui a valu entre autres le prix Nobel de chimie en 1958, et a ainsi ouvert la voie à la biosynthèse et à la production commerciale de cette hormone. La découverte de l'insuline a éclipsé les traitements alimentaires du siècle précédent, ne leur laissant essentiellement qu'une mauvaise réputation générale. Malheureusement, l'histoire du diabète ne se termine pas ici.

Il ne faisait plus de doute qu'il existait différents types de diabète sucré. En 1936, sir Harold Percival Himsworth (1905-1993) a établi des catégories de diabète à partir de leur sensibilité à l'insuline⁹. Il a remarqué que certains patients étaient extrêmement sensibles aux effets de l'insuline, alors que d'autres ne l'étaient pas. Le fait d'administrer de l'insuline au groupe insulino-résistant ne produisait pas les effets escomptés; plutôt que de réduire notablement la glycémie, l'insuline semblait n'avoir que peu d'effet. En 1948, Joslin a émis l'hypothèse que de nombreuses personnes souffraient de diabète sans pourtant avoir été diagnostiquées, en raison d'une résistance à l'insuline¹⁰.

En 1959, les deux types distincts de diabète étaient formellement reconnus: le type 1, ou diabète insulino-dépendant, et le type 2, ou diabète non insulino-dépendant. Ces appellations n'étaient pas tout à fait appropriées, puisque plusieurs patients atteints du diabète de type 2 se voient eux aussi prescrire de l'insuline. En 2003, les termes «insulino-dépendant» et «non insulino-dépendant» ont été abandonnés en faveur des seules désignations «de type 1» et «de type 2».

Les noms «diabète juvénile» et «diabète de l'adulte» ont également été employés, de manière à mettre l'accent sur l'âge auquel la maladie se déclare chez le patient, en règle générale. En revanche, comme le diabète de type 1 s'observe de plus en plus chez les adultes et que le type 2 est quant à lui de plus en plus répandu chez les enfants, cette façon de classer n'est plus en usage aujourd'hui.

LES RACINES DE L'ÉPIDÉMIE

Dans les années 1950, de plus en plus d'Américains apparemment en bonne santé ont commencé à souffrir d'infarctus. Les meilleures histoires ont toutes leur méchant, et la graisse alimentaire a eu tôt fait de se voir attribuer le rôle. On estimait à tort que le gras des aliments augmentait les taux de cholestérol dans le sang et entraînait des maladies cardiaques. Les médecins prônaient des régimes pauvres en graisses, et c'est là qu'a sérieusement commencé la diabolisation de la graisse alimentaire. Le problème – qui nous a échappé à l'époque – était que le fait de limiter les graisses alimentaires signifiait par ailleurs qu'on augmentait les glucides

alimentaires, puisque tous les deux créent une sensation de satiété (le fait d'être rassasié). Dans les pays développés, ces glucides étaient généralement hautement raffinés.

En 1968, le gouvernement des États-Unis a formé un comité chargé d'étudier les enjeux de la faim et de la malnutrition à l'échelle du pays, et de recommander des solutions à ces problèmes. Un rapport paru en 1977 et intitulé *Dietary Goals for the United States* («Des objectifs nutritionnels pour les États-Unis») a mené à la création, en 1980, des *Dietary Guidelines for Americans*. Ces recommandations incluaient plusieurs objectifs alimentaires spécifiques, tels que hausser sa consommation de glucides pour atteindre une proportion de 55 ou 60% du régime, et réduire sa consommation de gras de 40% de calories, approximativement, à 30%.

Bien qu'un régime faible en gras ait été conseillé, à l'origine, afin de réduire le risque de maladies cardiaques et d'infarctus, des données récentes réfutent la corrélation entre les maladies cardiovasculaires et l'apport quotidien en graisses alimentaires. Plusieurs aliments riches en gras, tels que les avocats, les noix et l'huile d'olive, contiennent des acides gras mono- et polyinsaturés, aujourd'hui reconnus comme bénéfiques pour la santé du cœur. (Les *Dietary Guidelines for Americans* les plus récents, présentés en 2016, ont éliminé les restrictions concernant les gras dans une alimentation saine¹¹.)

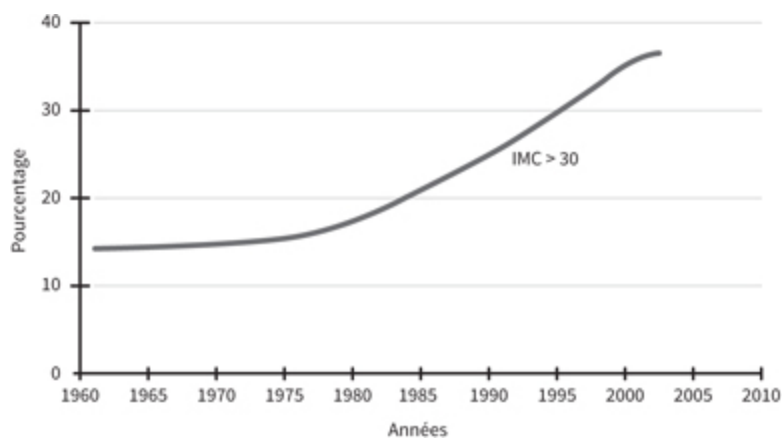
Parallèlement, il a été démontré qu'il n'existe aucun lien entre les gras saturés naturels et les maladies du cœur¹². Alors qu'il est universellement admis que les gras saturés artificiels (les gras trans, par exemple) sont néfastes, il en va autrement au sujet des gras présents naturellement dans la viande et les produits laitiers comme le beurre, la crème et le fromage, des aliments au cœur du régime alimentaire des humains depuis des temps immémoriaux.

Fort à la mode alors que ses bienfaits n'avaient pas été prouvés, un régime alimentaire pauvre en gras et riche en glucides devait avoir des répercussions inattendues: le taux d'obésité allait rapidement monter en flèche pour ne plus redescendre.

Les *Dietary Guidelines* de 1980 ont engendré la tristement célèbre pyramide alimentaire et sa gloire des plus injustifiées. Aucune preuve scientifique à l'appui, les glucides autrefois «engraissants» ont été élevés au

rang de grains entiers salutaires. Les produits placés à la base de la pyramide – *des aliments que l'on nous encourageait à manger quotidiennement* - incluaient le pain, les pâtes et les pommes de terre, ces aliments que nous avons évités par le passé en vue de rester minces. Ceux-là mêmes, précisément, qui provoquent l'augmentation la plus importante de la glycémie et de l'insuline.

Figure 1.1 Prévalence de l'obésité aux États-Unis à la suite de l'introduction de la «pyramide alimentaire»¹³



La [figure 1.1](#) démontre que l'obésité a pris de l'ampleur immédiatement. Dix ans plus tard, comme on l'observe à la [figure 1.2](#), le diabète a commencé lui aussi sa croissance inévitable. La prévalence en fonction de l'âge est toujours en hausse de façon radicale. En 1980, environ 108 millions de personnes dans le monde souffraient de diabète. En 2014, ce nombre atteignait 422 millions¹⁴. Plus inquiétant encore est le fait qu'il ne semble y avoir aucune fin à court terme.

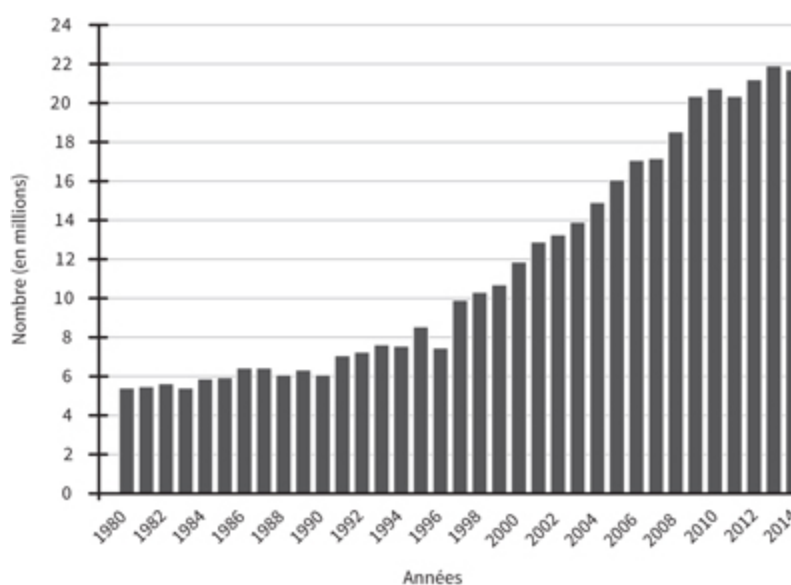
LE FLÉAU DU XXI^E SIÈCLE

Le nombre de cas de diabète a augmenté de façon significative pour les deux sexes, pour chaque groupe d'âge, chaque groupe ethnique, sans distinction entre les niveaux d'éducation. Le diabète de type 2 touche des personnes de plus en plus jeunes. Les cliniques pédiatriques, autrefois le

domaine exclusif du diabète de type 1, sont à présent accablées par une épidémie d'adolescents aux prises avec l'obésité et le diabète de type 2¹⁵.

Il ne s'agit pas que d'une épidémie nord-américaine, mais d'un phénomène planétaire, bien que près de 80% des adultes diabétiques dans le monde se trouvent dans les pays développés¹⁶. Les taux de diabète croissent plus rapidement dans les pays à faible et moyen revenus. Au Japon, 80% de tous les nouveaux cas de diabète sont de type 2.

Figure 1.2 La vague croissante du diabète aux États-Unis¹⁷



La Chine, en particulier, représente une catastrophe en fait de diabète. En 2013, environ 11,6% des adultes chinois souffraient du diabète de type 2, surpassant ainsi les États-Unis, le champion de longue date avec 11,3%¹⁸. Depuis 2007, 22 millions de Chinois, un nombre presque égal à la population de l'Australie, ont reçu un diagnostic de diabète. Ce nombre est d'autant plus troublant que seulement 1% des Chinois étaient atteints du diabète de type 2 en 1980. En une seule génération, le taux de diabète a augmenté d'un effarant 1160%. La Fédération internationale du diabète estime que le taux mondial de diabète englobera jusqu'à un adulte sur dix en 2040¹⁹.

Le problème n'est pas anodin. Aux États-Unis, 14,3% des adultes ont un diabète de type 2, et 38% de la population souffre de prédiabète, pour un

total de 52,3%. Cela signifie que, pour la première fois dans l'histoire, il existe plus de personnes atteintes de la maladie que de personnes qui n'en souffrent pas. Le prédiabète et le diabète constituent la nouvelle norme. Pire encore, la prévalence du diabète de type 2 n'a augmenté que lors des quarante dernières années, démontrant ainsi nettement qu'il ne s'agit pas que d'une simple maladie génétique ou d'une étape normale du processus de vieillissement, mais bien d'un problème lié à nos habitudes de vie.

On estime qu'en 2012, aux États-Unis, le diabète a coûté 245 milliards de dollars en frais de santé directs et en pertes de productivité²⁰. Les frais médicaux associés aux traitements du diabète et à toutes ses complications sont de deux à cinq fois supérieurs à ceux des traitements des non-diabétiques. Aujourd'hui, l'Organisation mondiale de la santé évalue que l'on dépense dans le monde 15% des budgets de santé annuels pour des maladies liées au diabète. Ces chiffres menacent de ruiner des pays entiers.

Des coûts sociaux et économiques élevés, une prévalence en hausse et une apparition précoce de la maladie font de l'obésité et du diabète de type 2 les épidémies emblématiques de ce siècle. Il est ironique de constater qu'en dépit d'une augmentation majeure des connaissances médicales et des avancées technologiques, le diabète représente un problème encore plus grave aujourd'hui qu'il ne l'était en 1816²¹.

Au XIX^e siècle, le diabète de type 1 prédominait. Bien que la maladie fût presque inmanquablement mortelle, elle était relativement rare. De là, projetons-nous en 2016, où le diabète de type 1 représente moins de 10% de tous les cas. Le diabète de type 2 a pris le dessus, et son incidence ne fait que croître malgré sa nature déjà endémique. Presque la majorité des patients atteints du diabète de type 2 ont un surplus de poids ou souffrent d'obésité, et ils vivront des complications associées à leur diabète. L'insuline ainsi que d'autres médicaments plus contemporains peuvent agir efficacement sur la glycémie, toutefois le simple fait d'abaisser celle-ci ne permet pas d'éviter les complications entraînées par le diabète, dont les maladies cardiovasculaires, les infarctus et le cancer, soit les principales causes de mortalité.

Que l'une des plus anciennes maladies du monde soit devenue une épidémie planétaire est ahurissant. Tandis que toutes les autres maladies ont été contrôlées au fil du temps, de la variole à la grippe et de la tuberculose

au sida, les affections associées au diabète sont en hausse à un rythme alarmant.

Mais une question demeure: *pourquoi?* Pourquoi sommes-nous impuissants à freiner la progression du diabète de type 2? Pourquoi sommes-nous impuissants à freiner sa progression chez nos enfants? Pourquoi sommes-nous impuissants à mettre fin aux ravages du diabète de type 2 à l'intérieur de nos corps? Pourquoi sommes-nous impuissants à prévenir les crises cardiaques, les infarctus, la cécité, les maladies rénales et les amputations qui l'accompagnent? Plus de trois mille ans après sa découverte, pourquoi une cure n'existe-t-elle pas?

La réponse est que nous avons fondamentalement mal compris la maladie appelée diabète de type 2. Afin d'élaborer des traitements judicieux qui auront des chances de succès, nous devons repartir de zéro. Nous devons comprendre les racines de la maladie ou, en termes médicaux, son étiologie. Quelle est l'étiologie du diabète de type 2? Une fois que nous aurons compris, nous pourrons aller de l'avant. Allons-y.

2. LES DIFFÉRENCES ENTRE LES DIABÈTES DE TYPE 1 ET DE TYPE 2

Diabetes mellitus regroupe différents troubles métaboliques caractérisés par un taux de sucre élevé en permanence, ou hyperglycémie. Le préfixe *hyper* signifie «au-dessus», «qui excède», et le suffixe *émie* signifie «dans le sang». Le terme hyperglycémie signifie donc littéralement «trop de glucose dans le sang».

Il existe quatre catégories distinctes de diabète: le type 1, le type 2, le diabète gestationnel (une glycémie élevée associée à la grossesse) et d'autres types spécifiques¹. Le diabète de type 2 est de loin le plus commun, représentant environ 90% de tous les cas. Le diabète gestationnel, comme son nom l'indique, n'est pas une maladie chronique, mais il augmente le risque futur de développer le diabète de type 2. Si l'hyperglycémie persiste au-delà de la grossesse, le diabète doit être reclassé sous le type 1, le type 2 ou un autre type spécifique. Les autres types spécifiques de diabète, présentés au [tableau 2.1](#), sont rares. Dans cet ouvrage, il ne sera plus question de ces autres diabètes ni du diabète gestationnel.

Tableau 2.1 Catégories de diabète

Type 1

Type 2
Gestationnel
Autres types spécifiques <ul style="list-style-type: none">– Anomalies génétiques– Maladies pancréatiques

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">– Infections virales– Maladies endocriniennes– Causés par des médicaments |
|---|

LES SYMPTÔMES DU DIABÈTE

L'hyperglycémie, ou taux de sucre élevé, caractérise toutes les formes de diabète. Lorsque le taux de sucre dans le sang s'élève au-delà de la capacité des reins à réabsorber le glucose (le seuil d'élimination rénale), celui-ci se jette dans l'urine, où il provoque des mictions fréquentes et abondantes, ainsi qu'une soif intense. La perte de glucose chronique peut entraîner une perte de poids rapide, de même que stimuler l'appétit. Parmi les symptômes les plus susceptibles d'être observés:

- une augmentation de la soif;
- des mictions fréquentes;
- une perte de poids rapide et inexpliquée;
- une augmentation de la faim malgré la perte de poids;
- la fatigue.

Ces symptômes de l'hyperglycémie sont communs à toutes les formes de diabète, mais se rencontrent plus fréquemment dans le diabète de type 1, puisque le diabète de type 2 se développe en général progressivement. De nos jours, on diagnostique habituellement le diabète de type 2 après avoir procédé à des tests sanguins de routine, avant même que des symptômes se manifestent.

Dans certains cas graves, les patients, en particulier ceux qui sont atteints de diabète de type 1, peuvent souffrir d'une acidocétose diabétique. Une quantité dangereuse de substances toxiques s'accumule alors dans le sang en raison d'un manque important d'insuline. Les symptômes incluent la confusion, une respiration rapide, des douleurs abdominales, une odeur sucrée de l'haleine et des évanouissements. Il s'agit d'un état d'urgence réel qui nécessite un traitement immédiat à l'insuline.

Des cas sévères de diabète de type 2 peuvent être associés à un syndrome hyperosmolaire non cétosique. Un taux de sucre élevé cause une

miction fréquente, qui mène à une importante déshydratation, à des convulsions, au coma et parfois à la mort. Comme le taux d'insuline est normal ou élevé dans le diabète de type 2, l'acidocétose ne se développe pas.

POSER UN DIAGNOSTIC DE DIABÈTE

Le diabète peut être diagnostiqué à partir de l'un des deux tests sanguins suivants: l'hémoglobine glyquée (souvent abrégée par HbA1c) ou la glycémie. L'HbA1c, acceptée depuis 2009 comme critère de diagnostic par l'American Diabetes Association, est le test de dépistage du diabète le plus pratique, puisqu'il ne requiert pas de période de jeûne et peut donc être effectué à tout moment de la journée.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'hémoglobine est une protéine que l'on trouve à l'intérieur des globules rouges et qui sert à acheminer l'oxygène partout dans l'organisme. En moyenne, un globule rouge a une durée de vie de trois mois, au cours desquels les molécules de glucose se fixent à l'hémoglobine proportionnellement aux taux de sucre dominants. La quantité de glucose fixée à l'hémoglobine peut être mesurée à l'aide d'un simple test sanguin, l'HbA1c, qui reflète la glycémie moyenne du corps sur une période de trois mois.

En Amérique du Nord, L'HbA1c s'exprime en pourcentage, alors qu'en Grande-Bretagne et en Australie, les unités sont notées par mmol/mol. L'American Diabetes Association estime qu'un taux d'HbA1c de 5,7% ou inférieur est normal. Un taux supérieur à 6,5% est considéré comme diabétique (voir le [tableau 2.2](#)).

Tableau 2.2 Classification du diabète et du prédiabète d'après le taux d'HbA1c

HbA1c	Classification
< 5,7%	Normal
5,7% à 6,4%	Prédiabète

Le prédiabète se situe à un état intermédiaire, lorsque les taux de glycémie sont anormalement élevés mais non pas au point de pouvoir être considérés comme diabétiques. Cela indique un très haut risque de développer le diabète de type 2 dans le futur. Un patient dont l'HbA1c se situe entre 6 et 6,5% (entre 42 et 48 mmol/mol) a un risque estimé entre 25 et 30% de développer le diabète dans les cinq années suivantes. Il s'agit d'un risque de vingt fois supérieur à celui d'un patient dont l'HbA1c est de 5% (31 mmol/mol)².

La glycémie

Le second test utilisé dans le diagnostic du diabète est celui de la glycémie, ou analyse du glucose ou du sucre sanguin. On mesure la glycémie en effectuant un contrôle de la glycémie à jeun ou un test de tolérance au glucose.

En vue du contrôle de la glycémie à jeun, on demande au patient de ne consommer aucune calorie pendant au moins huit heures. Un échantillon de sang est alors prélevé et la quantité de glucose dans le sang peut être mesurée. Une mesure au-delà de 7 mmol/L (ou 126 mg/dL) est considérée comme diabétique.

Dans le cas du test de tolérance au glucose, on fait ingérer au patient une dose d'en général 75 grammes de glucose. Deux heures plus tard, on prélève un échantillon de sang, puis on mesure la quantité de glucose dans le sang. On considère comme diabétique une glycémie au-dessus de 11,1 mmol/L (ou 200 mg/dL).

En raison de sa simplicité et de son efficacité, l'HbA1c a presque complètement remplacé le contrôle de la glycémie à jeun et le test de tolérance au glucose dans un but diagnostique. Cependant, chacun de ces tests reste admissible et s'avère précis. À l'occasion, le diabète est diagnostiqué lors d'un test sanguin aléatoire. Un échantillon de sang est prélevé à un moment non prédéterminé, et on mesure le taux de sucre dans le sang. Un taux au-dessus de 11,1 mmol/L (ou 200 mg/dL) est considéré comme diabétique s'il s'accompagne d'autres symptômes.

Tableau 2.3 Critères de diagnostic du diabète

Glycémie à jeun > 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
Glycémie après 2 heures > 11,1 mmol/L (200 mg/dL) lors d'un test de tolérance au glucose
HbA1c > 6,5% (48 mmol/mol)
Symptômes d'hyperglycémie et test sanguin aléatoire > 11,1 mmol/L (200 mg/dL)

À n'importe quel moment, la quantité totale de glucose qui circule dans le sang est étonnamment peu élevée, l'équivalent d'environ une cuillerée à thé. Le glucose ne se promène pas librement dans le sang. Il se trouve plutôt en presque totalité à l'intérieur de nos cellules.

Nos hormones contrôlent rigoureusement notre glycémie afin d'éviter des taux excessivement faibles ou élevés. Même si nous mangeons de grandes quantités de sucre, le taux de glycémie se situe toujours à l'intérieur de limites extrêmement restreintes et contrôlées par l'action coordonnée de différentes hormones. Alors que le glucose est absorbé par les intestins, puis acheminé dans le sang, les îlots de Langerhans, des cellules situées dans le pancréas, sécrètent l'hormone insuline. Celle-ci permet au glucose de pénétrer à l'intérieur des cellules comme source d'énergie. Le corps emmagasine tout excédent de glucose dans le foie pour un usage futur, ce qui empêche notre glycémie d'atteindre un niveau supérieur à la normale.

LE DIABÈTE DE TYPE 1: LES FAITS

Le diabète de type 1 était autrefois appelé diabète juvénile, étant donné que la maladie se déclarait en général dans l'enfance. Toutefois, bien que les trois quarts de tous les cas de diabète de type 1 soient diagnostiqués chez des patients de moins de dix-huit ans, il peut se développer à tout âge. Pour des raisons qui nous échappent, l'incidence globale du diabète de type 1 a augmenté au cours des dernières décennies et pourrait continuer de gonfler de 5,3% chaque année aux États-Unis³. En Europe, si le rythme actuel devait se poursuivre, le nombre de nouveaux cas de diabète de type 1 aura doublé entre 2005 et 2030.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le système immunitaire du corps est lui-même responsable de la destruction des cellules qui sécrètent l'insuline. Le sang du patient contient des anticorps qui agissent contre les îlots de Langerhans de l'organisme humain, une preuve d'attaque auto-immune. Tôt ou tard, la destruction répétée des cellules responsables de la production d'insuline fait évoluer le diabète de type 1 vers une carence importante en insuline. C'est habituellement à ce moment qu'apparaissent les symptômes⁴.

Il existe une forte prédisposition génétique contribuant au développement du diabète de type 1, mais ce qui déclenche le processus de destruction auto-immune demeure incertain. Une variation saisonnière dans le diagnostic peut indiquer qu'il s'agit d'un déclencheur infectieux, mais lequel, en particulier, nous l'ignorons. Une sensibilité au lait de vache et aux protéines de blé, puis une carence en vitamine D constituent d'autres facteurs environnementaux susceptibles d'avoir une répercussion. Le diabète de type 1 apparaît souvent de concert avec d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Basedow (qui affecte la glande thyroïde) ou le vitiligo (une maladie de la peau).

Les diabétiques de type 1 souffrent d'un manque d'insuline important. Le fondement d'un traitement efficace réside en une substitution appropriée de l'hormone insuline. La découverte des injections d'insuline a permis d'améliorer considérablement le pronostic et a entraîné la croyance largement répandue que le diabète pouvait être guéri. En revanche, l'histoire n'a pas connu une fin si heureuse. À long terme, les diabétiques de type 1 ont un risque beaucoup plus élevé que les non-diabétiques de souffrir de complications, lesquelles affectent presque tous les organes du corps. Le diabète de type 1 réduit l'espérance de vie de cinq à huit ans et comporte un risque de maladies du cœur plus de dix fois supérieur à celui des personnes en bonne santé⁵.

LE DIABÈTE DE TYPE 2: LES FAITS

Autrefois, le diabète de type 2 touchait des adultes qui avançaient en âge, mais aujourd'hui, partout sur la planète, la prévalence chez les enfants augmente rapidement⁶, reflétant en parallèle la hausse de l'obésité

infantile⁷. Une clinique de la ville de New York a signalé une croissance décuplée des nouveaux cas de diabète entre 1990 et 2000, dont la moitié sont des cas de diabète de type 2⁸. En 2001, moins de 3% des nouveaux cas de diabète chez les adolescents étaient de type 2. En 2011, seulement une décennie plus tard, ce chiffre s'était élevé à 45%⁹. Il s'agit d'une épidémie foudroyante. En moins de temps qu'il n'en faut pour faire vieillir un bon fromage, le diabète de type 2 a pris les proportions d'un cyclone, ne laissant que dévastation dans son sillage.

Au total, la part du diabète de type 2 compte approximativement pour 90 à 95% de tous les cas de diabète dans le monde. En général, il se développe progressivement, pendant plusieurs années, en suivant une courbe régulière, passant d'un état normal au prédiabète, pour atteindre finalement un diabète de type 2 à part entière. Le risque croît avec l'âge et l'obésité.

Une résistance à l'insuline est responsable de l'hyperglycémie, contrairement à la carence en insuline observée dans le diabète de type 1. Lorsque les chercheurs ont développé les premiers tests d'insuline, ils s'attendaient à découvrir des taux plutôt bas chez les patients atteints du diabète de type 2. À leur grande surprise, les taux d'insuline étaient élevés.

On appelle «résistance à l'insuline» l'incapacité de l'insuline à abaisser la glycémie. L'organisme combat cette résistance en augmentant la sécrétion d'insuline afin de maintenir des taux de glycémie normaux. Des taux d'insuline élevés sont alors le prix à payer. Mais une telle compensation a ses limites. Lorsque la sécrétion d'insuline ne suffit plus à surpasser une résistance toujours plus grande, la glycémie augmente, ce qui mène à un diagnostic de diabète de type 2.

DIFFÉRENTS TRAITEMENTS POUR DIFFÉRENTES CAUSES

Fondamentalement, les diabètes de type 1 et de type 2 sont diamétralement opposés, le premier étant caractérisé par des taux d'insuline très faibles, et l'autre par des taux très élevés. Étrangement, les modèles standards de traitements médicamenteux pour les deux types de diabète sont similaires. Ils s'attardent tous les deux essentiellement à la glycémie, avec pour but de l'abaisser en augmentant l'insuline, bien qu'une glycémie élevée ne soit

qu'un symptôme de la maladie et non pas la maladie elle-même. Dans le cas d'un diabète de type 1, l'apport en insuline aide en effet, dans la mesure où le véritable problème sous-jacent est une insuffisance de l'insuline présente naturellement dans l'organisme. En ce qui concerne le diabète de type 2, le véritable problème sous-jacent se trouve dans la résistance à l'insuline, et il demeure pratiquement non traité, puisque aucun consensus clair n'a été établi quant à sa cause. Dépourvus d'un savoir réel, nous sommes privés de l'espoir de renverser le problème. C'est là notre défi. Il peut sembler redoutable, mais la récompense est d'autant plus attrayante: une cure pour le diabète de type 2.

3. UN EFFET GLOBAL

Le diabète, contrairement à presque toutes les autres maladies connues, a le potentiel malveillant et unique de ravager notre corps tout entier. Aucun système organique, pour ainsi dire, n'est épargné par le diabète. Ces complications sont généralement dites microvasculaires (touchant les petits vaisseaux sanguins) ou macrovasculaires (touchant les gros vaisseaux).

Certains organes, tels que les yeux, les reins et les nerfs, sont approvisionnés principalement par les petits vaisseaux sanguins. Des dommages à ces vaisseaux entraînent des troubles de la vue, la maladie rénale chronique et des lésions nerveuses, qu'on observe en particulier chez les patients qui souffrent du diabète depuis une longue période. L'ensemble de ces problèmes constitue les complications microvasculaires.

D'autres organes, comme le cœur, le cerveau et les jambes, sont alimentés par des vaisseaux sanguins de plus gros diamètre. Des dommages causés à ces vaisseaux provoquent un rétrécissement qu'on appelle athérosclérose (plaque d'athérome). Le bris de la plaque déclenche l'inflammation et les caillots sanguins qui causent les crises cardiaques, les infarctus et la gangrène au niveau des jambes. On parle ici de complications macrovasculaires.

Nous discuterons plus en détail, dans cet ouvrage, des manières par lesquelles le diabète cause des dommages aux vaisseaux sanguins. Il a été largement admis qu'il ne s'agissait que d'une simple conséquence de l'hyperglycémie, mais la vérité est tout autre, nous le verrons plus loin. En plus des maladies vasculaires, plusieurs autres complications peuvent advenir, y compris des maladies de la peau, la stéatose hépatique, des infections, la polykystose ovarienne, la maladie d'Alzheimer et le cancer. Mais commençons par les troubles associés aux vaisseaux sanguins de petit calibre.

LES COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES

La rétinopathie

Aux États-Unis, le diabète est la première cause de cécité¹. Les maladies oculaires – en particulier un dommage à la rétine (rétinopathie) – représentent l’une des complications du diabète les plus fréquentes. La rétine est une membrane nerveuse sensible à la lumière, située au fond de l’œil, qui envoie au cerveau les images qu’elle capte. Le diabète affaiblit les minuscules vaisseaux sanguins de la rétine, ce qui entraîne un écoulement du sang et d’autres fluides à l’extérieur. L’ophtalmoscope permet d’observer cet écoulement lors d’un simple examen de routine des yeux.

En réponse à de telles lésions, de nouveaux vaisseaux sanguins rétiens se forment, mais ils sont plus fragiles, donc faciles à endommager. D’autres saignements peuvent alors se produire, de même que la formation d’un tissu cicatriciel. Dans certains cas plus graves, le tissu cicatriciel pourrait soulever la rétine et la déplacer de sa position normale, provoquant ultimement la cécité. Un traitement au laser peut prévenir la rétinopathie, en cautérisant ou en détruisant les nouveaux vaisseaux sanguins.

Chaque année, aux États-Unis, près de 10 000 des nouveaux cas de cécité sont causés par une rétinopathie diabétique². Qu’une rétinopathie se développe ou non pourra dépendre du nombre d’années pendant lesquelles le patient aura souffert du diabète, de même que de la gravité de la maladie³. La plupart des personnes atteintes de diabète de type 1 verront se développer un certain degré de rétinopathie au cours des vingt premières années. Quant au diabète de type 2, il est possible que la rétinopathie se développe jusqu’à sept ans *avant* même que la maladie soit diagnostiquée.

La néphropathie

La fonction principale des reins est de nettoyer le sang. Lorsqu’ils s’affaiblissent, des déchets s’accumulent dans l’organisme, entraînant une perte d’appétit et de poids, ainsi que des nausées persistantes et des vomissements. À défaut d’une intervention, ce problème peut provoquer le coma et la mort. Aux États-Unis, plus de 100 000 personnes reçoivent

chaque année un diagnostic d'insuffisance rénale chronique. En 2005, les coûts associés se sont élevés à 32 milliards de dollars. Ce fardeau n'est pas énorme que d'un point de vue financier, il est aussi dévastateur sur le plan émotionnel.

La maladie rénale diabétique (néphropathie) est la première cause du stade terminal de l'insuffisance rénale (STIR) aux États-Unis, représentant 44% de tous les nouveaux cas en 2005⁴. Les patients dont les reins ont perdu plus de 90% de leur fonction intrinsèque nécessitent de la dialyse afin d'éliminer artificiellement les déchets accumulés dans leur sang. Ce procédé permet de filtrer le sang «impur» du patient à travers un dialyseur, qui le nettoie de ses impuretés et restitue le sang propre dans l'organisme. Pour survivre, à moins de subir une transplantation, les patients auront besoin de quatre heures de dialyse trois fois par semaine, indéfiniment.

Figure 3.1 Taux ajustés de prévalence du stade terminal de l'insuffisance rénale⁵



La maladie rénale diabétique met généralement de quinze à vingt-cinq ans à se développer, mais comme la rétinopathie, elle peut parfois être diagnostiquée avant le diabète de type 2 lui-même. Chaque année, environ 2% des personnes atteintes du diabète de type 2 développent une maladie rénale. Dix ans après le diagnostic, 25% des patients présenteront des signes de maladie rénale⁶. Une fois le diagnostic posé, la néphropathie poursuit généralement sa progression et mène à un affaiblissement des reins toujours

plus important, jusqu'à ce que le patient requière la dialyse ou une transplantation.

La neuropathie

L'atteinte du système nerveux (neuropathie) affecte entre 60 et 70% des patients atteints de diabète⁷. Ici encore, plus le diabète est sévère et perdure, plus grand sera le risque de neuropathie⁸.

Il existe plusieurs types différents de dommages nerveux associés au diabète. Habituellement, la neuropathie diabétique affecte les nerfs périphériques, d'abord au niveau des pieds, puis progressivement dans les mains et les bras, en créant une perturbation caractéristique de la sensibilité. Selon les nerfs endommagés, différents symptômes peuvent être observés, tels que:

- des fourmillements ou picotements;
- des engourdissements;
- des sensations de brûlure;
- des douleurs.

La douleur incessante causée par la neuropathie diabétique est extrêmement éprouvante, et les symptômes sont le plus souvent exacerbés pendant la nuit. Même de puissants antidouleurs tels que les narcotiques se révèlent inefficaces. Certains patients, au contraire, éprouveront parfois un engourdissement total. Un examen médical approfondi pourra révéler une diminution de la sensibilité du toucher, de l'ouïe, ou à la température, ainsi qu'une perte de réflexes dans les parties du corps affectées.

Bien qu'une perte de sensation puisse sembler inoffensive, elle ne l'est pas. La douleur nous protège contre les traumatismes. Si on se cogne un orteil, ou si on s'allonge dans une mauvaise position, la douleur nous indique qu'il est nécessaire de réagir sans tarder afin d'éviter un dommage aux tissus. Si l'on est incapable de ressentir la douleur, il est possible que l'on continue d'éprouver des traumatismes répétés. Au fil des ans, les dommages s'accroissent et sont responsables, en certains cas, de déformations. L'exemple le plus commun est le pied. Une atteinte nerveuse sévère peut

entraîner la destruction complète du joint – une complication appelée pied de Charcot – et s'aggraver au point que le patient devient incapable de marcher et peut même nécessiter une amputation.

L'amyotrophie diabétique est un autre trouble du système nerveux, qui s'attaque aux grands groupes de muscles et se caractérise par des douleurs aiguës et une faiblesse musculaire, notamment dans les cuisses⁹.

Le système nerveux autonome contrôle les fonctions automatiques de notre organisme telles que la respiration, la digestion, la sudation et la fréquence cardiaque. Des dommages à ces nerfs peuvent causer des nausées, des vomissements, de la constipation, des diarrhées, des troubles de la vessie, une dysfonction érectile et de l'hypotension orthostatique (une chute soudaine et importante de la pression artérielle à la position debout). Si les nerfs cardiaques sont atteints, le risque de crise cardiaque silencieuse et de mort augmente¹⁰.

Actuellement, aucun traitement n'est en mesure de renverser les dommages du système nerveux causés par le diabète. Les médicaments peuvent apaiser les symptômes de la maladie, mais ne peuvent modifier leur progression naturelle. En définitive, la prévention reste la seule action possible.

LES COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES

L'athérosclérose (durcissement des artères)

L'athérosclérose est une maladie qui survient lorsque des corps gras s'accumulent sur les parois internes des artères et forment des plaques qui provoquent leur rétrécissement et leur durcissement. Cette situation peut entraîner un infarctus, un accident vasculaire cérébral ou la maladie vasculaire périphérique, des états pathologiques regroupés sous l'appellation de maladies cardiovasculaires. Le diabète augmente considérablement le risque de développer l'athérosclérose.

On croit à tort que du cholestérol qui obstrue peu à peu les artères est responsable de l'athérosclérose, de la même manière que de la boue pourrait s'accumuler à l'intérieur d'une canalisation. En réalité, l'athérosclérose est causée par une blessure de l'artère, bien que l'origine

exacte de cette blessure reste à ce jour inconnue. Sans être les seuls en cause, plusieurs facteurs contributifs existent, tels que l'âge, la génétique, le tabagisme, le diabète, le stress, une pression artérielle élevée et le manque d'activité physique. La moindre brèche dans les parois des artères peut provoquer un enchaînement de réactions inflammatoires. Le cholestérol (une substance grasse et cireuse présente dans toutes les cellules du corps) s'infiltre par la zone endommagée et cause le rétrécissement du vaisseau sanguin. Les cellules du muscle lisse qui soutient le tissu du vaisseau sanguin prolifèrent, et le collagène, une protéine structurale qu'on trouve en abondance dans l'organisme, s'accumule également à la suite de cette blessure. Une fois encore, cela entraîne un rétrécissement du vaisseau sanguin. Plutôt que de provoquer un dommage unique nécessitant une simple réparation, cette situation se reproduit en réponse à des blessures répétées à la paroi du vaisseau.

Il en résulte le développement d'une plaque connue sous le nom d'athérome, laquelle est constituée de cholestérol, de cellules musculaires lisses et de cellules inflammatoires, et est localisée sur la paroi interne du vaisseau sanguin. La présence de cette plaque limite progressivement le flux sanguin vers les organes atteints. La rupture de l'athérome entraîne la formation d'un caillot sanguin. Le blocage soudain de l'artère par le caillot empêche une circulation normale du sang, ce qui prive les cellules d'un apport en oxygène et entraîne à la fois la mort de cellules et des maladies cardiovasculaires.

Les maladies du cœur

Les crises cardiaques, que le corps médical nomme infarctus du myocarde, sont les complications du diabète les plus connues et les plus redoutées. Elles sont causées par l'athérosclérose des vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur. Le blocage soudain de ces artères prive le cœur d'oxygène et entraîne la mort d'une partie du muscle cardiaque.

Les études de Framingham conduites dans les années 1970 ont permis d'établir une forte corrélation entre les maladies du cœur et le diabète¹¹. Le diabète augmente de deux à quatre fois le risque de maladies cardiovasculaires, et ces complications se développent à un âge plus précoce que chez les non-diabétiques. Pas moins de 68% des diabétiques

âgés de soixante-cinq ans et plus perdront la vie en raison d'une maladie du cœur, et 16% supplémentaires mourront d'un accident vasculaire cérébral¹². Il est donc d'une importance capitale de réduire le risque des complications macrovasculaires. Les maladies cardiovasculaires sont de loin beaucoup plus susceptibles de causer l'invalidité et la mort que les maladies microvasculaires.

Au cours des trois dernières décennies, les progrès en matière de traitement des maladies du cœur ont été significatifs, mais les gains chez les patients atteints de diabète n'ont pas connu la même avancée. Alors que le taux de mortalité global a diminué de 36,4% pour les hommes non-diabétiques, il n'a diminué que de 13,1% pour les hommes atteints de diabète¹³.

L'accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral est causé par l'athérosclérose des vaisseaux sanguins de plus large diamètre qui alimentent le cerveau. Une perturbation soudaine du flux sanguin normal prive le cerveau d'oxygène, et une partie du cerveau peut alors s'éteindre. Les symptômes varient en fonction de la partie exacte du cerveau qui est endommagée, mais l'effet dévastateur de l'accident vasculaire cérébral ne doit pas être négligé. Aux États-Unis, il représente la troisième cause de mortalité et est le plus grand responsable de l'invalidité.

Le diabète est en soi un puissant facteur de risque d'accident vasculaire cérébral, puisqu'il augmente à lui seul de 150 à 400% le risque d'être victime d'un AVC¹⁴. Environ le quart de tous les nouveaux accidents vasculaires cérébraux touche des patients diabétiques¹⁵. Le fait d'être atteint de diabète fait croître de 3% chaque année le risque d'AVC¹⁶, et le pronostic est également plus sombre encore.

La maladie vasculaire périphérique

La maladie vasculaire périphérique (MVP) est causée par l'athérosclérose des gros vaisseaux sanguins qui alimentent les jambes. La perturbation du flux sanguin normal prive les jambes en hémoglobine porteuse d'oxygène.

Le symptôme le plus commun de la maladie est la douleur ou des crampes qui apparaissent lors de la marche et s'estompent au repos. Au fur et à mesure que les vaisseaux sanguins rétrécissent et que la circulation diminue, la douleur se manifeste également au repos, en particulier la nuit. La maladie réduit notablement la mobilité et peut entraîner une longue période d'invalidité.

Une peau qui souffre d'un faible apport sanguin risque plus d'être blessée et met davantage de temps à guérir. Chez les diabétiques, des lésions mineures et des blessures aux pieds peuvent évoluer en ulcères non cicatrisés. Dans certains cas graves, ces régions où la peau a été endommagée, révélant le tissu sous-cutané, peuvent développer une gangrène. À ce stade, l'apport sanguin a été fortement réduit ou complètement éliminé, et le tissu meurt. L'amputation du membre infecté, un traitement de dernier recours, devient souvent nécessaire afin de soigner des infections chroniques et de soulager la douleur.

Le diabète, avec le tabagisme, est le facteur de risque le plus important de la maladie vasculaire périphérique. Environ 27% des patients diabétiques atteints de MVP verront leur état se détériorer sur une période de cinq ans, et 4% d'entre eux auront besoin d'une amputation¹⁷. Les patients aux prises avec la gangrène et ceux qui requièrent une amputation courent un risque de ne plus marcher à nouveau, ce qui peut enclencher un cycle d'invalidité. La perte de l'usage d'un membre provoque une diminution de l'activité physique, ce qui entraîne un déconditionnement progressif des muscles. Des muscles affaiblis causent une diminution de l'activité physique, puis le cycle se répète.

AUTRES COMPLICATIONS

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie chronique, progressive et neurodégénérative responsable de pertes de mémoire, de changements de la personnalité et de troubles cognitifs. Elle est la forme la plus commune de démence et la sixième cause de mortalité aux États-Unis¹⁸. La maladie d'Alzheimer peut refléter une incapacité à utiliser normalement le glucose,

peut-être une forme sélective de résistance à l'insuline au niveau du cerveau. Les liens entre la maladie d'Alzheimer et le diabète sont si solides, à présent, que plusieurs chercheurs ont proposé que la maladie d'Alzheimer soit nommée le diabète de type 3¹⁹. Ces questions vont toutefois bien au-delà des limites de cet ouvrage.

Le cancer

Le diabète de type 2 augmente le risque des cancers les plus communs, y compris le cancer du sein, de l'estomac, du rein et de l'endomètre, ainsi que le cancer colorectal. Ce risque accru peut être lié à l'utilisation de certains médicaments dans le traitement du diabète. Nous en reparlerons plus en détail au [chapitre 10](#). Les chances de survie des patients atteints de cancer et dont le diagnostic de diabète a déjà été établi sont beaucoup moindres que celles des non-diabétiques²⁰.

La maladie du foie gras

La maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) se caractérise par l'emmagasiner et l'accumulation d'un surplus de graisses, sous forme de triglycérides, qui représente plus de 5% du poids total du foie. Cette pathologie peut être détectée à l'aide d'ultrasons lors d'un examen abdominal. Lorsque cet excès de graisses cause des dommages au tissu hépatique (une situation révélée par de simples tests sanguins), on lui donne le nom de stéatose hépatique non alcoolique (NASH). On estime actuellement à 30% de la population le nombre de personnes atteintes de la NAFLD, aux États-Unis, et à 5% les victimes de NASH. Ces deux affections sont des causes majeures de la cirrhose – une atteinte irréversible du foie²¹.

La NAFLD est pour ainsi dire inexistante dans les cas récents de diabète de type 1. À l'opposé, l'incidence chez les personnes atteintes du diabète de type 2 est estimée à plus de 75%. Le rôle primordial du gras intrahépatique sera expliqué plus amplement au [chapitre 7](#).

Les infections

Les personnes atteintes de diabète sont plus sensibles à tous les types d'infections, provoquées par l'invasion et la multiplication de corps étrangers au sein de l'organisme. Elles sont non seulement plus vulnérables que les non-diabétiques à de nombreuses infections fongiques et bactériennes, mais les répercussions de ces infections sont aussi plus importantes. Par exemple, les diabétiques ont un risque de quatre à cinq fois plus élevé de voir se développer une infection grave des reins²². Tous les types d'infections fongiques, y compris le muguet, les infections vaginales à levure, les infections de l'ongle et le pied d'athlète, sont plus communs chez les patients diabétiques.

Les infections des pieds sont parmi les plus redoutables chez les personnes atteintes de diabète. En dépit d'un contrôle de la glycémie adéquat, 15% de tous les patients diabétiques souffriront, au cours de leur vie, de plaies non cicatrisées aux pieds. L'infection de ces blessures met souvent en cause de multiples micro-organismes et nécessite donc un traitement à partir d'un antibiotique à large spectre. Cependant, une diminution de la circulation sanguine en raison de la maladie vasculaire périphérique (voir plus haut) contribue à une cicatrisation lente des plaies. En conséquence, les diabétiques courent un risque d'amputation d'un membre inférieur quinze fois plus grand que les non-diabétiques et représentent plus de 50% des amputations effectuées aux États-Unis, à l'exception de celles qui sont associées à des accidents. On estime que le traitement de chacun de ces cas d'infections d'ulcères du pied diabétique coûte plus de 25 000 dollars²³.

Il existe plusieurs facteurs contributifs à ces taux d'infection supérieurs. D'abord, l'hyperglycémie est susceptible d'endommager le système immunitaire. De plus, une mauvaise circulation sanguine réduit la capacité des globules blancs, responsables de défendre l'organisme contre les infections, à rejoindre toutes les régions du corps.

Les maladies des ongles et de la peau

Le diabète peut être à l'origine de nombreuses maladies des ongles et de la peau. En règle générale, les préoccupations qu'elles soulèvent sont d'ordre esthétique plutôt que médical. Cependant, ces maladies indiquent souvent un état sous-jacent de diabète avancé qui nécessite des soins médicaux.

La dystrophie papillaire et pigmentaire est causée par des taux d'insuline élevés et se caractérise par un épaississement de la peau, qui développe une texture veloutée et une coloration gris-noir, plus précisément autour du cou et à l'intérieur des plis. La dermopathie diabétique se manifeste généralement sur les membres inférieurs par des lésions de fines lamelles de peau brunâtre. Les acrochordons sont de petites protubérances de chair plus fréquemment situées sur les paupières, le cou et les aisselles. Plus de 25% des personnes qui ont des acrochordons souffrent de diabète²⁴.

Les problèmes de l'ongle sont courants chez les patients diabétiques, en particulier les infections fongiques. Les ongles peuvent s'épaissir, se teinter d'une couleur brun-jaunâtre et se décoller du lit unguéal (onycholyse).

La dysfonction érectile

Des études menées au sein de populations d'hommes âgés de 39 à 70 ans ont démontré que la prévalence de l'impuissance se situait entre 10 et 50%. Le diabète est un important facteur de risque, il augmente de plus de trois fois le risque de dysfonction érectile et affecte des patients à un âge plus précoce qu'auparavant. Ce risque accru chez les diabétiques est probablement imputable à une mauvaise circulation sanguine. Le risque de dysfonction érectile augmente également avec l'âge et une forte résistance à l'insuline. On estime qu'entre 50 et 60% des hommes diabétiques âgés de plus de cinquante ans souffrent de ce problème²⁵.

La polykystose ovarienne

Pour certaines femmes, un déséquilibre hormonal peut causer le développement de kystes (masses bénignes) aux ovaires. Cette pathologie, nommée syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), se caractérise par des cycles menstruels irréguliers, une quantité excessive de testostérone et la présence de kystes (détectés habituellement par ultrasons). Les patientes atteintes du SOPK présentent plusieurs symptômes similaires à ceux des personnes souffrant du diabète de type 2, dont l'obésité, une pression artérielle élevée, un taux élevé de cholestérol et la résistance à l'insuline. Le SOPK est causé par une forte résistance à l'insuline²⁶ et augmente de trois

à cinq fois, chez les jeunes femmes, le risque de développer le diabète de type 2.

TRAITER LA CAUSE, PAS LES SYMPTÔMES

Tandis que la plupart des maladies se limitent à un seul système organique, le diabète s'attaque à chacun des organes de multiples façons. Par conséquent, il est la principale cause de cécité; il est la principale cause de l'insuffisance rénale; il est la principale cause de maladies du cœur; il est la principale cause d'infarctus; il est la principale cause d'amputations; il est la principale cause de démence; il est la principale cause de l'infertilité et il est la principale cause de lésions nerveuses.

Mais la question la plus déroutante est de savoir pourquoi ces problèmes continuent de *prendre de l'ampleur* plutôt que de s'estomper, même si des siècles se sont écoulés depuis la première description de la maladie. Au fur et à mesure que s'améliore notre compréhension du diabète, nous devrions normalement pouvoir espérer que ces complications perdront du terrain. Mais ce n'est pas le cas. Si la situation s'aggrave, la seule explication logique est donc que notre compréhension du diabète de type 2 ainsi que notre façon de le traiter sont fondamentalement imparfaites.

Notre seule obsession est d'abaisser la glycémie. Mais une glycémie élevée n'est que le symptôme, pas la cause. Dans le cas du diabète de type 2, la cause ultime de l'hyperglycémie est une forte résistance à l'insuline. Tant et aussi longtemps que nous n'aborderons pas cette cause ultime – la résistance à l'insuline –, l'épidémie de diabète de type 2, de même que toutes les complications qui en découlent, continuera de s'aggraver.

Nous devons tout reprendre depuis le début. Qu'est-ce qui cause le diabète de type 2? Qu'est-ce qui cause la résistance à l'insuline? Et comment pouvons-nous renverser la situation? De toute évidence, l'obésité joue un rôle crucial. C'est là qu'il nous faut commencer, par l'étiologie de l'obésité.

Lorsqu'il s'est présenté au programme de l'Intensive Dietary Management (IDM), Simon, soixante-six ans, pesait 121 kg (267 livres), pour un tour de taille de 135 cm (53 pouces) et un IMC de 43. Il avait reçu un diagnostic de diabète de type 2 huit ans auparavant, et ses médicaments pour contrôler la glycémie comprenaient la sitagliptine, la metformine et le gliclazide. De plus, il avait des antécédents d'hyperglycémie, et une partie d'un rein lui avait été retirée en raison d'un cancer.

Nous lui avons proposé d'adopter un régime faible en glucides et riche en bons gras, et d'effectuer chaque semaine trois périodes de jeûne de vingt-quatre heures. Après six mois, Simon ne prenait plus qu'un seul médicament, la canagliflozine, qu'il a continué de prendre un certain temps afin de l'aider à perdre du poids. Un an plus tard, nous avons interrompu l'administration du médicament, vu les améliorations importantes relatives à son poids et à sa glycémie. Depuis, il ne requiert aucune médication.

Au moment de son dernier examen, l'hémoglobine A1c de Simon se situait à 5,9%, un taux considéré comme non diabétique, et il avait pu maintenir une perte de poids de 20,5 kg (45 livres) pour une période de plus de deux ans. Il se réjouit aujourd'hui des changements survenus quant à sa santé en général. Lui qui portait auparavant des pantalons de taille 46 porte maintenant la taille 40. Le diabète de type 2, qu'il croyait être une maladie permanente, a été complètement renversé. Simon suit toujours une diète pauvre en glucides et jeûne une ou deux fois par semaine pendant vingt-quatre heures.

BRIDGET

Lorsque nous avons rencontré Bridget pour la première fois, elle était âgée de soixante-deux ans et souffrait depuis une dizaine d'années de diabète de type 2, de maladie rénale chronique et d'hyperglycémie. En raison de sa forte résistance à l'insuline, elle requerrait chaque jour un total de 210 unités d'insuline afin de garder sa glycémie sous contrôle. Elle pesait 148 kg (325 livres), son tour de taille était de 147 cm (58 pouces) et son IMC atteignait 54,1.

Résolue à se débarrasser des injections d'insuline, elle a d'abord entrepris un jeûne de sept jours, mais s'est sentie si bien et forte de son expérience qu'elle a décidé de poursuivre pendant deux semaines supplémentaires. Au bout de vingt et un jours, non seulement elle avait mis un terme à la prise d'insuline, mais son état ne nécessitait plus aucun médicament contre le diabète. Dans le but de maintenir sa perte de poids, elle a interrompu le jeûne continu pour effectuer, tous les deux jours, des jeûnes de vingt-quatre à trente-six heures; elle a aussi réintégré la dapagliflozine pour l'aider à contrôler son poids. Au cours de cette période, son hémoglobine A1c était de 6,8%, un meilleur taux que celui qui avait été observé pendant le traitement à l'insuline.

Au moment d'entreprendre le programme IDM, Bridget avait un très faible taux d'énergie et peinait à se rendre jusqu'à mon bureau à l'aide de ses seules jambes. Après avoir entamé le jeûne, son taux d'énergie s'est considérablement amélioré, et elle a pu recommencer à se déplacer facilement. La taille de ses vêtements est passée de 30 à 22. Bridget ne prend plus d'insuline depuis trois ans, et elle a maintenu une perte de poids totale de 29 kg (63 livres) pendant cette période. Sa pression sanguine a été stabilisée et elle a cessé toute prise de médicaments.

DEUXIÈME PARTIE

**HYPERINSULINÉMIE ET
INSULINORÉSISTANCE**

4. LA DIABÉSITÉ: LA SUPERCHERIE DES CALORIES

La diabésité est la rencontre des vocables «diabète», en l'occurrence le type 2, et «obésité». Tout comme le terme évocateur «bromance», la diabésité sous-entend cette relation étroite entre les deux concepts. Mais le diabète et l'obésité ne sont en réalité qu'une seule et même maladie. Aussi étrange que cela puisse paraître à présent, les médecins n'ont pas toujours admis cette corrélation fondamentale et apparemment évidente.

En 1990, alors que le *grunge* prenait la scène musicale d'assaut et que les sacs banane gagnaient en popularité auprès des papas en route pour les vacances, le Dr Walter Willett, professeur en épidémiologie et en nutrition à la Harvard School of Public Health, a identifié une relation forte et systématique entre la prise de poids et le diabète de type 2.

L'épidémie d'obésité ne s'était mise en branle qu'à la fin des années 1970 et n'était pas encore le désastre de santé publique qu'elle est devenue aujourd'hui. Le diabète de type 2 était à peine considéré comme une préoccupation de santé publique. C'est le sida qui était le sujet de l'heure. En outre, aucun lien d'une quelconque nature n'avait été établi entre le diabète de type 2 et l'obésité. Bien au contraire, en 1990, le *Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee* publié par le Department of Agriculture des États-Unis considérait qu'un certain gain de poids passé l'âge de trente-cinq ans allait de pair avec un bon état de santé.

Cette même année, le Dr Willett est venu ébranler la croyance populaire en déclarant qu'une prise de poids à partir de l'âge de dix-huit ans était le facteur déterminant du diabète de type 2¹. Un gain de 20 à 35 kg (44 à 77 livres) augmentait le risque de diabète de type 2 de 11 300%. Une prise de poids de plus de 35 kg (77 livres) faisait croître le risque de 17 300%!

Même des gains de poids moins importants pouvaient augmenter le risque considérablement. Mais ce n'était pas chose simple que de faire avaler cette idée à un corps médical sceptique². «Il a été difficile d'obtenir la publication d'un premier article affirmant que même le plus léger surpoids augmentait fortement le risque de diabète, rappelle le Dr Willett. Ils refusaient d'y croire.»

L'INDICE DE MASSE CORPORELLE: LA CORRÉLATION ENTRE L'OBÉSITÉ ET LE DIABÈTE

L'indice de masse corporelle est une mesure du poids standardisée. Il se calcule à partir de la formule suivante:

$$\text{Indice de masse corporelle} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (\text{m}^2)$$

Un indice de masse corporelle de 25 ou plus reflète un surpoids, alors qu'un indice situé dans l'intervalle entre 18,5 et 24,9 indique un bon état de santé.

Tableau 4.1 Classification de l'indice de masse corporelle

IMC	Classification
< 18,5	Poids insuffisant
18,5 à 24,9	Poids normal
25 à 29,9	Surpoids
30 à 34,9	Obésité
35 à 39,9	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide

Cela dit, les femmes dont l'indice de masse corporelle se situe entre 23 et 23,9 ont un risque de 360% plus élevé de développer un diabète de type 2 que les femmes dont l'indice de masse corporelle est inférieur à 22, ce qui est d'autant plus déconcertant qu'un indice de masse corporelle de 23,9 est considéré comme bien en dessous du seuil de surpoids.

En 1995, à partir de cette nouvelle découverte, les chercheurs avaient déterminé qu'un gain de poids de seulement 5 à 7,9 kg (11 à 17,5 livres) augmentait le risque de diabète de type 2 de 90%, et qu'un gain de poids de 8 à 10,9 kg (17,5 à 24 livres) augmentait le risque de 270%³. À l'opposé, une perte de poids réduisait le risque de plus de 50%. Ces résultats ont permis d'établir une corrélation étroite entre la prise de poids et le diabète de type 2. Mais, plus sinistre encore, cet excès de poids voyait aussi croître fortement le risque de décès⁴.

D'autres preuves concrètes allaient bientôt étayer cette hypothèse. En 1976, le Dr Frank Speizer, de la Harvard School of Public Health, a mis sur pied la Nurses' Health Study (NHS). L'une des recherches les plus importantes sur les facteurs de risque en matière de maladies cardiovasculaires et de cancer, cette étude épidémiologique à long terme rassemblait 121 700 infirmières de la grande région de Boston.

Le Dr Willett a poursuivi avec la Nurses' Health Study II, qui a collecté tous les deux ans, depuis 1989, des données auprès de 116 000 infirmières supplémentaires. Au commencement de l'étude, toutes les participantes étaient relativement en bonne santé, mais au fil du temps plusieurs parmi elles ont développé des maladies chroniques telles que le diabète et des maladies cardiaques. En consultant les données accumulées, on a pu échafauder certaines théories quant aux facteurs de risque associés à ces maladies. En 2001, le Dr Willett⁵ a pu démontrer que le principal facteur de risque dans le développement du diabète de type 2 était, une fois de plus, l'obésité.

INDICE GLYCÉMIQUE: RÉGIME ET DIABÈTE

La Nurses' Health Study II a aussi révélé que d'autres variables relatives au mode de vie jouaient un rôle important. Maintenir un poids santé, faire de l'exercice régulièrement, s'abstenir de fumer et avoir une alimentation saine pouvaient prévenir un stupéfiant 91% des cas de diabète de type 2. Mais voici la question à un million de dollars: qu'est-ce qu'une alimentation «saine»? L'alimentation saine telle que perçue par le Dr Willett se caractérisait par une riche teneur en fibres céréalières et en gras

polyinsaturés, par un faible apport en gras trans et par une charge glycémique peu élevée.

Lorsqu'ils sont digérés, les glucides se transforment en glucose. L'indice glycémique mesure la hausse du taux de sucre dans le sang après une ingestion de 50 grammes de glucides contenus dans un aliment. Toutefois, la quantité de glucides que renferme une portion standard varie énormément. Par exemple, une portion standard de fruit peut contenir moins de 50 grammes de glucides, alors qu'une seule pâtisserie pourra en contenir bien davantage. La charge glycémique précise cette mesure en multipliant l'indice glycémique d'un aliment par le nombre de grammes de glucides que l'on trouve dans une portion standard de cet aliment.

En général, les aliments à riche teneur en sucre et en glucides raffinés ont une charge glycémique élevée. Puisqu'ils augmentent très peu la glycémie, les gras alimentaires et les protéines ont une charge glycémique minime. À l'opposé des régimes alimentaires faibles en gras recommandés par tous les ordres de médecins dans le monde, le régime santé du Dr Willett se voulait *riche* en graisses alimentaires et en protéines. Son régime proposait plutôt de réduire *les sucres et les glucides raffinés*, pas les graisses alimentaires.

En 1990, une croyance fort répandue prétendait que les graisses alimentaires étaient mauvaises, qu'elles étaient meurtrières, qu'elles étaient odieuses. L'expression «bons gras» n'existait pas, il ne s'agissait que d'un oxymore, comme «clarté obscure». Des avocats riches en gras? Un infarctus caché dans un fruit. Des noix riches en gras? Une crise cardiaque dissimulée dans une collation. L'huile d'olive? Une crise cardiaque liquide. La plupart des gens croyaient fermement que les gras obstruaient nos artères, mais la réalité est tout autre.

Le Dr Zoë Harcombe, une chercheuse de l'Université de Cambridge spécialiste de l'obésité, s'est penchée sur l'ensemble des données disponibles au début des années 1980, lorsque des recommandations en faveur d'une alimentation faible en matières grasses furent présentées aux États-Unis et au Royaume-Uni. Aucune preuve que les gras alimentaires naturels aggravaient les maladies cardiovasculaires n'avait *jamais* été faite. Les fondements de ces recommandations n'étaient qu'un extraordinaire ouvrage de fiction⁶. La communauté scientifique était encore loin d'être formelle au moment où le gouvernement a choisi d'intervenir et a pris

l'initiative finale de diaboliser les graisses alimentaires. Cette croyance est devenue si fortement enracinée, autant parmi le corps médical qu'au sein de la population, qu'il relevait désormais de l'hérésie que de suggérer que les céréales raffinées et les sucres, plutôt que les graisses alimentaires, constituaient le véritable problème.

Au cœur de notre obsession passionnée pour une alimentation sans gras, la proposition du Dr Willett était perçue comme une haute trahison. Mais la vérité ne pouvait rester ignorée à jamais. Aujourd'hui, nous sommes en mesure de comprendre de façon claire que l'obésité est le problème principal à l'origine du diabète de type 2. Mais ce n'est pas que la simple obésité. Il faudrait plutôt parler d'obésité *abdominale*.

TOUR DE TAILLE: DISTRIBUTION DES GRAISSES ET DIABÈTE DE TYPE 2

En 2012, le Dr Michael Mosley était un TOFI. Un quoi? Non, pas tofu, le délicieux produit asiatique à base de soja. L'acronyme anglais TOFI signifie *thin outside, fat inside* (en français, «mince à l'extérieur, corpulent à l'intérieur»). Michael Mosley est docteur en médecine, journaliste à la British Broadcasting Corporation (BBC), cinéaste documentariste et auteur de livres à succès international. Et, à mi-chemin dans la cinquantaine, il était aussi une véritable bombe à retardement.

Avec une taille de 1,80 mètre (5 pieds et 11 pouces), un poids de 85 kg (187 livres) et un tour de taille de 92 cm (36 pouces), on ne pouvait pas dire qu'il souffrait particulièrement d'embonpoint. Ces mesures correspondent à un indice de masse corporelle de 26,1, se situant tout juste dans la catégorie surpoids. D'après les modèles standards, son poids était tout à fait convenable. Il se sentait en forme, peut-être simplement chargé d'un léger surplus de poids au niveau de l'abdomen en raison de son âge moyen. À peine potelé, c'est tout.

Mais l'indice de masse corporelle n'est pas l'indicateur le plus approprié en ce qui concerne le diabète de type 2. Le tour de taille, une mesure de distribution de la masse adipeuse autour du tronc, est de loin un indice supérieur pour prédire le diabète de type 2⁷. Dans le but de réaliser un segment santé pour la BBC, Mosley a subi un examen corporel à l'aide

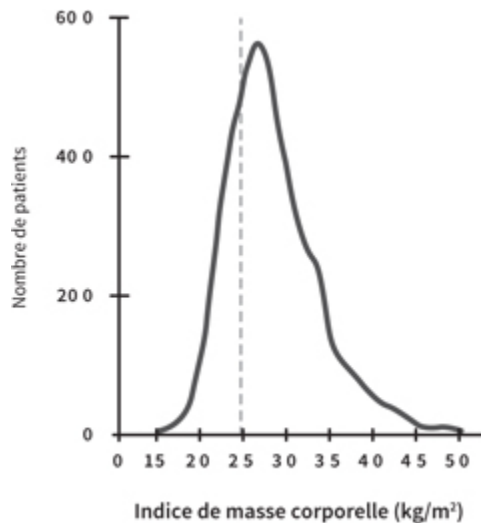
de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Il a été frappé de stupeur en constatant que ses organes trempaient littéralement dans le gras. À le regarder, rien ne laissait deviner un tel état, puisque la plus grande partie de la graisse se cachait à l'intérieur de son abdomen.

Dix-huit mois plus tard, lors d'une visite effectuée chez son médecin de famille, des tests sanguins de routine ont révélé un diabète de type 2. «J'avais tenu pour acquis que j'étais en santé, et tout à coup je découvrais que je ne l'étais pas et que je devais prendre au sérieux cet excès de graisse viscérale», a dit le Dr Mosley, dévasté⁸. La graisse viscérale s'accumule à l'intérieur et autour des organes intra-abdominaux tels que le foie, les reins et les intestins, et elle peut être détectée par une augmentation du tour de taille. Ce modèle d'obésité, où presque tout le gras est réparti autour de l'abdomen, est aussi connu sous le nom d'obésité centrale ou adiposité centrale. À l'opposé, le gras sous-cutané est le gras qu'on trouve directement sous la peau.

Les divers risques pour la santé associés à différentes distributions des graisses expliquent comment environ 30% des adultes obèses sont normaux d'un point de vue métabolique⁹. Ces personnes à la fois en surpoids et en santé portent en fait plus de gras sous-cutané que de gras viscéral, auquel on attribue un aspect dangereux. En revanche, certaines personnes dont le poids est dit «normal» présentent les mêmes anomalies métaboliques qu'en cas d'obésité en raison d'un surplus de gras viscéral¹⁰.

Le diabète de type 2 peut être diagnostiqué chez des patients qui présentent un éventail d'indices de masse corporelle très large et respectent une distribution normale sans sous-population distincte de diabétiques «minces¹¹». Le taux de nouveaux patients atteints de diabète qui ont un indice de masse corporelle normal de moins de 25 s'élève à 36%. Observez la [figure 4.1](#). Assurément, l'indicateur clinique principal n'est pas la masse adipeuse totale telle que l'indice de masse corporelle la mesure. Il s'agit plutôt du gras viscéral ou intra-organique¹².

Figure 4.1 Distribution de l'IMC dans les nouveaux cas de diabète¹³

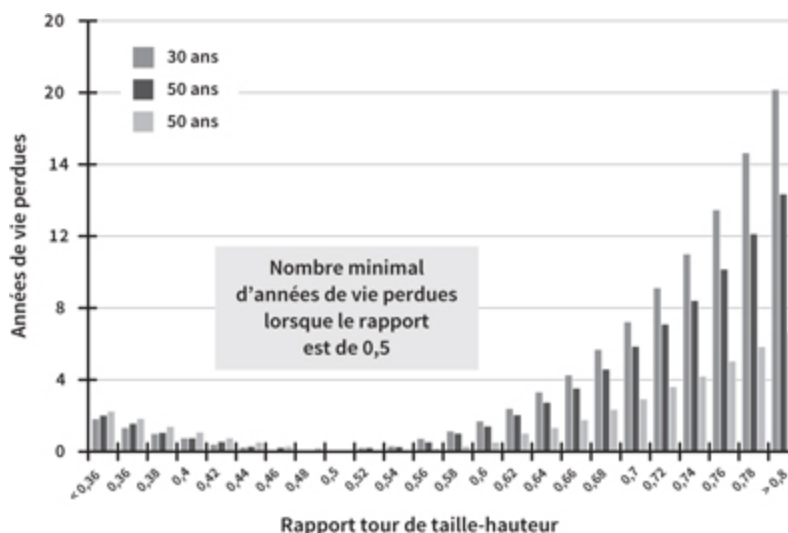


Indépendamment du poids total, il existe une forte corrélation entre l'obésité centrale et les anomalies du métabolisme¹⁴, un risque de maladies cardiovasculaires accru¹⁵ et l'évolution vers le diabète de type 2¹⁶. Réduire le gras viscéral réduit aussi par le fait même le risque d'évolution du diabète de type 2¹⁷.

Par ailleurs, la corrélation est minime entre le gras sous-cutané et le diabète de type 2 ou les maladies du cœur. Le retrait par liposuccion¹⁸ de près de 10 kg de gras sous-cutané n'a entraîné aucune amélioration métabolique notable, ce qui laisse supposer que le gras sous-cutané occupe un rôle négligeable dans le développement du diabète de type 2.

Le rapport tour de taille-hauteur est une mesure simple de l'adiposité centrale qu'on calcule en comparant la circonférence de la taille à la hauteur du corps. Ce rapport est beaucoup plus précis en fait d'années de vie perdues que l'indice de masse corporelle¹⁹. Idéalement, la circonférence de votre taille devrait être moins grande que la moitié de votre hauteur totale. Par exemple, un homme moyen mesurant 178 cm (5 pieds et 10 pouces, soit 70 pouces) devrait s'efforcer de maintenir un tour de taille de 89 cm (35 pouces) et moins. Lorsque l'obésité centrale augmente, le risque de maladies métaboliques monte en flèche également.

Figure 4.2 Le rapport tour de taille-hauteur et les années de vie perdues: une croissance radicale²⁰



Une distinction existe même entre les divers types de gras viscéral. Le gras que l'on trouve à l'intérieur d'organes tels que le foie ou le pancréas est le gras intra-organique; il est nettement plus dangereux que le gras situé autour des organes, qu'on appelle gras omental. Le gras intra-organique augmente le risque des complications métaboliques de l'obésité, dont le diabète de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique (NASH ou maladie du foie gras) et les maladies cardiovasculaires²¹. En outre, le retrait par chirurgie du gras omental n'entraîne aucune amélioration sur le plan métabolique²².

Le gras qui se trouve à l'intérieur du foie, le gras intrahépatique, joue un rôle crucial dans le développement de la résistance à l'insuline²³. L'obésité centrale évolue de concert avec le gras intrahépatique²⁴. Le gras du pancréas joue aussi un rôle majeur dans le diabète de type 2, comme nous le constaterons au [chapitre 7](#).

Compte tenu du rôle immense joué par l'obésité centrale, qui est donc le responsable qui achemine les dépôts adipeux vers les organes? Ne s'agirait-il pas des calories?

CONFUSION CALORIQUE: IL N'EXISTE AUCUNE RELATION ENTRE LE DIABÈTE ET LES CALORIES

Mangez moins. Coupez dans les calories. Surveillez la taille de vos portions. Au cours des cinquante dernières années, ces leitmotifs ont établi les fondements de l'éducation conventionnelle en matière de perte de poids. Et l'épidémie d'obésité à l'échelle mondiale prouve aujourd'hui que ces conseils sont plutôt à l'origine d'un pur désastre, éclipsé peut-être uniquement par la catastrophe nucléaire de Tchernobyl. Cette suggestion de réduire l'apport calorique s'appuie sur une connaissance erronée des véritables causes de la prise de poids.

Qu'est-ce qui cause l'obésité? Nous ne prenons plus le temps de réfléchir à cette question primordiale, puisque nous croyons déjà en connaître la réponse exacte. Cela nous paraît tellement évident, n'est-ce pas? Un apport trop élevé en calories cause l'obésité. Trop de calories consommées par rapport à trop peu de calories dépensées entraîne une prise de poids. Ce modèle de l'équilibre calorique pour parler d'obésité nous a été martelé depuis l'enfance.

$$\text{Gras accumulé} = \text{calories consommées} - \text{calories dépensées}.$$

Depuis cinquante ans, le meilleur conseil que nous ayons reçu pour perdre du poids a essentiellement été de limiter notre apport en calories. Plus précisément, on nous a suggéré de limiter la quantité des graisses alimentaires consommées, qui sont riches en calories. Cela signifie réduire les aliments dont la teneur en gras est élevée, soit la viande, le beurre, le fromage et les noix, afin de diminuer notre apport en calories et par conséquent perdre du poids. Nous avons même créé des guides, des pyramides alimentaires et des assiettes santé dans le but de convertir nos enfants à cette toute nouvelle religion faible en calories. Nous avons déclaré: «Coupez vos calories!» Nous avons scandé: «Mangez moins, bougez plus!»

L'apport calorique des aliments a été inclus au tableau des étiquettes nutritionnelles. Des programmes et des applications ont été créés afin de calculer les calories avec encore plus de précision. Nous avons conçu de minuscules appareils, tels que ceux que propose Fitbit, pour mesurer avec exactitude le nombre de calories brûlées. Avec grande ingéniosité et la précision d'un rayon laser, et tout aussi obstinés qu'une tortue traversant une route, nous avons coupé dans les calories.

Quel a été le résultat? Le problème de l'obésité s'est-il simplement estompé de la même manière que se dissipe la brume du matin lors d'une

chaude journée d'été? En un mot, la réponse est non. L'hypothèse implicite et sous-jacente à ce modèle soutient que la production d'énergie (les calories consommées), la dépense énergétique (les calories brûlées) et la formation de graisses sont des variables indépendantes totalement sous l'emprise de notre contrôle conscient. Elle tient pour acquis que le nombre de calories que notre corps utilise pour fonctionner plus ou moins normalement reste toujours stable et immuable. Mais ce n'est pas le cas.

La vérité, c'est que notre corps peut ajuster son taux métabolique de base (TMB), soit l'énergie nécessaire pour que le cœur pompe, que les poumons respirent, que les reins et le foie désintoxiquent, que le cerveau réfléchisse, que le corps génère de la chaleur, et ainsi de suite jusqu'à 40% à la baisse ou à la hausse. Si vous consommez une quantité moins importante de calories, votre organisme ralentit pour n'utiliser qu'un nombre moins important de calories, *ce qui veut dire que vous ne perdez pas de poids*.

Ce modèle ignore aussi complètement les multiples systèmes hormonaux qui se chevauchent et procurent les sensations de faim et de satiété. En d'autres termes, on peut décider de ce que l'on mange et du moment où nous le mangeons, mais on ne peut pas décider de *moins ressentir* la faim. On ne peut décider du moment de brûler les calories sous forme de chaleur corporelle et du moment de les emmagasiner sous forme de graisse corporelle. Les hormones sont responsables de cette décision. Les conséquences de cette prétendue suggestion incontournable qu'est la «réduction calorique» n'auraient pu être plus néfastes si nous avions même essayé. La tempête créée par l'obésité et le diabète de type 2 à la fin des années 1970 a pris les proportions, quelque quarante ans plus tard, d'un ouragan de catégorie 5 à l'échelle mondiale, qui menace maintenant de faire sombrer toute la planète dans la maladie et l'invalidité.

Seules deux possibilités peuvent expliquer comment l'obésité a pu prendre une telle ampleur si rapidement à la face même de cette nouvelle suggestion de réduire les gras et les calories: premièrement, le conseil en soi est peut-être judicieux, mais la population ne le suit pas correctement; deuxièmement, la suggestion est peut-être tout simplement mauvaise.

La possibilité que l'esprit puisse être ardent mais que la chair soit faible – que les gens aient l'aspiration, mais pas la motivation – est aussi absurde que d'espérer d'un homme en train de se noyer qu'il puisse en rire.

Est-ce que toute cette épidémie d'obésité n'était qu'un manque de volonté soudain, simultané et concerté de l'ensemble des nations? Personne ne peut s'entendre quant au côté de la route sur lequel nous devrions conduire, et pourtant, sans échanger un mot, nous aurions tous choisi de manger davantage et de moins bouger de manière à engraisser excessivement? Cette explication est l'incarnation la plus récente d'un jeu qu'on appelle «Blâmez la victime». Ici, il ne s'agit que de déresponsabiliser le conseiller (sa suggestion est mauvaise) afin de rendre responsable celui qui l'écoute (la suggestion est bonne, mais vous ne vous y soumettez pas).

En affirmant que leur suggestion de réduire l'apport calorique était sans failles, et bien qu'elle n'eût pas été prouvée scientifiquement, les médecins et les nutritionnistes pouvaient jeter le blâme sur vous et s'en laver les mains. Ce n'était pas *leur* faute. C'était la *vôtre*. *Leur* conseil était judicieux. *Vous* ne l'avez pas suivi. Pas surprenant que le jeu leur plaise autant. Admettre franchement que leurs précieuses théories sur l'obésité étaient incorrectes s'avérerait insoutenable, d'un point de vue émotionnel. Néanmoins, les preuves démontrant que cette nouvelle stratégie de réduction des calories était tout aussi pertinente qu'un peigne dans la vie d'un chauve se multipliaient.

La Women's Health Initiative²⁵ a été l'étude nutrition-nelle la plus ambitieuse jamais menée. Cette étude randomisée a fait appel à près de 50 000 femmes et avait pour objectif d'évaluer l'approche faible en gras et en calories en matière de perte de poids. Même s'il ne s'agissait pas d'une étude consacrée particulièrement à la perte de poids, il a été conseillé à un groupe de femmes, soumises à un suivi intensif, de réduire de 342 calories leur total quotidien et d'augmenter de 10% leur niveau d'activité physique. Par ces calculs caloriques, on espérait une perte de poids égale à 14,5 kg (32 livres) chaque année.

Au moment de compiler les derniers résultats, en 1997, la déception a été cruelle. En dépit d'une soumission exemplaire, plus de sept années de calculs caloriques n'ont entraîné pratiquement aucune perte de poids. Pas une seule livre. Cette étude a porté un coup magistral et surprenant au modèle calorique de l'obésité. Réduire les calories n'entraînait pas la perte de poids.

Deux choix s'offraient alors. Le premier: nous pouvions avoir foi en ces preuves scientifiques chèrement acquises, et dès lors concevoir un modèle

plus exact et solide de l'obésité. Le second: nous pouvions tout bonnement faire fi de la science et nous accrocher à nos concepts et aux tendances préconçues. Cette dernière possibilité exigeait beaucoup moins d'efforts et beaucoup moins d'imagination. Ainsi, cette étude révolutionnaire allait être ignorée et reléguée aux oubliettes de l'histoire de la nutrition. Nous en payons durement le prix depuis, les épidémies d'obésité et de diabète de type 2 ayant explosé.

Des essais cliniques n'ont fait que confirmer cet épouvantable fiasco. La proposition conventionnelle de consommer moins de calories dans le but de perdre du poids comporte un taux d'échec estimé à 99,4%²⁶. En ce qui concerne l'obésité morbide, le taux d'échec s'élève à 99,9%. Ces statistiques ne surprendraient personne au sein de l'industrie alimentaire, ni même, d'ailleurs, quiconque a déjà tenté de perdre du poids.

La théorie des calories consommées contre les calories dépensées a reçu l'approbation d'un nombre incommensurable de personnes vu son apparente vérité incontestable. Cependant, pareil à un melon qui a commencé à pourrir, il suffisait de percer l'écorce extérieure pour mettre au jour l'intérieur en putréfaction. Cette formule simpliste est remplie de croyances erronées. L'erreur la plus importante consiste à croire que le taux métabolique de base, ou les calories dépensées, reste stable constamment. Mais un apport en calories réduit de 40% est vite suivi d'une diminution de 40% du taux métabolique. Il ne se produit *grosso modo* aucune perte de poids.

L'autre fausse croyance majeure est celle que le poids peut se contrôler de façon consciente. Mais aucun système à l'intérieur de notre organisme ne fonctionne ainsi. Les glandes thyroïde, parathyroïdes et surrénales, ainsi que les systèmes sympathique, parasympathique, respiratoire, circulatoire, hépatique, excréteur et digestif sont tous contrôlés étroitement par des hormones. Les graisses et le poids corporels sont aussi contrôlés rigoureusement par les hormones. En fait, notre organisme contient de nombreux systèmes qui travaillent de concert au contrôle de notre poids corporel. La masse de graisses corporelles, un des facteurs déterminants de la survie en nature, ne peut tout simplement pas être assujettie aux caprices de notre bouche.

LES HORMONES: NOURRITURE, POIDS CORPOREL ET DIABÈTE

Les hormones contrôlent la faim, invitent notre corps à se nourrir et lui indiquent le moment de s'arrêter. La ghréline est une hormone puissante responsable de la faim, alors que la cholécystokinine et le peptide YY sont des hormones qui nous informent que nous sommes rassasié et devrions cesser de manger. Imaginez-vous dans un restaurant où un buffet à volonté est servi. Vous avez déjà mangé d'énormes portions de nourriture et vous vous sentez complètement rassasié, rempli à 110% de votre capacité.

Pourriez-vous manger quelques côtelettes de porc supplémentaires, à partir de ce moment? Cette seule pensée pourrait vous donner la nausée. Pourtant, il s'agit des mêmes côtelettes de porc que celles que vous avez mangées avec appétit quelques minutes plus tôt. Mais à présent, les hormones de la satiété exercent un effet puissant pour vous faire arrêter de manger. Contrairement à ce que croient de nombreuses personnes, on ne continue pas de manger seulement parce que la nourriture est accessible. La consommation de calories est régie par un contrôle hormonal très rigoureux.

L'accumulation de graisses n'est certainement pas un problème d'excès d'énergie. Elle est un problème de *distribution* de l'énergie. Une quantité trop importante d'énergie est détournée afin de produire de la graisse par rapport à la quantité qui sera utilisée, par exemple, afin d'augmenter la température corporelle ou la formation de tissus osseux. Cette dépense énergétique est contrôlée de façon hormonale. Tout ce temps où nous avons cru, à tort, qu'un apport démesuré en calories entraînait l'obésité, nous tentions inutilement de réduire nos calories et étions condamnés à l'échec.

Nous ne pouvons pas «décider» de moins ressentir la faim. Nous ne pouvons pas «décider» d'augmenter notre taux métabolique de base. Si nous consommons moins de calories, notre organisme, simplement, réagira en réduisant son taux métabolique. Si les calories ne sont pas la véritable cause de la prise de poids, le fait de réduire les calories ne peut donc causer efficacement une perte de poids. Le principal facteur, en fait de contrôle d'accumulation des graisses et de gain de poids, est de contrôler les signaux hormonaux que nous recevons de la nourriture, pas le nombre total de calories que nous ingérons.

L'obésité est un déséquilibre hormonal, pas un déséquilibre calorique. Et le problème hormonal au-delà d'un gain de poids indésirable est essentiellement un excès d'insuline. Par conséquent, le diabète de type 2 est également une maladie liée à un déséquilibre de l'insuline plutôt qu'à un déséquilibre des calories.

5. LE RÔLE DE L'INSULINE DANS L'EMMAGASINAGE D'ÉNERGIE

Voici une information étonnante: je peux vous faire engraisser. Plus précisément, je peux faire engraisser n'importe qui. Comment? La réponse est très simple. En vous prescrivant de l'insuline. Bien que l'insuline soit une hormone naturelle, un excès d'insuline cause le gain de poids et l'obésité.

Les hormones sont principalement des messagers chimiques. Elles sont produites par le système endocrinien, un réseau de glandes réparties dans l'organisme et qui assurent son fonctionnement normal. L'hypophyse, une glande de la grosseur d'un petit pois située à la base du cerveau, est souvent qualifiée de glande maîtresse, parce qu'elle produit plusieurs hormones différentes qui contrôlent des processus métaboliques à l'intérieur d'autres régions du corps. Par exemple, elle sécrète l'hormone de croissance, qui communique au reste du corps, dont les os et les muscles, qu'il doit croître. La thyroïde, au niveau du cou, est une glande en forme de papillon qui produit les hormones thyroïdiennes afin de livrer ses messages à l'ensemble de l'organisme. À leur signal, le cœur peut battre plus rapidement, la respiration peut s'accélérer et le taux métabolique de base peut augmenter. De manière similaire, le pancréas produit l'insuline, une hormone qui communique plusieurs messages variés, pour la plupart relatifs à l'ingestion et à l'emmagasinement d'énergie alimentaire.

L'INSULINE: LES BASES

Quand nous mangeons, les aliments sont décomposés à l'intérieur de l'estomac et de l'intestin grêle pour faciliter leur absorption. Tous les

aliments se composent de trois éléments principaux, qu'on appelle les macronutriments. Il s'agit des protéines, des lipides et des glucides. Tous les trois sont pris en charge de façons différentes par le système digestif. Les protéines sont décomposées en acides aminés. Les lipides sont décomposés en acides gras. Les glucides, constitués de chaînes de sucres, sont décomposés en sucres plus petits encore, tel le glucose. Les micronutriments, comme leur nom l'indique, sont des nutriments présents en beaucoup moins grande quantité, mais sont indispensables au maintien d'une bonne santé, par exemple les vitamines et les minéraux.

L'un des rôles de l'insuline consiste à faciliter le captage du glucose dans les cellules pour emmagasiner l'énergie en ouvrant un canal qui permettra le passage du glucose à l'intérieur. Les hormones trouvent leur cellule cible en s'accrochant à des récepteurs à la surface des cellules, plus ou moins comme une clé dont la forme épouse les contours intérieurs d'une serrure. Seule une hormone bien précise sera en mesure d'ouvrir le récepteur et de livrer son message. L'insuline agit comme la clé en s'insérant aisément dans la serrure et en ouvrant un passage pour le glucose. Chacune des cellules du corps peut utiliser l'énergie du glucose. Sans l'insuline, le glucose circule dans le sang sans pouvoir pénétrer facilement à l'intérieur des cellules.

Dans le cas du diabète de type 1, la destruction autoimmune des cellules insulinosécrétrices entraîne des taux d'insuline anormalement bas. Sans les clés appropriées pour ouvrir les portes, le glucose ne peut entrer et procurer l'énergie à la cellule; il s'accumule dans le flux sanguin, alors que la cellule est menacée d'inanition. Étant donné leur incapacité à utiliser adéquatement l'énergie alimentaire disponible, les patients perdent du poids continuellement, quelle que soit la quantité de nourriture qu'ils consomment. Le glucose inutilisé sera évacué dans l'urine, tandis que les malades, eux, dépérissent. Non traité, le diabète de type 1 s'avère mortel, en général.

Lorsque les personnes qui ne sont pas atteintes du diabète de type 1 consomment de la nourriture, leur taux d'insuline augmente, et le glucose pénètre dans les cellules afin de combler leurs besoins énergétiques immédiats. Le surplus d'énergie alimentaire est emmagasiné et pourra être utilisé ultérieurement. Certains glucides, en particulier les sucres et les céréales raffinées, augmentent la glycémie efficacement, ce qui stimule la

libération d'insuline. Les protéines alimentaires augmentent elles aussi les taux d'insuline, mais pas la glycémie, en augmentant simultanément les taux d'autres hormones telles que le glucagon et les incrétines. Les graisses alimentaires n'augmentent que très peu la glycémie et le taux d'insuline.

L'insuline a un autre rôle clé, celui de signaler au foie que les nutriments sont en route. Le débit sanguin intestinal, connu sous le nom de système porte, achemine des acides aminés et des sucres directement au foie pour qu'il en assure la transformation. Par ailleurs, les acides gras sont absorbés instantanément et ne passent pas dans le foie avant de pénétrer dans la circulation générale. Comme le travail du foie n'est pas requis, les signaux de l'insuline ne sont pas nécessaires et le taux d'insuline demeure pratiquement inchangé face aux graisses alimentaires.

Une fois nos besoins énergétiques immédiats comblés, l'insuline donne le signal d'emmagasiner l'énergie alimentaire pour un usage ultérieur. Notre organisme utilise les glucides alimentaires pour fournir de l'énergie aux muscles actifs et au système nerveux central, mais le surplus procure aussi du glucose au foie. Les acides aminés sont utilisés dans la production de protéines comme les muscles, la peau et les tissus conjonctifs, mais le foie convertit le surplus en glucose, puisque les acides aminés ne peuvent être emmagasinés tels quels.

L'énergie alimentaire est emmagasinée sous deux formes: le glycogène et la graisse corporelle. Qu'il provienne des protéines ou des glucides, le surplus de glucose est assemblé en longues chaînes qui forment la molécule de glycogène, qui est emmagasinée dans le foie. Elle peut facilement être transformée en glucose ou à partir de glucose, puis être libérée dans le flux sanguin, d'où elle pourra être utilisée par n'importe quelle cellule de l'organisme. Les muscles squelettiques emmagasinent aussi leur propre glycogène, mais seules les cellules musculaires pourront l'utiliser comme source d'énergie.

Le foie ne peut accumuler qu'une quantité limitée de glycogène. Lorsqu'il est rempli, le surplus de glucose est métabolisé en gras par un processus qu'on appelle la lipogenèse de novo (LDN). *De novo* signifie «renouvelé» et *lipogenèse* signifie «faire du gras». La lipogenèse de novo désigne donc la fabrication de nouveau gras. L'insuline stimule le foie pour qu'il transforme l'excès de glucose en nouveau gras sous la forme de molécules triglycérides. Le gras nouvellement créé est acheminé hors du

foie pour être stocké dans les cellules adipeuses et fournir de l'énergie au corps lorsqu'il en a besoin. Essentiellement, le corps emmagasine le surplus d'énergie alimentaire sous la forme de sucre (glycogène) ou de graisse corporelle. L'insuline est le signal qui indique au corps de cesser de brûler le sucre ou le gras pour plutôt commencer à les emmagasiner.

Ce processus normal se produit quand nous cessons de manger (et commençons à jeûner), ce qui correspond au moment où notre corps a besoin de cette source d'énergie. Bien qu'on utilise le terme de «jeûne» pour décrire les périodes pendant lesquelles nous réduisons intentionnellement notre consommation de certains aliments, ou celles où nous nous abstenons complètement de manger (juste avant une intervention médicale, par exemple, ou pour une célébration religieuse), le jeûne fait référence à chacune des périodes, entre les repas ou les collations, où nous ne mangeons pas. Lors des périodes de jeûne, notre organisme dépend de l'énergie emmagasinée, ce qui signifie qu'il produit alors du glycogène et des gras.

Figure 5.1 Stockage d'énergie alimentaire sous forme de sucres ou de lipides



Plusieurs heures après un repas, la glycémie chute et les taux d'insuline commencent à diminuer. Afin de procurer de l'énergie au corps, le foie se met à produire, à partir du glycogène emmagasiné, des molécules de glucose qu'il libère ensuite dans le sang. Il s'agit simplement du processus inversé d'emmagasinage de glycogène. En supposant que vous ne consommiez pas de nourriture la nuit, ce processus a lieu généralement à ce moment.

Le glycogène est accessible facilement, mais en quantité limitée. Lors d'une courte période de jeûne (de vingt-quatre à trente-six heures), le glycogène fournit tout le glucose nécessaire au fonctionnement normal de l'organisme. Lors d'un jeûne prolongé, le foie peut produire du nouveau glucose à partir des réserves de graisses. Ce processus est appelé *gluconéogenèse*, qui signifie «fabrication de nouveau sucre». Essentiellement, le gras est brûlé afin de libérer de l'énergie. C'est le processus d'emmagasinage des gras, mais inversé.

Figure 5.2 Gluconéogenèse: le processus inverse du stockage de glycogène



Ce processus d'emmagasiner et de libération de l'énergie se produit quotidiennement. Habituellement, ce système élaboré et bien équilibré assure son propre fonctionnement. Nous mangeons, l'insuline grimpe, puis nous emmagasinons de l'énergie sous forme de glycogène et de gras. Nous jeûnons, l'insuline est en baisse, et nous utilisons nos réserves de glycogène et de gras. Tant et aussi longtemps que l'apport alimentaire (insuline élevée) est en équilibre avec le jeûne (insuline basse), aucun surplus de gras n'en résulte.

L'insuline joue un autre rôle associé à l'emmagasiner. Lorsque le foie est rempli de glycogène, il n'y a plus d'espace pour le nouveau gras créé par lipogenèse de novo (LDN). Les molécules triglycérides sont rassemblées avec les lipoprotéines, des protéines spécifiques produites par le foie et acheminées dans le sang sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL). L'insuline active la lipoprotéine lipase (LPL), qui indique aux adipocytes, des cellules adipeuses, de transférer les triglycérides du sang afin de les emmagasiner à plus long terme. Ainsi, le surplus de glucides et de protéines peut être gardé en réserve sous forme de graisse corporelle.

Un excès d'insuline entraîne une accumulation de gras et donc l'obésité. Comment? Si nos périodes d'ingestion de nourriture prédominent sur nos périodes de jeûne, l'insuline prépondérante qui en découle aura pour conséquence une accumulation des graisses. Une trop grande quantité d'insuline indique au foie de permettre continuellement l'accès à davantage de glucose, ce qui entraîne une production encore plus importante de nouveau gras par LDN. Normalement, si les périodes où l'insuline est plus élevée (consommation alimentaire) alternent avec des périodes où l'insuline est basse (jeûne), le poids demeure stable. Si l'insuline élevée persiste, le corps reçoit de façon constante le signal qu'il doit emmagasiner de l'énergie alimentaire sous forme de graisse corporelle.

L'INSULINE: RESPONSABLE DE LA PRISE DE POIDS ET DE L'OBÉSITÉ

On prescrit de l'insuline aux diabétiques de type 1 et de type 2 afin d'abaisser leur glycémie. Presque chaque patient qui prend de l'insuline, et chaque médecin qui en prescrit, sait pertinemment que son principal effet secondaire est la prise de poids. La preuve est faite que l'hyperinsulinémie (des taux d'insuline élevés dans le sang) est directement responsable de la prise de poids. Mais il existe d'autres preuves de ce phénomène.

Les insulinomes sont des tumeurs rares qui sécrètent continuellement des quantités très élevées d'insuline. Cela cause une faible glycémie et une prise de poids constante, démontrant une fois de plus les répercussions de l'insuline. L'ablation chirurgicale de ces tumeurs provoque une perte de poids. De la même manière, les sulfonylurées sont des médicaments antidiabétiques qui stimulent le corps à produire davantage d'insuline. La prise de poids est l'effet secondaire le plus important de cette production d'insuline. Quant aux thiazolidinediones (TZD) utilisées dans le traitement du diabète de type 2, si elles n'augmentent pas les taux d'insuline, elles amplifient l'effet de l'insuline. Résultat? Une glycémie en baisse, mais aussi un gain de poids.

La prise de poids n'est toutefois pas une conséquence inévitable d'un traitement du diabète. À l'heure actuelle, la metformine est le médicament le plus largement répandu dans le monde pour le traitement du diabète de type 2. Plutôt que d'augmenter le taux d'insuline, elle freine la production de glucose par le foie (gluconéogenèse) et réduit ainsi la glycémie. Elle s'avère un traitement efficace du diabète de type 2 sans faire grimper l'insuline et n'entraîne donc pas de prise de poids.

Alors que des quantités excessivement élevées d'insuline mènent à un gain de poids, des quantités excessivement basses d'insuline mènent à une perte de poids. Rappelez-vous que les patients dont le diabète de type 1 n'a pas été traité sont aux prises avec des taux d'insuline anormalement bas et ne peuvent prendre de poids, quel que soit le nombre de calories qu'ils consomment. Sans des taux d'insuline normaux, ces personnes ne peuvent utiliser ou emmagasiner adéquatement l'énergie alimentaire; en l'absence de traitement, elles risquent donc de dépérir et de mourir. À l'aide d'une insuline de substitution, les patients peuvent à nouveau regagner du poids.

Augmenter le taux d'insuline cause un gain de poids. Réduire le taux d'insuline cause une perte de poids. Il ne s'agit pas que de simples corrélations, mais de liens de causalité directs. Nos hormones, en particulier l'insuline, contrôlent notre poids corporel et notre masse adipeuse. *N'oubliez pas: l'obésité est un déséquilibre hormonal, pas un déséquilibre calorique.*

L'HYPOTHÈSE GLUCIDES-INSULINE

L'hyperinsulinémie cause l'obésité. Cette information est cruciale, puisqu'elle met en évidence que le succès d'un traitement de l'obésité dépendra de nos efforts à abaisser les taux d'insuline. Les glucides modifiés, très raffinés – les sucres, la farine, le pain, les pâtes, les muffins, les beignes, le riz et les pommes de terre – sont reconnus pour élever la glycémie et accroître la production d'insuline. Si ces glucides hautement raffinés étaient la principale cause de l'hyperinsulinémie, ils seraient donc aussi les premiers responsables de la prise de poids. Cette théorie de l'obésité est connue sous le nom d'hypothèse glucides-insuline. Elle constitue la base de nombreuses diètes faibles en glucides telles que le régime Atkins. En éliminant plusieurs glucides «engraissants», on réduit les taux d'insuline et on prévient la prise de poids.

Figure 5.3 Obésité hormonale, partie 1: l'hyperinsulinémie cause l'obésité



Au fil des chapitres qui suivent, observez bien la progression à l'intérieur des diagrammes de l'obésité hormonale, à partir de la figure ci-dessus et des suivantes, les figures [5.4](#), [6.3](#), [7.2](#), [8.1](#), [9.1](#), [9.2](#), [9.3](#) et [9.4](#). Considérées l'une à la suite de l'autre, ces figures illustrent de quelle manière les composantes d'un syndrome métabolique interfèrent ensemble sur un continuum de temps.

Le premier régime faible en glucides remonte au milieu du XIX^e siècle. En 1863, le thanatologue anglais William Banting (1796-1878) publie le pamphlet *Letter on Corpulence, Addressed to the Public*¹ («Lettre sur la corpulence, à l'intention du public»), souvent considéré comme le premier livre sur les régimes. Banting avait tenté sans succès de perdre du poids – le sien s'élevait à 92 kg (202 livres) – en consommant moins de nourriture et

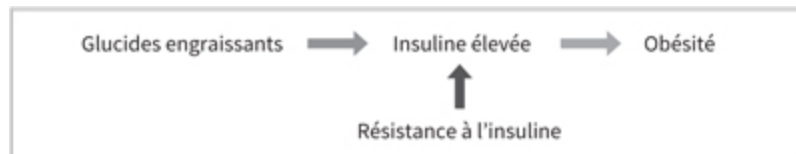
en faisant plus d'activité physique. Or, à l'instar des personnes qui entreprennent un régime aujourd'hui, il n'y parvint pas.

Sur les conseils d'un médecin, Banting a expérimenté une nouvelle approche. En s'efforçant rigoureusement d'éviter le pain, le lait, la bière, les sucreries et les pommes de terre, qui avaient jusque-là composé l'essentiel de son menu, il a réussi à perdre du poids et a pu tenir à distance les livres perdues. Au cours des quelque cent ans qui ont suivi, les régimes faibles en glucides raffinés ont été acceptés comme traitement standard de l'obésité.

Malgré le succès éprouvé des régimes pauvres en glucides, l'hypothèse des glucides et de l'insuline reste incomplète. Bien que les glucides raffinés soient certainement en grande partie responsables de l'hyperinsulinémie, ils ne sont pas les *seuls* responsables. De nombreuses autres influences s'avèrent significatives. Et la résistance à l'insuline est l'une des plus importantes.

Nous l'avons vu précédemment, l'insuline opère de la même manière qu'une clé, en ouvrant une porte pour que le glucose parvienne à entrer dans la cellule. Mais dans une situation de résistance à l'insuline, il arrive parfois que la quantité d'insuline soit insuffisante et que le glucose s'accumule dans le flux sanguin, incapable d'accéder à l'intérieur des cellules. Afin de compenser, l'organisme produit davantage d'insuline pour vaincre cette résistance et forcer le glucose à pénétrer à l'intérieur des cellules. Cela a pour effet de rétablir des taux de glycémie normaux, mais au prix d'une hyperinsulinémie permanente. On accorde une attention particulière à la résistance à l'insuline parce que cette hyperinsulinémie de compensation entraîne un gain de poids généralisé. Mais voici une autre question à un million de dollars: comment s'est développée cette résistance à l'insuline, au départ?

Figure 5.4 Obésité hormonale, partie 2: l'insulinorésistance cause l'hyperinsulinémie

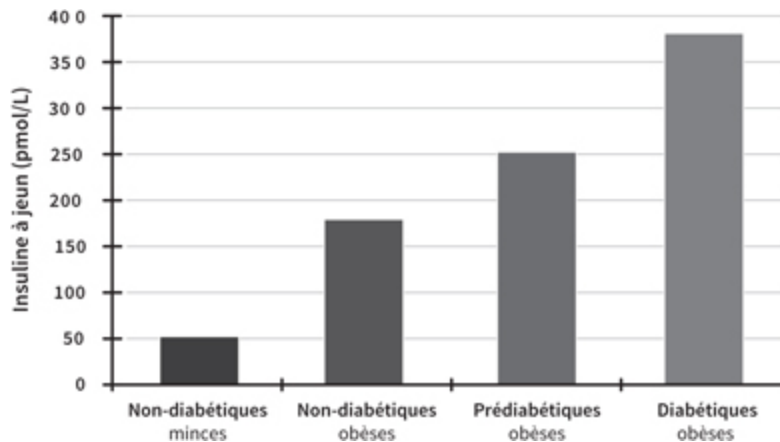


6. LA RÉSISTANCE À L'INSULINE: UN PHÉNOMÈNE DE TROP-PLEIN

En règle générale, l'obésité précède d'une dizaine d'années, ou plus encore, un diagnostic de diabète de type 2. Comparés à des personnes minces, les patients souffrant d'obésité mais dépourvus de toute affection (des non-diabétiques) ont une résistance à l'insuline considérablement plus élevée. Le taux d'insuline à jeun, une mesure de la quantité d'insuline dans le sang qui reflète une résistance sous-jacente à l'insuline, augmente dans le spectre constitué par l'obésité, le prédiabète, puis le diabète de type 2 (voir la [figure 6.1](#))¹.

Cela suggère que l'obésité pourrait être la cause ultime d'une forte résistance à l'insuline. Mais en dépit des millions de dollars dépensés et des décennies de recherche intensive quant à de possibles hormones de médiation, aucun lien de causalité n'a pu être établi. Après tout, si l'obésité était responsable de la résistance à l'insuline, comment le diabète de type 2 pourrait-il se développer aussi chez des patients dont le poids est normal? Et pourquoi tant de personnes qui souffrent d'obésité ne développent-elles *pas* de diabète de type 2?

Figure 6.1 Changements aux taux d'insuline à mesure que progresse l'obésité vers le diabète de type 2²



La proposition inverse, où la résistance à l'insuline deviendrait la cause de l'obésité, est peu vraisemblable, puisque l'obésité précède en général la résistance à l'insuline. La seule possibilité qui reste à éprouver est qu'un facteur X, encore inconnu, soit la cause sous-jacente à la fois de l'obésité et de la résistance à l'insuline. Le lien qui les unit, comme nous le verrons plus loin, est une trop grande quantité d'insuline. L'hyperinsulinémie est donc ce facteur qui était inconnu.

Figure 6.2 L'hyperinsulinémie: le facteur inconnu responsable à la fois de l'obésité et de l'insulinorésistance



LA RÉSISTANCE COMME MÉCANISME DE PROTECTION

Le corps humain respecte le principe biologique fondamental de l'homéostasie. Si les choses évoluent de façon trop prononcée dans une direction, l'organisme réagit en allant dans la direction opposée pour tenter de retrouver son état initial. À titre d'exemple, si nous prenons froid, notre organisme s'adapte et frissonne pour générer davantage de chaleur corporelle. S'il a trop chaud, le corps transpire pour se rafraîchir. La capacité de s'adapter est une condition nécessaire à la survie et prévaut habituellement dans tous les systèmes biologiques.

La résistance est une autre façon de désigner cette adaptabilité. Hors de sa zone de confort, le corps survit au changement par sa capacité à s'adapter à celui-ci. L'exposition cause la résistance. Des degrés extrêmement élevés et prolongés de quelque état que ce soit entraînent une résistance du corps. Ce phénomène est normal. Considérez la situation suivante.

Laura n'avait que vingt-cinq ans au moment où elle a reçu un diagnostic d'insulinome, une tumeur rare qui sécrète des quantités d'insuline anormalement élevées en l'absence d'autres affections importantes³. Cette pathologie force le passage de glucose à l'intérieur des cellules et provoque des épisodes récurrents d'hypoglycémie, ou faible taux de sucre dans le sang. Laura était constamment affamée et, l'insuline étant un important moteur de l'obésité, elle n'a pas tardé à prendre du poids⁴. Ses taux de glucose étant trop peu élevés pour maintenir adéquatement ses fonctions cérébrales, elle a commencé à éprouver des problèmes de concentration et de coordination. Un soir, alors qu'elle était au volant, elle a perdu le contrôle de son pied et a évité de justesse un accident. Elle venait d'être victime d'une crise associée à son hypoglycémie.

Les symptômes de Laura peuvent sembler graves, mais ils l'auraient été davantage si son corps n'avait pas pris des mesures de protection. Alors que ses taux d'insuline grimpaient, sa résistance à l'insuline augmentait en parallèle. Sans la résistance à l'insuline, ses taux d'insuline élevés auraient rapidement mené à des glycémies très, très basses, puis à la mort. Puisque le corps ne souhaite pas mourir (et nous non plus), il se protège en développant une résistance à l'insuline, ce qui illustre bien le phénomène de l'homéostasie. La résistance s'opère naturellement afin d'assurer une protection contre des taux d'insuline anormalement élevés. *L'insuline cause la résistance à l'insuline*. Heureusement, un diagnostic approprié a pu être posé et Laura a subi une chirurgie correctrice. Une fois la tumeur retirée, la résistance à l'insuline a été renversée de façon spectaculaire, comme il se produit d'ordinaire dans le cas des pathologies associées⁵.

Renverser les taux d'insuline élevés a donc aussi pour effet de renverser la résistance à l'insuline. Puisque l'exposition cause la résistance, éliminer le stimulus élimine aussi la résistance. Cette affection rare nous donne un indice essentiel pour la compréhension de ce qui peut causer la résistance à l'insuline.

COMMENT FONCTIONNE LA RÉSISTANCE

L'homéostasie est à ce point fondamentale à la survie que le corps inventera de nombreuses manières de développer sa résistance. C'est sa survie qui en dépend. Attardons-nous maintenant à quelques mécanismes de résistance.

La résistance au bruit

Si vous criez une première fois après quelqu'un, il sursaute et porte son attention sur vous. Des cris répétés annulent toutefois leur effet de surprise sur cette personne. Elle aura développé une résistance. Un enfant qui criait au loup eut tôt fait d'apprendre que les villageois étaient devenus résistants à ses cris. *L'exposition cause la résistance.*

Éliminer le stimulus élimine aussi la résistance. Qu'est-ce qui se passe lorsque les cris s'interrompent? Si, pendant un mois, le garçon devait cesser de crier au loup, les villageois recommenceraient à écouter. Ce silence prolongé renverse la résistance. La prochaine fois qu'il criera au loup, il produira un effet immédiat.

Avez-vous déjà observé un bébé endormi dans un aéroport bondé et bruyant? Le bruit ambiant est très fort, mais constant, et pourtant le bébé dort profondément, parce qu'il a développé une résistance à ces bruits. Le même bébé pourrait se trouver à l'intérieur d'une maison silencieuse et s'éveiller au moindre craquement d'une latte du plancher. C'est le pire cauchemar de tous les parents. Même faible, le bruit est très notable à l'oreille du bébé, qui n'a aucune résistance. Il se réveille immédiatement, en larmes, au grand désespoir des parents.

La résistance aux antibiotiques

Lorsque de nouveaux antibiotiques sont introduits, ils éradiquent pratiquement toutes les bactéries contre lesquelles ils ont été conçus. Avec le temps, la plupart des bactéries acquièrent la capacité de survivre à de fortes doses de ces mêmes antibiotiques, ce qui fait d'elles de superbactéries résistantes aux médicaments. À mesure que les superbactéries se multiplient et se répandent plus encore, l'antibiotique perd toute efficacité. Ce problème prend de plus en plus d'ampleur et se

rencontre au sein de nombreux centres hospitaliers urbains dans le monde. Chacun des antibiotiques connus a déjà perdu de son efficacité à cause de la résistance.

La résistance aux antibiotiques n'est pas un phénomène nouveau. Le biologiste écossais Alexander Fleming a découvert la pénicilline en 1928, et la production massive de cet antibiotique débutait en 1942, financée par les gouvernements des États-Unis et du Royaume-Uni afin d'être utilisée pendant la Seconde Guerre mondiale. En 1945, lors de son discours d'acceptation du prix Nobel de médecine, Fleming a prédit l'émergence du phénomène de résistance. C'était deux ans avant que les premiers cas soient rapportés.

Comment le Dr Fleming a-t-il pu prédire ce phénomène avec autant d'assurance? Il avait compris le principe biologique fondamental de l'homéostasie. Un système biologique que l'on perturbe tentera de retrouver son état originel. Plus il sera fait usage d'un antibiotique, plus les organismes capables d'y résister survivront, par sélection naturelle, et pourront se reproduire. Avec le temps, ces organismes résistants prédomineront, jusqu'à ce que l'antibiotique devienne inefficace. L'utilisation répétée de fortes doses d'antibiotiques provoquera la résistance aux antibiotiques. *L'exposition cause la résistance.*

Éliminer le stimulus élimine la résistance. Malheureusement, la réaction spontanée de plusieurs médecins va à l'encontre de l'effet désiré: ils prescrivent plus d'antibiotiques pour surmonter la résistance, ce qui produit plutôt l'effet inverse et cause davantage de résistance. Pour éviter la résistance aux antibiotiques, il est nécessaire de limiter rigoureusement leur utilisation. De nombreux hôpitaux ont développé un programme de gestion des antibiotiques dans le but de contenir l'effet des plus puissants d'entre eux et d'en faire usage *uniquement* dans les situations où la survie d'un patient est menacée. Limiter l'exposition d'une bactérie à un antibiotique crée moins de résistance et peut alors sauver des vies.

La résistance virale

La résistance à des virus tels que la diphtérie, la rougeole, la varicelle ou la poliomyélite se développe à partir de l'infection virale elle-même. Avant l'apparition des vaccins, il était courant d'organiser des «fêtes de la

rougeole» ou «des fêtes de la varicelle» au cours desquelles des enfants non contaminés s'amusaient avec un enfant infecté afin de les exposer délibérément au virus. Sans doute pas l'une des fêtes les plus agréables, mais un enfant atteint une fois par la rougeole sera à l'abri pour le reste de sa vie. *L'exposition cause la résistance.*

Les vaccins sont créés à partir du même principe. Edward Jenner (1749-1823), un jeune médecin qui travaillait à la campagne, en Angleterre, avait entendu parler de trayeuses qui avaient développé une résistance au virus mortel de la variole après avoir contracté le virus moins violent de la vaccine (ou variole de la vache). En 1796, il a infecté intentionnellement un jeune garçon avec le virus de la vaccine et a pu observer par la suite que l'enfant était protégé contre la variole, un virus similaire. En introduisant un virus mort ou affaibli dans notre organisme, on développe l'immunité sans toutefois provoquer la pleine apparition de la maladie. En d'autres termes, les virus causent la résistance virale.

La résistance aux drogues

Au moment de consommer pour la première fois une drogue telle que la cocaïne, une réaction intense se produit: c'est le *high*. Cette sensation devient progressivement moins intense avec chaque épisode de consommation. Les consommateurs peuvent alors prendre des doses plus importantes dans le but de retrouver la même sensation intense. À mesure que les épisodes de consommation se répètent et perdurent, le corps développe une résistance aux effets de la drogue, un état appelé «tolérance». Les humains peuvent développer une résistance à de nombreux types de drogues, qui incluent les narcotiques, la marijuana, la nicotine, la caféine, l'alcool, les benzodiazépines (tranquillisants) et la nitroglycérine. Encore une fois, *l'exposition cause la résistance.*

Éliminer le stimulus élimine la résistance. Afin de rétablir la sensibilité à un médicament, il est primordial de n'en faire qu'un usage modéré au cours d'une certaine période. Si vous cessez de boire de l'alcool pendant un an, votre prochain verre vous procurera son plein effet à nouveau.

Qu'ont en commun tous ces exemples? En ce qui concerne le bruit, le mécanisme de défense se révèle par un épuisement au stimulus. Plutôt que de réagir aux différents niveaux de bruit absolu, l'oreille humaine réagit à

ses variations. Dans le cas des antibiotiques, la sélection naturelle des organismes résistants constitue le mécanisme. Les bactéries qui s'adaptent aux médicaments sont celles qui survivent et se multiplient. Face aux virus, c'est le développement d'anticorps qui agit comme mécanisme de résistance. Et dans le cas de la résistance aux drogues, ou désensibilisation, le mécanisme consiste en une diminution du nombre de récepteurs cellulaires. Bien que le mécanisme diffère d'une situation à l'autre, le résultat est toujours semblable. C'est là l'important. L'homéostasie s'avère à ce point nécessaire à la survie que les systèmes biologiques trouvent toujours une manière de compenser. *L'exposition cause la résistance.*

Et qu'est-ce que cela nous apprend sur la résistance à l'insuline? *L'insuline cause la résistance à l'insuline.*

COMMENT L'INSULINE CAUSE LA RÉSISTANCE À L'INSULINE

Les hormones telles que l'insuline agissent plus ou moins de la même manière que les drogues, lorsqu'il est question de résistance. Toutes ont un effet sur les récepteurs situés en surface des cellules et démontrent un phénomène similaire de résistance. En ce qui concerne l'insuline, une exposition répétée et prolongée à l'hormone, ou hyperinsulinémie, causera une résistance à l'insuline. Il est facile de le prouver expérimentalement. Prenez un groupe de personnes en bonne santé, donnez-leur à répétition de fortes doses d'insuline et observez la résistance se développer. Heureusement, un nombre suffisant de telles expérimentations ont déjà été menées.

Dans le cadre d'une étude, on a administré une infusion d'insuline pendant quarante heures de façon constante à un groupe de jeunes personnes en bonne santé. En conséquence, leur résistance à l'insuline a augmenté de 15%⁶. Lors d'une expérience similaire, un groupe de jeunes personnes en bonne santé a reçu une infusion intraveineuse d'insuline pendant quatre-vingt-seize heures et a vu sa résistance à l'insuline augmenter de 20 à 40%⁷. Les enjeux de ces résultats sont rien de moins qu'ahurissants. Le simple fait d'administrer des quantités d'insuline normales mais constantes à ces jeunes personnes les a rendues insulino-résistantes. *L'insuline cause la résistance à l'insuline.* Ce qui

signifie que je peux rendre *n'importe qui* insulino-résistant. Je n'ai qu'à lui administrer suffisamment d'insuline.

Dans les cas de diabète de type 2, administrer des doses importantes d'insuline crée une plus grande résistance à l'insuline. Au cours d'une étude, on a administré jusqu'à cent unités d'insuline par jour à des patients qui au départ n'en prenaient pas⁸. Plus la quantité d'insuline attribuée était grande, plus la résistance à l'insuline se développait; c'est un lien de causalité direct aussi certain qu'une ombre est inséparable du corps. Même si les taux de glycémie s'amélioraient, le diabète, quant à lui, s'aggravait. *L'insuline cause la résistance à l'insuline.*

Toutefois, des taux d'hormones qui se sont élevés *d'eux-mêmes* ne peuvent causer de résistance, autrement nous développerions tous rapidement des degrés de résistance radicaux. Notre organisme se défend naturellement contre la résistance en sécrétant les hormones par courtes rafales. Des quantités élevées d'hormones sont sécrétées à certains moments en particulier, afin de produire un certain effet en particulier. Par la suite, le taux d'hormones diminue à nouveau promptement et reste bas. Il s'agit du rythme circadien, un cycle que le corps effectue quotidiennement. Les faibles taux hormonaux prolongés préviennent le développement de la résistance.

La mélatonine, par exemple, est une hormone produite par la glande pinéale dans le but de réguler nos cycles d'éveil et de sommeil, et est pratiquement impossible à détecter pendant la journée. Au cours de la nuit, elle augmente pour atteindre son taux maximal aux premières heures du matin. Le cortisol, produit par la glande surrénale pour contrôler notre stress, atteint un sommet juste avant notre réveil pour ensuite chuter à un faible niveau. L'hormone de croissance, produite par la glande hypophyse afin de contribuer à la régénération des cellules, est sécrétée surtout lors d'un profond sommeil, avant de retomber à des niveaux indétectables pendant le jour. La glande parathyroïde, qui contrôle le métabolisme osseux, parvient tôt le matin à son taux maximal. La sécrétion périodique de ces diverses hormones est essentielle à la prévention de la résistance.

Les taux d'hormones, en règle générale, demeurent très peu élevés. De temps à autre, une hormone spécifique, souvent déclenchée par le rythme circadien, est sécrétée afin de produire son effet maximal. Une fois l'effet obtenu, le taux de cette hormone s'abaisse. La brève sécrétion de l'hormone

s'achève bien avant qu'une résistance ait pu se développer. Notre organisme ne crie pas au loup continuellement. Lorsqu'il lui arrive de le faire, nous en ressentons alors le plein effet.

Deux facteurs essentiels sont requis pour que se développe une résistance: des taux d'hormones élevés et une stimulation constante. Habituellement, l'insuline est sécrétée en rafales, ce qui empêche la résistance de se produire. Mais si l'organisme est constamment bombardé par de l'insuline, la résistance se développe.

Puisque la résistance se manifeste *en réponse* à une stimulation forte et constante, il devrait être clair, aujourd'hui, qu'accroître la stimulation n'aura pour effet que de créer davantage de résistance. C'est un cercle vicieux où chaque élément est nourri par celui qui le précède: *l'exposition cause la résistance*. La résistance entraîne une plus grande exposition. Une plus grande exposition augmente la résistance. Lorsque des taux constamment élevés d'insuline «crient» pour forcer le glucose à pénétrer à l'intérieur des cellules, leur effet est de moins en moins puissant (c'est la résistance à l'insuline). La réaction spontanée de l'organisme est de produire plus d'insuline encore, de crier encore plus fort. Mais plus il crie, moins il obtient de résultats. L'hyperinsulinémie agit comme moteur de ce cercle vicieux. L'hyperinsulinémie entraîne la résistance à l'insuline, qui entraîne l'aggravation de l'hyperinsulinémie.

Figure 6.3 Obésité hormonale, partie 3: insuline élevée → résistance → insuline plus élevée



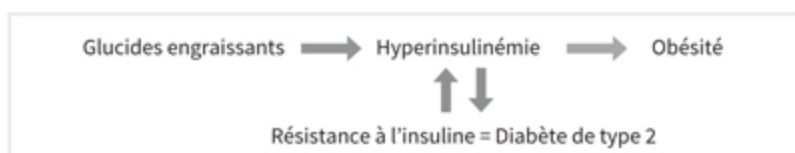
Ce cycle se poursuit inlassablement, jusqu'à ce que les taux d'insuline dans l'organisme s'élèvent radicalement, une situation qui entraîne gain de poids et obésité. Plus le cycle perdure, plus il s'aggrave, ce qui explique pourquoi la corrélation entre l'obésité et la résistance à l'insuline devient si forte au fil du temps. Il est possible de devenir prisonnier de ce cercle vicieux pendant plusieurs décennies, au cours desquelles se développe une résistance notable à l'insuline. Cette résistance entraîne alors des taux d'insuline élevés qui sont *indépendants de l'alimentation*.

Mais il y a pire. La résistance à l'insuline entraîne des taux d'insuline plus élevés même à jeun. En temps normal, les taux d'insuline à jeun sont bas. À présent, plutôt que d'entamer la journée avec une faible quantité d'insuline grâce au jeûne de la nuit, nous la commençons avec un taux d'insuline élevé. Les conséquences sont désastreuses: les graisses continuent de s'accumuler. Pendant que la résistance à l'insuline devient une partie toujours plus importante du problème, elle peut en fait devenir une grande responsable des taux d'insuline élevés. *L'obésité devient son propre moteur.*

Que la résistance à l'insuline entraîne une hyperinsulinémie de compensation est un fait avéré depuis longtemps. Mais que l'hyperinsulinémie cause elle aussi la résistance à l'insuline est une idée relativement nouvelle que l'on admet peu à peu. La Dre Barbara Corkey, de la Boston University School of Medicine, lauréate en 2011 de la médaille Banting, a intitulé sa conférence de récipiendaire «*Hyperinsulinemia is the root cause of insulin resistance, obesity and diabetes*» («L'hyperinsulinémie est la cause première de la résistance à l'insuline, de l'obésité et du diabète⁹»). La médaille Banting est la distinction scientifique la plus importante attribuée par l'American Diabetes Association, il n'est donc pas simplement question, ici, des élucubrations d'un groupe de marginaux.

L'augmentation de la résistance à l'insuline constitue la caractéristique principale du diabète de type 2. L'obésité, de même que le diabète de type 2, sont les manifestations d'un même problème sous-jacent: l'hyperinsulinémie. La relation étroite qui les unit a donné lieu à la création du terme «diabésité», qui reconnaît implicitement qu'il s'agit d'une seule et unique maladie.

Figure 6.4 L'hyperinsulinémie: le lien entre obésité et diabète



L'HYPERINSULINÉMIE ET LE PHÉNOMÈNE DE TROP-PLEIN

La résistance à l'insuline se produit lorsque la glycémie demeure élevée en dépit de taux d'insuline hauts ou normaux, puisque les cellules résistent à l'insuline, qui les supplie de laisser entrer le glucose. Mais comment l'hyperinsulinémie cause-t-elle ce phénomène?

Le paradigme ou modèle de la serrure et de la clé qui fait consensus actuellement suggère que la clé (l'insuline) ouvre la serrure (le récepteur en surface de la cellule) afin de faire pénétrer le glucose à l'intérieur, puis, dès lors qu'on retire la clé (l'insuline), le glucose qui se trouve dans le sang ne peut plus accéder à la cellule. Avec la résistance à l'insuline, on imagine que la clé et la serrure ne correspondent plus très bien l'une à l'autre. La clé n'ouvre que partiellement la serrure et ne le fait qu'avec difficulté, alors le glucose, incapable de pénétrer aussi aisément, a plutôt tendance à s'accumuler à l'extérieur de la cellule, dans le sang. Comme moins de glucose parvient à l'intérieur, la cellule se retrouve en état d'inanition, et le corps produit davantage d'insuline. Puisque chacune des clés s'avère moins efficace, l'organisme tente de remédier à la situation en produisant plus de clés. Cette hyperinsulinémie cherche à s'assurer que suffisamment de glucose pénètre à l'intérieur des cellules afin qu'elles puissent satisfaire leurs besoins énergétiques. Il s'agit là d'une théorie bien jolie et polie. Dommage qu'elle n'ait rien à voir avec ce qui se produit en réalité.

Le problème concerne-t-il la clé (l'insuline) ou la serrure (le récepteur d'insuline)? Ni l'une ni l'autre, en fait. Dans le diabète de type 2, la structure moléculaire de l'insuline et celle du récepteur d'insuline n'ont rien d'anormal. Par conséquent, quelque chose doit être responsable du sabotage du mécanisme de verrouillage. Mais quoi? Malgré des décennies de recherche intensive, aucun responsable vraiment plausible n'a pu être découvert.

Souvenez-vous que l'insuline augmente lorsque vous mangez et qu'elle agit essentiellement dans le foie, où elle contribue à emmagasiner l'énergie alimentaire. L'insuline indique au foie de procéder à deux actions.

1. Cesser de brûler l'énergie alimentaire emmagasinée (par exemple, la graisse corporelle).
2. Emmagasiner l'énergie alimentaire reçue sous forme de glycogène ou produire de nouveaux gras par la lipogenèse de novo (LDN).

Si la cellule était réellement résistante à l'insuline et souffrait d'inanition interne, ces deux actions devraient être simultanément limitées. Cela s'applique certainement en ce qui concerne le premier rôle de l'insuline. L'insuline crie au foie de cesser de produire d'autre glucose, mais le foie continue d'en libérer. Le glucose déborde dans le sang.

Cependant, la seconde action de l'insuline est paradoxalement renforcée. Si le glucose ne peut entrer à l'intérieur de la cellule, causant l'inanition interne, le foie n'a donc aucun substrat à partir duquel créer de nouveaux gras, et la LDN devrait être interrompue. Comment le foie peut-il produire d'autre gras à l'aide du glucose s'il n'y a pas de glucose pour le faire? C'est comme vouloir construire une maison en brique sans avoir les briques nécessaires à sa construction. Que vous ayez des ouvriers ne rendra pas le travail possible.

Avec la résistance à l'insuline, la LDN, en fait, *augmente*, donc l'effet de l'insuline est accéléré plutôt que d'être limité. Le nouveau gras est produit en si grande quantité qu'il ne peut être emmagasiné nulle part. Ce surplus s'accumule à l'intérieur du foie, là où aucun gras ne devrait se trouver, même en temps normal. Avec la résistance à l'insuline, les graisses du foie devraient être *faibles*, non pas élevées. Mais le diabète de type 2 est presque toujours associé à une accumulation excessive de gras dans le foie.

Comment le foie parvient-il à résister à l'un des effets de l'insuline tout en accélérant un autre de ses effets? Et cela au sein d'une même cellule, en réponse aux mêmes taux d'insuline, à partir d'un seul et même récepteur cellulaire? En dépit de recherches continues et des millions de dollars qui y ont été consacrés, les plus grands chercheurs du monde ont buté sur ce paradoxe fondamental de la résistance à l'insuline, jusqu'à ce qu'ils comprennent que le bon vieux paradigme de la serrure et de la clé, accompagné d'un état d'inanition interne de la cellule, était inexact. L'élément crucial est que l'insuline cause elle-même la résistance à l'insuline, ce qui signifie que le principal problème *n'est pas* la résistance à l'insuline, mais bien l'hyperinsulinémie qui l'a causée.

La résistance à l'insuline réfère seulement à une certaine quantité d'insuline à partir de laquelle il devient plus difficile de faire entrer le glucose à l'intérieur de la cellule. Et si *le glucose ne pouvait entrer dans la cellule parce que celle-ci était déjà surchargée*? L'hypothèse de la

résistance à l'insuline en tant que phénomène de trop-plein résout ce paradoxe fondamental.

COMMENT SE PRODUIT LE PHÉNOMÈNE DE TROP-PLEIN

Imaginez une rame de métro à l'heure de pointe. Le train s'arrête à une station et, par un signal du conducteur, ouvre ses portes pour laisser entrer les passagers. Tout le monde peut monter à bord sans difficulté, et le train repart et s'éloigne en laissant le quai désert derrière lui.

La cellule est pareille à cette rame de métro, l'insuline en est le conducteur, et les molécules de glucose en sont les passagers. Lorsque l'insuline donne le signal, les portes s'ouvrent et le glucose entre dans la cellule de manière ordonnée, sans trop de problème. Dans le cas d'une cellule insulino-résistante, l'insuline indique à la cellule d'ouvrir ses portes, mais aucun glucose ne peut entrer. Le glucose s'accumule dans le sang, incapable de passer. Que s'est-il produit?

Reprenez l'analogie de la rame de métro. Le train arrive en station et obtient le signal d'ouvrir les portes, mais aucun passager ne monte à bord. Il y a une résistance. La rame de métro s'éloigne, laissant plusieurs passagers debout sur le quai. En s'appuyant sur les paramètres de la théorie serrure-clé, si un signal de la part du conducteur ne réussit pas à ouvrir complètement les portes, c'est parce qu'un élément en bloque le mécanisme. Les passagers ne peuvent se glisser à l'intérieur et demeurent sur le quai alors que le train s'éloigne.

Le phénomène de trop-plein suggère une autre possibilité. Le train s'arrête en station, mais les wagons sont déjà bondés de passagers qui sont montés à la station précédente. Lorsque le conducteur donne le signal d'ouverture des portes, les passagers qui attendent sur le quai ne peuvent entrer *parce que le train est déjà rempli*. De notre point de vue extérieur, nous constatons seulement que les passagers ne sont pas montés à bord et tirons la conclusion que les portes n'ont pas été ouvertes.

La même situation se produit dans les cellules du foie. Si des taux élevés d'insuline ont déjà rempli une à pleine capacité avec du glucose, il est impossible d'en faire pénétrer davantage, même si l'insuline parvient à

ouvrir la porte. De l'extérieur, on ne peut qu'affirmer que la cellule est dorénavant *résistante* à la pression exercée par l'insuline.

Dans notre analogie du métro, engager des «pousseurs dans le wagon» permettra de faire entrer plus de passagers à l'intérieur des voitures. À New York, dans les années 1920, les gens étaient entassés par la force dans les wagons bondés. Bien que cette pratique ait disparu en Amérique du Nord, elle existe toujours au Japon. Lorsque des passagers n'arrivent pas à se glisser dans un wagon et sont laissés sur le quai, un «responsable de la gestion des passagers» pousse quelques personnes supplémentaires à l'intérieur du train.



L'hyperinsulinémie agit dans notre corps à titre de «pousseur dans le wagon». Elle entasse du glucose à l'intérieur d'une cellule déjà pleine. Si du glucose ne parvient pas à entrer, l'organisme produit un surplus d'insuline pour forcer le passage du glucose dans la cellule. Cette méthode s'avère d'abord efficace, mais à mesure que plus de glucose est constamment poussé à l'intérieur de la cellule surchargée, une plus grande force devient nécessaire. La résistance à l'insuline entraîne donc une hyperinsulinémie de compensation. Mais quelle en est la cause? L'hyperinsulinémie. C'est là le cycle vicieux.

Imaginons notre cellule hépatique. Au début, la cellule (le train) est vide. Si des quantités égales de glucose (les passagers) y entrent et en ressortent, tout fonctionne adéquatement. S'il existe un équilibre entre les

périodes de consommation (insuline élevée) et de jeûne (insuline basse), la résistance à l'insuline ne se développe pas.

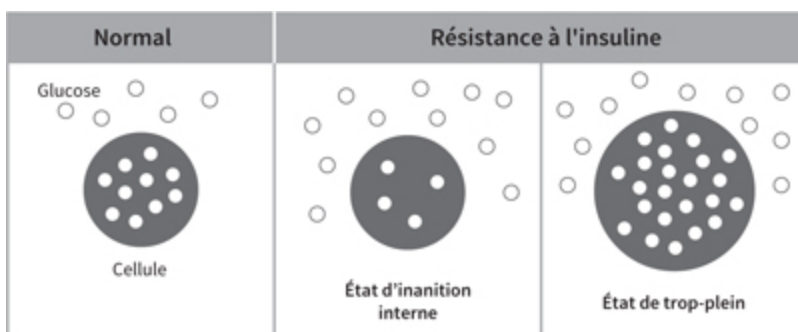
Avec une hyperinsulinémie persistante, le glucose (les passagers) continue d'entrer à l'intérieur de la cellule (le train) sans jamais en ressortir. Au fil du temps, la cellule (le train) déborde et le glucose (les passagers) ne peut plus entrer, même si le récepteur en surface (la porte) est bien ouvert. La cellule est maintenant insulino-résistante. Afin de compenser, le corps produit davantage d'insuline (des pousseurs dans le wagon) pour forcer le passage du glucose dans la cellule, ce qui ne fait qu'aggraver la situation de surcharge, à la longue, en créant une résistance plus forte à l'insuline.

La résistance à l'insuline crée l'hyperinsulinémie, et vice versa. Le cycle vicieux se poursuit encore et encore. La cellule ne se trouve donc pas dans un état d'inanition interne; elle déborde plutôt de glucose, qui se déverse dans le sang à l'extérieur de la cellule et entraîne la hausse des taux de glycémie.

Et que se passe-t-il avec la production de nouveau gras ou LDN? La cellule, non pas vide, est plutôt surchargée de glucose. Il n'y a donc pas réduction de LDN, mais la cellule produit en fait autant de nouveau gras qu'il lui est possible de le faire afin de soulager la congestion interne de glucose. Si plus de nouveau gras est créé et peut être exporté, il est refoulé vers le foie, un organe nullement conçu pour l'emmagasiner du gras. Le résultat est le gras intra-hépatique. Ce paradigme du trop-plein explique parfaitement le paradoxe fondamental.

À partir de l'observation de la glycémie, la cellule semble résistante à l'insuline. À partir de l'observation de la LDN, la cellule semble avoir augmenté sa sensibilité à l'insuline. Cela se produit au sein de la cellule du foie, pour une même quantité d'insuline et les mêmes récepteurs de l'insuline. Le paradoxe a pu être résolu dès lors qu'on a compris ce nouveau paradigme de la résistance à l'insuline. La cellule ne souffre pas d'inanition interne; elle est saturée de glucose. La manifestation physique de cette cellule, qui est chargée d'un surplus de glucose, à présent transformé en gras par le processus de LDN, peut être considérée comme une infiltration de graisses dans le foie.

Figure 6.5 Trop de sucre → graisses dans le foie → insulino-résistance



La résistance à l'insuline est essentiellement un problème de trop-plein de glucose qu'on rencontre dans le foie surchargé et gras. En tant que première station du métabolisme pour les nutriments ingérés, le foie devient naturellement l'épicentre des problèmes de santé liés à une consommation excessive. La résistance à l'insuline est avant tout causée par une infiltration excessive de graisses dans le foie, provoquée elle-même par une consommation excessive de glucose et de fructose. En d'autres termes, trop de sucre cause la présence de graisses dans le foie, le principal problème de la résistance à l'insuline, tel qu'on le présente à la [figure 6.5](#).

PHILIP

Philip, quarante-six ans, souffrait depuis une dizaine de mois d'un ulcère du pied diabétique non cicatrisé. Malgré des soins constants de la part du chirurgien plasticien, l'ulcère avait fini par s'infecter, et Philip a été admis à l'hôpital pour y recevoir un traitement d'antibiotiques par intraveineuse. À l'époque, son diagnostic de diabète de type 2 lui avait été révélé cinq ans plus tôt, et Philip prenait de la sitagliptine et de la metformine pour contrôler sa glycémie. Étant donné que les ulcères non cicatrisés peuvent souvent détruire le pied et mener éventuellement à son amputation, j'ai discuté avec Philip et son père, à l'hôpital, de la gravité de la situation.

Une fois que Philip a eu terminé sa prise d'antibiotiques et qu'il a eu obtenu son congé de l'hôpital, je lui ai proposé de se présenter au programme IDM. Le jeûne est une composante habituelle de la religion grecque orthodoxe qu'il pratique, ce qui lui a permis de comprendre rapidement la logique derrière notre programme. Il a commencé à jeûner une fois par semaine, pendant quarante-huit heures. Un mois plus tard, il cessait la prise des deux médicaments responsables de contrôler sa glycémie, puisque ses taux étaient redevenus normaux. Son ulcère «non cicatrisé et chronique» a guéri en un mois seulement.

Philip suit le programme IDM depuis maintenant un an et ne prend aucune médication. Ses ulcères ne sont jamais réapparus, il a perdu 9 kg (20 livres) et son HbA1c est de seulement 6,5%, en deçà du 7,2% qu'il parvenait à atteindre à l'aide de deux médicaments.

SYBIL

À soixante-neuf ans, Sybil souffrait du diabète de type 2 depuis une dizaine d'années. Ses antécédents incluaient hypertension artérielle, infarctus, accident vasculaire cérébral ainsi que trois chirurgies par pontage. Lorsque j'ai fait sa connaissance, elle prenait de l'insuline depuis cinq ans et requérait soixante-dix unités quotidiennes, en plus de la sitagliptine et de la metformine nécessaires au contrôle de sa glycémie. Son poids s'élevait à 92 kg (202 livres) et son tour de taille, à 117 cm (46 pouces), pour un IMC de 35,8.

Dans le cadre du programme IDM, elle a entrepris un régime pauvre en glucides et riche en bons gras, ponctué de jeûnes d'une durée alternant entre vingt-quatre et trente-six heures, tous les deux jours. Son médecin a pris soin de bien contrôler sa dose d'insuline afin d'éviter une glycémie trop élevée ou trop basse, tout en surveillant de près l'ensemble de sa maladie. Après deux mois, elle a pu cesser complètement la prise d'insuline, ainsi que la sitagliptine. Aujourd'hui, six mois après avoir intégré le programme, Sybil a perdu 13,5 kg (30 livres) et 13 cm (5 pouces) de tour de taille. Elle poursuit ses efforts dans le but de se libérer totalement de sa médication antidiabétique, mais son HbA1c se situe maintenant à 6,2%, et sa dose de metformine a pu être réduite en conséquence.

TROISIÈME PARTIE

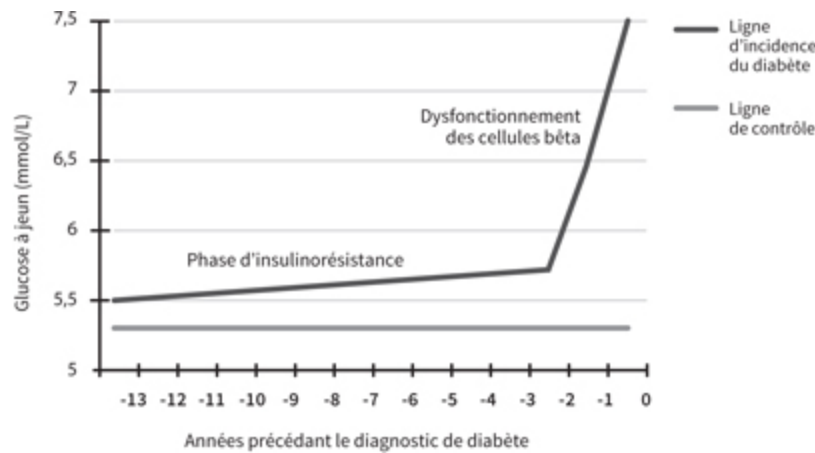
LE SUCRE ET L'ESSOR DU DIABÈTE DE TYPE 2

7. LE DIABÈTE, UNE DOUBLE ANOMALIE

Le moine et philosophe anglais William d'Ockham (1287-1347) est célèbre pour son principe de raisonnement fondamental, connu sous le nom de *lex parsimoniæ*, ou «rasoir d'Ockham». Ce principe stipule que l'hypothèse contenant le moins d'éléments est souvent celle qui se révèle vraie, en fin de compte. En d'autres termes, l'explication la plus simple est habituellement juste. Albert Einstein a dit ceci: «Chaque chose devrait être aussi simple que possible, mais pas plus simple.»

Bien que le diabète de type 2 soit considéré essentiellement comme un problème de résistance excessive à l'insuline, la maladie témoigne en fait de deux anomalies physiologiques différentes. Premièrement, la résistance à l'insuline, un phénomène de trop-plein causé par l'infiltration de graisses dans le foie et les muscles. La résistance à l'insuline se développe tôt dans le processus de la maladie, précédant généralement d'une décennie ou plus le diagnostic de diabète de type 2; cependant, la glycémie demeure relativement normale, parce que les cellules bêta du pancréas augmentent la production d'insuline afin de maintenir l'équilibre. Cette hyperinsulinémie de compensation force le passage de glucose dans les cellules et permet de conserver des taux de glycémie normaux.

Figure 7.1 Changements glycémiques menant au diabète de type 2¹



À défaut d'une intervention d'ordre alimentaire, la résistance à l'insuline entraîne presque toujours un autre problème: le dysfonctionnement des cellules bêta. En outre, seule la résistance à l'insuline, pratiquement, cause le dysfonctionnement des cellules bêta. Le savoir médical conventionnel considère que ce dysfonctionnement apparaît en raison d'un épuisement et d'une éventuelle détérioration des cellules productrices d'insuline. Cette théorie suppose que ces deux phénomènes, la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules bêta, apparaissent pour des raisons complètement différentes. Toutefois, vu la relation étroite et mutuellement exclusive de ces phénomènes, le rasoir d'Ockham suggère que ces deux anomalies sont fort probablement causées par le même mécanisme sous-jacent.

Ce n'est qu'au moment où la production d'insuline ne parvient plus à suivre le rythme imposé par une résistance à l'insuline toujours plus grande que la glycémie augmente suffisamment pour permettre d'établir un diagnostic clinique de diabète de type 2. Ainsi, il existe deux conditions préalables à la maladie: une augmentation de la résistance à l'insuline *et* le dysfonctionnement des cellules bêta. La progression des taux de glycémie au cours des années qui précèdent le diagnostic s'effectue en deux phases distinctes, qui reflètent ces deux différentes anomalies².

PREMIÈRE PHASE: HYPERINSULINÉMIE-RÉSISTANCE À L'INSULINE

Comme le démontre la [figure 7.1](#), la résistance à l'insuline apparaît en moyenne près de treize ans avant le diabète de type 2. Une résistance croissante à l'insuline entraîne une hausse graduelle de la glycémie, l'hyperinsulinémie de compensation prévenant une augmentation plus rapide. Pendant plus d'une décennie, la glycémie reste à un niveau relativement normal. Chez les enfants et les adolescents, cette phase peut être accélérée: certains développent parfois la maladie en seulement vingt et un mois³.

La graisse viscérale accumulée à l'intérieur et autour des organes⁴ est la principale responsable d'une forte résistance à l'insuline. Le foie est le tout premier endroit où le gras commence à s'accumuler, souvent bien avant que l'on constate qu'il y a résistance à l'insuline.

Le gras intrahépatique (foie gras)

Nous l'avons vu plus tôt, le foie se situe à la croisée de la réserve et de la production d'énergie alimentaire. Une fois les nutriments absorbés dans les intestins, le système porte les achemine directement vers le foie. La graisse corporelle étant essentiellement une méthode de stockage de l'énergie alimentaire, il n'est pas surprenant que le foie soit intimement en cause dans le cas des maladies associées aux graisses emmagasinées.

Rappelez-vous que tous les gras ne sont pas produits également. Le surplus de graisses alimentaires contourne le foie et peut être emmagasiné partout dans l'organisme. Le gras situé sous la peau (gras sous-cutané) contribue au poids global et à l'indice de masse corporelle, mais a peu de conséquences sur la santé. Bien qu'indésirable d'un point de vue esthétique, il semble être inoffensif pour le métabolisme.

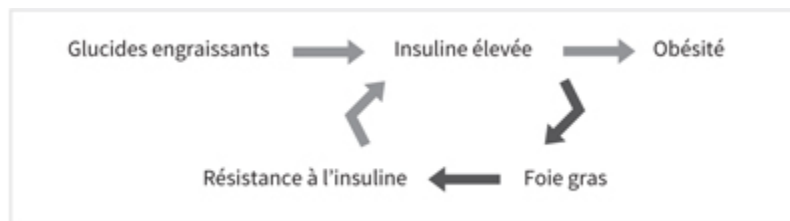
Le surplus de glucides et de protéines alimentaires est d'abord emmagasiné dans le foie sous forme de glycogène. Une fois la réserve de glycogène remplie, la LDN transforme le glucose en graisses, qui peuvent dès lors être acheminées hors du foie vers le reste du corps, par exemple dans les réserves de graisses autour et à l'intérieur des organes abdominaux. Lorsque la LDN dépasse la capacité d'exportation du foie, le gras s'accumule à l'intérieur même du foie, où il participe à l'obésité centrale et peut entraîner des conséquences dangereuses pour la santé. Une trop grande

quantité de sucre et d'insuline pendant une trop longue période entraîne une accumulation de gras intrahépatique⁵.

Ultimement, le foie surchargé en graisses est incapable d'accepter davantage de glucose et devient insulino-résistant. Nous l'avons démontré précédemment, cette résistance à l'insuline est un phénomène de trop-plein. Comme l'illustre la [figure 7.2](#), le cycle se produit de la façon suivante.

1. L'hyperinsulinémie cause l'accumulation de gras intrahépatique.
2. L'accumulation de gras cause la résistance à l'insuline.
3. La résistance à l'insuline entraîne une hyperinsulinémie de compensation.
4. Le cycle se répète.

Figure 7.2 Obésité hormonale, partie 4: insuline élevée → gras intrahépatique → insulino-résistance



Les graisses à l'intérieur du foie, et non pas l'obésité globale, sont une étape cruciale vers la résistance à l'insuline et le diabète. Le foie gras est associé à tous les stades de résistance à l'insuline, de l'obésité au prédiabète, et enfin jusqu'au diabète lui-même. Et cette corrélation existe dans tous les groupes ethniques.

Le gras intrahépatique est le signe le plus évident qu'une hyperinsulinémie et une résistance à l'insuline se développent. Le gras intrahépatique précède le diagnostic clinique de diabète de type 2 d'une dizaine d'années ou plus⁶. Le foie devient de plus en plus résistant à l'insuline à mesure que le gras s'accumule lentement à l'intérieur. On peut diagnostiquer le foie gras à partir d'ultrasons, mais l'augmentation du tour de taille ou du rapport tour de taille-hauteur est un indice fiable de gras intrahépatique. Les marqueurs tumoraux d'un foie endommagé reflètent aussi souvent cette croissance lente; cette phase a été nommée «le long cri silencieux du foie».

Deux types principaux de la maladie du foie gras existent: la maladie alcoolique du foie et la maladie du foie gras non alcoolique. Comme son nom l'indique, la première est associée à une trop grande consommation d'alcool. Étant donné que presque tout l'alcool ingéré est métabolisé uniquement dans le foie, la consommation répétée de quantités importantes d'alcool oblige l'organisme à gérer l'excès. Le résultat est le gras intrahépatique. Cependant, de nombreuses personnes qui ont développé la maladie du foie gras et le diabète ne souffrent pas d'alcoolisme, et c'est récemment que les scientifiques ont commencé à comprendre le lien qui unit la maladie à l'accumulation de graisses.

La maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD)

Le Dr Alfred Fröhlich, de l'Université de Vienne, a été le premier à mettre en lumière les bases du mécanisme neurohormonal à l'origine de l'obésité. Il a décrit le cas d'un jeune garçon frappé soudainement d'obésité, à qui on a diagnostiqué plus tard une atteinte de la région hypothalamique du cerveau; le dommage allait entraîner un gain de poids intraitable. Cette découverte a permis d'établir cette région comme un régulateur majeur de l'équilibre énergétique.

Chez les rats, des dommages à la région hypothalamique du cerveau pouvaient entraîner expérimentalement un appétit insatiable et provoquer l'obésité. Les chercheurs ont rapidement constaté un autre élément. Tous ces animaux obèses partageaient des lésions du foie caractéristiques, parfois si graves qu'elles pouvaient mener à sa destruction complète. Les souris génétiquement obèses partageaient les mêmes lésions au foie. Étrange, ont-ils pensé. *Qu'est-ce que le foie a à voir avec l'obésité?*

En 1952, le Dr Samuel Zelman, un médecin du Veterans Administration Hospital de Topeka, au Kansas, a été le premier à établir cette relation⁷. L'alcoolisme était connu pour causer le foie gras, mais Zelman a observé la maladie chez un aide-soignant qui buvait non pas de l'alcool, mais plus de vingt bouteilles de Coca-Cola par jour! On ignorait totalement, à l'époque, que l'obésité elle-même pouvait causer des dommages similaires au foie. Zelman, au fait des données obtenues à partir d'expériences effectuées auprès des rats, a passé les quelques années suivantes à observer une vingtaine de patients obèses qui ne souffraient pas d'alcoolisme mais

présentaient des preuves de lésions au foie. Il a découvert que ces patients optaient à l'unanimité pour un régime alimentaire riche en glucides.

Près de trente ans plus tard, le Dr Jurgen Ludwig, de la Clinique Mayo, a décrit lui aussi vingt patients atteints de la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD)⁸. Toutes ces personnes souffraient également d'obésité et de maladies associées à l'obésité telles que le diabète. Certaines présentaient en outre diverses formes de dommages au foie. Les personnes souffrant de la NAFLD dont les tests sanguins ont révélé des preuves de lésions d'organes ont été classées comme atteintes de stéatose hépatique non alcoolique (NASH), un terme obtenu à partir de *steato*, qui signifie «gras», et de *hepatitis*, qui réfère à une inflammation du foie. La NASH est simplement la manifestation la plus importante de la NAFLD.

Au moment de sa découverte, en 1980, le Dr Ludwig a écrit que la NAFLD épargnait aux médecins «l'embarras (ou pire encore) potentiellement créé par certains échanges verbaux». En d'autres mots, la découverte du fait qu'une maladie du foie gras pouvait se produire sans présence d'alcool libérait les patients des remontrances continues des médecins, qui les accusaient de mentir au sujet de leur consommation. Mieux, la découverte nouvelle de la NAFLD confirmait la corrélation extrêmement étroite entre l'obésité, l'hyperinsulinémie-résistance à l'insuline et le foie gras. Dès lors qu'une affection était diagnostiquée, les autres l'étaient presque invariablement elles aussi.

Les individus obèses ont un taux de gras intrahépatique de cinq à quinze fois plus élevé que les non-obèses. Jusqu'à 85% des diabétiques de type 2 ont un foie gras⁹. Même sans diabète, les patients atteints d'insulinorésistance ont des taux plus élevés de gras intrahépatique¹⁰. On estime que la NAFLD affecte au moins les deux tiers des personnes obèses¹¹. Plus encore, l'incidence de la NAFLD, autant chez les enfants que chez les adultes, est en hausse de façon alarmante¹² et en parallèle avec la croissance de l'obésité et du diabète de type 2.

La stéatose hépatique, le dépôt de graisses à l'intérieur du foie, est systématiquement l'un des indicateurs les plus importants de résistance à l'insuline¹³. Chez les enfants obèses, des taux à la hausse d'alanine aminotransférase (ALT), un indice important de dommages au foie¹⁴, sont

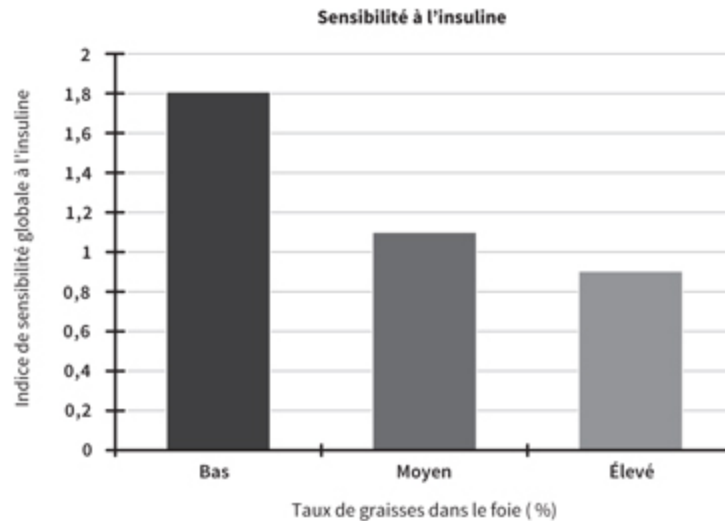
associés directement à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2. La gravité de la stéatose est liée au prédiabète, à la résistance à l'insuline et à l'affaiblissement de la fonction des cellules bêta. Par ailleurs, la NASH est devenue en Occident l'une des causes principales de la phase terminale de la maladie du foie, connue sous le nom de cirrhose, et l'une des premières étapes vers la transplantation du foie. En Amérique du Nord, on estime que la NASH touche 23% de la population¹⁵.

Ces chiffres témoignent d'une épidémie effrayante. En une seule génération, la maladie du foie gras non alcoolique est passée, en Occident, d'une affection inconnue et sans nom propre à la cause la plus commune de hausse anormale d'enzymes hépatiques et de maladie chronique du foie¹⁶. C'est la Rocky Balboa des maladies du foie.

On ignore toujours pourquoi certaines personnes présentent une infiltration sévère de graisses dans le foie sans qu'il y ait pourtant signe de lésions, alors que d'autres souffrent de graves dommages mais ne présentent que très peu de graisses.

Alors que le gras s'accumule lentement à l'intérieur du foie, la résistance à l'insuline augmente de concert. Chez les patients atteints de diabète de type 2, une relation forte existe entre la quantité de gras intrahépatique et la dose d'insuline nécessaire, ce qui reflète une résistance à l'insuline plus importante¹⁷. Bref, plus le foie est gras, plus la résistance à l'insuline est grande. Ainsi, pour comprendre la résistance à l'insuline, il nous faut d'abord comprendre comment se développe le foie gras.

Figure 7.3 La résistance à l'insuline et le taux de graisses dans le foie augmentent en parallèle¹⁸



Comment se développe le foie gras

Voici un fait étonnant: je peux provoquer l'accumulation de graisses dans votre foie. En fait, je peux provoquer l'accumulation de graisses dans *n'importe quel* foie. Le plus effrayant? Cette première étape cruciale vers le diabète de type 2 ne dure que trois semaines!

Un surplus de glucose et d'insuline entraîne la production de nouveau gras (LDN). Si cette production est plus rapide que la capacité du foie à exporter le gras vers les adipocytes (les cellules adipeuses), le gras s'accumule à l'intérieur du foie. Vous pouvez y parvenir en surconsommant des collations très sucrées. Le tour est joué, vous voilà atteint de la maladie du foie gras.

Des chercheurs ont ajouté 1 000 calories en collations sucrées au régime alimentaire habituel de volontaires en surpoids¹⁹. Cela semble énorme, mais ça ne signifie qu'ingérer chaque jour un extra de deux petits sacs de bonbons, un verre de jus et deux canettes de Coca-Cola. Au bout de trois semaines, le poids global n'avait augmenté que de 2%, un chiffre relativement dérisoire. En revanche, le gras intrahépatique avait bondi de 27%, une hausse provoquée par une augmentation similaire de la LDN. Ce gras intrahépatique était loin d'être inoffensif, d'autant plus que les marqueurs tumoraux de dommages au foie avaient eux aussi augmenté de 30%.

Mais tout n'était pas perdu. Lorsque les volontaires ont repris leur diète normale, leur poids, le gras intrahépatique et les dommages au foie ont été complètement renversés. Une simple perte de 4% de leur poids corporel avait réduit le gras intrahépatique de 25%.

Le foie gras est *un processus complètement réversible*. Libérer le foie de son surplus de glucose et diminuer les taux d'insuline permettent au foie de retrouver son état normal. L'hyperinsulinémie entraîne la LDN, qui est la première responsable de la maladie du foie gras. Normaliser les taux d'insuline renverse la maladie du foie gras. Les glucides raffinés, qui provoquent des hausses importantes de l'insuline, s'avèrent beaucoup plus dangereux que les graisses alimentaires. Un apport élevé en glucides peut augmenter la LDN jusqu'à dix fois, alors qu'une consommation élevée en gras mais pauvre en glucides n'aura qu'un effet minime sur la production de gras hépatique²⁰.

Plus précisément, ce n'est pas le glucose le principal coupable, mais plutôt le fructose, même si celui-ci ne produit pas une forte réaction de l'insuline²¹. Le prochain chapitre s'y attardera plus en détail. À l'opposé, dans le cas du diabète de type 1, les taux d'insuline sont extrêmement peu élevés, ce qui entraîne une *diminution* du gras intrahépatique²².

Il est également facile de produire un foie gras chez les animaux. L'aliment qu'on appelle du «foie gras» est bien le véritable foie gras d'un canard ou d'une oie. Les oies développent de manière naturelle de gros foies gras afin d'emmagasiner l'énergie nécessaire aux grandes migrations. Mais les Égyptiens, il y a plus de quatre mille ans, ont mis au point la technique du *gavage*. Autrefois exécutée manuellement, cette opération de suralimentation délibérée s'effectue maintenant à l'aide de techniques plus modernes et efficaces. Plusieurs fois par jour, une grande quantité de maïs riche en amidon est introduite directement dans le système digestif de l'oie ou du canard à partir d'un tube qu'on appelle *embuc*. En seulement dix à quatorze jours, le foie grossit et devient gras.

En fait, produire un foie gras chez les animaux ou chez les humains est le même processus. Une suralimentation délibérée de glucides provoque la hausse des taux d'insuline conditionnelle au développement du foie gras. En 1977, les *Dietary Guidelines for Americans* suggéraient fortement à la population de manger moins de gras et davantage de glucides tels que du

pain et des pâtes. Résultat? Des taux d'insuline radicalement élevés. Nous étions loin de nous imaginer qu'au fond nous produisions du foie gras humain.

Le foie gras est un signe avant-coureur de résistance à l'insuline, mais ce n'est là qu'un commencement. Le gras qui se trouve à l'intérieur d'autres organes comme le pancréas et les muscles du squelette joue un rôle prépondérant dans la maladie²³.

Le gras musculaire

Les muscles squelettiques sont des groupes de grands muscles, tels que les biceps, les triceps, les quadriceps, les muscles du tronc et les muscles fessiers. Nous les utilisons pour bouger volontairement nos membres. Cela les différencie des muscles involontaires, tels que le cœur et le diaphragme, qui, en grande partie, ne relèvent pas de notre contrôle. Les muscles squelettiques brûlent la masse de glucose disponible après l'ingestion des repas et emmagasinent leur propre réserve de glycogène pour fournir des apports rapides en énergie. Ce glycogène musculaire ne peut être utilisé par les autres organes du corps. Habituellement, on trouve peu de gras dans les muscles squelettiques. Les cellules adipeuses sont des spécialistes de l'emmagasinage du gras; les cellules musculaires ne le sont pas.

Avec l'hyperinsulinémie et l'excès de sucre, le foie produit du nouveau gras par la LDN et distribue ces triglycérides dans l'organisme. Lorsque les adipocytes (les cellules adipeuses) sont pleins, les muscles squelettiques accumulent aussi le gras, ce qui entraîne ultimement la présence de dépôts adipeux entre les fibres musculaires. En termes techniques, on parle d'infiltration lipidique des muscles, mais on pourrait dire simplement qu'il s'agit de gras musculaire.

On observe ce processus de développement du gras musculaire plus facilement dans l'élevage bovin, où l'accumulation de gras entre les fibres musculaires est considérée comme délicieuse! Les filaments de gras sont nettement apparents dans le persillage, qui est l'entremêlement de gras et de tissu musculaire. Pendant la cuisson, les graisses fondent et le bœuf, qui s'arrose lui-même, devient plus tendre, juteux et savoureux. C'est pour cette raison qu'un bœuf bien persillé appelle un prix élevé. Le bœuf de Kobe, une spécialité japonaise de première qualité, est prisé en raison de son fort

persillage. Le Department of Agriculture des États-Unis établit des catégories de bœuf en fonction du persillage. Le bœuf Premium, de catégorie supérieure et plus coûteux, possède le persillage le plus élevé.

Les éleveurs de bétail savent que le persillage dépend presque entièrement de l'alimentation. Les vaches sont des ruminants, ce qui suppose que leur alimentation se compose normalement d'herbe et qu'elles ne développent pas de persillage. Le résultat est une viande plus savoureuse, mais moins tendre. Toutefois, une diète à forte teneur en grain augmente la vitesse de croissance et le persillage dans la chair de l'animal. Ainsi, on complète l'alimentation en herbe de plusieurs vaches par une période d'alimentation au grain de façon qu'elles développent les graisses musculaires désirées, ou persillage. Les régimes élevés en glucides causent le gras musculaire. Ce n'est pas un secret pour le bétail, et le processus fonctionne tout aussi bien chez les humains.

Le foie gras entraîne la résistance du foie à l'insuline. De la même manière, le gras musculaire entraîne la résistance à l'insuline des muscles squelettiques. L'hyperinsulinémie force le passage d'une trop grande quantité de gras et de glucose dans ces muscles. Ils se retrouvent complètement surchargés, l'insuline ne peut donc en pousser davantage à l'intérieur. C'est le phénomène de trop-plein déjà vu. Puisque les muscles squelettiques sont si imposants, ils contribuent considérablement à la résistance à l'insuline globale dans l'organisme²⁴.

L'accumulation de gras dans les muscles squelettiques, l'obésité et la gravité de la résistance à l'insuline sont étroitement liées²⁵. Les muscles d'individus obèses accumulent les acides gras aussi rapidement que ceux des personnes minces, mais les brûlent ensuite à une vitesse deux fois moins grande, ce qui entraîne une accumulation plus importante de gras à l'intérieur des muscles. La perte de poids ne peut rectifier la situation que partiellement.

Pourquoi le muscle ne peut-il tout simplement pas brûler ces graisses? La réponse se trouve au cœur du processus biochimique connu sous le nom de cycle de Randle.

Le cycle de Randle

Le Dr Philip Randle (1926-2006) a été le premier à décrire le cycle glucose-acides gras, ou cycle de Randle, en 1963²⁶. En travaillant avec des préparations de cellules isolées à partir des muscles cardiaque et squelettiques, Randle a pu démontrer que les cellules qui brûlaient le glucose ne pouvaient brûler les graisses, et vice versa. Plus encore, ce phénomène ne requérait pas le concours de l'insuline ou d'aucune autre hormone. Votre organisme ne peut tout simplement pas utiliser simultanément les deux sources d'énergie. Soit vous brûlez des graisses, soit vous brûlez du sucre, mais pas les deux.

La plupart des cellules peuvent utiliser directement l'énergie des graisses, mais certaines cellules clés, notamment celles du cerveau, ne peuvent pas. Lors d'une période de jeûne, les organes tels que le foie, le cœur, le pancréas et les muscles squelettiques brûlent le gras afin de conserver pour le cerveau le peu de glucose disponible. Ce mécanisme de survie essentiel porte à son maximum le temps où les humains peuvent survivre sans manger. Comme le foie est incapable de produire suffisamment de nouveau glucose pour l'ensemble du corps par le processus de gluconéogenèse, le cycle de Randle aide à préserver le glucose pour là où sa présence est la plus nécessaire. Le foie synthétise aussi des corps cétoniques à partir des graisses, ce qui fournit jusqu'à 75% des besoins énergétiques du cerveau et ménage le glucose.

La capacité du corps à freiner l'utilisation de glucose en recourant plutôt aux acides gras porte aussi le nom de résistance à l'insuline physiologique. Lorsque le corps brûle principalement des graisses, par exemple pendant un jeûne ou une diète très pauvre en glucides, il ne peut brûler de glucose. Ainsi, si vous commencez à manger des glucides, les cellules, temporairement, ne peuvent soutenir l'apport en glucose, et les taux de glycémie augmentent. Ce phénomène s'apparente à la résistance à l'insuline, mais ce n'est pas du tout le même mécanisme. Alors que l'insuline est en hausse, le corps s'adapte afin de brûler le glucose, et les taux de glycémie baissent à nouveau.

L'inverse est aussi vrai. Lorsque le corps brûle le glucose, il ne peut brûler les graisses, mais les emmagasine pour une consommation ultérieure. Le cycle de Randle fait que les cellules des muscles squelettiques ne peuvent brûler le surplus de graisses au moment où elles sont surchargées

de glucose. Elles brûlent du glucose, pas des graisses, alors celles-ci s'accumulent. Voilà! Gras musculaire et résistance à l'insuline.

Le gras musculaire et le foie gras entraînent une augmentation de la résistance à l'insuline, ce qui provoque l'hyperinsulinémie de compensation, qui maintient une glycémie normale. Mais comme nous l'avons vu, ce cycle peut mener au développement d'une plus grande résistance à l'insuline, sous la forme d'un cycle classique qui agit comme son propre moteur. Avec le temps, les taux d'insuline, de même que la résistance à l'insuline, augmentent de façon inéluctable. À un certain point, quelque chose doit changer. C'est là qu'intervient la seconde phase.

SECONDE PHASE: LE DYSFONCTIONNEMENT DES CELLULES BÊTA

La glycémie augmente rapidement lorsque les cellules bêta pancréatiques, responsables de la production d'insuline, ne peuvent plus soutenir le rythme imposé par la résistance à l'insuline. Quand ce mécanisme de compensation échoue, il suffit d'une année ou deux avant que tombe un diagnostic de diabète de type 2. Avec le temps, la production d'insuline atteint un sommet puis commence finalement à retomber²⁷. Le déclin progressif dans la production d'insuline est souvent appelé le dysfonctionnement des cellules bêta, ou parfois épuisement du pancréas. Mais qu'est-ce qui cause cet épuisement?

Plusieurs chercheurs suggèrent que l'hyperglycémie détruit les cellules bêta. Mais cette théorie comporte un problème évident et insurmontable. À mesure que se développe la résistance à l'insuline, la glycémie demeure relativement contrôlée. Ce n'est qu'*après* la défaillance des cellules bêta que le glucose augmente de manière significative. C'est le dysfonctionnement des cellules bêta qui cause une glycémie élevée, et pas l'inverse.

L'hypothèse dominante stipule que les cellules bêta sont tout simplement usées pour avoir surproduit de l'insuline au cours d'une si longue période. Comme pour un vieux moteur toussotant qu'on a déjà réparé trop de fois, une charge de travail excessive et continuelle aura causé

des dommages irréversibles. Cependant, il y a trois problèmes principaux dans ce paradigme d'endommagement progressif et chronique du pancréas.

D'abord, il a été prouvé que la fonction des cellules bêta peut être complètement rétablie. Le Dr Roy Taylor, de la Newcastle University, au Royaume-Uni, a démontré le rétablissement de la fonction pancréatique à l'aide d'un régime à très faible teneur en calories²⁸. Le fait que la perte de poids puisse renverser le diabète de type 2 suppose aussi la possibilité de renverser l'affaiblissement de la fonction des cellules bêta. Bref, les cellules bêta ne sont pas épuisées.

Ensuite, lors d'un usage excessif, le corps réagit généralement par une intensification, et non par un ralentissement, de ses fonctions. Si vous exercez un muscle, il se fortifie, il ne s'épuise pas. En cas de sécrétion active, les glandes grossissent, habituellement, elles ne rapetissent pas. Si vous réfléchissez beaucoup et que vous étudiez, vous augmentez votre savoir, votre cerveau ne s'épuise pas. Il en va de même pour les cellules productrices d'insuline. Elles devraient grossir (hypertrophie), non pas diminuer (atrophie).

Enfin, l'épuisement des cellules bêta sous-entend que les dommages se produisent seulement en raison d'une activité excessive et au bout d'une longue période. De nombreuses décennies de suractivité sont nécessaires pour qu'apparaissent lésions et fibroses. Mais l'épidémie croissante du diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents prouve de toute évidence que ce concept est erroné. Avec des cas de diabète de type 2 maintenant diagnostiqués à des enfants de trois ans à peine, il est inconcevable qu'une partie de leur organisme se soit déjà épuisée.

Alors qu'est-ce qui cause le dysfonctionnement des cellules bêta? Comme cette défaillance suit de façon naturelle la résistance à l'insuline, le rasoir d'Ockham suggère que le dysfonctionnement des cellules bêta devrait partager le même mécanisme de base que la résistance à l'insuline. Plus précisément, le problème consiste en l'infiltration de graisses dans les organes, et des recherches récentes ont pu identifier le coupable le plus plausible. Lors de la première phase, le foie gras et le gras musculaire provoquent une plus grande résistance à l'insuline. Dans la seconde phase, le gras du pancréas provoque le dysfonctionnement des cellules bêta. Le pancréas n'est pas épuisé, il est simplement engorgé, obstrué par le gras.

Le gras du pancréas

L'hyperinsulinémie cause le foie gras, et, pour libérer l'espace, ce nouveau gras créé est acheminé hors du foie jusqu'aux autres régions de l'organisme. Une partie se retrouve dans les adipocytes, une autre dans les muscles squelettiques. Et le pancréas est lui aussi infiltré par les graisses.

La relation entre le poids du pancréas et le poids corporel global a été constatée pour la première fois en 1920. Les pancréas prélevés sur des cadavres obèses contenaient presque le double de gras, comparés à ceux des cadavres minces²⁹. En 1960, les progrès en imagerie non invasive ont permis de mesurer avec précision le gras pancréatique et d'établir ainsi un lien solide entre les graisses du pancréas, l'obésité, un taux de triglycérides élevé et la résistance à l'insuline. Pratiquement tous les individus aux prises avec le gras pancréatique avaient aussi le foie gras.

Plus important encore, la présence de gras pancréatique est nettement associée au diabète de type 2³⁰. Les patients atteints du diabète de type 2 ont plus de graisses hépatiques et pancréatiques que les non-diabétiques³¹. Et plus on trouve de graisses dans le pancréas, moins il sécrète de l'insuline³². Pour simplifier, disons que le gras pancréatique et le foie gras déterminent la différence entre un diabétique de type 2 et un non-diabétique.

Cette différence est évidente au moment d'une chirurgie bariatrique (pour une perte de poids), à laquelle on recourt pour réduire la taille de l'estomac ou contourner le petit intestin (voir le [chapitre 13](#)). Cette chirurgie ne permet pas de retirer directement des graisses, comme le fait la liposuccion, ce qui n'entraîne aucun bienfait sur le métabolisme³³. Les personnes obèses non diabétiques ont une quantité normale de gras pancréatique, quantité qui demeure inchangée après la chirurgie, en dépit de la perte de poids.

Les personnes obèses qui souffrent du diabète de type 2 présentent un surplus de gras pancréatique, mais la chirurgie bariatrique en réduit la quantité et rétablit la capacité à sécréter l'insuline normalement. Quelques semaines après la chirurgie, ces personnes voient leur diabète de type 2 renversé avec succès, bien qu'elles soient toujours en surpoids de quelques centaines de kilos. On trouve un surplus de gras pancréatique *seulement*

chez les diabétiques de type 2. Les cellules bêta du pancréas n'étaient donc pas épuisées, elles étaient obstruées par les graisses. Le retrait de seulement 0,6 gramme de gras pancréatique renverse avec succès le diabète de type 2. Huit semaines après la chirurgie bariatrique, le gras intrahépatique est lui aussi normalisé, ainsi que la résistance à l'insuline.

La chirurgie bariatrique n'est pas le seul moyen disponible pour obtenir ces bénéfices. Une restriction calorique rigoureuse au sein de l'étude COUNTERPOINT³⁴ a permis de réduire la quantité de graisses dans le pancréas et a rétabli en quelques semaines sa capacité à sécréter l'insuline.

La graisse ectopique, une accumulation de gras hors des cellules adipeuses, joue un rôle crucial dans le développement de la résistance à l'insuline. Le foie gras, le gras musculaire et le gras pancréatique en sont. Même chez des patients gravement obèses, la résistance à l'insuline ne se développe pas en l'absence d'accumulation de graisse ectopique³⁵. Cette donnée explique pourquoi environ 20% des individus obèses ne sont pas insulino-résistants et présentent des profils métaboliques normaux³⁶. Inversement, des sujets dont le poids est normal peuvent développer le diabète de type 2 si des graisses se déposent dans les organes plutôt que dans les cellules adipeuses. Le gras à l'intérieur des cellules adipeuses n'est pas problématique; le gras à l'intérieur des organes l'est.

Décrite pour la première fois dans les années 1950, l'obésité viscérale, nommée aussi obésité centrale ou obésité abdominale, est dommageable sur le plan métabolique³⁷. Mais en l'absence d'insuline, ces dépôts de graisse ectopique, et par conséquent la résistance à l'insuline, ne peuvent se développer³⁸. Effectivement, en présence constante de taux d'insuline peu élevés, les dépôts de graisses accumulées se dissipent. L'insuline est nécessaire pour convertir le surplus de calories en graisses, de même que pour maintenir les graisses.

Le développement du diabète de type 2 ne dépend pas uniquement d'une augmentation de la graisse corporelle, mais de *l'accumulation de gras intra-organique*. Le problème n'est donc pas que le gras, mais le gras *ectopique*. Le gras musculaire et hépatique entraîne la résistance à l'insuline observée lors de la première phase de développement du diabète de type 2. Le gras pancréatique entraîne le dysfonctionnement des cellules bêta qu'on

observe dans la seconde phase. Les deux anomalies du diabète de type 2 comprennent donc:

- la résistance à l'insuline causée par le foie gras et le gras des muscles squelettiques, et
- le dysfonctionnement des cellules bêta causé par le gras pancréatique.

Il est important de noter que ces deux anomalies fondamentales ne sont pas causées par deux mécanismes complètement différents. Elles sont des manifestations d'un même problème central: l'accumulation de gras intra-organique causée par l'hyperinsulinémie, qui est causée ultimement par un apport trop élevé en glucose et en fructose alimentaires. Bref, *une trop grande quantité de sucre* est responsable du diabète de type 2. Cette explication est la plus simple, la plus intuitive et la plus exacte. Le rasoir d'Ockham élimine toute possibilité de confusion.

LE CYCLE DOUBLE: UN RÉSUMÉ

Deux cycles vicieux alimentent le diabète de type 2: le cycle hépatique et le cycle pancréatique. Le cycle hépatique est le premier à se développer. Une consommation excessive de glucose et de fructose entraîne l'hyperinsulinémie, le foie gras et enfin la résistance à l'insuline. Le cycle vicieux commence. Une forte résistance à l'insuline stimule l'hyperinsulinémie et perpétue le cycle. Cette danse se poursuit inlassablement et s'aggrave progressivement à chaque nouveau tour.

Figure 7.4 Le cycle hépatique (résistance à l'insuline)

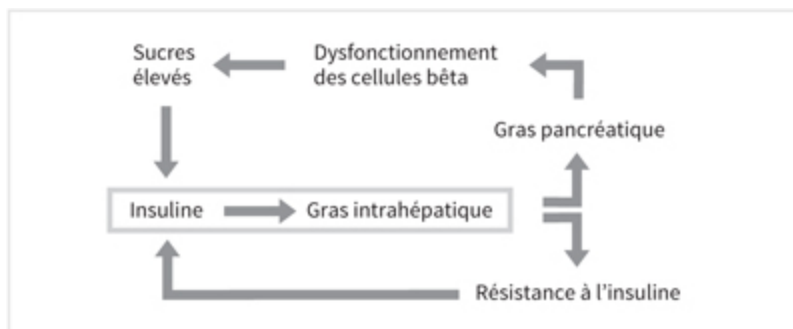


Le cycle hépatique peut se poursuivre pendant de nombreuses années avant que s'amorce le cycle pancréatique. Le foie gras se libère en exportant du gras nouvellement créé, sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), vers d'autres organes tels que les muscles

squelettiques et le pancréas. Pendant que le gras musculaire se développe, la résistance à l'insuline s'aggrave dans l'ensemble du corps. Pendant que le gras s'accumule dans le pancréas, celui-ci perd sa capacité à sécréter l'insuline normalement. Les taux d'insuline, d'abord élevés pour compenser une glycémie élevée, commencent à chuter.

La disparition de cette compensation entraîne une croissance rapide de la glycémie et, ultimement, un diagnostic de diabète de type 2. Même si l'insuline est en baisse, elle reste stimulée au maximum par la glycémie élevée. C'est là une tentative de l'organisme pour briser le cycle vicieux, comme il en sera question bientôt.

Figure 7.5 Le cycle pancréatique (dysfonctionnement des cellules bêta)



Le cycle hépatique (résistance à l'insuline) et le cycle pancréatique (dysfonctionnement des cellules bêta) forment ensemble le cycle double responsable du développement du diabète de type 2. Mais leur mécanisme sous-jacent est le même. Un surplus d'insuline entraîne la production de gras ectopique et une infiltration à l'intérieur des organes. La cause profonde à l'origine de l'escalade culminant avec le diabète de type 2 est l'hyperinsulinémie. Elle est provoquée tour à tour par une consommation alimentaire excessive de sucres, en particulier le glucose et le fructose. Simplifions en disant que *le diabète de type 2 est une maladie entièrement causée par l'ingestion d'une trop grande quantité de sucre*. Pour bien comprendre, il faut nous attarder à l'effet mortel du fructose.

8. LA RELATION ENTRE LE FRUCTOSE ET LA RÉSISTANCE À L'INSULINE

En 2009, le Dr Robert Lustig, un endocrinologue pédiatre de l'Université de la Californie à San Francisco, a présenté une conférence d'une durée de quatre-vingt-dix minutes intitulée «*Sugar: The Bitter Truth*¹» («Le sucre: l'amère vérité»). L'université a ensuite déposé la vidéo sur YouTube comme faisant partie d'une série de formations médicales. Quelque chose de curieux s'est alors produit. La vidéo est devenue virale. On ne parle pas ici d'une vidéo de chat. Pas plus que de la vidéo d'un gamin qui lance une balle de baseball entre les jambes de son père. Mais d'une conférence sur la nutrition remplie de graphiques compliqués et d'allusions à la biochimie.

Cette conférence bien particulière a su capter et retenir l'attention du monde entier. La vidéo a désormais été regardée plus de sept millions de fois. Quel était son message si envoûtant? Le sucre est toxique.

Le Dr Lustig n'était pas le premier médecin à prévenir des dangers liés à une trop grande consommation de sucre. En 1957, un éminent nutritionniste anglais, le Dr John Yudkin (1910-1995), avait déjà mis les gens en garde contre le sucre et son rôle prédominant dans l'incidence croissante des maladies cardiaques. Cependant, le monde a plutôt choisi de se rallier aux propos du Dr Ancel Keys (1904-2004), qui condamnait plutôt les graisses alimentaires. Après avoir quitté l'académie de médecine, Yudkin a rédigé un ouvrage sinistrement visionnaire intitulé *Pure, White and Deadly*², mais ses avertissements sont restés en grande partie ignorés.

Les *Dietary Guidelines for Americans* de 1977 avaient précisément mis la population en garde contre les dangers associés à une consommation excessive de sucre, mais ce message s'est perdu dans l'hystérie antigraisses qui a suivi. Les graisses alimentaires étaient devenues l'ennemi public numéro

un, et les préoccupations quant aux excès de sucre se sont éteintes comme les dernières lueurs d'un coucher de soleil. La consommation de sucre n'a cessé de monter en flèche entre 1977 et 2000, en parallèle avec la hausse des taux d'obésité. Dix ans plus tard, le diabète de type 2 suivait obstinément lui aussi, pareil à un petit frère achalandé.

L'obésité seule n'explique pas complètement cette vague récente de cas de diabète. Certains pays qui affichent de faibles taux d'obésité présentent des taux de diabète élevés, alors que l'inverse est aussi vrai³. Le taux d'obésité au Sri Lanka n'a augmenté que de 0,1% entre 2000 et 2010, pendant que le diabète, lui, passait de 3 à 11%. Au cours de la même période, en Nouvelle-Zélande, l'obésité est passée de 23 à 34%, alors que le diabète a chuté de 8 à 5%. La consommation de sucre explique en grande partie ces divergences.

LE SUCRE: LES BASES

Les glucides sont des sucres qui se présentent sous forme de molécules simples (sucres simples ou monosaccharides) ou de longues chaînes de molécules (sucres complexes ou polysaccharides). Le glucose et le fructose sont des exemples de sucres simples. Le sucre de table, qu'on appelle saccharose, est un glucide composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose.

Les glucides présents naturellement sont dits non raffinés ou non traités. Ils comprennent les sucres qu'on trouve dans les fruits, les légumes, les grains entiers. Les glucides raffinés ont été transformés: par exemple, le blé qu'on a moulu pour en faire de la farine; le riz qu'on a décortiqué et poli afin d'en faciliter sa cuisson; le maïs traité avec des acides et des enzymes pour obtenir du sirop.

Comme nous l'avons vu au [chapitre 5](#), le glucose est le principal sucre que l'on trouve dans le sang. Les termes «sucre sanguin» et «glucose sanguin» sont interchangeables. Chaque cellule du corps peut utiliser le glucose, qui circule librement dans tout l'organisme. Les cellules musculaires importent goulûment le glucose du sang pour un apport rapide en énergie. Certaines cellules, telles que les globules rouges, ne peuvent utiliser *que* le glucose comme source d'énergie.

Le fructose est un sucre présent naturellement dans les fruits; de tous les glucides présents naturellement, il a le goût le plus sucré. Il ne circule pas dans le sang, et seul le foie est capable de le métaboliser. Le cerveau, les muscles et d'autres tissus ne peuvent utiliser directement le fructose comme source d'énergie. Manger du fructose ne change pas la glycémie, ou taux de glucose sanguin, de façon significative, puisqu'il s'agit de deux molécules de sucre différentes. En outre, le fructose ne provoque directement qu'une faible réponse de l'insuline.

Le saccharose est composé d'une molécule de glucose liée à une molécule de fructose, ce qui produit une molécule faite de glucose et de fructose à parts égales. Sur le plan chimique, le sirop de maïs à haute teneur en fructose est similaire au saccharose, puisqu'il est composé à 55% de fructose et à 45% de glucose. En général, le fructose pur n'est pas consommé directement, bien qu'on le trouve en tant qu'ingrédient à l'intérieur de certains aliments transformés.

Les amidons, le principal glucide qu'on trouve dans les pommes de terre, le blé, le maïs et le riz, sont de longues chaînes de glucose. Produit par les plantes, l'amidon constitue une réserve énergétique. Il se développe parfois sous terre, par exemple dans les légumes-racines, et parfois au-dessus du sol, par exemple dans le maïs et le blé. L'amidon se compose de 70% environ d'amylopectine et de 30% d'amylose (deux types de chaînes de glucose). Les animaux, y compris les humains, assemblent des molécules de glucose sous forme de glycogène plutôt que d'amidon.

Une fois les amidons consommés, leurs chaînes de glucose se décomposent en molécules de glucose individuelles et sont absorbées dans les intestins. Les glucides raffinés, comme la farine, sont rapidement digérés, alors que les glucides non traités, comme les fèves, mettent davantage de temps. Nous avons déjà expliqué au [chapitre 4](#) que l'indice glycémique reflète de combien chaque glucide élève la glycémie. Comme le glucose pur entraîne la hausse la plus importante de la glycémie, on lui attribue la valeur de référence maximale de 100. Tous les autres aliments sont mesurés à partir de cet étalon.

D'autres sucres alimentaires, comme le fructose et le lactose (le sucre présent dans le lait), n'élèvent pas la glycémie de façon significative et ont proportionnellement de faibles valeurs d'indice glycémique. Comme le saccharose se compose à moitié de glucose et à moitié de fructose, il

possède un indice glycémique moyen. Seule la part de glucose issue du saccharose élève énormément la glycémie.

Le fructose, qui n'entraîne une augmentation ni de la glycémie ni de l'insuline, a été considéré comme plus inoffensif que d'autres édulcorants pendant plusieurs années. Un édulcorant naturel présent dans les fruits et dont l'indice glycémique est faible pouvait certainement être bon pour la santé! Mais pendant plusieurs décennies, il dissimulait pourtant un aspect sombre et loin d'être évident. L'effet nuisible du fructose était invisible à partir de l'observation de la glycémie; il ne devenait apparent qu'au moment de considérer la lente accumulation de graisses dans le foie.

LA DOSE FAIT LE POISON

Médecin suisse d'expression allemande, Paracelse (1493-1541) est considéré comme le père de la toxicologie moderne. Il a résumé simplement l'un des principes les plus élémentaires de la toxicologie par l'expression «La dose fait le poison». En fait, n'importe quoi peut s'avérer nuisible en quantités excessives, même s'il est typiquement considéré comme bénéfique. L'oxygène, à des taux élevés, peut être toxique. L'eau, également, peut être toxique, en trop grande quantité. Le fructose n'échappe pas à cette règle.

Avant le XX^e siècle, un individu moyen consommait de 15 à 20 grammes de fructose par jour. Cette quantité totale provenait de fruits crus, ce qui représente un faible apport en fructose à notre diète. Une pomme, par exemple, contient 7,6 grammes de sucre par 100 grammes; un pamplemousse, seulement 1,2 gramme. Au moment de la Seconde Guerre mondiale, les cannes et betteraves à sucre étaient cultivées sur de grandes plantations, puis transformées en saccharose, le sucre produit à partir de ces plantes, moins cher et plus facilement accessible qu'il ne l'avait jamais été. La consommation annuelle de fructose par personne a augmenté à 24 grammes par jour après la guerre et a atteint 37 grammes quotidiens en 1977.

Dans les années 1960, la création du sirop de maïs à haute teneur en fructose (SGHF), un équivalent liquide du saccharose, est venue changer la donne. Obtenu à partir de grandes quantités de maïs bon marché en

provenance du Midwest américain, le SGHF était beaucoup moins coûteux à produire que les autres formes de sucre. Afin d'augmenter leurs profits, les grandes entreprises alimentaires se sont empressées de remplacer le saccharose par ce substitut plus abordable. Bientôt, le SGHF a pu se frayer un chemin dans presque tous les aliments transformés imaginables: sauces à pizza, soupes, pains, biscuits, gâteaux, ketchup, sauces à tartiner.

La consommation de fructose a donc monté en flèche. En 1994, l'individu moyen en consommait 55 grammes par jour, soit l'équivalent de 10% des calories consommées. La consommation de fructose a finalement atteint un sommet en 2000, une date à laquelle elle avait alors augmenté de cinq fois en l'espace de cent ans. Les adolescents, en particulier, mangeaient alors jusqu'à 25% de leurs calories quotidiennes sous forme de sucres ajoutés, c'est-à-dire 72,8 grammes par jour. Entre la fin des années 1970 et 2006, pour une personne, la consommation de boissons sucrées a presque doublé, passant à 141,7 kcal par jour. Les pays consommateurs de grandes quantités de SGHF ont vu la prévalence du diabète augmenter de 20%. Les États-Unis, d'ailleurs, sont le champion poids lourd incontesté des SGHF, avec une consommation par personne de près de 25 kg (55 livres) par année⁴. *La dose fait le poison.*

LE FRUCTOSE ET LE GRAS INTRAHÉPATIQUE

Le fructose est encore plus fortement associé à l'obésité et au diabète que le glucose. D'un point de vue nutritionnel, ni le fructose ni le glucose ne contiennent de nutriments essentiels. À titre d'édulcorants, ils sont similaires. Toutefois, le fructose est particulièrement nuisible à la santé humaine, comparativement au glucose, puisque le corps n'est capable de le métaboliser que d'une seule manière.

Alors que chacune des cellules de l'organisme peut utiliser le glucose comme source d'énergie, aucune ne peut utiliser le fructose. Seul le foie métabolise le fructose. Alors que l'excès de glucose peut être acheminé partout dans le corps afin d'être utilisé comme source d'énergie, le fructose, tel un missile téléguidé, s'élance directement vers le foie.

Lorsque nous mangeons de grandes quantités de glucose, comme des féculents, les sucres circulent vers chaque cellule, contribuant à disperser

toute la charge. Des cellules autres que celles du foie transforment 80% du glucose consommé. À l'heure des repas, le cœur, les poumons, les muscles, le cerveau et les reins se servent allègrement à ce buffet de glucose à volonté, ne laissant au foie que 20% du glucose à éponger et à convertir sous forme de glycogène à emmagasiner⁵.

En revanche, lorsque nous mangeons de grandes quantités de fructose, celui-ci met le cap tout droit vers le foie, étant donné qu'aucune autre cellule ne peut l'utiliser ni le métaboliser. Imaginez ce que cela représente pour une personne moyenne qui pèse 77 kg (170 livres). Le saccharose fournit des quantités égales de glucose et de fructose. Pendant que les 77 kg (170 livres) totaux du corps métabolisent le glucose, les 2,3 kg (5 livres) que pèse le foie doivent courageusement métaboliser une quantité équivalente de fructose par eux-mêmes.

Plus encore, le foie métabolise le fructose en glucose, en lactose et en glycogène, *sans aucune restriction*, donc plus vous mangez, plus vous métabolisez. Et puisque le processus de raffinage soustrait les protéines, les fibres et les lipides présents naturellement dans ces glucides, l'effet de satiété de ces éléments est perdu. Par exemple, les 1 000 calories d'une pomme de terre au four suffiront à vous rassasier, alors que les mêmes 1 000 calories de boissons gazeuses sucrées n'y arriveront pas, malgré le fait que ces deux aliments soient en grande partie des glucides. Parce que l'un d'eux n'a pas été transformé et que l'autre l'a été fortement.

En conséquence, nous digérons plus vite les glucides raffinés comme le SGHF, et parce qu'on ne se sent pas rassasié, on en mange davantage, et notre glycémie s'élève. Lorsque les réserves limitées de glycogène sont pleines, la LDN transforme directement l'excès de fructose en gras intrahépatique.

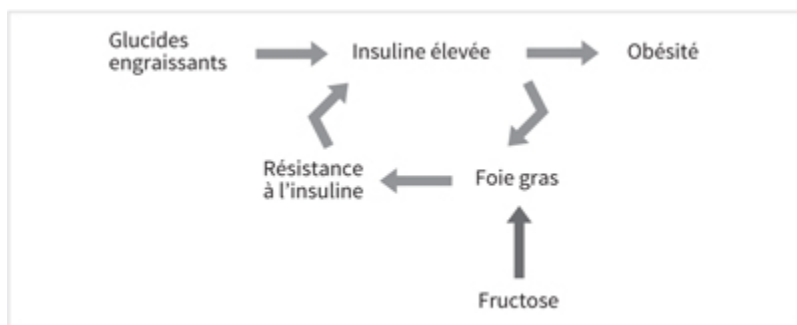
Une suralimentation en fructose peut augmenter de cinq fois la LDN⁶, et le fait de substituer le glucose par une quantité égale de fructose augmente le gras intrahépatique de 38% en seulement huit jours. *Ce gras intrahépatique joue un rôle crucial dans le développement de la résistance à l'insuline.* La propension du fructose à causer le gras intrahépatique est unique parmi les glucides. *Plus encore, cet effet néfaste du fructose peut provoquer ses ravages sans la présence de taux élevés de glycémie ou d'insuline.* Le fructose agit aussi efficacement qu'un train à grande vitesse,

lorsque vient le temps de causer la maladie du foie gras, qui précède tout juste la résistance à l'insuline.

Comme le foie gras et la résistance à l'insuline qui en découle sont des facteurs responsables de l'hyperinsulinémie et de l'obésité, cela signifie que le fructose est de loin beaucoup plus dangereux que le glucose. Un calcul sommaire démontre que pour un individu moyen de 77 kg (170 livres), le fructose serait approximativement 34 fois (170 divisé par 5) plus susceptible de causer un foie gras, donc l'obésité et la résistance à l'insuline.

La manière avec laquelle le corps métabolise l'éthanol (l'alcool) est sensiblement la même. Une fois l'alcool ingéré, les tissus ne peuvent en métaboliser que 20%, laissant les autres 80% se diriger directement vers le foie⁷. Le foie le métabolise en acétaldéhyde, qui stimule la lipogenèse de novo. Ainsi, l'alcool, comme le fructose, est transformé facilement en gras intrahépatique⁸. Cela explique que la consommation d'alcool soit si bien connue pour sa capacité à provoquer la maladie du foie gras.

Figure 8.1 Obésité hormonale, partie 5: fructose, gras intrahépatique et résistance à l'insuline



FRUCTOSE ET RÉSISTANCE À L'INSULINE

Dès 1980, il était reconnu qu'une suralimentation en fructose pouvait provoquer expérimentalement la résistance à l'insuline. Des individus en santé à qui on avait fait consommer 1 000 calories de fructose par jour ont présenté une aggravation de 25% de leur sensibilité à l'insuline après seulement sept jours. À l'inverse, une suralimentation en glucose chez d'autres individus n'a pas permis d'observer une détérioration semblable⁹.

Une étude de 2009 a confirmé que le fructose peut induire facilement une résistance à l'insuline chez des volontaires en bonne santé¹⁰. Ceux-ci ont consommé 25% de leurs calories quotidiennes sous forme de Kool-Aid édulcoré avec du glucose ou du fructose. Bien que cette quantité paraisse énorme, plusieurs personnes consomment pourtant une telle proportion de sucre dans leur diète. Le groupe alimenté en fructose – pas celui alimenté en glucose – a vu sa résistance à l'insuline augmenter à un point tel que ces volontaires ont pu, sur le plan clinique, être classés comme prédiabétiques après seulement huit semaines d'une surconsommation de fructose.

Il est ahurissant de constater qu'il ne suffit que d'une semaine d'un excès de fructose pour causer la résistance à l'insuline. Et il ne faut que huit semaines pour permettre au prédiabète de se tailler une place. Alors que se passe-t-il après des *décennies* d'une consommation élevée de fructose? Le résultat est le désastre du diabète, précisément celui que nous connaissons en ce moment même.

LE FRUCTOSE ET L'ÉPIDÉMIE MONDIALE DE DIABÈTE

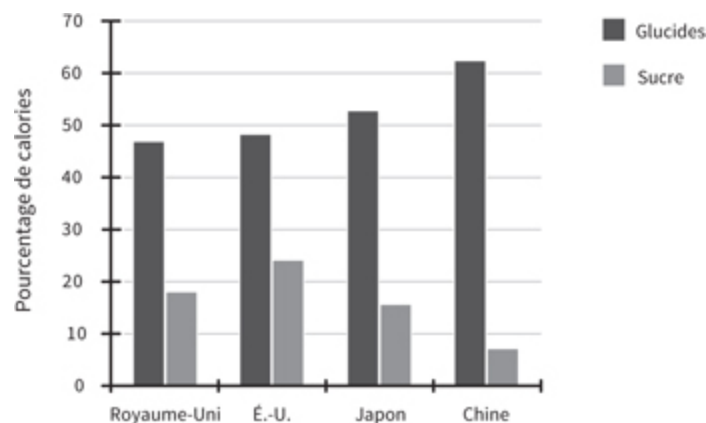
Des données en provenance de plus de 175 nations établissent un lien inextricable entre la consommation de sucre et le diabète, indépendamment de l'obésité. À titre d'exemple, la consommation de sucre par les Asiatiques augmente de près de 5% chaque année, bien qu'elle soit demeurée stable ou ait chuté du côté des Nord-Américains. La conséquence est un tsunami de cas de diabètes. En 2013, on estimait que 11,6% des adultes chinois souffraient du diabète de type 2¹¹. Pourtant, les Chinois qui avaient reçu un diagnostic de diabète avaient un indice de masse corporelle moyen de seulement 23,7, un résultat considéré comme idéal. À l'inverse, les Américains diabétiques avaient en moyenne un indice de masse corporelle de 28,7, un résultat bien avancé dans la catégorie surpoids.

Pensez que, en 1980, seulement 1% des Chinois souffraient de diabète de type 2. Cette situation témoigne d'un paradoxe évident, puisque l'alimentation chinoise reposait traditionnellement sur le riz blanc. Pourtant, malgré une consommation si importante de glucides raffinés, les Chinois ont peu souffert d'obésité ou de diabète de type 2. L'explication de cette protection apparente réside dans leur consommation de sucre presque

inexistante, tel que le démontre la [figure 8.2](#). Les glucides raffinés, comme le riz, sont composés de longues chaînes de glucose, alors que le sucre de table contient du glucose et du fructose en parts égales.

À la fin des années 1990, l'étude INTERMAP a comparé les diètes des Britanniques, des Américains, des Japonais et des Chinois¹². La consommation de sucre des Chinois a augmenté sans cesse depuis cette étude, et le taux de diabète a suivi la même tangente. En raison de ce nouvel apport combiné à leur consommation de glucides déjà importante, les Chinois doivent maintenant faire face au désastre du diabète.

Figure 8.2 L'alimentation chinoise traditionnelle: glucides élevés, peu de sucres, aucun diabète¹³



Dans une moindre mesure, la même histoire s'est produite aux États-Unis. Les Américains ont graduellement cessé de consommer leurs glucides sous forme de grains pour plutôt les trouver dans le sucre du sirop de maïs¹⁴. Prenez la [figure 8.3](#); au moment où la consommation de céréales et de fructose a commencé à croître, à la fin des années 1970, le résultat a été le début de l'épidémie d'obésité et de diabète de type 2.

Le sucre est plus engraisant que n'importe quel autre glucide raffiné et mène précisément vers le diabète de type 2. La prévalence du diabète grimpe de 1,1% pour chaque surplus de 150 calories quotidiennes de sucre par personne¹⁵. Chaque portion quotidienne supplémentaire de 355 millilitres (12 onces) d'une boisson gazeuse augmente de 25% le risque de diabète et de 20% le risque de syndrome métabolique¹⁶. Aucun autre

groupe alimentaire, ni les lipides ni les protéines, ne démontre de lien aussi significatif avec le diabète.

Le diabète est fortement corrélé avec le sucre, et non avec les autres sources de calories. La surconsommation de fructose stimule directement le foie gras et entraîne directement la résistance à l'insuline. La consommation de sirop de maïs à haute teneur en fructose, chimiquement semblable au sucre de table, présente la même forte corrélation avec le diabète¹⁷.

Figure 8.3 La substitution des glucides de grains entiers par le SGHF aux États-Unis¹⁸



La surconsommation de fructose possède en soi quelque chose de sinistre. Qu'est-ce qui distingue le sucre des autres glucides hautement raffinés? Quel est le lien commun avec la maladie? Le fructose. Oui, le Dr Robert Lustig avait raison. *La dose fait le poison* - et avec les doses que l'on mange à notre époque, le sucre est devenu une toxine.

LE DANGER DU FRUCTOSE

Le fructose est particulièrement toxique pour plusieurs raisons. Premièrement, comme nous l'avons déjà vu, seul le foie est capable de le métaboliser, alors presque tout le fructose ingéré est emmagasiné sous la

forme de nouveau gras. Cet excès de gras intrahépatique cause directement la résistance à l'insuline.

Deuxièmement, le foie peut métaboliser le fructose indéfiniment. Plus de fructose ingéré entraîne plus de LDN hépatique et plus de graisses dans le foie, indépendamment de l'insuline sécrétée. Le fructose a peu d'effets sur la réaction des voies naturelles de la satiété qui limitent la prise d'aliments, et aucun frein naturel n'existe pour ralentir la surproduction de nouveau gras. Cela explique pourquoi vous pouvez encore manger des desserts sucrés même après avoir consommé un repas complet.

Troisièmement, le fructose n'a aucune voie d'élimination alternative. Le foie emmagasine facilement l'excès de glucose sous forme de glycogène, qu'il peut redécomposer en glucose lorsque l'organisme a besoin d'un apport en énergie. En revanche, le corps est incapable d'emmagasiner directement le fructose. Lorsque le corps a suffisamment d'énergie pour répondre à ses besoins, le foie métabolise le fructose en gras par un processus qui ne peut être renversé aisément. Ainsi, le corps ne peut gérer que de petites quantités de fructose. Rappelez-vous, *la dose fait le poison*.

Mais cette toxicité n'est pas admise aussi simplement. À court terme, le fructose présente peu de risques apparents pour la santé, puisqu'il n'affecte ni la glycémie ni les taux d'insuline. Au contraire, son caractère nuisible se développe principalement à long terme, entraînant sur le foie gras et la résistance à l'insuline des effets qui peuvent mettre des décennies à se manifester. Les études menées à court terme, qui focalisent généralement sur l'insuline, la glycémie et les calories, ne permettent pas d'observer les effets à long terme, tout comme les études sur le tabagisme menées à court terme ne mettent pas en lumière le risque de cancer à long terme.

Le saccharose et le sirop de maïs à haute teneur en fructose, qui se composent tous les deux de glucose et de fructose à parts presque égales, jouent un rôle *double* dans l'obésité et le diabète de type 2. Bien plus que de simples calories vides, le glucose est un glucide raffiné qui stimule la production d'insuline et, s'il est consommé en grandes quantités, conduit au foie gras. D'autre part, surconsommer du fructose cause directement le foie gras et la résistance à l'insuline, sans modifier de façon significative la glycémie ou le taux d'insuline. Le fructose est de loin beaucoup plus susceptible que le glucose de causer le foie gras, mettant ainsi en branle un

cycle vicieux. La résistance à l'insuline entraîne l'hyperinsulinémie, qui entraîne encore plus de résistance à l'insuline.

Le sucre de table, à la fois glucose et fructose, stimule donc la production d'insuline à court et à long terme. De cette manière, le saccharose est bien plus menaçant que les féculents, qui ne contiennent que du glucose, comme l'amylopectine contenue dans la farine. Cependant, alors que l'indice glycémique révèle directement l'effet du glucose, l'effet du fructose reste complètement occulté, ce qui explique pourquoi les scientifiques ont longtemps minimisé le rôle du sucre dans l'obésité.

Une solution apparemment évidente serait de remplacer le fructose dans l'alimentation par des édulcorants artificiels. La biochimie de ces composés dépasse largement les limites de cet ouvrage, mais disons au moins que ces agents ne constituent pas une solution satisfaisante à l'excès de fructose. Notre propre expérience l'a prouvé: nous avons intégré des quantités toujours plus importantes de ces édulcorants dans notre alimentation, et le diabète n'a pas démordu. Alors on peut débattre encore pour savoir si les édulcorants artificiels sont efficaces, mais la vérité est qu'ils ne le sont pas.

Alors quand le Dr Lustig est monté seul sur cette scène, en 2009, et qu'il a déclaré que le sucre était toxique, le monde entier l'a écouté avec attention. Ce professeur en endocrinologie nous révélait quelque chose que nous savions déjà, instinctivement, en dépit de toutes les banalités et garanties passées qui avaient affirmé que le problème n'était pas le sucre: en quantités suffisamment grandes, le sucre, peu importe sa forme, est une toxine. *La dose fait le poison.*

9. LE LIEN AVEC LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

L'identification du syndrome métabolique (SMet), d'abord connu sous le nom de Syndrome X, est l'une des découvertes médicales les plus importantes des trente dernières années. En 2005, le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) a stipulé qu'au moins trois des cinq conditions suivantes doivent être présentes pour diagnostiquer un syndrome métabolique¹.

1. Obésité abdominale, mesurée par le tour de taille: supérieur à 102 cm (40 pouces) chez les hommes, supérieur à 89 cm (35 pouces) chez les femmes.
2. Faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL): inférieur à 40 mg/dl chez les hommes, inférieur à 50 mg/dl chez les femmes, ou prise de médication.
3. Taux élevé de triglycérides: supérieur à 150 mg/dl, ou prise de médication.
4. Tension artérielle élevée: plus de 130 mmHg systolique (nombre supérieur) ou plus de 85 mmHg diastolique (nombre inférieur), ou prise de médication.
5. Glycémie à jeun > 100 mg/dl, ou prise de médication.

Le syndrome métabolique affecte environ un tiers de la population adulte en Amérique du Nord², et cet ensemble de problèmes associés augmente le risque de maladies du cœur de près de 300%. Le syndrome métabolique augmente aussi le risque d'AVC, de cancer et de NASH, ainsi

que le SOPK et l'apnée obstructive du sommeil. Plus inquiétant encore, on diagnostique de plus en plus le SMet chez nos enfants³.

Mais quel est le lien entre le syndrome métabolique et le diabète? Un lien considérable, en fait.

COMPRENDRE LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

En 1988, le Dr Gerald Reaven (1928-2018), de l'Université Stanford, a émis l'hypothèse d'un syndrome unique lors de son acceptation de la médaille Banting; ce fut l'une des conférences scientifiques les plus influentes de toute l'histoire de la médecine diabétique⁴. Il a proposé le nom de Syndrome X pour désigner cette variable unique, alors inconnue, qui causait une constellation de problèmes. Mais quel était ce facteur X?

Notre compréhension du syndrome métabolique a débuté dans les années 1950, lorsque des chercheurs ont démontré une relation étroite entre des taux élevés de triglycérides et les maladies cardiovasculaires. À leur étonnement, l'hypertriglycémie n'était pas causée par une trop grande consommation de gras; elle résultait plutôt essentiellement d'un surplus de glucides alimentaires et de l'hyperinsulinémie subséquente⁵.

À peu près à la même époque, des études sur l'insuline ont confirmé que de nombreuses personnes dont la glycémie présentait des hausses minimales avaient une hyper-insulinémie grave. Cette découverte a révélé l'existence d'un mécanisme de compensation en réponse à une forte résistance à l'insuline. En 1963, le Dr Reaven a observé que des patients ayant souffert de crises cardiaques présentaient souvent à la fois un taux élevé de triglycérides et une hyper-insulinémie, ce qui lui a permis d'établir avec certitude un lien entre les deux pathologies⁶.

Dès 1966, des chercheurs ont noté une corrélation entre la tension artérielle élevée (hypertension) et l'hyperinsulinémie⁷. En 1985, la recherche a démontré que l'hypertension artérielle essentielle, qu'on appelle ainsi lorsque son origine est inconnue, était également en grande partie associée à des taux d'insuline élevés⁸.

Rappelez-vous que le syndrome métabolique désigne des patients qui partagent des facteurs de risque qui *ont tous une origine commune*. Hyperglycémie (causée par une augmentation de la résistance à l'insuline), obésité centrale, tension artérielle élevée et un taux de lipides anormal reflètent tous un problème sous-jacent unique⁹. Et pour chaque facteur du syndrome métabolique qui s'ajoute, le risque que se développe une maladie cardiovasculaire dans le futur est accru. En fait, les maladies les plus importantes du XXI^e siècle – maladies du cœur, cancer et diabète – ont toutes été associées au syndrome métabolique et à sa cause commune, le facteur X. Et ce facteur X, en fin de compte, est l'hyperinsulinémie¹⁰.

Il est intéressant de noter que bien que l'obésité, telle qu'elle est définie par l'IMC, soit communément associée au syndrome métabolique, le SMet s'observe aussi pour environ 25% des individus non obèses dont les taux de tolérance au glucose sont normaux. Cette donnée met l'accent une fois de plus sur le fait que le problème n'est pas l'obésité en soi, mais l'obésité *abdominale*. De la même façon, des taux élevés de lipoprotéines de basse densité (LDL, ou «mauvais» cholestérol) ne représentent visiblement *pas* un critère pour développer le syndrome métabolique. En dépit de l'obsession actuelle à réduire le mauvais cholestérol à l'aide de statines, un LDL élevé n'est pas un composant du syndrome métabolique et peut ne pas avoir les mêmes causes.

Des recherches récentes ont soutenu et poussé plus loin cette idée d'un syndrome unique ayant une cause commune. Observons comment le tout se développe.

DU FOIE GRAS AU SYNDROME MÉTABOLIQUE

Nous l'avons vu précédemment, le foie se trouve à la jonction du métabolisme et du flux de nutriments, particulièrement pour les glucides et les protéines. Les nutriments pénètrent dans le sang du système porte et passent directement dans le foie, situé immédiatement en aval à partir des intestins. Les graisses alimentaires sont l'exception majeure, puisqu'elles sont absorbées directement par le système lymphatique sous forme de chylomicrons. Ceux-ci se déversent dans le flux sanguin sans d'abord passer par le foie.

En tant qu'organe majeur responsable de l'emmagasinement et de la redistribution de l'énergie, le foie est naturellement le principal terrain d'action de l'hormone insuline. Lorsque les glucides et les protéines sont absorbés, le pancréas sécrète de l'insuline. Elle passe dans la veine porte, le chemin direct vers le foie. Les concentrations de glucose et d'insuline sont souvent dix fois plus élevées dans le sang du système porte et dans le foie que dans le reste de l'organisme.

L'insuline contribue au stockage de l'énergie alimentaire pour un usage ultérieur, un mécanisme qui nous a permis de survivre aux périodes de famine au cours de l'histoire de l'humanité. Le foie préfère emmagasiner le surplus de glucose sous forme de longues chaînes de glycogène, puisqu'elles deviennent une source d'énergie facilement accessible. Cependant, l'espace est limité pour le glycogène à l'intérieur du foie. Pensez à un réfrigérateur. On peut facilement ranger de la nourriture (le glucose) dans le réfrigérateur (le glycogène) et l'en ressortir. Lorsque les réserves de glycogène sont pleines, le foie doit trouver une manière différente d'emmagasiner l'excès de glucose. Il transforme ce glucose par la lipogenèse de novo (LDN) en nouvelles molécules de triglycérides, connues aussi sous le nom de graisse corporelle.

L'hypertriglycémie

Ces nouveaux triglycérides sont créés à partir de glucose, *pas* à partir de graisses alimentaires. Cette distinction est importante, parce que les gras créés par la LDN sont hautement saturés. Manger des glucides alimentaires, *pas* des graisses alimentaires saturées, augmente les taux de gras saturés dans le sang. Les gras saturés dans le *sang*, pas dans l'alimentation, sont fortement associés aux maladies du cœur.

La molécule de triglycéride issue du gras corporel peut, au besoin, être décomposée en trois acides gras que la plupart des organes utiliseront comme source d'énergie directe. Le processus de conversion du gras en énergie, et l'inverse, est beaucoup plus encombrant que d'utiliser le glycogène. En revanche, l'emmagasinement de gras bénéficie de l'avantage unique d'un espace de stockage illimité. Imaginez un congélateur horizontal dans votre cave. Bien qu'il soit plus difficile de mettre de la nourriture (des triglycérides) et de la retirer du congélateur (les adipocytes, ou cellules

adipeuses), essentiellement parce que vous devez la déplacer plus loin, la taille du congélateur vous permet d'accumuler des quantités plus importantes de nourriture. La cave contient aussi suffisamment d'espace pour un deuxième congélateur et même un troisième, au besoin.

Ces deux formes d'emmagasiner remplissent des rôles différents et complémentaires. Le glucose stocké, ou glycogène (réfrigérateur), est facilement accessible, mais possède une capacité limitée. La graisse corporelle stockée, ou triglycérides (congélateur), est difficile à atteindre, mais contient un espace illimité.

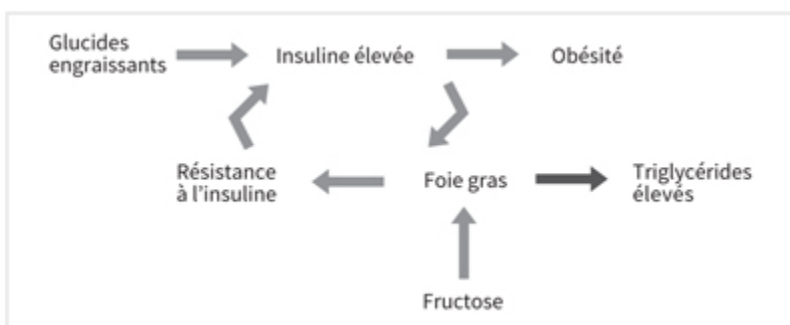
Les deux principaux activateurs de la LDN sont l'insuline et l'excès de fructose alimentaire. Un apport élevé en glucides et, dans une moindre mesure, en protéines stimule la sécrétion d'insuline et fournit le substrat pour la LDN. À partir d'une LDN qui fonctionne à plein régime, de grandes quantités de nouveau gras sont créées. Une LDN excessive peut submerger le mécanisme d'exportation, ce qui entraîne une rétention anormale du nouveau gras dans le foie¹¹. À mesure que vous enfouissez encore davantage de gras à l'intérieur du foie, celui-ci devient sensiblement engorgé, et un diagnostic de stéatose hépatique peut être posé à partir d'une échographie. Mais si le foie n'est pas l'endroit approprié pour emmagasiner ce nouveau gras, où devrait-il être placé?

Premièrement, vous pourriez essayer de le brûler pour vous procurer de l'énergie. Toutefois, avec tout le glucose disponible à la fin d'un repas, le corps n'a aucune raison de brûler le nouveau gras. Imaginez que vous êtes allé au Costco et avez acheté beeeaaauucoup trop de nourriture par rapport à l'espace dont dispose votre frigo. Une solution serait d'en manger tout de suite une partie, mais il y a vraiment trop de nourriture. Si vous ne parvenez pas à la ranger, une bonne quantité restera sur le comptoir et va pourrir. Cette solution ne convient pas.

Votre «frigo» de glycogène est rempli, alors la seule solution qui reste est d'exporter le nouveau gras créé (l'excès de nourriture) vers un autre endroit. Ce mécanisme est appelé la voie endogène de transport des lipides. Essentiellement, les triglycérides sont assemblés avec des protéines spéciales afin de créer des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), libérées dans le flux sanguin pour contribuer à dégager le foie encombré¹².

Plus de glucose et de fructose alimentaires signifie plus de LDN, qui signifie que plus de VLDL doivent être libérées^{13,14}. Cette exportation massive de particules de VLDL riches en triglycérides est la cause principale des taux élevés de triglycérides dans le plasma¹⁵, qu'on peut détecter par n'importe quel contrôle sanguin standard du cholestérol. Ultimement, manger trop de glucose et trop de fructose entraîne l'hypertriglycéridémie.

Figure 9.1 Obésité hormonale, partie 6: l'effet des triglycérides élevés



Les diètes riches en glucides augmentent la sécrétion de VLDL et élèvent les taux de triglycérides dans le sang de 30 à 40%¹⁶. L'hypertriglycéridémie induite par les glucides est un phénomène qui peut se produire après seulement cinq jours d'une consommation élevée de glucides. Le Dr Reaven a démontré que l'hyperinsulinémie et le fructose étaient tous deux responsables en grande partie de la hausse des taux de triglycérides dans le sang¹⁷. En d'autres termes, des taux élevés d'insuline et la consommation de fructose entraînent des taux plus élevés de triglycérides dans le sang. Il y a tout simplement *trop de sucre*.

Faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL)

Alors que les particules de VLDL circulent dans le flux sanguin, l'insuline stimule l'hormone lipoprotéine lipase (LPL), que l'on trouve dans les petits vaisseaux sanguins des muscles, les adipocytes et le cœur. Cette LPL achemine les triglycérides du sang vers les adipocytes pour les y emmagasiner.

Pendant que les VLDL libèrent leurs triglycérides, les particules deviennent plus petites et denses, puis sont réabsorbées par le foie. À son tour, le foie reconduit ces particules restantes dans le flux sanguin sous forme de lipoprotéines de basse densité (LDL), qui sont mesurées par des tests de cholestérol standards et sont généralement considérées comme du «mauvais» cholestérol.

Un taux élevé de triglycérides dans le sang est à lui seul un indice important de maladies cardiovasculaires et est presque tout aussi puissant que les LDL, le facteur qui inquiète habituellement le plus les médecins et les patients¹⁸. L'hypertriglycémie augmente jusqu'à 61% le risque de maladies du cœur, et le taux moyen de triglycérides n'a cessé de croître aux États-Unis depuis 1976¹⁹. Environ 31% des adultes américains ont un taux de triglycérides élevé²⁰, bien que l'hypertriglycémie en elle-même soit peu susceptible de causer des maladies du cœur, puisque la médication qui abaisse le niveau de triglycérides ne réduit pas le risque de maladies cardiovasculaires²¹.

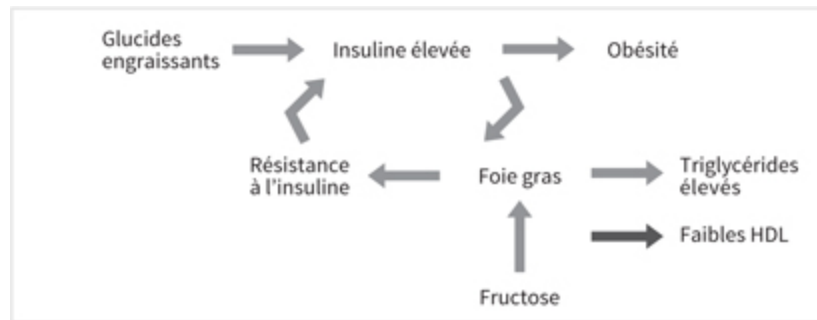
Des taux élevés de LDL ne sont précisément *pas* un critère considéré dans le développement du syndrome métabolique. L'élément relatif au cholestérol qu'on attribue plutôt au syndrome métabolique concerne les lipoprotéines de haute densité (HDL, le «bon» cholestérol). Les études de référence Framingham ont démontré que des taux peu élevés de HDL sont fortement associés aux maladies du cœur et prédisent avec plus d'exactitude que les LDL le développement de maladies du cœur²².

De faibles taux de HDL s'observent en association étroite avec des taux élevés de triglycérides: plus de 50% des patients qui présentent de faibles HDL affichent aussi des triglycérides élevés. Des taux élevés de triglycérides activent la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), qui abaisse les taux de HDL. Étant donné ce lien avec les triglycérides, il n'est pas surprenant qu'une diète pauvre en glucides augmente les HDL²³, même indépendamment d'une perte de poids. Comme les triglycérides, de faibles HDL ne causent pas de maladies du cœur, mais constituent un indicateur solide²⁴.

Ce qui est sûr, c'est que le profil lipidique type du syndrome métabolique – des triglycérides élevés et de faibles HDL – résulte d'un

excès de VLDL²⁵, qui découle ultimement de l'hyperinsulinémie, qui elle-même découle ultimement d'une consommation trop importante de glucose et de fructose. Encore une fois, *trop de sucre*.

Figure 9.2 Obésité hormonale, partie 7: foie gras → faibles HDL



Obésité abdominale

Les adipocytes grossissent au moment où ils absorbent les triglycérides qu'ils doivent emmagasiner. Ce phénomène n'est pas particulièrement dangereux pour notre santé, puisque les adipocytes sont conçus pour emmagasiner le gras. Mais être trop gras est dangereux, d'un point de vue évolutif, parce que les animaux gras se font manger.

Les adipocytes se protègent contre la surexpansion en sécrétant l'hormone leptine. Celle-ci indique à l'hypothalamus du cerveau qu'on doit perdre du gras. On cesse de manger, l'insuline chute, et on perd du poids. De cette façon, l'obésité agit comme première ligne de défense contre l'hyperinsulinémie.

L'insuline encourage le stockage des graisses, alors que la leptine s'efforce de les éliminer. Si la leptine s'avère plus puissante, on perd du poids et la masse grasse diminue. Ce phénomène de rétroaction négative devrait permettre de maintenir un poids idéal. Alors pourquoi devenons-nous obèse? Ce problème survient lorsque l'insuline reste trop élevée pendant une trop longue période, ce qui est habituel dans le cas de la résistance à l'insuline.

Si vous avez trop de graisse corporelle, la leptine est sécrétée, ce qui réduit l'apport alimentaire. L'insuline devrait normalement chuter, et vous devriez perdre du poids. Mais en cas d'état insulino-résistant, les taux

d'insuline demeurent constamment élevés, ce qui indique à l'organisme de continuer d'emmagasinier des graisses. La leptine, donc, reste elle aussi élevée en permanence. Comme pour toutes les hormones, l'exposition cause la résistance; ainsi, une leptine constamment élevée crée une résistance à la leptine, qu'on observe communément chez les personnes obèses. C'est une lutte acharnée entre l'insuline et la leptine, et si vous mangez trop de sucre, l'insuline finit par remporter la victoire.

L'insuline permet au glucose de passer du sang dans les cellules. Une hyperinsulinémie persistante entasse encore plus de glucose dans le foie, ce qui crée encore plus de nouveau gras. Lorsque l'hyperinsulinémie persiste, la production effrénée de nouveau gras surcharge les adipocytes. Le gras est reflué et cause l'accumulation de graisses dans le foie. Le fructose est transformé directement en gras intrahépatique et mène à l'étape suivante, la résistance à l'insuline.

Si on ne fait rien contre ce phénomène, le foie engorgé se distend et s'abîme. Les cellules hépatiques ne peuvent plus recevoir davantage de glucose, et pourtant l'insuline ne cesse de pousser encore et encore afin d'en faire pénétrer plus à l'intérieur. La seule solution qui s'offre au foie est d'en refuser l'accès. Cette situation est connue comme la résistance à l'insuline, qui se développe en tant que seconde ligne de défense contre l'hyperinsulinémie.

Le foie essaie frénétiquement de soulager la congestion de graisses en exportant des triglycérides, et leur concentration dans le sang augmente, un signe normal de syndrome métabolique. Le gras ectopique s'accumule dans les autres organes, tels que le pancréas, les reins, le cœur et les muscles. La prédominance de gras abdominal est notable par l'augmentation du tour de taille, qu'on qualifie généralement de bedaine de bière mais qu'on a plus récemment renommée *wheat belly* (bedaine de blé). Ce gras abdominal, ou viscéral, est l'indicateur le plus important du syndrome métabolique²⁶. Le retrait chirurgical du gras viscéral renverse la résistance à l'insuline²⁷, alors que le retrait du gras sous-cutané ne procure aucun bienfait sur le métabolisme²⁸.

L'hyperglycémie

En plus de s'accumuler dans la région abdominale, le gras s'accumule à l'intérieur d'organes dont le rôle n'est pas de l'emmagasiner. La dilatation du foie et des muscles squelettiques provoquée par le gras accroît la résistance à l'insuline, même si le pancréas augmente l'insuline dans le but de garder les taux de glycémie relativement normaux. Mais ça ne s'arrête pas là.

Le gras ectopique encombre le pancréas et interfère avec son fonctionnement normal, alors les taux d'insuline diminuent. Si le pancréas rempli de graisses n'arrive plus à produire l'hyperinsulinémie de compensation, la glycémie monte en flèche et devient symptomatique lorsqu'elle excède le seuil rénal. Le glucose se déverse alors dans l'urine, puis les symptômes classiques du diabète – miction excessive, soif, perte de poids – apparaissent.

Tension artérielle élevée (hypertension)

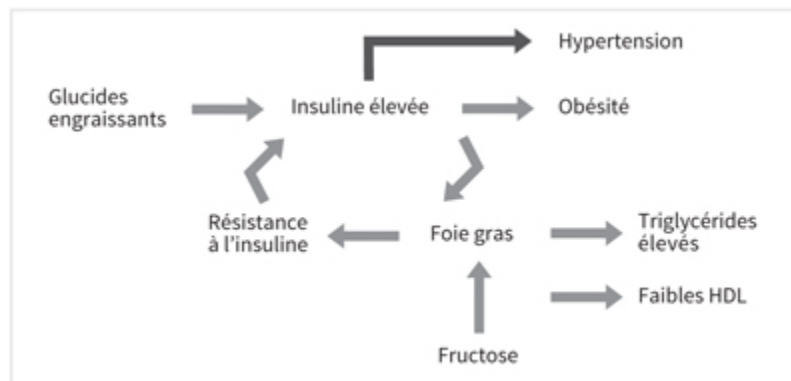
Une tension artérielle élevée est souvent qualifiée de «tueur silencieux» parce qu'elle ne présente aucun symptôme. Pourtant, elle contribue grandement aux infarctus et aux accidents vasculaires cérébraux. La plupart des cas sont appelés hypertension artérielle essentielle, car aucune cause spécifique à leur développement ne peut être établie; cependant, l'hyperinsulinémie joue un rôle clé dans ce phénomène.

Des chercheurs ont rapporté pour la première fois il y a plus de cinquante ans des concentrations anormalement élevées d'insuline dans le sang de patients atteints d'hypertension²⁹. Depuis, de nombreuses études telles que la European Group Study of Insulin Resistance ont confirmé cette association³⁰. Des taux d'insuline élevés et croissants ont doublé le risque de développer l'hypertension par ceux qui présentaient au préalable une tension artérielle normale³¹. À partir d'une revue complète de toutes les études disponibles, on estime que l'hyperinsulinémie augmente de 63% le risque d'hypertension³².

L'insuline augmente la tension artérielle par de multiples mécanismes³³. Elle augmente aussi le débit cardiaque, ou la force de contraction du cœur³⁴, et le volume de sang en circulation en améliorant la

capacité des reins à réabsorber le sodium (sel). De plus, l'insuline stimule la sécrétion de l'hormone antidiurétique qui aide l'organisme à réabsorber l'eau. Ensemble, ces mécanismes de rétention du sel et de l'eau augmentent le volume de sang, ce qui entraîne une tension artérielle plus élevée. L'insuline comprime aussi les vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression à l'intérieur³⁵.

Figure 9.3 Obésité hormonale, partie 8: hyperinsulinémie et hypertension



COMMENT LE SYNDROME MÉTABOLIQUE A UNE RÉPERCUSSION

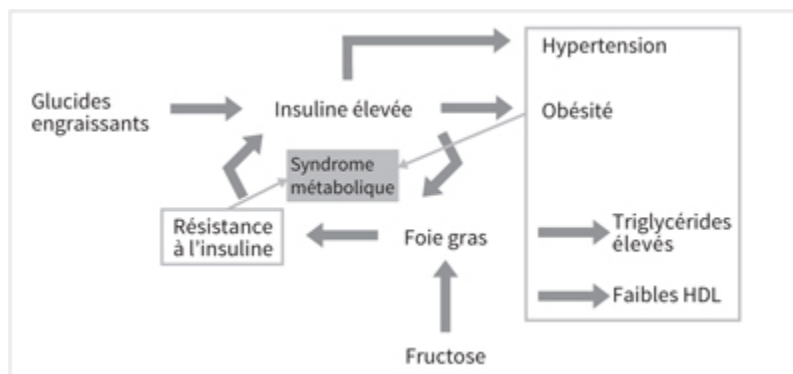
Chaque facteur supplémentaire du syndrome métabolique – triglycérides élevés, faibles HDL, obésité centrale, hyperglycémie et hypertension – augmente de façon significative le risque de toutes les maladies métaboliques modernes telles que les infarctus, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie vasculaire périphérique, le diabète de type 2, l'Alzheimer et le cancer. Ces symptômes s'accumulent, mais chacune des maladies ne se manifeste pas chez tous les patients; une personne peut présenter un faible taux de triglycérides, une autre aura des glycémies élevées en raison d'une résistance à l'insuline, alors qu'une troisième personne souffrira d'hypertension. Mais avoir l'un de ces facteurs augmente la probabilité d'avoir les autres, parce qu'ils partagent tous la même cause ultime.

Pour un patient typique, prendre seulement 2 kg (4,4 livres) devient la première anomalie perceptible associée à l'hyperinsulinémie ou à l'insulinorésistance, suivie par des taux de cholestérol faibles en HDL.

L'hypertension, le foie gras et les triglycérides élevés se révèlent ensuite, presque au même moment. Le tout dernier symptôme à apparaître est habituellement l'hyperglycémie, qui confirme le diabète de type 2.

L'étude West of Scotland a démontré que le foie gras et des triglycérides élevés précédaient le diagnostic de diabète de type 2³⁶. Le foie gras se produit tôt dans le syndrome métabolique. Alors que pratiquement tous les patients atteints du syndrome métabolique ont le foie gras, l'inverse n'est pas toujours vrai. Seule une minorité de patients atteints du foie gras ont un syndrome métabolique généralisé (voir la [figure 9.4](#)).

Figure 9.4 Obésité hormonale, partie 9: le syndrome métabolique généralisé



La résistance à l'insuline et le diabète de type 2 ne peuvent pas causer le syndrome métabolique, puisqu'ils constituent eux-mêmes une part du syndrome. L'*hyperinsulinémie* cause le syndrome. Le cœur du problème est l'hyperinsulinémie, qui résulte d'un excès de fructose et de glucose, mais particulièrement de la consommation de fructose. Le syndrome métabolique, à l'intérieur duquel l'obésité et le diabète de type 2 jouent un rôle majeur, est causé ultimement par – vous l'aurez deviné – *trop de sucre*.

L'obésité, la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules bêta sont autant de mécanismes de protection. L'obésité essaie d'empêcher la LDN de surcharger le foie en emmagasinant le nouveau gras créé dans les adipocytes. On sait qu'il en est ainsi parce que certains patients atteints d'une maladie génétique rare, la lipodystrophie (caractérisée par une perte de cellules adipeuses³⁷), présentent toutes les manifestations du syndrome métabolique: foie gras, triglycérides élevés et des niveaux extrêmement élevés de résistance à l'insuline, mais sans le gain de poids. Chez des

rongeurs porteurs de lipodystrophie, la transplantation d'adipocytes a permis de guérir complètement le syndrome métabolique.

Les cellules adipeuses assurent une protection contre le syndrome métabolique plutôt que de le provoquer. Pourquoi? Parce que sans les adipocytes, le gras s'accumule à l'intérieur des organes, là où il cause le syndrome. Si le gras est emmagasiné plutôt dans les adipocytes, le métabolisme ne subit aucun dommage. L'obésité est donc la première ligne de défense contre le problème fondamental constitué par l'hyperinsulinémie ou la résistance à l'insuline.

De la même manière, la résistance à l'insuline est une tentative de l'organisme pour prévenir les graisses de s'amasser dans les organes internes, d'abord en les empêchant d'y pénétrer. Le foie refuse l'accès à davantage de glucose parce qu'il est déjà surchargé, et le résultat s'observe sous la forme de résistance à l'insuline, qui représente un deuxième mécanisme de protection.

La dernière ligne de défense consiste à faire cesser la production d'insuline par le pancréas. La glycémie augmente rapidement au-dessus du seuil rénal et cause tous les symptômes classiques du diabète. *Mais cette charge toxique de glucose a été évacuée hors du corps de manière sûre et ne peut causer davantage de dommages métaboliques.* Les problèmes fondamentaux associés à de trop grandes quantités de sucre et d'insuline ont été pris en charge, mais les symptômes du diabète en sont le prix à payer. Trop de sucre demeure le problème essentiel, et le corps le rejette désespérément dans l'urine.

Toutes les conditions qu'on croyait être des problèmes, l'obésité, la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules bêta, sont en fait les *solutions* de l'organisme à une seule cause ultime: *trop de sucre*. Et lorsqu'on identifie la cause ultime, la solution à tous ces problèmes, et au diabète de type 2, nous apparaît aussitôt évidente. *Nous devons nous débarrasser du sucre et abaisser notre taux d'insuline.*

Si l'on ne parvient pas à éliminer les problèmes que sont une trop grande quantité de sucre, une trop grande quantité d'insuline et le gras ectopique, alors les problèmes de santé deviennent chroniques et progressifs. Si l'on traite la cause ultime, le diabète de type 2 – et finalement tout le syndrome métabolique – est une *maladie complètement réversible*.

BRUNO

Bruno, soixante-quinze ans, souffrait du diabète de type 2 depuis une trentaine d'années, ce qui avait causé chez lui des dommages nerveux et oculaires, ainsi qu'une maladie rénale chronique. Il souffrait également de la goutte, de maladie vasculaire périphérique et d'hypertension. Lorsque j'ai fait sa connaissance, il y a quatre ans, il pesait 97,5 kg (215 livres) et recevait quotidiennement soixante-huit unités d'insuline.

Dans le cadre du programme IDM, Bruno a commencé un régime faible en glucides et riche en bons gras. Tous les deux jours, il jeûnait aussi pendant trente-six heures. En quatre semaines, il a pu cesser complètement la prise d'insuline et n'en requiert plus du tout à ce jour. Comme il avait dû prendre de l'insuline pendant vingt ans, ce changement continue de le surprendre aujourd'hui. En outre, il n'a plus besoin de médication pour contrôler la tension artérielle ou le cholestérol. Son A1C le plus récent n'était que de 6,1%, ce qui le classe comme prédiabétique plutôt que comme diabétique.

Bruno s'est rapidement adapté à sa nouvelle diète et au jeûne, un régime de vie qu'il juge simple à respecter, même après plusieurs années. Depuis quatre ans, il a réussi à maintenir une perte de poids de 22 kg (48 livres) et une réduction de son tour de taille de 24 cm (9,5 pouces).

RAVI

Ravi a maintenant quarante ans. Il a reçu un diagnostic de diabète de type 2 à l'âge de vingt-huit ans. Il a commencé à prendre des médicaments pour abaisser sa glycémie, et les doses n'ont cessé d'augmenter jusqu'au jour où de l'insuline lui a finalement été prescrite. L'insuline, lui avait-on dit, devrait lui être nécessaire pour le reste de sa vie. Par ailleurs, il a développé de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension. Il prenait cent deux unités d'insuline quotidiennes, en plus de canagliflozine et de metformine. Malgré ces doses énormes de médication, son A1C se maintenait à 10,8%, un signe que sa glycémie était totalement hors de contrôle.

Lorsque Ravi a commencé le programme IDM, il a changé de diète pour adopter un régime de bons gras pauvre en glucides et a commencé à jeûner trois fois par semaine, pendant trente-six heures chaque fois. Après deux semaines, il a pu cesser de s'injecter de l'insuline; ses relevés de glycémie n'avaient jamais été aussi satisfaisants. Au bout de deux mois, son cholestérol et sa pression artérielle avaient retrouvé leurs valeurs normales. Il a donc cessé de prendre de la metformine, et son médecin a diminué le dosage de ses médicaments pour le cholestérol et la pression artérielle; les nouvelles doses représentaient le quart des doses précédentes. Il a aussi perdu 10,5 kg (23 livres), et son tour de taille a diminué de 18 cm (7 pouces). Aujourd'hui, dix mois après avoir entamé le programme, il continue de ne prendre qu'un médicament (sans insuline), puis son A1C est de 7,4% et continue de s'améliorer.

QUATRIÈME PARTIE

SOIGNER LE DIABÈTE DE TYPE 2: CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE

10. L'INSULINE N'EST PAS LA SOLUTION AU DIABÈTE DE TYPE 2!

Le traitement conventionnel pour traiter le diabète de type 1 et le diabète de type 2 a longtemps été l'injection d'insuline exogène (externe). L'insuline humaine, l'une des plus grandes réussites des sciences pharmaceutiques modernes, peut être produite en laboratoire et conditionnée pour être injectée facilement. Pendant presque tout le début et le milieu du XX^e siècle, la recherche se concentrait sur le diabète de type 1, causé par un important déficit d'insuline. Sans insuline exogène, les cellules ne peuvent pas utiliser le glucose et elles meurent de faim, causant une perte de poids soutenue et, à la fin, la mort de la personne. On arrive maintenant à gérer cette maladie autrefois mortelle, mais l'injection d'insuline apporte son lot de complications.

Il est essentiel que la dose d'insuline corresponde à la quantité de nourriture ingérée, particulièrement à la quantité de glucides, puisque les complications se produisent quand le taux de glucose dans le sang est trop loin de l'intervalle normal. Le sous-dosage entraîne une glycémie élevée (hyperglycémie) et le surdosage fait en sorte que le patient sue et tremble, mais les réactions les plus graves peuvent comprendre des convulsions, une perte de conscience et la mort. En 2014, près de 100 000 visites à l'urgence et 30 000 admissions à l'hôpital étaient directement associées à l'hypoglycémie¹. Un taux extrêmement élevé de glucose dans le sang peut causer une acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète de type 1 et un coma hyperosmolaire non cétonique chez les patients atteints de diabète de type 2, mais ces complications sont relativement rares. Par ailleurs, jusqu'au début des années 1990, il était difficile de dire si un taux légèrement élevé de glucose dans le sang était très dangereux. Pendant

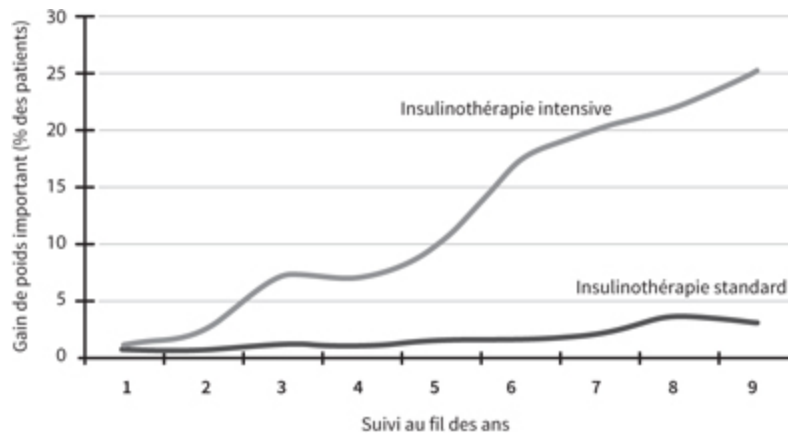
plusieurs décennies, la pratique médicale courante était de garder le taux de glucose sanguin légèrement élevé, mais sous 10 mmol/l, le seuil rénal pour le glucose. À ce taux, les reins réabsorbent complètement le glucose, il ne se rend donc pas dans l'urine, ce qui élimine des symptômes typiques du diabète, les mictions fréquentes et la faim excessive. Garder les taux légèrement plus élevés que la normale éloigne aussi l'hypoglycémie et les symptômes de l'hyperglycémie. Dans le passé, on considérait qu'il s'agissait d'un compromis acceptable, puisque personne n'avait fait la preuve que ce taux était nocif. Ce point de vue a changé définitivement en 1993.

L'INSULINE ET LA GLUCOTOXICITÉ

Une grande étude contrôlée randomisée conduite sur des patients atteints du diabète de type 1 de 1983 à 1993, le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)², a prouvé qu'une insulinothérapie intensive comprenant une gestion rigoureuse du taux de glucose sanguin pouvait avoir des effets impressionnants et bénéfiques. Un suivi attentif et de multiples injections d'insuline par jour pour garder les taux de glucose aussi près que possible de la normale pourraient prévenir les lésions aux organes cibles associées à l'hyperglycémie: les maladies oculaires liées au diabète ont diminué de 76%, les maladies rénales, de 50%, et les lésions nerveuses, de 60%.

En 2005, des chercheurs ont publié une étude de suivi appelée Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)³. Ils ont suivi plus de 90% des patients du DCCT pendant plus de dix-sept ans et ont découvert que l'insulinothérapie intensive avait permis une diminution stupéfiante de 42% des maladies cardiovasculaires. Ces deux études établissent nettement le paradigme de la glucotoxicité: un taux de glucose élevé est toxique pour les patients atteints de diabète de type 1.

Figure 10.1 L'insulinothérapie intensive cause un gain de poids important⁴



Certains patients en ont toutefois payé le prix. Pendant l'étude DCCT, les épisodes hypoglycémiques étaient trois fois plus fréquents dans le groupe de patients à qui on administrait une insulinothérapie intensive, comparativement à ceux qui recevaient un traitement standard. D'autres patients ont pris du poids. En neuf ans, presque 30% des sujets de ce groupe avaient pris du poids de manière significative, ce qu'on définit comme une augmentation de l'indice de masse corporelle de plus de 5. Ces répercussions sont beaucoup plus importantes que celles qu'ont subies les sujets qui ont reçu un traitement standard à l'insuline. L'indice de masse corporelle du quart des patients du groupe qui avait reçu un traitement intensif était passé de 24 (poids normal) à 31 (obèse). Étant donné les conséquences de l'obésité sur la santé, la situation était préoccupante. D'autres signes de danger troublants sont aussi apparus. Le gain de poids était concentré dans la région abdominale, et l'obésité abdominale est connue comme un facteur prédictif de maladies cardiovasculaires. D'autres facteurs de risque, comme la pression artérielle et le cholestérol sanguin, ont aussi augmenté.

Avec le temps, le poids, le tour de taille et les doses d'insuline ont continué à augmenter inexorablement. L'insulinothérapie intensive avait mené au syndrome métabolique. Les patients atteints du diabète de type 1 qui avaient pris le plus de poids ont aussi eu les scores les plus élevés de calcification de l'artère coronaire et d'épaisseur intima-média carotidienne⁵; leurs doses élevées d'insuline avaient prédit de façon fiable ces mesures d'une athérosclérose avancée⁶. Les doses importantes d'insuline utilisées pour réduire le taux de glucose dans le sang avaient

produit tous les problèmes associés au surplus d'insuline: l'obésité, le syndrome métabolique et l'athérosclérose. Malgré ces effets secondaires, les doses intensives d'insuline valaient le risque sur le plan des bienfaits cardiovasculaires prouvés, mais seulement pour le diabète de type 1.

Néanmoins, ce paradigme de la glucotoxicité – l'idée qu'un taux élevé de glucose dans le sang était la cause principale des lésions aux organes cibles – était accepté à la fois pour le diabète de type 1 et pour le diabète de type 2. Le paradigme n'avait pas encore été prouvé pour le diabète de type 2, mais ça n'était vraisemblablement qu'une question de temps. Le traitement logique était d'administrer assez d'insuline et d'autres médicaments pour garder la glycémie normale. Même aujourd'hui, la plupart des médecins s'accrochent à ce traitement, dont l'efficacité n'a pas été prouvée pour le diabète de type 2, comme la gomme à mâcher colle à la semelle des chaussures.

LA GLUCOTOXICITÉ ET LE DIABÈTE DE TYPE 2

L'essai déterminant DCCT avait établi le paradigme de la glucotoxicité pour le diabète de type 1. On s'attendait à ce que la United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), commencée dans les années 1970, prouve les bienfaits de la maîtrise parfaite des taux de glucose sanguin dans les cas de diabète de type 2⁷. Les chercheurs étudiaient deux éléments relatifs au traitement: premièrement, on voulait savoir si la maîtrise des taux de glucose pouvait réduire les complications et, deuxièmement, s'il y avait des différences entre les médicaments. Dans le cadre de l'étude, on a assigné de façon aléatoire à presque 4 000 patients nouvellement diagnostiqués d'un diabète de type 2 soit un traitement conventionnel, soit un traitement intensif, en utilisant les médicaments à leur disposition à l'époque: l'insuline, les sulfonylurées et la metformine.

Publiés en 1998, les résultats de la UKPDS étaient incroyables: incroyablement mauvais. Le traitement intensif ne produisait presque pas de bienfaits mesurables. Sans aucun doute, il abaissait avec succès le taux moyen de glucose, mais des doses plus élevées de médicaments avaient comme résultat un gain de poids supplémentaire de 2,9 kg (6,4 livres) en moyenne. Plus particulièrement, les patients qui faisaient partie du groupe ayant reçu de l'insuline ont pris en moyenne 4 kg (8,8 livres). Les réactions

hypoglycémiques ont augmenté de manière marquée, mais ces effets secondaires étaient attendus. Plutôt que de refléter les bienfaits significatifs de l'essai DCCT, il n'y avait que des bienfaits mineurs, soit une diminution des maladies oculaires. Dix ans de gestion rigoureuse du taux de glucose sanguin n'ont eu aucun effet sur le plan cardiovasculaire: il n'y avait pas moins de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux. Cette divergence était troublante, mais les choses allaient devenir encore plus étranges.

La metformine était considérée séparément dans la sous-étude UKPDS 34⁸, qui se concentrait sur les patients diabétiques de type 2 en surpoids. La metformine abaissait l'hémoglobine glyquée de 8,0% à 7,4%. C'était bien, mais pas aussi bon que les résultats constatés avec des médicaments plus puissants comme l'insuline et les sulfonylurées. Malgré la diminution médiocre du taux de glucose, les effets sur le plan cardiovasculaire étaient spectaculaires. La metformine réduisait les décès associés au diabète d'un éblouissant 42% et le risque de crise cardiaque, d'un étonnant 39%, surpassant ainsi grandement les hypoglycémifiants plus puissants. En d'autres mots, le type de médicament spécifique que vous preniez faisait une grande différence. La metformine sauvait des vies alors que d'autres médicaments, non. Mais ses bienfaits n'avaient que très peu, sinon rien, à voir avec ses effets sur la diminution du taux de glucose. Le paradigme de la glucotoxicité, prouvé pour le diabète de type 1, échouait misérablement pour le diabète de type 2.

Le Groupe Cochrane, un groupe indépendant et très respecté de médecins et de chercheurs, a estimé plus tard que le contrôle du glucose n'était responsable que de minuscules 5 à 15% du risque de maladie cardiovasculaire⁹. Mais l'histoire ne s'arrêtait pas là. Lassés par la controverse et toujours confiants que le paradigme de la glucotoxicité dans le diabète de type 2 était plausible, les National Institutes for Health (NIH) des États-Unis ont financé une vaste étude randomisée, la Action to Control Cardiac Risk in Diabetes (ACCORD), qui a débuté en 1999¹⁰.

L'étude ACCORD a recruté en Amérique du Nord plus de 10 000 adultes atteints de diabète de type 2 et considérés comme étant à haut risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. L'essai clinique était conçu en partie pour vérifier si la prise de médicaments pour contrôler le

taux de glucose de manière intensive réduirait le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de mort associée à une maladie cardiovasculaire ou à d'autres événements cardiovasculaires.

Un groupe de patients a reçu un traitement standard. L'autre groupe a reçu des doses élevées de médicaments et d'insuline pour réduire le taux de glucose et l'amener aussi près de la normale que possible. Les premiers résultats de l'étude ACCORD ont été publiés en 2008 et ont prouvé qu'un traitement intensif réduisait l'A1C. Très bien. Avait-il d'autres effets sur la santé? Oui. Le traitement intensif tuait les gens. Contrairement aux attentes, les patients traités de façon intensive mouraient 22% plus rapidement que les patients qui faisaient partie du groupe recevant un traitement standard, malgré ou plutôt à cause de l'intervention: une mort de plus par groupe de 95 patients traités. Il aurait été contraire à l'éthique de laisser les études se poursuivre.

D'autres études similaires se sont terminées dans la même période. Les résultats de l'étude randomisée Action in Diabetes and Vascular Disease Controlled Evaluation (ADVANCE), qui se penchait sur le contrôle intensif du taux de glucose et les maladies vasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2, ont été publiés en même temps que ceux de l'étude ACCORD¹¹. Une fois de plus, cette stratégie de réduction du taux de glucose n'avait pas de bienfaits sur le plan cardiovasculaire. Heureusement, elle n'avait pas non plus d'effets sur le taux de mortalité. En revanche, les médicaments pour abaisser la tension artérielle réduisaient comme prévu les maladies cardiovasculaires. Certains médicaments avaient donc vraiment des effets bénéfiques sur les patients atteints de diabète de type 2, mais ceux qui diminuaient le taux de glucose, non.

Deux autres essais contrôlés randomisés ont rapidement suivi pour confirmer ces résultats décevants. Le Veterans Affairs' Diabetes Trial (VADT) a permis de découvrir qu'un traitement pharmacologique intensif n'avait pas d'effet positif significatif quant aux maladies cardiaques, rénales et oculaires¹². L'essai Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) traitait les prédiabétiques à l'aide d'un début précoce de l'insulinothérapie¹³. Il n'y avait pas de diminution des maladies cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des maladies oculaires et des maladies vasculaires périphériques, ni d'autre avantage pour la santé.

Les médicaments classiques pour traiter le diabète de type 2, y compris l'insuline, la metformine, les TZD et les sulfonylurées étaient incapables d'améliorer la santé.

Les essais ACCORD, ADVANCE et VADT ont tous suivi les patients à plus long terme et ont publié d'autres résultats¹⁴, mais ils n'ont produit que peu de nouvelles connaissances. Tous les essais ont démontré que le contrôle intensif du taux de glucose à l'aide de médicaments ne sauvait pas de vies et n'avait que des bienfaits minimes. En outre, les effets secondaires étaient graves et comprenaient un risque accru de réaction hypoglycémique. La préoccupation la plus manifeste était la tendance bien connue des sulfonylurées, des TZD et de l'insuline à causer un gain de poids chez des patients déjà obèses, ce qui pouvait mener à des troubles cardiovasculaires. La metformine, qui ne hausse pas l'insuline, ne cause pas d'obésité, et c'était la différence cruciale.

Un article arbitré par les pairs paru en 1999 révèle que ces préoccupations sur le vrai problème étaient déjà répandues: l'aggravation de l'hyperinsulinémie chez les patients qui avaient déjà trop d'insuline. Le Dr Richard Donnelly, de l'Université de Nottingham, au Royaume-Uni, écrivait: «Ces découvertes peuvent aussi être interprétées comme indiquant que l'insuline et les sulfonylurées sont aussi néfastes chez les patients obèses, possiblement en raison de l'hyperinsulinémie¹⁵.»

Dans les cas de diabète de type 1, le taux d'insuline dans le sang est bas et il est donc logique de remplacer l'insuline. Dans les cas de diabète de type 2, le taux d'insuline dans le sang est déjà élevé, alors donner plus d'insuline semble problématique. Après tout, donner plus d'alcool à un alcoolique n'est pas une stratégie gagnante. Utiliser une couverture chauffante pour traiter une personne qui a un coup de chaleur n'est pas une stratégie gagnante. Traiter un coup de soleil en s'exposant au soleil n'est pas une stratégie gagnante. Et donner de l'insuline à quelqu'un qui a déjà trop d'insuline n'est pas une stratégie gagnante. Logiquement, pour traiter le diabète de type 2, il faut une approche qui puisse faire baisser à la fois le taux de glucose et le taux d'insuline, réduisant ainsi la glucotoxicité et la toxicité de l'insuline.

LA TOXICITÉ DE L'INSULINE ET LE DOUBLE DIABÈTE

Puisque le contrôle intensif du glucose à l'aide d'insuline causait un gain de poids et le syndrome métabolique – les caractéristiques principales de l'hyperinsulinémie – chez les diabétiques de type 1 et de type 2, et puisque les diabétiques de type 1 ne produisent pas leur propre insuline, cette hyperinsulinémie ne pouvait être qu'iatrogène (causée par le traitement même). Ça vous semble familier? L'hyperinsulinémie mène à la résistance à l'insuline. Chez les diabétiques de type 1, l'excès d'insuline cause exactement les mêmes problèmes que dans les cas de diabète de type 2. En d'autres mots, des doses élevées d'insuline dans les cas de diabète de type 1 causent le diabète de type 2. Essentiellement, ces patients développent ce qu'on appelle le double diabète: ils ne produisent pas d'insuline, mais ils ont tous les problèmes causés par l'hyperinsulinémie à cause de l'injection de produits exogènes. L'excès d'insuline cause une toxicité de l'insuline.

Les diabétiques de type 1 souffraient des mêmes maladies que les diabétiques de type 2, mais l'hyperglycémie n'était pas le lien de causalité. C'est l'hyperinsulinémie qui était le lien. La European Diabetes Prospective Complications Study (étude EURODIAB)¹⁶ s'est intéressée aux facteurs qui prédisaient le risque de décès pour les diabétiques de type 1. On a découvert que la glucotoxicité, mesurée par l'hémoglobine glyquée, n'était pas un facteur de risque significatif. Les facteurs de risque modifiables les plus importants étaient plutôt le rapport taille-hanches, la pression artérielle et le cholestérol – tous des marqueurs du syndrome métabolique et de l'hyperinsulinémie.

Bien d'autres études ont confirmé les résultats de l'EURODIAB. Par exemple, la Golden Years Cohort Study a suivi 400 patients atteints du diabète de type 1 ayant vécu plus de cinquante ans avec la maladie¹⁷. Ils avaient déjoué les pronostics et survécu. Quel était leur secret? Ce n'était certainement pas la gestion serrée de leur taux de glucose. Leur hémoglobine glyquée moyenne était de 7,6% et, pour certains, elle était aussi élevée que 8,5 à 9%, ce qui est nettement au-dessus de la norme recommandée de 7%. En fait, aucun patient de la Golden Years Cohort n'avait un taux d'hémoglobine glyquée dans les valeurs normales, ce qui éliminait la glucotoxicité des facteurs majeurs. Tous les survivants de la Golden Years Cohort pratiquaient une gestion du taux de glucose sous-optimale, mais étaient en excellente santé. Le facteur commun était un

faible dosage de l'insuline. L'obésité, l'hypertension artérielle et les autres manifestations de l'hyperinsulinémie étaient notoirement absentes.

Il y a deux toxicités en jeu ici. Tôt dans le diabète de type 1, la glucotoxicité est la préoccupation principale. Dans le diabète de type 1, cela est dû à l'incapacité du corps à produire suffisamment d'insuline. Dans le diabète de type 2, il s'agit plutôt de l'effet de la résistance à l'insuline. Mais dans les deux cas, si vous augmentez continuellement la dose d'insuline pour réduire le taux de glucose dans le sang, vous ne faites qu'échanger un plus haut taux de toxicité de l'insuline pour moins de glucotoxicité. Et avec le temps, la toxicité de l'insuline devient un facteur déterminant pour la survie parce qu'elle mène au syndrome métabolique et à ses séquelles, aux maladies cardiovasculaires et au cancer. La stratégie de traitement idéale est de réduire à la fois le taux de glucose et l'insuline.

Diabèteville de type 2: une parabole

Vous vous souvenez des pousseurs dans le métro japonais dont il a été question au [chapitre 6](#)? Vous vous souvenez de la manière dont ils poussent de plus en plus de personnes dans les voitures de métro déjà remplies de passagers? Et à quel point cette solution semble ridicule pour régler le problème? C'est exactement ce qui se produit quand nous utilisons de l'insuline pour traiter le diabète de type 2.

Quand j'explique à mes patients atteints de diabète de type 2 ce qui se produit dans leur corps, j'utilise une analogie légèrement différente. Plutôt que de parler de cellules dans votre corps ou de passagers dans une voiture de métro, imaginez que vous habitez sur la rue du Foie, dans une ville appelée Diabèteville. Tout le monde est sympathique et laisse sa porte déverrouillée et ouverte. Trois fois par jour, M. Insuline parcourt les rues de la ville et livre une petite tasse de glucose pour chaque résident de chacune des maisons. La vie est belle, tout le monde est heureux.

Graduellement, avec le temps, M. Insuline passe de plus en plus souvent et, bientôt, il apporte aux résidents des seaux bien pleins de glucose. Il doit vider son camion de glucose tous les soirs ou bien il perdra son emploi. Pendant un moment, vous emmagasinez le glucose dans votre maison et la vie continue. Mais bientôt, votre maison est remplie de glucose, qui

commence à pourrir et à dégager des odeurs. Vous tentez de négocier avec M. Insuline; en vain. Toutes les maisons de la ville ont le même problème.

Que faire, maintenant? Exaspéré, vous vous écriez: «Je ne veux pas de ce glucose toxique! J'en ai déjà trop, je n'en veux pas plus!» Vous verrouillez la porte afin que M. Insuline ne puisse plus mettre sa marchandise toxique dans votre maison. Un peu de glucose, ça allait, mais cette quantité est ridicule. *C'est la dose qui fait le poison.* Vous ne faites que protéger votre maison en résistant à la charge toxique de glucose de M. Insuline. C'est la résistance à l'insuline!

Il est maintenant plus difficile pour M. Insuline de se débarrasser de son chargement de glucose et il a peur de se faire renvoyer. Il demande donc à ses frères de l'aider. Ils défoncent vos portes et poussent dans votre maison des seaux de glucose jusqu'à ce que vous renforciez vos portes à l'aide de barres d'acier. C'est une lutte entre M. Insuline, qui doit trouver plus d'hommes de main, et vous, qui devez accroître votre résistance à l'insuline.

Pour vous débarrasser de tout ce glucose emmagasiné dans votre maison, vous le transformez en gras, l'emballiez et l'expédiez à vos amis sur l'avenue du Pancréas, sur la rue des Muscles squelettiques et ailleurs. (Dans vos cellules, le glucose a stimulé l'insuline et inondé le foie, ce qui a activé la lipogenèse de novo pour transformer ce glucose en nouvelles molécules de gras. Le gras en trop s'accumule dans le foie, causant des dommages, et le foie engorgé se décompresse en l'envoyant vers le pancréas, vers les muscles squelettiques et autour des organes abdominaux. Pendant ce temps, l'insuline essaie toujours de forcer le glucose à pénétrer à l'intérieur du foie, et les cellules hépatiques se protègent en augmentant la résistance à l'insuline.)

De retour à Diabèteville, toutes les portes ont des barres d'acier triples et sont gardées par des chiens – de très gros chiens! Les frères Insuline sont maintenant incapables de livrer leur énorme chargement. Le glucose se répand dans les rues. Ne sachant que faire d'autre, on demande au spécialiste, le Dr Endocrinien, d'intervenir. Il décide que le glucose est en effet toxique et que les rues doivent être nettoyées immédiatement.

Malgré les très nombreux membres du clan Insuline qui rôdent toujours, le Dr Endo décide que la meilleure solution pour nettoyer le glucose est d'utiliser encore plus d'insuline. Il engage donc plus de malfrats pour

enfoncer tout ce glucose chez les résidents, réticents, ce qui dégage les rues. Il se félicite: «Regardez, les rues sont belles et propres.»

Mais ensuite, les maisons se remplissent à nouveau et augmentent leur résistance encore une fois. Même les hommes en surplus ne peuvent plus y faire pénétrer de glucose. Le Dr Endo se débarrasse-t-il vraiment du glucose? Empêche-t-il le glucose d'atteindre la ville? Non! Il n'a pris qu'une seule solution pour chaque problème: apporter plus d'insuline. Si vous n'avez qu'un marteau, tout ressemble à un clou.

Dans nos corps, l'excès de sucre a mené à trop d'insuline. Mais la solution à ce problème acceptée à présent est de prescrire encore plus d'insuline. Si les taux d'insuline étaient déjà élevés, pourquoi voudrait-on en prescrire plus? Plutôt que d'éliminer le sucre, l'insuline le fait se déplacer dans le corps, dans les organes. Des doses plus élevées d'insuline ne font que créer une résistance accrue à l'insuline. Même si les symptômes associés à un taux élevé de glucose dans le sang s'améliorent, la maladie qu'est le diabète de type 2 s'aggrave.

Nous acceptons que des taux élevés de glucose soient néfastes. Mais une question est rarement posée. Si ce taux élevé de glucose était toxique dans le sang, pourquoi ne le serait-il pas également dans les cellules? Quand le glucose pénètre dans les cellules plus rapidement qu'il ne peut être utilisé pour produire de l'énergie, il s'y accumule. La raison pour laquelle la résistance à l'insuline se développe dans tous les organes et chez tous les humains de la planète est précisément le besoin de se protéger contre cette charge toxique de sucre. C'est une bonne chose, et non une mauvaise.

L'insuline n'élimine pas le glucose du corps; elle ne fait que sortir l'excès de glucose du sang et le force à pénétrer dans les cellules, n'importe où: dans les yeux, dans les reins, dans les nerfs, dans le cœur. Avec le temps, tous les organes commencent à pourrir parce qu'ils ont reçu trop de glucose. L'utilisation de médicaments comme l'insuline pour cacher le glucose sanguin dans les tissus du corps est en fin de compte néfaste. La clé, pour le traitement du diabète de type 2, est de se débarrasser du sucre en trop et non de le déplacer dans le corps. Le problème est à la fois un excès de glucose et un excès d'insuline.

L'HYPERINSULINÉMIE, LA TOXICITÉ DE L'INSULINE ET LA MALADIE

L'hyperinsulinémie était déjà considérée comme un problème potentiel en 1924¹⁸, mais ce n'est que récemment que les chercheurs ont commencé à s'intéresser de plus près aux données, et les preuves se trouvent partout¹⁹: un excès d'insuline mène à une toxicité de l'insuline, ce qui est fortement associé à bon nombre de maladies²⁰.

L'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires

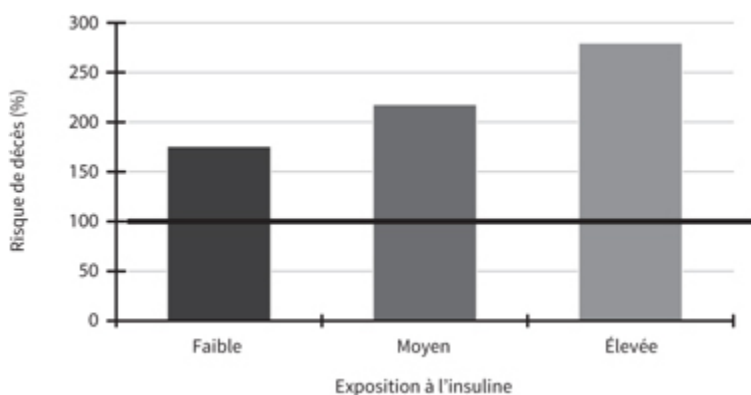
Le diabète de type 2 est associé à bon nombre de complications, y compris à des dommages aux nerfs, aux reins et aux yeux, mais la morbidité et la mortalité associées aux maladies cardiovasculaires sont les plus importantes²¹. Autrement dit, la plupart des patients diabétiques meurent d'une maladie cardiovasculaire. Dès 1949, des études sur les animaux ont démontré que le traitement à l'insuline cause une athérosclérose précoce, aussi appelée durcissement des artères, un précurseur des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des maladies vasculaires périphériques. L'insuline facilite chaque étape de la voie inflammatoire qui marque la progression de la maladie, y compris l'initiation, l'inflammation, la formation de cellules spumeuses (cellules chargées de gras), ainsi que la formation de plaque fibreuse et de lésions de stade plus avancé²². En outre, la plaque fibreuse contient des récepteurs de l'insuline²³, et l'insuline stimule la croissance de la plaque, ce qui accélère l'athérosclérose et augmente considérablement le risque de maladie cardiovasculaire. Expérimentalement, ces mêmes études ont démontré que la prévention de l'excès d'insuline pouvait renverser cet état²⁴.

Si vous ne prenez pas de médicaments pour traiter le diabète, le risque de maladie cardiovasculaire augmente avec le degré d'hyperglycémie²⁵. L'insuline fait baisser le taux de glucose dans le sang, et on a toujours tenu pour acquis qu'elle protégerait contre la maladie. Mais cela n'est vrai que si la glucotoxicité cause la maladie cardiovasculaire, ce qui n'est pas le cas. Ce qui n'a généralement pas été considéré est le fait que si vous ne prenez

pas de médicaments pour traiter le diabète, le degré d'hyperglycémie reflète la sévérité du diabète. Échanger la toxicité de l'insuline contre celle du glucose n'est évidemment pas bénéfique.

Le UK General Practice Database a identifié plus de 84 000 personnes récemment diagnostiquées diabétiques entre 2000 et 2010²⁶. Le traitement à l'insuline n'abaissait pas le risque de maladie cardiaque; plutôt, il doublait le risque de décès. C'était la même chose pour les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, le cancer et les maladies rénales. L'insuline pouvait réduire le taux de glucose, mais pas les maladies cardiaques et les décès²⁷. Les patients affichant un taux d'hémoglobine glyquée de 6%, ce qui est considéré comme un excellent contrôle, s'en sortaient aussi mal que les patients ayant une A1C de 10,5%, ce qui est reconnu comme un diabète non contrôlé²⁸. En fin de compte, une forte utilisation d'insuline pouvait réduire la glucotoxicité, mais seulement au prix de la toxicité de l'insuline. Comme dans le diabète de type 1, les doses élevées d'insuline n'étaient pas bonnes, elles étaient mauvaises.

Figure 10.2 Utilisation de l'insuline et risque accru de mortalité dans les cas de diabète de type 2²⁹



Ces résultats n'étaient pas nouveaux. Des revues de grandes bases de données sur la population comme la Quebec Cardiovascular Study, qui date de 1966, ont établi que l'hyperinsulinémie est l'un des facteurs de risque principaux des maladies cardiaques³⁰. En Saskatchewan, au Canada, un suivi de plus de 12 000 personnes nouvellement diagnostiquées a permis de découvrir un «lien important et classifié entre le risque de mortalité et le niveau d'exposition à l'insuline³¹». Ce n'était pas un effet négligeable. Les

patients du groupe recevant des doses élevées d'insuline avaient un risque de décès de 279% plus élevé que ceux qui n'en utilisaient pas. Traiter le diabète de type 2 avec de l'insuline n'était pas bon, c'était mauvais. Autrement dit, plus les doses d'insuline étaient élevées, plus le risque de décès était grand.

En outre, plus le traitement durait, plus le risque de maladie cardiovasculaire augmentait³². Une étude de 2011 a démontré que l'hyperglycémie et l'hypoglycémie entraînent un risque accru de décès, ce qui reflète la double toxicité du glucose et de l'insuline. Encore une fois, l'insuline était associée à un risque de décès plus élevé d'un ahurissant 265%³³!

Une revue de la Cardiff University de près de 10% de la population du Royaume-Uni, de 2004 à 2015, a permis de découvrir qu'un taux d'A1C plus bas était associé à un risque de mortalité élevé, principalement à cause d'une augmentation de 53% due aux risques accrus associés à l'utilisation d'insuline³⁴.

Dans cette étude, aucun autre médicament n'augmentait le risque de décès. Une base de données néerlandaise a associé les doses élevées d'insuline à un risque cardiovasculaire trois fois plus grand³⁵. Chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, l'utilisation d'insuline est associée à un risque de décès quatre fois plus grand³⁶.

L'excès d'insuline est toxique, particulièrement dans les cas de diabète de type 2, où le taux d'insuline de base est déjà très élevé. Faire prendre plus d'insuline abaissera le taux de glucose, mais aggravera l'hyperinsulinémie sous-jacente. Échanger la toxicité de l'insuline contre celle du glucose n'est pas bénéfique.

Le cancer

Le diabète, comme l'obésité et le prédiabète, augmente le risque d'un bon nombre de cancers, y compris les cancers du sein, du côlon, de l'endomètre, des reins et de la vessie³⁷. Cela suggère que des facteurs autres qu'un taux de glucose élevé jouent un rôle majeur dans le développement des cancers,

ce qui démontre la fausseté du paradigme de la glucotoxicité comme cause majeure de maladies³⁸.

L'insuline, une hormone bien connue pour favoriser la croissance, peut stimuler la croissance des tumeurs, et les femmes dont le taux d'insuline est le plus élevé ont 2,4 fois plus de risques d'avoir un cancer du sein³⁹. L'obésité peut être un facteur contributif, mais l'hyperinsulinémie est associée à un risque plus élevé de cancer, indépendamment du poids. Les femmes minces et en surpoids, à taux d'insuline égal, ont autant de risques d'avoir un cancer du sein.

L'étroite relation entre l'insuline et le cancer est renforcée par la découverte d'une seule mutation dans l'octogène PTEN, qui augmente le risque de cancer de façon significative⁴⁰. Quel est le lien? Cette mutation augmente l'effet de l'insuline. Elle abaisse le taux de glucose sanguin et réduit le risque de diabète, mais augmente le risque d'obésité et de cancer.

De la même manière, les médicaments qui augmentent la toxicité de l'insuline sont associés à des taux plus élevés de cancer. L'utilisation d'insuline augmente le risque de cancer du côlon d'environ 20% par année de traitement⁴¹. La UK General Practice Database a révélé que l'insuline augmentait le risque de cancer de 42%, comparativement à un médicament hypoglycémiant qui ne provoque pas de hausse de l'insuline⁴². Enfin, l'étude d'une cohorte de diabétiques nouvellement diagnostiqués en Saskatchewan a révélé que l'utilisation d'insuline augmente le risque de cancer de 90%⁴³.

Il est donc aisé de comprendre pourquoi des taux élevés d'insuline favorisent la croissance des cellules cancéreuses. Premièrement, l'insuline est un facteur de croissance hormonal connu. Deuxièmement, les cellules cancéreuses sont très actives sur le plan métabolique et nécessitent de grandes quantités de glucose pour proliférer. L'insuline augmente donc le risque de cancer, et une fois que le cancer s'est établi, la grande quantité de glucose dans le sang lui permet de se répandre plus rapidement.

11. LES HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX: PAS UNE SOLUTION NON PLUS!

Depuis 2012, plus de 50% de la population des États-Unis souffre de diabète ou de prédiabète¹. Cette statistique renversante signifie qu'il y a plus de personnes dans le pays qui souffrent de diabète ou de prédiabète que de personnes qui n'en souffrent pas. C'est la «nouvelle normalité». Ce phénomène a aussi fait de la vente d'insuline et de médicaments similaires une occasion unique d'engranger des profits, ce qui explique pourquoi on continue de les prescrire aux prédiabétiques et aux diabétiques de type 2 même si cela est insensé.

En 2008, un énoncé conjoint publié par l'American College of Endocrinology et par l'American Association of Clinical Endocrinologists encourageait les médecins à considérer le traitement pharmaceutique des patients prédiabétiques, bien qu'aucun médicament n'eût encore été approuvé par la Food and Drug Administration (États-Unis)².

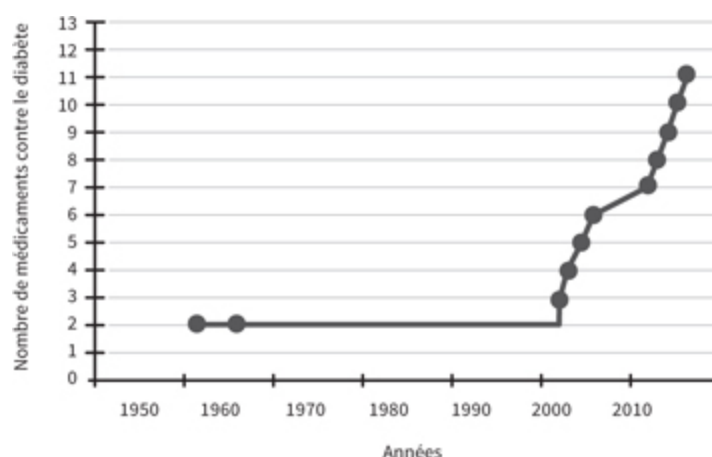
En 2010, la définition du diabète de type 2 a été élargie dans le but avoué d'aider au diagnostic et au traitement précoces. Ce n'est peut-être pas une coïncidence si neuf des quatorze experts externes sur le panel qui a fait cette recommandation travaillaient à divers titres avec les grandes sociétés pharmaceutiques et se trouvaient donc sur la voie d'un torrent incessant de profits. À l'approche de cette décision, les membres individuels ont reçu des millions de dollars et l'American Diabetes Association, en 2004 seulement, a récolté plus de 7 millions de dollars provenant de ses «partenaires» pharmaceutiques³.

Quand le Dr Banting a découvert l'insuline, en 1921, il a fait homologuer le médicament par les sociétés pharmaceutiques sans le

breveter, parce qu'il croyait fermement que ce traitement miracle qui sauvait des vies devait être mis à la disposition de tous ceux qui en avaient besoin. Mais on estime que l'insuline, maintenant disponible sous différentes formes, a coûté 6 milliards de dollars au système de santé américain en 2012⁴, en partie à cause de hausses de prix abruptes. Entre 2010 et 2015, le prix de ces nouvelles formes d'insuline a augmenté de 168 à 325%. En 2013, les ventes de Lantus, une forme d'insuline à action prolongée, s'élevaient à 7,6 milliards de dollars, ce qui en fait le médicament contre le diabète le plus vendu. D'autres formes d'insuline occupent six des premières places sur cette liste.

Entre 2004 et 2013, pas moins de trente nouveaux médicaments contre le diabète sont arrivés sur le marché. Malgré plusieurs revers, en 2015, les ventes de médicaments contre le diabète avaient atteint 23 milliards de dollars, plus que le revenu combiné de la National Football League, de la Major League Baseball et de la National Basketball Association⁵.

Figure 11.1 Augmentation de la variété des médicaments contre le diabète⁶



Le traitement du diabète de type 2 a toujours visé à abaisser le taux de glucose parce qu'il est associé à de meilleurs résultats sur le plan de la santé. Chaque hausse de 1% de l'hémoglobine glyquée est associée à une hausse de 18% du risque de décès et à une hausse de 37% du risque de maladie oculaire ou de maladie rénale⁷.

Mais une corrélation n'équivaut pas à un lien de causalité. Abaisser le taux de glucose avec des médicaments plutôt qu'en modifiant le régime

alimentaire et le mode de vie n'est pas nécessairement bénéfique. Prenez deux patients souffrant du diabète de type 2 dont l'hémoglobine glyquée est identique, à 6,5%. L'un ne prend pas de médicaments, alors que l'autre prend 200 unités d'insuline par jour. On pourrait penser que ce sont des situations identiques, mais ce n'est pas le cas. La première situation reflète un diabète léger, tandis que la seconde reflète un diabète sévère. L'utilisation d'insuline ne change pas un diabète de type 2 sévère en un diabète de type 2 léger. Les risques sur le plan cardiovasculaire sont complètement différents. En effet, l'insuline pourrait n'avoir aucun bienfait.

Il n'existe aucune preuve que ces nouvelles formes d'insuline sont plus efficaces que l'originale. Effectivement, les effets sur la santé du diabète de type 2 n'ont fait qu'empirer depuis que les nouvelles formes d'insuline sont plus fréquemment prescrites. Et les injections d'insuline exogène ne sont plus utilisées que pour le diabète de type 1. Presque le tiers des diabétiques aux États-Unis utilisent une forme d'insuline⁸. Cette statistique est plutôt terrifiante, étant donné qu'entre 90 et 95% des cas de diabète aux États-Unis sont de type 2, pour lequel les bienfaits de l'insuline sont très contestables.

En fait, il existe d'autres médicaments à prendre en cas de diabète de type 2. Plusieurs classes de médicaments sont disponibles depuis des années et sont encore prescrites à un nombre grandissant de patients. Malgré leur popularité auprès des médecins, ces pilules pour réduire le glucose dans le sang, des hypoglycémifiants oraux, en termes médicaux, ne sont pas non plus une solution à long terme. Je répartis ces médicaments en trois catégories selon leur effet sur l'insuline et, par conséquent, sur le poids. En général, plus ils augmentent le taux d'insuline, plus ils causent un gain de poids et bien des complications associées au diabète.

LES MÉDICAMENTS QUI CAUSENT UN GAIN DE POIDS

Les sulfonylurées

Les sulfonylurées stimulent le pancréas afin qu'il produise plus d'insuline, réduisant ainsi efficacement les sucres dans le sang. La classe des sulfonylurées a été découverte en 1942 et a été largement prescrite depuis

ce temps. En 1984, une seconde génération de sulfonylurées a été introduite aux États-Unis. Les médicaments les plus utilisés de cette classe comprennent le glyburide, le glipizide et le gliclazide.

La United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, voir le [chapitre 10](#)) a démontré qu'un traitement intensif du diabète de type 2 avec des médicaments de la classe des sulfonylurées n'avait aucun bienfait sur la gestion des complications à long terme liées à la maladie. Le gain de poids exacerbé chez des patients déjà obèses était particulièrement préoccupant, puisqu'il pouvait mener à des problèmes cardiovasculaires. Un suivi prolongé de l'étude originale n'a démontré que des bienfaits mineurs sur le plan cardiovasculaire: le taux de décès avait baissé de 13%⁹. Le paradigme de la glucotoxicité avait été établi pour le diabète de type 2, mais tout juste. Les médicaments pour faire baisser le taux de glucose avaient des bienfaits minimes, qui en outre mettaient vingt ans avant d'être manifestes. Le risque associé à une augmentation de l'insuline et au gain de poids qui l'accompagne pouvait à peine compenser les effets positifs de la baisse du glucose.

D'autres études ont confirmé ces inquiétudes. En 2012, une revue de plus de 250 000 nouveaux diabétiques de type 2 dans la base de données des Veterans Affairs, aux États-Unis, a démontré que le fait de commencer le traitement avec des sulfonylurées plutôt que de la metformine augmentait le risque de maladie cardiovasculaire de 21%¹⁰. Des études provenant du Royaume-Uni et d'ailleurs estiment que l'utilisation des sulfonylurées augmente le risque de crise cardiaque ou de décès de 40 à 60%¹¹. En outre, ces risques s'amplifient proportionnellement à la dose¹². C'est donc dire que plus la dose de sulfonylurées est élevée, plus le risque sur le plan cardiovasculaire est grand.

En 2012, une étude contrôlée randomisée, la référence en matière d'essai clinique de la médecine factuelle, a confirmé que le traitement initial à l'aide de sulfonylurées, comparé à un traitement initial à l'aide de metformine, augmente le risque de maladie vasculaire de 40%¹³, malgré un contrôle équivalent du glucose. L'importance de cette étude ne peut être sous-estimée. Deux médicaments qui contrôlent le taux de glucose pourraient avoir des effets très divergents sur la santé cardiovasculaire. La principale différence? L'un stimule l'insuline et cause un gain de poids alors

que l'autre, non. *La glucotoxicité est égale, donc la différence est la toxicité de l'insuline des sulfonylurées.*

Les thiazolidinediones (TZD)

Dans les années 1980 et 1990, les compagnies pharmaceutiques n'ont développé qu'un seul nouvel hypoglycémiant oral, parce que le nombre de patients qui les utilisaient était trop faible et que leurs bienfaits étaient remis en cause. Mais le nombre grandissant de diabétiques et de prédiabétiques a diamétralement changé le portrait économique lié aux médicaments contre le diabète. En 1999, la Federal Drug Administration (FDA) a approuvé la première nouvelle classe de médicaments contre le diabète depuis plus d'une décennie: les thiazolidinediones (TZD). Ces médicaments se lient aux récepteurs des cellules adipeuses, les rendant ainsi plus sensibles à l'insuline et amplifiant du même coup les effets de l'insuline. Les TZD comme la rosiglitazone, vendue sous le nom de marque Avandia, et la pioglitazone, vendue sous le nom de marque Actos, abaissent le glucose, mais ne causent pas d'augmentation des taux d'insuline. Ils aident plutôt le corps à utiliser l'insuline disponible de manière plus efficace.

Comme on pouvait s'y attendre, les recherches ont démontré que l'effet magnifiant des TZD était à la fois positif et négatif. Le taux de glucose était abaissé, mais les patients pouvaient s'attendre à prendre de 3 à 4 kg (de 6,6 à 8,8 livres) de gras, puisque l'insuline est l'un des principaux moteurs du gain de poids. On a aussi constaté une rétention de fluides, habituellement autour des chevilles, mais parfois dans les poumons, ce qui causait un essoufflement et une insuffisance cardiaque congestive. Ces reculs étaient légers, mais le pire était encore à venir.

En 2007, le très influent *New England Journal of Medicine* rapportait que la rosiglitazone augmentait de façon inattendue le risque de crise cardiaque¹⁴. La même année, la FDA a précipitamment formé un comité consultatif d'experts indépendants¹⁵; des discussions similaires avaient lieu en Europe. La FDA enquêtait sur des inquiétudes quant à une altération des données dans l'étude Residential Environment and Coronary Heart Disease (RECORD), l'un des plus grands essais qui avait «prouvé» que la rosiglitazone était sûre, et a conclu que les inquiétudes quant aux infarctus étaient fondées¹⁶.

En 2011, l'Europe, le Royaume-Uni, l'Inde, la Nouvelle-Zélande et l'Afrique du Sud avaient déjà banni l'usage de la rosiglitazone, mais la FDA en permettait toujours la vente aux États-Unis, avec une étiquette de mise en garde. Ces inquiétudes ont porté un coup terrible aux ventes. Les médecins ont cessé de prescrire les médicaments, les patients refusaient de les prendre, et en 2012, les ventes avaient chuté à un dérisoire 9,5 millions de dollars.

Cette débâcle a entraîné des changements de politiques. Tous les médicaments contre le diabète devaient dorénavant être soumis à des essais cliniques de sécurité à grande échelle pour préserver l'intérêt du public. Le Dr Clifford Rosen, le président de ce comité de la FDA, a nettement identifié le problème central. Les nouveaux médicaments n'étaient approuvés que sur la base de leur capacité à réduire le taux de glucose, en se fondant sur l'hypothèse non démontrée que cet effet réduirait le risque cardiovasculaire. Néanmoins, les preuves, jusque-là – y compris les études UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT, etc. –, n'avaient pas validé les bienfaits théorisés. Il n'y avait qu'un faible lien entre la baisse du taux de glucose et la protection contre les dommages aux organes dus au diabète de type 2.

Une deuxième TZD, la pioglitazone, soulevait des inquiétudes à propos du cancer de la vessie. Si on la compare avec d'autres médicaments contre le diabète, la pioglitazone est associée à un risque de 63% plus élevé de cancer de la vessie¹⁷. Et ce risque augmentait avec la durée d'utilisation et la dose.

Les effets secondaires connus comme le gain de poids et la rétention de fluides étaient suffisants pour faire réfléchir les médecins, mais ces nouvelles inquiétudes par rapport au risque de maladie cardiovasculaire ou de cancer ont scellé le sort des médicaments de la classe des TZD. En Amérique du Nord, ils ne sont que très rarement prescrits, et leur utilisation a pratiquement cessé.

LES MÉDICAMENTS QUI N'ONT AUCUN EFFET SUR LE POIDS

La metformine

La metformine, le médicament le plus puissant de la classe des biguanides, a été découverte peu après l'insuline et a été décrite dans la littérature scientifique dès 1922. En 1920, son effet hypoglycémiant avait été noté dans des études sur des animaux, mais elle n'a pas été utilisée avant 1957 chez les humains pour le traitement du diabète. Les biguanides fonctionnent en bloquant la gluconéogenèse, empêchant ainsi la production de glucose par le foie. Cet effet diminue le risque d'hypoglycémie et de gain de poids parce que le taux d'insuline dans le corps n'augmente pas.

Entrée dans le *British National Formulary* en 1958, la metformine a été introduite au Canada en 1972. La FDA ne l'a pas approuvée aux États-Unis avant 1994 en raison d'inquiétudes quant à un effet secondaire extrêmement rare: l'acidose lactique. Néanmoins, étant donné le puissant effet salvateur démontré par l'étude UKPDS par rapport à d'autres médicaments comparables contre le diabète, il semble que les bienfaits valent le risque: la metformine est aujourd'hui le médicament contre le diabète le plus fréquemment prescrit dans le monde.

Puisque la metformine n'augmente pas le taux d'insuline, elle ne cause pas d'obésité et n'aggrave donc pas le diabète. Elle semble donc une bonne option. Le problème est que la metformine (et d'autres biguanides) n'élimine pas la cause de la maladie, c'est-à-dire qu'elle ne débarrasse pas le corps du sucre superflu. Souvenez-vous que l'hyperinsulinémie cause le diabète de type 2. Ces médicaments s'attaquent au glucose sanguin, mais ils ne font que très peu pour éliminer l'hyperinsulinémie sous-jacente. Ils s'occupent des symptômes, mais puisqu'ils n'éliminent pas la cause, la résistance à l'insuline continue d'augmenter, et le diabète est géré mais pas éliminé.

Sur le plan clinique, c'est évident: une fois qu'un patient a commencé à prendre de la metformine, il est hautement improbable qu'il soit capable de cesser de prendre le médicament sans procéder à des changements dans son mode de vie. Par conséquent, la metformine peut gérer la maladie pendant un certain temps, mais ensuite, le patient aura besoin de doses de plus en plus élevées. Et la maladie sous-jacente continue de progresser solennellement.

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

En 2006, la FDA a approuvé une nouvelle classe de médicaments appelée inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Ces médicaments sont conçus pour abaisser le taux de glucose sanguin en bloquant la décomposition des incrétines, des hormones sécrétées dans l'estomac qui augmentent la sécrétion d'insuline en réponse à une ingestion d'aliments. Des taux élevés d'incrétines stimulent la sécrétion d'insuline. Cependant, cette réponse insulinique n'est pas soutenue, et ces médicaments ne causent donc pas de gain de poids. Le risque d'hypoglycémie est également faible.

Tous les espoirs étaient permis pour cette nouvelle classe de médicaments, mais une étude complétée en 2013, l'étude SAVOR¹⁸ (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus), ainsi que l'étude de 2015 Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)¹⁹ les ont rapidement anéantis. La FDA avait réclamé ces deux essais contrôlés randomisés après l'échec de la rosiglitazone, et aucun des deux n'a trouvé de risques à l'utilisation à long terme de ces médicaments. Cependant, il n'y avait pas non plus d'effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Ces médicaments réduisaient efficacement le taux de glucose, mais ne réduisaient pas les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux. Encore une fois, la fausseté du paradigme de la glucotoxicité était prouvée. Oui, vous pouviez réduire le taux de glucose sanguin, mais non, vous n'étiez pas plus en santé pour autant.

Malgré tout, le fait que ces médicaments ne tuaient pas les patients était apparemment une assez bonne raison pour les prescrire. En 2015, les ventes de l'inhibiteur de la DPP-4 le plus répandu, la sitagliptine, ont atteint les 3,86 milliards de dollars, assez pour en faire le deuxième médicament contre le diabète le plus vendu dans le monde, devancé seulement par le Lantus, une forme d'insuline à action prolongée²⁰.

LES MÉDICAMENTS QUI INDUISENT UNE PERTE DE POIDS

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

La classe de médicaments la plus récente, appelée inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, bloque la réabsorption du glucose dans les reins, ce qui permet au glucose de s'échapper dans l'urine, répliquant ainsi le mécanisme de protection utilisé par le corps quand il est en hyperglycémie sévère. Que se passe-t-il quand on améliore ce mécanisme de protection plutôt que de le bloquer?

Les médicaments classiques contre le diabète augmentent l'insuline alors que les inhibiteurs du SGLT2 l'abaissent²¹ en forçant l'excrétion du glucose hors du corps. Le résultat est un taux de glucose moins élevé, mais aussi une diminution du poids corporel, de la pression artérielle et des marqueurs de rigidité artérielle²². La cause de la diabésité étant l'hyperinsulinémie, voilà enfin un médicament qui abaissait l'insuline de façon efficace. Aurait-on enfin des bienfaits prouvés sur le plan cardiovasculaire?

Ce n'était pas qu'un tournoi remporté, c'était un grand chelem! Une étude de 2015, la EMPA-REG (Empagliflozin: Cardiovascular (CV) Outcomes and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus²³), a révélé que les SGLT2 réduisaient le risque de décès d'un incroyable 38%. Les bonnes nouvelles ne s'arrêtaient pas là. Ils réduisaient aussi le risque de progression des maladies rénales de près de 40% et le recours à la dialyse d'un éblouissant 55%²⁴. Les furtifs bienfaits cardiovasculaires et rénaux que la grande majorité des études n'avaient pu trouver étaient finalement de la partie.

De manière révélatrice, l'effet hypoglycémiant était très modeste. L'hémoglobine glyquée n'a baissé que de 0,47%, bien moins qu'avec presque tous les autres médicaments déjà en usage, mais les bienfaits étaient de beaucoup supérieurs. Ce résultat mettait encore une fois en évidence le fait que la glucotoxicité n'est qu'un joueur des ligues mineures. Les inhibiteurs du SGLT2 diminuaient simultanément la toxicité de l'insuline et la glucotoxicité, et les résultats étaient phénoménaux.

La perte de poids est l'un des bienfaits les plus notables de cette classe de médicaments. Non seulement les patients perdaient du poids, contrairement aux résultats de pratiquement tous les autres essais cliniques sur le régime alimentaire, mais ils maintenaient la perte de poids même

après deux ans. La canagliflozine, par exemple, aidait les patients à perdre 2,9 kg (6 livres) de poids corporel et à maintenir la perte de poids²⁵.

L'effet secondaire principal de cette classe de médicaments est l'augmentation du risque d'infection urinaire et d'infection à levures en raison de l'augmentation de la concentration de glucose dans l'urine. Néanmoins, ces infections étaient généralement bénignes et traitables. L'effet secondaire le plus sérieux était le risque accru d'acidocétose. Somme toute, la combinaison de la protection des organes, de la diminution du taux de glucose, de la diminution de l'insuline et de la perte de poids est un puissant incitatif pour les médecins qui prescrivent ces médicaments. Les ventes ont augmenté de façon importante en 2017, et certains analystes prévoient que les ventes pourraient atteindre 6 milliards de dollars d'ici 2020²⁶.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Malgré la pagaille, les SGLT2 n'étaient en fait pas les premiers hypoglycémiant oraux à démontrer des bienfaits sur le plan cardiovasculaire. Il a été prouvé qu'un autre médicament maintenant oublié avait des bienfaits similaires. L'acarbose est un médicament oral contre le diabète qui a été introduit aux États-Unis en 1996. Il bloque les enzymes alpha-glucosidase et alpha-amylase, toutes deux nécessaires à la bonne digestion des glucides. Bloquer ces enzymes évite la décomposition des glucides complexes, des chaînes de glucose, en plus petites molécules de glucose, réduisant ainsi l'absorption. L'acarbose est essentiellement l'équivalent médicamenteux d'un régime alimentaire faible en glucides.

En 2003, la Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM²⁷) a démontré que l'acarbose, malgré un effet hypoglycémiant insignifiant, réduisait le risque d'événement cardiovasculaire d'un remarquable 49% et l'hypertension, de 34%. En plus de ces bienfaits sans précédent, l'acarbose réduisait aussi le poids corporel de 1,41 kg (3 livres) et le tour de taille de 0,79 cm (0,5 pouce). On aurait pu prédire ces résultats, puisqu'on peut s'attendre à ce que le blocage de l'absorption des glucides alimentaires cause une diminution des taux d'insuline.

Au moment de la publication des résultats, ces bienfaits étaient attribués à l'effet hypoglycémiant, et on s'attendait à ce que les médicaments dont l'effet hypoglycémiant était plus puissant aient des bienfaits encore plus impressionnants. Mais en 1998, les essais ACCORD, ADVANCE, VADT et ORIGIN ont démontré de façon concluante qu'il n'y avait pas de bienfait associé à la réduction du taux de glucose.

L'acarbose a réussi là où les autres médicaments ont échoué parce qu'il réduit à la fois la glucotoxicité et la toxicité de l'insuline, plutôt que de remplacer l'une par l'autre. Il est encore grandement utilisé en Chine et dans certaines régions de l'Asie en raison de son faible coût, mais il est maintenant beaucoup moins populaire en Amérique du Nord parce que son effet hypoglycémiant est moins puissant et que des ballonnements sont des effets secondaires gênants.

Les analogues du glucagon-like peptide-1

Les analogues du glucagon-like peptide-1 sont des médicaments contre le diabète qui imitent l'effet des hormones incrétines. Normalement, les incrétines sécrétées par l'estomac jouent plusieurs rôles, sur le plan physiologique, quand vous ingérez des aliments. Elles augmentent la sécrétion d'insuline, mais ralentissent la motilité de l'estomac et augmentent la satiété. Les inhibiteurs de la DPP-4 augmentent aussi les taux d'incrétines, mais les analogues du GLP-1 atteignent des taux bien plus élevés que la normale.

Les incrétines augmentent la réponse insulinaire à la nourriture, le taux de glucose sanguin baisse donc après les repas. Cette hausse transitoire de l'insuline n'est pas suffisante pour causer un gain de poids, mais les incrétines ralentissent le mouvement des aliments dans l'estomac, provoquant un sentiment de satiété, une diminution de la consommation de nourriture et donc une perte de poids. Elles sont aussi responsables des principaux effets secondaires, nausées et vomissements. L'étude LEADER, réalisée en 2016 et qui portait sur l'analogue du GLP-1 liraglutide, a démontré que la nausée se produisait quatre fois plus souvent dans le groupe qui prenait le médicament que dans le groupe placebo²⁸. En moyenne, les patients qui prenaient le médicament affichaient une perte de

poids de 2,3 kg (5 livres), comparativement au groupe placebo, et une baisse de l'hémoglobine glyquée de 0,4%.

L'effet hypoglycémiant était relativement modeste, mais les bienfaits sur le plan cardiovasculaire ne l'étaient pas. Le liraglutide pouvait réduire les maladies cardiovasculaires et les décès d'environ 15%. Il était moins puissant que les inhibiteurs du SGLT2 et que l'acarbose, mais ces résultats étaient significatifs et démontraient des bénéfices cliniques prometteurs. Encore une fois, le paradigme de la glucotoxicité n'était pas en mesure d'expliquer ce qui se produisait. Les bénéfices cliniques s'accumulent seulement quand la glucotoxicité et la toxicité de l'insuline sont réduites.

UN COMPROMIS, PAS UNE SOLUTION

Les médicaments standards pour traiter le diabète de type 2 représentent un compromis entre la glucotoxicité et la toxicité de l'insuline. L'insuline, les TZD et les sulfonylurées causent une augmentation du taux d'insuline ou de ses effets afin de réduire l'hyperglycémie. L'effet de l'augmentation de l'insuline devient évident, sur le plan clinique, sous forme de gain de poids. Le prix à payer pour une meilleure gestion du glucose était une dose plus élevée d'insuline; il n'y avait donc aucun bénéfice net. Ces médicaments ne font que remplacer une diminution de la glucotoxicité par une augmentation de la toxicité de l'insuline. La metformine et les inhibiteurs de la DPP-4 utilisent un mécanisme autre que l'augmentation de l'insuline pour faire baisser le taux de glucose. Mais ils n'abaissent pas l'insuline, et le résultat n'est ni un gain de poids ni une perte de poids. Réduire la glucotoxicité tout en laissant le taux d'insuline inchangé ne produit que des bienfaits minimes. Sur le plan clinique, ces médicaments sont sans effet sur le poids, mais sans effet non plus quant aux risques ou aux bienfaits cardiovasculaires.

L'acarbose, les inhibiteurs du SGLT2 et les analogues du GLP-1 abaissent tous non seulement le taux de glucose, mais aussi le taux d'insuline, et permettent une perte de poids. Puisque le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par la hausse des taux de glucose et d'insuline, on aurait pu prédire que ces médicaments donneraient les meilleurs résultats. Et c'est effectivement le cas. Dans une maladie qui cause des taux d'insuline trop élevés, le fait de les abaisser donne des résultats positifs. Ces trois catégories de médicaments pourraient facilement être appelées les

bons médicaments (qui diminuent l'insuline, le poids corporel et les complications), les mauvais médicaments (qui restent neutres) et les affreux médicaments (qui augmentent l'insuline, le poids corporel et les complications).

Tableau 11.1 Les hypoglycémiantes oraux pour le diabète de type 2: une comparaison

	Perte de poids	Aucun effet sur le poids	Gain de poids
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbose • Inhibiteurs du SGLT-2 • Analogues du GLP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Metformine • Inhibiteurs de la DPP-4 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline • Sulfonylurées • TZD
Taux d'insuline	Diminuent le taux d'insuline	Neutres	Augmentent le taux d'insuline
Résultats cardiovasculaires comparativement à la metformine	Diminuent les infarctus et les décès	Neutres	Augmentent les crises cardiaques et les décès
Verdict ?	BONS	MAUVAIS	AFFREUX

Les agents hypoglycémiantes classiques étaient exclusivement ceux qui étaient neutres ou qui augmentaient les taux d'insuline. C'est pourquoi les méta-analyses qui ont passé en revue toute la littérature disponible jusqu'en 2016, y compris vingt essais contrôlés randomisés, ne pouvaient que conclure qu'il «n'y a pas de preuve tangible de l'efficacité de l'insuline à long terme dans les résultats cliniques pour le diabète de type 2. Néanmoins, il y a une tendance à observer des effets secondaires néfastes comme l'hypoglycémie et le gain de poids²⁹». Autrement dit, le traitement à l'insuline, y compris avec les médicaments qui ne stimulent que les propriétés hypoglycémiantes de l'insuline, n'a aucun bienfait perceptible et comporte des risques significatifs. L'insuline est «sensiblement plus néfaste que d'autres traitements actifs».

Une revue similaire publiée dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* qui incluait tous les essais pertinents jusqu'à mars 2016 a révélé qu'aucune des classes de médicaments pris en compte, dont la metformine, les sulfonylurées, les TZD et les inhibiteurs de la DPP-4, ne réduisait les maladies cardiovasculaires et les autres complications³⁰.

Dans une large mesure, ces médicaments plus anciens ne réduisaient pas l'hyperinsulinémie, la cause du problème, ou même l'aggravaient. Et encore une fois, si on ne traite pas la cause du diabète, il persistera.

Les preuves scientifiques sont claires comme de l'eau de roche, mais les recommandations pour traiter le diabète sont lentes à s'adapter à cette nouvelle réalité. Le Dr Victor Montori, de la Clinique Mayo, a découvert que 95% des recommandations publiées approuvaient l'utilisation de médicaments contre le diabète, malgré l'absence de bienfaits³¹. Mais pourquoi prendre un médicament qui n'a aucune utilité? Pire encore, pourquoi prendre un médicament qui n'a aucune utilité et qui vous rend gros?

Le traitement médical classique, qui repose presque exclusivement sur les produits pharmaceutiques pour réduire le taux de glucose sanguin, peut donc être décrit comme la manière de ne pas traiter le diabète de type 2. En revanche, des agents plus récents, qui peuvent réduire à la fois le taux de glucose sanguin et le taux d'insuline, ont des avantages prouvés sur le plan de la réduction des complications cardiaques et rénales qui accompagnent le diabète de type 2. Néanmoins, ces médicaments, bien qu'ils représentent un grand pas en avant, ne sont assurément pas la solution; ils ne renversent pas la cause du diabète de type 2: notre alimentation. Suivre un régime faible en gras et limité en calories ainsi qu'augmenter l'activité physique ont longtemps été les recommandations pour traiter le diabète de type 2 en s'attaquant au mode de vie. Il n'y a qu'un seul problème avec ces conseils en apparence pleins de bon sens: ils ne fonctionnent pas du tout.

12. LES RÉGIMES HYPOCALORIQUES ET L'EXERCICE: PAS UNE SOLUTION NON PLUS!

En 2015, quand la Dre Sarah Hallberg est montée sur la scène de la Purdue University pour prononcer une conférence TEDx¹ sur le diabète de type 2, peu d'auditeurs s'attendaient à entendre ces mots: la première étape pour renverser le diabète de type 2 est d'ignorer les recommandations.

La Dre Hallberg est la directrice médicale du programme de perte de poids de l'Indiana University et a soutenu de façon convaincante que le régime faible en gras approuvé par l'American Diabetes Association (ADA) et d'innombrables organisations médicales était presque tout à fait incorrect. Ces experts faisaient du mal aux patients qu'ils espéraient aider. Plutôt, un simple changement sur le plan alimentaire avait le potentiel d'améliorer considérablement le diabète et de favoriser la perte de poids.

Sa conférence a fait sensation sur Internet et a rapidement été visionnée des millions de fois, et la Dre Hallberg a été invitée à des émissions de radio et de télévision, en plus de figurer à la une du *New York Times Sunday Review*². Son puissant message d'espoir avait touché une corde sensible. Et pourquoi? Parce que ce message était plein de bon sens. Alors, quelles sont exactement ces recommandations que nous devrions ignorer?

L'ÈRE DU FAIBLE EN GRAS

Au début des années 2000, la tâche monumentale de recommander un régime alimentaire idéal pour les diabétiques de type 2 a été confiée au Dr Richard Kahn, alors chef de la direction médicale et scientifique de l'ADA.

Comme tout bon scientifique, il a commencé par passer en revue les données publiées sur le sujet. «Quand vous étudiez la littérature, qu'est-ce qu'elle est insuffisante, tellement insuffisante!» avait-il dit alors³. Mais ce n'était pas une réponse que l'ADA pouvait donner. Les gens demandaient des conseils diététiques. Donc, sans preuve pour le guider vers une réponse ou une autre, le Dr Khan s'est fié aux conseils généraux donnés au public: adopter un régime faible en gras et riche en glucides. «C'est un régime pour toute l'Amérique», avait-il déclaré. Il devait donc être bon aussi pour les diabétiques de type 2.

Et où avait-il glané ces conseils? Aux États-Unis, le Senate Select Committee on Nutrition and Human Needs avait publié ses *Dietary Guidelines for Americans* en 1977. Depuis 1980, le United States Department of Agriculture (USDA) et le Department of Health and Human Services ont publié des recommandations diététiques tous les cinq ans. Au Canada, le gouvernement fédéral publie un guide alimentaire depuis 1942 et le met à jour régulièrement.

Les pyramides alimentaires de ces guides façonnent nos choix alimentaires et les recommandations des médecins depuis ce temps. Et les aliments à la base de ces pyramides, ceux que nous devrions privilégier, sont les céréales et autres glucides raffinés. Les aliments du groupe «pain, riz, céréales et pâtes alimentaires», que nous devons consommer de six à onze fois par jour, comprenaient précisément les aliments qui causent l'augmentation la plus importante du glucose sanguin. C'est aussi précisément ce régime qui a échoué à stopper la plus grande épidémie d'obésité et de diabète de type 2 que le monde ait connue. Mais attardons-nous plus particulièrement au diabète de type 2 en juxtaposant deux faits indéniables:

1. le diabète de type 2 est caractérisé par un taux de glucose sanguin trop élevé;
2. les glucides raffinés causent une hausse inégalée du taux de glucose sanguin.

Et les diabétiques de type 2 devaient donc consommer les aliments qui causent la hausse la plus élevée du taux de glucose? «Absurde» est le seul mot qui vient en tête. Pourtant, il n'y a pas que le USDA, mais aussi

Diabetes UK, la European Association for the Study of Diabetes (EASD), l'Association canadienne du diabète, l'American Heart Association et le National Cholesterol Education Panel qui recommandent des régimes similaires. Tous suggèrent de maintenir la consommation de glucides à un taux énorme de 50 à 60% des calories totales et les lipides à moins de 30%.

En 2008, l'énoncé de position de l'American Diabetes Association sur la nutrition conseillait: «Les stratégies diététiques qui comprennent une réduction des calories et une réduction de l'apport en lipides peuvent réduire le risque de développer le diabète et sont donc recommandées⁴.» La logique est difficile à suivre. Les lipides n'augmentent pas le glucose dans le sang. Réduire le gras pour se concentrer sur les glucides, qui sont reconnus pour causer une hausse du taux de glucose sanguin, pourrait protéger contre le diabète? On ignore comment ils pouvaient croire que cette méthode pouvait fonctionner. Ils conseillaient aussi, au mépris du bon sens le plus élémentaire, que «la consommation de saccharose et d'aliments contenant de la saccharose par les personnes diabétiques n'avait pas besoin d'être restreinte». Consommer du sucre était correct pour les diabétiques? On ne pouvait raisonnablement pas s'attendre à faire baisser le taux de glucose, et la preuve en a bientôt été faite.

POURQUOI L'ÈRE DU «FAIBLE EN GRAS» A MAL TOURNÉ

L'étude randomisée de 2012 Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youths (TODAY)⁵ a réduit l'apport calorique à un minuscule 1 200 à 1 500 calories par jour en se basant sur un régime faible en gras et sur une augmentation de l'exercice. Cette façon de faire suivait exactement les recommandations faites par l'ADA en 2008. Des conseils diététiques étaient dispensés pour s'assurer que les adolescents motivés suivraient les consignes. Les efforts importants des patients et du personnel responsable de l'étude ont échoué à améliorer le taux de glucose – et le taux d'échec était astronomique. Presque 50% des patients avaient besoin de plus de médicaments et de doses plus élevées. Que les patients suivent le mode de vie recommandé ou non ne changeait rien. Malgré tout, leur diabète ne s'améliorait pas, il s'aggravait. La partie la plus terrifiante de l'étude était que si ces adolescents n'y arrivaient pas, quel espoir restait-il pour les gens d'âge mûr et les personnes âgées? Cette stratégie classique

«mangez moins, bougez plus» avait échoué encore une fois. Mais le fait que ce régime ne fonctionnerait pas aurait dû être évident depuis le début. La réduction des lipides cause une augmentation des glucides, puisqu'il est difficile de manger des protéines seules. Dans le monde occidental, ces glucides n'étaient pas des légumes-feuilles, mais les grains raffinés et les sucres, qui font le plus augmenter les taux de glucose et d'insuline.

Ce qui était certainement derrière la recommandation d'un régime faible en gras était la croyance que le fait de diminuer les graisses alimentaires protégerait contre les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux. Les causes de décès les plus fréquentes chez les diabétiques de type 2 sont de fait les maladies cardiovasculaires, qui ont faussement été attribuées aux graisses alimentaires. On avait assurément prévu que le diabète empirerait avec ce régime faible en gras et riche en glucides, mais vraisemblablement, on pensait que les bienfaits en valaient la peine. À y regarder de plus près, ces bienfaits illusoires ont éclaté comme un abcès.

En 1997, la Nurses' Health Study (voir le [chapitre 4](#)), une vaste étude d'observation de l'Université Harvard, n'a découvert aucun lien entre les graisses alimentaires, le cholestérol alimentaire et les maladies du cœur⁶. Le coup de grâce a été la Women's Health Initiative, en 2006 (également discutée au [chapitre 4](#)⁷). Presque 50 000 femmes ont suivi ce régime faible en gras et à calories réduites pendant plus de huit ans⁸, mais les taux de maladies cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux ne se sont pas améliorés du tout. Et malgré le respect de la restriction des calories pendant des années, en moyenne, les femmes ont perdu moins de 0,11 kg (un quart de livre).

Il n'y avait absolument aucun avantage tangible à suivre un régime faible en gras à long terme⁹. D'autres études en sont rapidement venues aux mêmes conclusions. Malgré quarante ans de recherche et d'efforts pour associer les graisses alimentaires, le cholestérol alimentaire et les maladies du cœur, on n'a pas découvert la moindre preuve¹⁰.

C'était la même histoire chez les patients diabétiques. L'essai clinique Action for Health in Diabetes (Look-AHEAD) a suivi plus de 5 000 patients obèses souffrant du diabète de type 2 dans seize endroits différents des États-Unis. Les chercheurs ont comparé un groupe de contrôle qui recevait un traitement standard à un second groupe qui ne consommait que

1 200 à 1 800 calories par jour – moins de 30% d’entre elles provenant de gras – et faisait 175 minutes d’exercice physique modéré par semaine¹¹. Il s’agissait de «l’intervention intensive sur le mode de vie» recommandée par toutes les associations du diabète dans le monde. Réduirait-elle les maladies du cœur comme promis?

En un mot, non. En 2012, l’essai a été interrompu avant terme après neuf ans et demi de grands espoirs. Les données indiquaient qu’il n’y avait aucune chance que les patients en retirent des bienfaits sur le plan cardiovasculaire, et continuer l’étude aurait été futile. Les chercheurs ont donc jeté l’éponge. Le régime faible en gras et à calories réduites avait de nouveau échoué.

Toutes les preuves scientifiques ont réfuté la conviction profonde que réduire les graisses alimentaires mènerait à une perte de poids et réduirait les maladies cardiaques¹². Enfin, en 2015, les *Dietary Guidelines for Americans* (les plus récentes) ont retiré la limite d’apport en gras pour refléter cette nouvelle compréhension, reconnaissant qu’il y avait des lipides sains, comme ceux que l’on trouve dans l’huile d’olive, dans les noix et dans les avocats. Le régime faible en gras et à calories réduites était un fiasco.

L’ANGLE DE L’EXERCICE PHYSIQUE

Les interventions sur le mode de vie, qui combinent habituellement le régime alimentaire et l’exercice, sont universellement reconnues comme les éléments de base pour traiter le diabète de type 2. Ces deux piliers sont souvent décrits comme également bénéfiques, et pourquoi pas?

L’exercice contribue aux efforts pour perdre du poids, même si ses effets sont beaucoup plus modestes que la plupart des gens le croient. Néanmoins, l’inactivité physique est un facteur de risque indépendant dans plus de vingt-cinq maladies chroniques, y compris le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires¹³. De faibles taux d’activité physique chez les sujets obèses sont de meilleurs prédicteurs de décès que les taux de cholestérol, le tabagisme ou la pression artérielle¹⁴.

Et les bienfaits de l'exercice dépassent grandement la simple perte de poids. Les programmes d'exercice améliorent la force et l'équilibre, la pression artérielle, le taux de cholestérol, le taux de glucose sanguin et la sensibilité à l'insuline, sans que les médicaments et leurs effets secondaires potentiels soient de la partie. Les sportifs entraînés ont systématiquement des taux d'insuline moins élevés, et ces bienfaits peuvent être maintenus à vie, comme l'ont démontré bon nombre d'études effectuées auprès d'athlètes plus âgés. Voilà un bon retour sur un investissement peu coûteux.

Mais les résultats des études sur les exercices d'aérobie et sur les exercices de résistance chez les diabétiques de type 2 sont variés^{15, 16}. Les méta-analyses démontrent que l'exercice peut diminuer l'hémoglobine glyquée de façon significative, sans changer l'indice de masse corporelle. Cette découverte suggère que l'exercice ne doit pas nécessairement diminuer le poids corporel pour avoir des bienfaits, ce qui fait écho à l'expérience clinique avec les patients. Néanmoins, le corollaire est que les programmes d'exercice ont *de facto* un effet minime sur la perte de poids.

Avec tous les bienfaits prouvés de l'exercice, vous serez peut-être surpris d'apprendre que je ne crois pas que ces données soient utiles. Pourquoi? Parce que tout le monde le sait déjà. On chante sans arrêt les louanges de l'exercice depuis quarante ans. Je n'ai toujours pas rencontré une seule personne qui ne comprenne pas déjà que l'exercice est bénéfique pour aider à contrer le diabète de type 2 et les maladies du cœur. Si les gens connaissent déjà l'importance d'être actif, pourquoi le leur dire à nouveau?

Le principal problème est le non-respect. Bon nombre de véritables problèmes peuvent décourager quelqu'un de s'engager à suivre un programme d'exercice: l'obésité, les douleurs articulaires, une neuropathie, une maladie vasculaire périphérique, des douleurs au dos et les maladies du cœur peuvent rendre l'exercice difficile et même dangereux. Dans l'ensemble, toutefois, je soupçonne que le plus gros problème est le manque de résultats visibles. Les bienfaits ont été exagérés, et l'exercice ne fonctionne pas aussi bien qu'on le dit. La perte de poids est souvent minime. Cette absence de résultats malgré les efforts est démoralisante.

L'EFFET DÉCEVANT DE L'EXERCICE

Conceptuellement, il semble que l'exercice soit le moyen idéal de brûler les calories en trop qui proviennent du glucose. Les recommandations habituelles sont de faire 30 minutes d'exercice par jour, 5 jours par semaine, pour un total de 150 minutes par semaine. À un rythme modéré, le résultat est une dépense d'énergie supplémentaire de 150 à 200 kcal par jour, ou de 700 à 1 000 kcal par semaine. Ces quantités représentent peu de chose si on tient compte du fait que l'apport énergétique total est de 14 000 calories par semaine. Dans les études, tous les programmes d'exercice produisent substantiellement moins de bienfaits que prévu. Cela pour deux raisons majeures. Premièrement, on sait que l'exercice stimule l'appétit. Cette tendance à manger plus après avoir fait de l'exercice réduit la perte de poids prévue. Deuxièmement, un programme d'exercice a tendance à causer une diminution des activités qui ne sont pas des exercices. Par exemple, si vous avez fait du travail physique toute la journée, il est peu probable que vous alliez courir 10 kilomètres pour le plaisir en revenant à la maison. À l'inverse, si vous avez passé la journée devant un ordinateur, une course de 10 kilomètres est bienvenue. Ces effets de compensation sont des phénomènes bien décrits dans les études sur l'exercice physique. À mesure que vous augmentez l'intensité ou la durée de l'exercice, vous pourriez remarquer que vous mangez plus ou que vous faites moins d'activités qui ne sont pas à proprement parler des exercices physiques. Ces compensations réduisent directement les effets bénéfiques du programme d'exercices.

En fin de compte, le problème principal, dans le diabète de type 2, n'est pas causé par le manque d'exercice. Le problème sous-jacent est un excès de glucose et de fructose dans l'alimentation, ce qui cause une hyperinsulinémie. L'exercice ne peut qu'améliorer la résistance à l'insuline dans les muscles. Il n'améliore pas du tout la résistance à l'insuline dans le foie. La stéatose hépatique est la clé du développement du diabète de type 2, et il n'y a aucun exercice pour le foie. Renverser le diabète de type 2 dépend du traitement de la cause de la maladie, qui est alimentaire.

Imaginez que vous ouvrez le robinet de votre salle de bains à plein régime. Le lavabo se remplit rapidement, puisque le drain est petit. Élargir un peu le drain n'est pas la solution, parce qu'on ne s'attaque pas au problème sous-jacent. La solution évidente est de fermer le robinet. Dans le diabète de type 2, un régime alimentaire où figurent surtout des glucides raffinés et des sucres remplit rapidement nos corps de glucose et de

fructose. Élargir le drain en faisant de l'exercice n'est que peu efficace. La solution évidente est de fermer le robinet. Et c'est ce qui nous mène à la section suivante sur le traitement efficace du diabète de type 2.

ELENA

Elena, soixante-trois ans, avait reçu un diagnostic de diabète de type 2 trois ans avant notre rencontre. Elle avait aussi des antécédents d'hypertension artérielle, de cholestérol et d'obésité – les signes classiques du syndrome métabolique – et montrait des signes de stéatose hépatique. Elle prenait de la metformine pour contrôler son diabète, ainsi que d'autres médicaments pour abaisser sa pression artérielle et son taux de cholestérol. Son hémoglobine glyquée était à 6,2%.

Quand Elena s'est jointe au programme intensif de gestion de l'alimentation, nous avons parlé des régimes faibles en glucides et contenant de bons gras, et elle a commencé à suivre un régime qui proposait un jeûne de trente-six heures, trois fois par semaine. Longtemps, on lui avait recommandé de manger souvent de petits repas dans la journée, donc le jeûne a nécessité un changement de mentalité. Deux semaines après avoir commencé à suivre le programme, elle a été en mesure d'arrêter de prendre de la metformine. Un an après, elle a aussi arrêté de prendre les médicaments contre l'hypertension artérielle, puisque sa pression s'était normalisée. À notre dernière rencontre, son hémoglobine glyquée était à 5,2%, ce qui est dans les valeurs normales.

Aujourd'hui, Elena est considérée comme non diabétique. Les marqueurs sanguins qui indiquent des lésions au foie se sont complètement normalisés, ce qui veut dire qu'elle ne souffre plus de stéatose hépatique, qui cause des lésions chroniques au foie. En outre, elle a perdu 27 kg (60 livres), 24 cm (10 pouces) à la taille et a complètement renversé son syndrome métabolique.

RICHARD

Richard, soixante-seize ans, a reçu un diagnostic de diabète de type 2 il y a environ une décennie. En outre, sa pression artérielle était élevée, il avait eu un accident vasculaire cérébral, avait une maladie vasculaire périphérique, un battement de cœur irrégulier (fibrillation auriculaire) et une maladie chronique des reins. Six ans plus tard, il a commencé à prendre de l'insuline (36 unités par jour), en plus de deux hypoglycémifiants oraux, mais son hémoglobine glyquée restait élevée, à 8,4%.

J'ai rencontré Richard tout juste après qu'il eut commencé à prendre de l'insuline. En suivant le programme intensif de gestion de l'alimentation, il a commencé à suivre un régime faible en glucides et contenant de bons gras, en plus de jeûner trois fois par semaine pendant vingt-quatre heures. Après un mois, il ne prenait plus d'insuline, et après six mois, il ne prenait plus de médicaments oraux. Le rapport albumine-créatinine, qui aide à mesurer les lésions aux reins causées par le diabète, avait baissé des deux tiers; il avait perdu 6 kg (13 livres), et son tour de taille avait diminué de 12 cm (5 pouces). Aujourd'hui, l'hémoglobine glyquée de Richard est de 5,4% et il ne prend pas de médicaments, ce qui le place parmi les personnes non diabétiques.

CINQUIÈME PARTIE

SOIGNER LE DIABÈTE DE TYPE 2: CE QU'IL FAUT FAIRE

13. CE QU'ON A APPRIS DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

À 203 kg (448 livres), Adrian était obèse morbide et souffrait de diabète de type 2. Médicalement inapte à travailler à cause des maladies associées, il a perdu son emploi en 2014. Il a finalement opté pour une chirurgie de perte de poids, aussi appelée chirurgie bariatrique, et en cinq semaines son diabète avait complètement disparu¹. Fait intéressant, cette histoire de renversement du diabète de type 2 n'est pas l'exception, mais la règle générale à la suite de l'opération.

Combien de fois avons-nous entendu dire que le diabète de type 2 était une maladie chronique et progressive? Cette idée n'est acceptée comme un fait que parce que nous avons passé des décennies à ne traiter que le symptôme (l'hyperglycémie) et non la cause. Les chirurgies bariatriques démontrent que cette notion est tout simplement erronée: le diabète de type 2 est une maladie réversible et évitable. Quand nous traitons la cause (l'hyperinsulinémie), nous pouvons renverser le diabète. Souvenez-vous du conseil de la Dre Hallberg, au [chapitre 12](#): ignorez les recommandations. Qu'est-ce que l'étude de l'obésité peut nous enseigner sur le diabète de type 2? Il se trouve qu'elle peut nous en apprendre beaucoup.

CHIRURGIES BARIATRIQUES: LES PREMIÈRES TENTATIVES

La première tentative pour traiter chirurgicalement l'obésité était tout simplement de fermer la mâchoire avec un fil. La logique est évidente, mais manque d'imagination. Ce traitement restrictif a échoué. Les patients pouvaient toujours boire, et une grande quantité de boissons sucrées riches en calories faisait dérailler la perte de poids. Les graves effets secondaires

étaient le facteur limitatif. Les infections dentaires et les vomissements étaient des problèmes insurmontables qui progressaient souvent avec le temps. La plupart du temps, ces problèmes intolérables menaient au renversement de la chirurgie².

En 1925, la revue *The Lancet* avait noté que le retrait partiel de l'estomac pour traiter les ulcères gastroduodénaux causait souvent une perte de poids et la résolution complète du sucre dans l'urine, pathologie maintenant appelée diabète³. Le plus petit volume de l'estomac réduisait avec succès la quantité d'aliments qu'une personne pouvait ingérer. Des rapports similaires ont suivi sporadiquement dans les années 1950 et 1960. Il s'agissait d'une découverte intéressante, mais souvent les résultats ne duraient pas. Avec le temps, l'estomac prenait de l'expansion et les patients pouvaient manger normalement. Le poids remontait et le diabète de type 2 était de retour.

Le court-circuit jéjunocolique

L'ère moderne de la chirurgie bariatrique a commencé en 1963, quand on a observé que le fait de retirer l'intestin grêle, qui absorbe la plupart des nutriments ingérés, causait une perte de poids importante. Cette observation a mené au développement du court-circuit jéjunocolique, par lequel on court-circuite l'intestin grêle pour rediriger les aliments de l'estomac directement au côlon. Succès! Les patients ont perdu une quantité significative de poids en raison de la malabsorption.

Mais les effets secondaires sont immédiatement devenus évidents. Court-circuiter l'intestin grêle ne permettait pas aux aliments de passer à travers le processus digestif normal. Justement, si les aliments passaient directement, ils ne pouvaient pas rester assez longtemps pour être absorbés et éventuellement emmagasinés sous forme de gras corporel. Plutôt, l'énergie alimentaire était immédiatement excrétée dans les selles. Le passage rapide signifiait donc aussi que les nutriments essentiels n'étaient pas du tout ou peu absorbés. Des patients ont développé une cécité nocturne à cause d'une carence en vitamine A et de l'ostéoporose en raison d'une carence en vitamine D. Les autres problèmes courants comprenaient une diarrhée sévère et une croissance bactérienne exagérée, une insuffisance hépatique et des calculs rénaux. La diarrhée continue due à la

malabsorption du gras menait à des excoriations anales et à des hémorroïdes. Pas très plaisant. Cette chirurgie a elle aussi été abandonnée rapidement.

Le court-circuit jéjuno-iléal

Ces complications ont forcé les experts à se tourner vers une méthode moins intensive, le court-circuit jéjuno-iléal, où une grande partie de l'intestin grêle, mais pas tout, est court-circuitée en redirigeant les aliments de l'estomac directement vers une très petite section de l'intestin grêle. Même si l'absorption est légèrement améliorée, les complications étaient encore inacceptables, et cette chirurgie est devenue une anecdote historique. Néanmoins, cette petite amélioration a permis à d'autres chercheurs de bâtir sur ces expériences.

En 1967, ce qui allait être la chirurgie bariatrique moderne a commencé à voir le jour avec l'utilisation de techniques restrictives et malabsorptives. Cette approche limitait physiquement la consommation de nourriture en retirant la majeure partie de l'estomac et réduisait l'absorption des aliments qui passaient. En plus du court-circuit partiel de l'intestin grêle, une partie de l'estomac était retirée. L'idée de base était en place, et de nouveaux ajustements ont été apportés avec le temps.

LES CHIRURGIES BARIATRIQUES D'AUJOURD'HUI

Comparé au nombre de personnes obèses aux États-Unis, le nombre de chirurgies bariatriques y demeure très faible. En 2015, environ 200 000 chirurgies bariatriques ont été pratiquées aux États-Unis⁴. À l'extérieur des États-Unis, la chirurgie est encore moins pratiquée, mais il n'y a que peu de statistiques fiables à ce propos.

La dérivation gastrique Roux-en-Y

La chirurgie bariatrique standard d'aujourd'hui est la dérivation gastrique Roux-en-Y, qui tient son nom de la création d'une anse borgne de l'intestin grêle, qui lui donne une forme en Y. La plus grande partie saine de l'estomac est retirée, jusqu'à ce que la portion qui reste ait environ la taille

d'une noix, ce qui restreint grandement l'apport en nourriture. Seule, cette chirurgie n'est qu'une solution à court terme. La deuxième étape de l'intervention consiste à rediriger l'intestin grêle pour empêcher l'absorption de la plupart, mais pas de tous les aliments.

La combinaison de méthodes restrictives et malabsorptives fait en sorte que la dérivation gastrique Roux-en-Y est présentement le champion poids lourd des chirurgies bariatriques, avec la plus grande perte de poids, mais aussi le plus de complications.

Cette chirurgie a le message «on s'engage ou on rentre à la maison» tatoué sur son énorme biceps. En plus des risques habituels de saignements et d'infection communs à toutes les chirurgies, des carences en nutriments, y compris en protéines, en vitamines et en minéraux, peuvent mener à une malnutrition à vie après l'intervention. Le syndrome de *dumping*, qui se produit quand les aliments passent trop rapidement de l'estomac altéré par la chirurgie à l'intestin grêle, peut causer des nausées, de la diarrhée et des rougeurs au visage après les repas. Les constrictions (une diminution anormale du calibre d'un canal) causées par le tissu cicatriciel peuvent se produire au site opératoire et bloquer le passage vers l'estomac.

La dérivation gastrique Roux-en-Y est souvent réservée aux cas sévères d'obésité, habituellement des patients qui ont un indice de masse corporelle de plus de 40. Les effets secondaires ont néanmoins mené au développement de formes plus légères de chirurgie bariatrique, qui peuvent aussi produire des résultats spectaculaires, mais sans la complexité et les complications de la dérivation gastrique Roux-en-Y.

La gastrectomie longitudinale

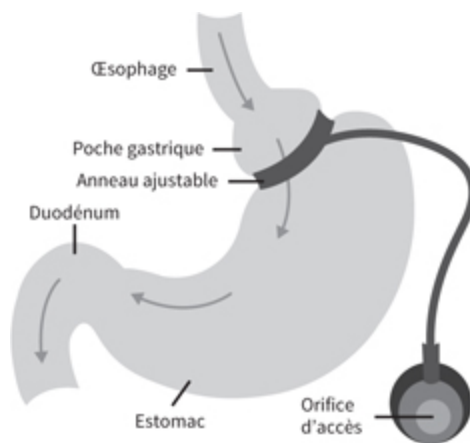
La gastrectomie longitudinale consiste à retirer une grande partie de l'estomac sain en n'altérant pas les intestins, ce qui en fait une forme purement restrictive de chirurgie bariatrique. On réduit radicalement la capacité de l'estomac à contenir de la nourriture. Même la consommation d'une très petite quantité de nourriture cause une distension gastrique, des ballonnements de l'estomac miniature ainsi que des nausées et des vomissements. Avec le temps, ce qui reste de l'estomac s'étire jusqu'à ce qu'il soit possible de manger de petits repas.

Puisque cette intervention peut être faite par laparoscopie, par une série de petites incisions, il y a généralement moins de complications aiguës comme des saignements et des infections. Même si le syndrome de *dumping* est rare après cette intervention, les constrictions sont fréquentes. Plus important encore, si on la compare à la dérivation gastrique Roux-en-Y, elle permet une perte de poids moins importante, et les résultats sont moins durables.

L'anneau gastrique

L'anneau gastrique implanté chirurgicalement et qui s'enroule autour de l'estomac est une intervention encore plus simple. Un peu comme on serre une ceinture, l'anneau empêche la nourriture de pénétrer dans l'estomac. Aucune partie de l'estomac sain n'est retirée, et l'anneau peut être graduellement resserré ou relâché, au besoin. En raison de sa simplicité relative, cette intervention est celle qui cause le moins de complications et elle peut être utilisée par tout le monde pour perdre du poids. Le principal problème est que le poids est souvent repris avec le temps. Un ami chirurgien m'a fait remarquer que l'intervention de suivi la plus fréquente, en ce qui concerne l'anneau gastrique, est son retrait.

Figure 13.1 Anneau gastrique



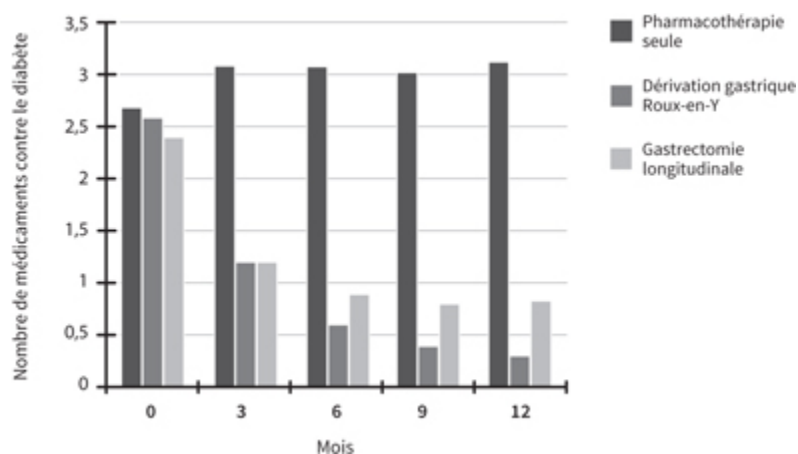
À court terme, il a été prouvé que tous les types de chirurgies bariatriques sont efficaces pour la perte de poids et pour contrôler le diabète. Des études à plus long terme ont démontré une efficacité variée⁵

selon le type de chirurgie. Néanmoins, je ne souhaite ni faire l'éloge ni condamner ces chirurgies. Comme toute chose en médecine, elles ont leur place. Ma principale interrogation est de savoir ce qui se produit avec le diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique. Qu'est-ce que la chirurgie bariatrique peut nous apprendre?

POURQUOI LES CHIRURGIES BARIATRIQUES FONCTIONNENT

Dans pratiquement tous les cas, le diabète de type 2 disparaît complètement après la chirurgie bariatrique. Le diabète de type 2 est entièrement réversible, même chez un patient de 227 kg (500 livres) qui vit avec la maladie depuis vingt ans. Il n'est pas que réversible, mais rapidement réversible. En quelques semaines à peine, le diabète disparaît. Oui, il s'en va vraiment.

Tableau 13.2 La chirurgie guérit le diabète⁶



Effectué en 2012, un essai appelé Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE)⁷ a comparé les effets des chirurgies gastriques et des traitements pharmacologiques intensifs sur des patients obèses atteints de diabète de type 2 ayant un taux de glucose sanguin très élevé. Les patients qui avaient subi une chirurgie se portaient très bien. En trois mois, la plupart des patients avaient cessé de prendre tous leurs médicaments contre le diabète,

parce que leur taux de glucose s'était normalisé, et souvent bien avant qu'ils remarquent une perte de poids importante. Techniquement, ces patients n'avaient plus le diabète. Autrement dit, le diabète de type 2 est réversible, et même guérissable.

En revanche, les patients qui avaient suivi un traitement pharmacologique intensif n'ont observé aucune amélioration de leur santé face à la maladie avec le temps. Ils avaient toujours besoin de doses plus élevées pour contrôler leur diabète de type 2.

Des adolescents gravement obèses (à l'indice de masse corporelle de 53, en moyenne) qui ont subi une chirurgie bariatrique ont connu le même succès⁸ et ont maintenu une perte de poids de 41 kg (90 livres) sur trois ans. Le problème d'hypertension artérielle s'est résolu chez 74% des patients, et les lipides anormaux ont disparu chez 66% d'entre eux. Et le diabète de type 2? Je suis content que vous posiez la question. Un éblouissant 95% des cas de diabète de type 2 ont été renversés: à la fin de l'essai, ces patients avaient un taux d'hémoglobine glyquée de seulement 5,3%, sans médication. Encore une fois, ce résultat les place parmi les personnes non diabétiques.

On sait depuis 1992⁹ que la chirurgie peut renverser le diabète de type 2, alors qu'une étude a permis de découvrir que les patients qui avaient subi une chirurgie bariatrique arrivaient à normaliser leur taux de glucose en deux mois et à le maintenir pendant dix ans. Les bienfaits dépassaient largement la réduction du poids corporel. Bon nombre de leurs anomalies métaboliques se normalisaient aussi. Les taux d'insuline astronomiques chutaient pour atteindre des niveaux normaux. Le glucose sanguin baissait de moitié. L'insuline à jeun, un marqueur de la résistance à l'insuline, descendait de 73%.

Quelles leçons pouvons-nous en tirer? Le problème n'était pas que la maladie était chronique et progressive. Le problème était que notre traitement ne fonctionnait pas vraiment. Nous avons alors vu le grand ennemi, et c'était nous-même.

Le franc succès de la chirurgie bariatrique a mené en 2016 à une déclaration commune soutenue par quarante-cinq organisations – y compris des groupes aussi influents que l'American Diabetes Association, l'International Diabetes Federation et Diabetes UK – selon laquelle la

chirurgie devait être recommandée comme traitement de première intention pour les patients atteints de diabète de type 2 dont l'indice de masse corporelle est supérieur à 40, quelles que soient les autres interventions axées sur le mode de vie¹⁰. Avec un indice de masse corporelle entre 35 et 40, suggéraient-ils, la chirurgie ne devrait être considérée que si d'autres interventions axées sur le mode de vie avaient échoué. Par cet appui, ces groupes admettaient implicitement que les médicaments standards et les traitements axés sur le mode de vie (les régimes faibles en gras et pauvres en calories) avaient échoué à traiter la maladie.

POURQUOI LA CHIRURGIE N'EST HABITUELLEMENT PAS LA BONNE SOLUTION

Malgré le succès de toutes ces chirurgies, je ne les recommande habituellement pas, pour plusieurs raisons. La chirurgie a un coût, à la fois financier et physique, en raison des nombreuses complications. Mais plus important encore, nous pouvons obtenir tous ces extraordinaires bienfaits sans la chirurgie. Nous devons tout simplement comprendre pourquoi la chirurgie fonctionne là où d'autres approches échouent et comment nous pouvons en reproduire les résultats.

Bon nombre de théories ont tenté d'expliquer ce phénomène. L'hypothèse de la partie antérieure du tube digestif suggérait que le fait de retirer une partie de l'estomac sain était responsable des innombrables bienfaits. L'estomac sécrète beaucoup d'hormones, y compris l'hormone incrétine, le peptide YY et la ghréline. Retirer une partie de l'estomac réduit donc la sécrétion de toutes ces hormones, et peut-être la sécrétion d'autres hormones que nous n'avons pas encore identifiées. Néanmoins, il est rapidement devenu évident que cette explication ne pouvait être correcte.

L'anneau gastrique, une chirurgie moins invasive, ne requiert pas le retrait d'une partie de l'estomac, mais à court terme, renverse le diabète de type 2 aussi efficacement que la dérivation gastrique Roux-en-Y. En effet, les différentes chirurgies bariatriques ne diffèrent pas beaucoup sur le plan de la capacité à réduire la résistance à l'insuline, malgré la grande variation qui existe entre le retrait d'une partie de l'estomac et la dérivation de l'intestin grêle. La seule variable importante est la quantité de poids perdu.

L'hypothèse de la partie antérieure du tube digestif n'expliquait pas pourquoi le diabète de type 2 revenait souvent, des années plus tard, puisque l'estomac ne retrouve pas la capacité de sécréter ces hormones. Ce raisonnement prouve ce qui aurait dû être évident: retirer une partie saine de l'estomac n'a pas vraiment de bienfaits.

L'hypothèse de la masse grasse suggère que la perte de tissu adipeux mène à des effets bénéfiques. Les adipocytes sécrètent activement bon nombre d'hormones différentes, et peut-être qu'une ou plusieurs d'entre elles sont le problème. Par exemple, les adipocytes convertissent la testostérone en œstrogènes, ce qui mène au phénomène bien connu des «seins de l'homme» (*man boobs*) chez les hommes obèses. Les adipocytes ne sont donc pas inertes sur le plan métabolique, mais sécrètent des hormones actives. Ce raisonnement pose deux problèmes: premièrement, le diabète de type 2 disparaît en quelques semaines après la chirurgie, bien avant la perte d'une quantité importante de masse grasse. Deuxièmement, la liposuction permet de retirer du gras, mais n'a aucun bienfait sur le plan métabolique. Elle n'améliore pas la glycémie ni tout autre marqueur métabolique de façon significative. Elle n'a que des avantages esthétiques¹¹.

Il n'y a pas vraiment de magie. Le mécanisme est simple et évident. Toutes les chirurgies bariatriques sont efficaces parce qu'elles entraînent une réduction calorique soudaine et majeure. L'explication la plus simple est souvent la bonne.

Rappelez-vous que la résistance à l'insuline est un phénomène de débordement. Nos cellules hépatiques sont remplies de sucre et de gras, comme un ballon trop gonflé. L'insuline donne le signal à la cellule d'ouvrir ses portes pour permettre au glucose d'entrer. Les cellules hépatiques débordantes refusent de laisser entrer le glucose et le laissent dans le sang, ce qui provoque le phénomène de résistance à l'insuline. Pour soulager la congestion du foie, le gras nouvellement créé est exporté vers d'autres organes, bloquant le pancréas et menant à une baisse de la sécrétion d'insuline.

Avec une restriction calorique soudaine et majeure, notre corps vide les réserves de glycogène en environ vingt-quatre heures. Une fois ces réserves épuisées, il est forcé de brûler du gras pour obtenir de l'énergie. Le corps

brûle le gras provenant du foie et d'autres organes parce qu'il est plus accessible que le gras emmagasiné dans les adipocytes.

Rappelons que ce gras, contenu dans et autour des organes abdominaux, cause le syndrome métabolique. Ainsi, retirer cette graisse viscérale ectopique renverse le diabète de type 2 bien avant qu'une réduction significative de la masse grasse totale ne devienne apparente. Le diabète est renversé en quelques semaines après la chirurgie, même si les patients sont encore en surpoids de plusieurs dizaines de kilos.

Retirer le gras des organes mène à une amélioration rapide sur le plan métabolique. Retirer l'excès de gras du pancréas élimine le dysfonctionnement des cellules bêta. La sécrétion d'insuline revient à la normale, la glycémie commence à chuter. Retirer l'excès de gras du foie, comme on dégonfle un ballon, renverse la résistance à l'insuline. Les deux dysfonctionnements du diabète de type 2 sont résolus.

Ces histoires de succès des chirurgies bariatriques nous démontrent de façon définitive que le diabète de type 2 est une maladie entièrement réversible. On nous a fait croire que le diabète de type 2 progresse inévitablement, comme l'âge. Mais cette croyance est tout simplement fausse. Juxtaposons deux faits:

- le diabète de type 2 est une maladie largement réversible;
- avec les traitements standards, soit un régime faible en calories et en gras et des médicaments (qui comprennent l'insuline), le diabète de type 2 progresse.

La seule conclusion logique, aussi étrange que cela puisse paraître, est que la plupart des cas de diabète de type 2 ne sont pas traités de la bonne manière. C'est pourquoi le diabète de type 2 est devenu une épidémie. Le problème n'est pas la maladie, mais notre manière de la comprendre et de la traiter.

La raison pour laquelle une restriction calorique majeure et soudaine renverse le diabète de type 2 est que le corps est obligé de brûler le gras emmagasiné dans les cellules hépatiques et dans les cellules du pancréas. Le corps ne fait que brûler le sucre et le gras en trop, qui causent le diabète de type 2, et le malade entre en rémission. Y a-t-il une autre façon de brûler toute cette graisse ectopique sans les coûts et les complications de la chirurgie? En l'occurrence, oui. Comme la Dre Sarah Hallberg et le Dr

Osama Hamdy l'ont écrit dans le *New York Times*: «Avant de dépenser 26 000 dollars en chirurgie bariatrique, faites ceci¹².» De quelle solution parlent-ils? C'est simple, d'un régime faible en glucides.

14. LES RÉGIMES PAUVRES EN GLUCIDES

«Si ma maison était inondée... Je ne passerais pas des jours, des semaines et des années à acheter des seaux, des serpillières et des serviettes. Je n'inventerais pas différents types de seaux et des serpillières plus chères ou des systèmes de drainage pour m'assurer que l'eau soit drainée rapidement. Je trouverais la source de l'eau et je la fermerais!»

Dr Verner Wheelock



En 2015, les journaux ont rapporté qu'une fillette de trois ans originaire du Texas était devenue la plus jeune personne au monde à avoir développé le diabète de type 2¹. Oui, une fillette de trois ans. À la naissance elle pesait 3,2 kg (7 livres). À trois ans et demi, elle pesait 35 kg (77 livres) et elle est arrivée à l'hôpital avec les symptômes classiques du diabète: mictions fréquentes et soif.

À cause de son âge, le personnel médical a bien sûr pensé qu'elle souffrait de diabète de type 1, le diabète juvénile. Mais son obésité suggérait qu'il s'agissait de diabète de type 2, et des tests supplémentaires l'ont confirmé. Il n'y avait pas d'antécédents familiaux de diabète. Le problème était plutôt son alimentation, qui consistait en grande partie en sucreries, en boissons sucrées et en repas-minute. On a d'abord donné des médicaments à la fillette. Mais avec le bon régime alimentaire, elle a perdu 25% de son poids original et elle a été en mesure d'arrêter de prendre tous ses médicaments, puisque sa glycémie revenait à la normale. Deux ans plus tard, le diabète de cette enfant était guéri.

Voici une autre histoire réconfortante. Âgée de vingt-sept ans, mon amie Betsy (un nom fictif) était chercheuse dans un hôpital universitaire local. À son bilan de santé annuel, elle était en surpoids, mais elle se sentait tout de même bien. Elle a été bouleversée d'apprendre que des tests sanguins de dépistage avaient révélé un taux d'hémoglobine glyquée de 10,4, ce qui signifiait qu'elle souffrait d'un grave diabète de type 2. Alarmé, son médecin a immédiatement prescrit trois médicaments différents, conformément aux lignes directrices de l'Association canadienne du diabète. Betsy a été avertie qu'elle aurait probablement besoin de médicaments pour le reste de sa vie et, éventuellement, d'insuline. Elle avait entendu dire que le diabète de type 2 était une maladie chronique et progressive, une maladie sans espoir de guérison.

Horrifiée, Betsy a rejeté cette sinistre prédiction et n'a pris aucun des médicaments. Elle a fait quelques recherches, commencé un régime très faible en glucides appelé régime cétogène, et immédiatement elle a remarqué une différence. Son poids a chuté. Son tour de taille a diminué. Trois mois plus tard, son taux d'hémoglobine glyquée était de 5,5, résultat atteint sans aucun médicament. Elle paraissait et se sentait très bien. Par définition, elle n'avait plus le diabète de type 2. Le diabète de Betsy était guéri. Une maladie chronique et progressive, disiez-vous? Dans les deux cas, les changements alimentaires avaient visé juste et avaient renversé le diabète. Ce n'est pas surprenant. Toutes les associations du diabète dans le monde recommandent de commencer le traitement avec des changements dans le régime alimentaire et le mode de vie, avant de prescrire des médicaments. Mais quel est le meilleur régime à suivre pour le diabète de type 2? Malheureusement, c'est une question plus difficile.

L'ÉCHEC DU RÉGIME ALIMENTAIRE FAIBLE EN GRAS

L'Organisation mondiale de la santé a publié son premier rapport mondial sur le diabète en 2016, mais il ne fournit que des lignes directrices vagues et générales sur le plan alimentaire². On dit que les sucres ajoutés devraient être réduits à 10% des calories totales, mais on ne fait pas mention de la composition optimale de macronutriments. On ne conseille pas de suivre un régime faible ou riche en glucides, faible ou riche en gras, faible ou riche en protéines. De même, le document publié en 2016 par l'American Diabetes Association et définissant les normes de soin, *Diabetes Care*³, s'abstient de recommander un régime alimentaire en particulier. Ces deux organisations abandonnent lentement les conseils sur le régime inefficace faible en gras et en calories dont ils ont fait la promotion pendant quarante ans, reconnaissant sa futilité.

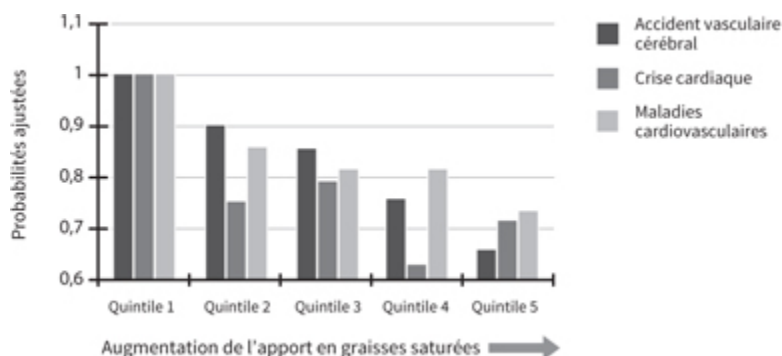
Puisque les aliments gras mais savoureux tels que le beurre, le fromage riche en matières grasses et la crème ont la réputation d'obstruer les artères et de causer des maladies du cœur, les *Dietary Guidelines for Americans* de 1977 ont recommandé que les gens consomment de 50 à 60% de leurs calories totales quotidiennes en glucides afin d'abaisser la consommation de gras. Pas plus tard qu'en 2008, l'énoncé de principe de l'American Diabetes Association recommandait un apport quotidien minimal en glucides de 130 grammes⁴. En Amérique du Nord, ces glucides ont tendance à être des produits à base de blé et de maïs hautement raffinés, tels que le sucre, le pain et les pâtes.

En 1999, au plus fort de la folie du «faible en gras», l'étude marquante Lyon Diet Heart Study a provoqué une onde de choc à travers la communauté médicale⁵. Des patients qui avaient souffert d'une crise cardiaque ont été répartis au hasard en deux groupes; l'un suivait le régime faible en gras de l'American Heart Association, tandis que l'autre suivait le régime méditerranéen, riche en gras et comprenant de l'huile d'olive, des noix et des avocats. Les résultats ont été presque incroyables. Le régime méditerranéen réduisait les maladies du cœur et les décès d'un éblouissant 75%. Ce résultat n'aurait pas dû être surprenant, puisqu'il confirme ce qui était autrefois appelé le paradoxe français.

Dans les années 1980 et 1990, les Français mangeaient des graisses saturées comme jamais, mais leur taux de décès dus à des maladies cardiovasculaires était de moins de la moitié de celui des États-Unis. Si les graisses saturées bouchaient les artères et menaient inexorablement aux maladies du cœur, alors comment les Français pouvaient-ils manger plus de gras et avoir moins de maladies du cœur? Avec le recul, la réponse est assez évidente. Manger des graisses saturées ne mène pas à des maladies cardiovasculaires⁶.

Les bienfaits sur le plan cardiovasculaire du régime méditerranéen, relativement riche en gras, ont depuis été reproduits bon nombre de fois. Plus récemment, en 2013, l'étude PREDIMED a confirmé que les patients qui suivaient le régime méditerranéen avaient un risque réduit de maladie cardiaque et de décès⁷. D'autres comparaisons de différents régimes alimentaires dans les pays européens effectuées en 2012 démontrent qu'un apport plus élevé en gras est associé à moins de maladies du cœur⁸. Une méta-analyse de 2009⁹ a démontré qu'il n'y avait aucune corrélation entre les graisses saturées et les maladies du cœur, et que celles-ci offraient une légère protection contre les accidents vasculaires cérébraux. Au Japon, cette protection contre les accidents vasculaires cérébraux a été remarquée¹⁰. Lentement mais sûrement, le constat que les régimes alimentaires riches en gras naturels sont intrinsèquement sains gagne du terrain.

Figure 14.1 Plus de graisses alimentaires = risque moins élevé d'accident vasculaire cérébral et de crise cardiaque¹¹



POURQUOI MANGER DES GRAS SAINS

Le paysage alimentaire a commencé à changer au milieu des années 2000, quand on a commencé à recommander les aliments riches en matières grasses mono-insaturées pour la santé du cœur. Les avocats, autrefois considérés comme dangereux à cause de leur teneur en gras, sont maintenant reconnus comme des superaliments. De la même façon, manger plus de noix est systématiquement lié à la bonne santé. La consommation quotidienne de noix est associée à une diminution de 35% du risque de crise cardiaque¹².

Les poissons gras d'eau froide, riches en huile oméga-3, sont aussi considérés comme très protecteurs contre les maladies du cœur. Les collectivités du Nord, où les Autochtones ont un régime alimentaire traditionnel composé de baleine, de lard de phoque et de poissons gras, n'ont pratiquement aucun cas de maladie cardiovasculaire ou de diabète de type 2¹³. Par exemple, la ville d'Upernavik, au Groenland, n'a rapporté qu'un seul cas de diabète de type 2 entre 1950 et 1974. En comparaison, environ 13% des Américains souffrent présentement de la maladie.

Des taux sanguins élevés d'acide transpalmitoléique provenant des produits laitiers entiers sont associés à une diminution de 60% de l'incidence du diabète de type 1. Ces produits améliorent aussi les taux de triglycérides HDL et abaissent les marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive¹⁴. Les jaunes d'œufs, autrefois vilipendés parce qu'ils sont riches en cholestérol, ont été disculpés. Les études concluent maintenant que manger des œufs, même quotidiennement, ne hausse pas le risque de maladie cardiaque¹⁵. En fait, consommer beaucoup d'œufs réduit le risque de diabète de 42%¹⁶.

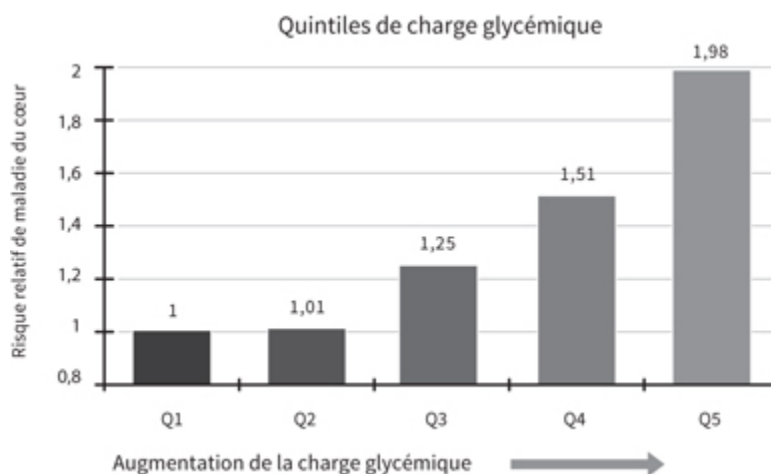
Pourquoi le gras est-il utile dans la prévention et dans le traitement du diabète de type 2? Souvenez-vous que des trois macronutriments, c'est la graisse alimentaire qui stimule le moins l'insuline. Les matières grasses pures, comme le beurre et l'huile d'olive, ne provoquent presque pas de sécrétion d'insuline. Par conséquent, remplacer les glucides raffinés par des graisses naturelles est une méthode simple et naturelle de réduire l'insuline¹⁷.

POURQUOI RÉDUIRE LES GLUCIDES RAFFINÉS

En 2001, dans une revue critique des graisses alimentaires et des maladies cardiovasculaires, le Dr Walter Willett, de la School of Public Health de l'Université Harvard, a noté qu'il est «maintenant de plus en plus reconnu que la campagne qui faisait la promotion du “faible en gras” était basée sur très peu de preuves scientifiques et qu'elle pourrait avoir causé des conséquences fortuites sur la santé¹⁸». En outre, comme le démontre la [figure 14.2](#), tirée de la Nurses' Health Study, une très vaste étude d'observation à long terme de l'Université Harvard, il a découvert une corrélation claire entre les charges glycémiques élevées dans l'alimentation et le risque de maladie du cœur¹⁹.

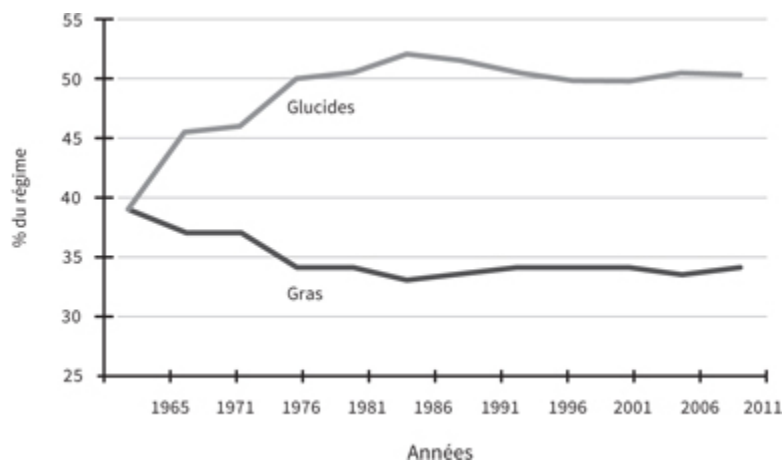
Le sucre et les glucides raffinés ont une charge glycémique élevée, ce qui cause une augmentation du glucose sanguin et du risque de diabète de type 2. Cela augmente par la suite de façon significative le risque de maladie du cœur.

Figure 14.2 Charge glycémique plus élevée = plus grand risque de maladie du cœur²⁰



Un examen approfondi effectué en 2013 a permis de conclure que certains régimes alimentaires permettent un meilleur contrôle de la glycémie²¹. Il a été prouvé que quatre d'entre eux étaient bénéfiques: le régime faible en glucides, le régime à faible indice glycémique, le régime méditerranéen et le régime riche en protéines. Ces quatre régimes ont une caractéristique commune: ils réduisent les glucides alimentaires à divers degrés²².

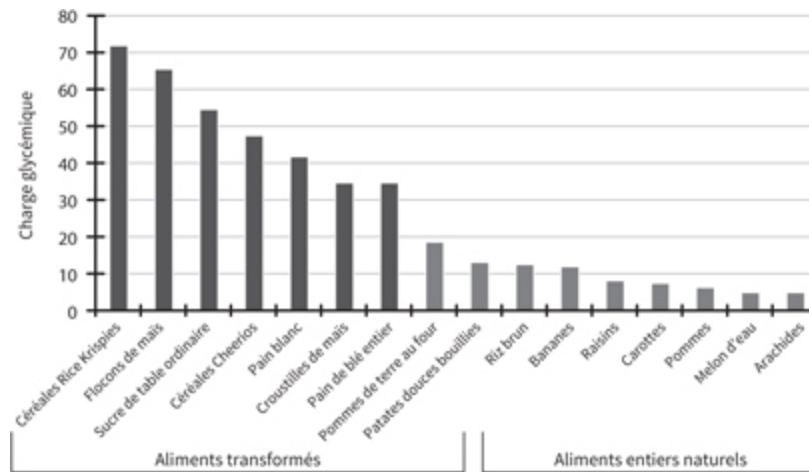
Figure 14.3 Consommation de macronutriments aux États-Unis – 1965-2011²³



Les données provenant du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) démontrent qu'entre 1965 et 2000, lors des épidémies jumelles d'obésité et de diabète de type 2, les Américains mangeaient principalement plus de glucides et moins de graisses alimentaires sur le plan du pourcentage de l'alimentation, conformément aux directives alimentaires²⁴.

Les grains et les sucres raffinés sont les principales sources de glucides, et tous les régimes faibles en glucides devraient les restreindre. Mais il faut faire une distinction supplémentaire entre les glucides non raffinés, comme les pommes de terre et les fruits, et les glucides raffinés, comme les sucres ajoutés et la farine, parce que plus l'apport de glucides raffinés est élevé, plus le risque de diabète est élevé²⁵. C'est que les glucides raffinés causent une augmentation du glucose sanguin plus importante et plus rapide que les glucides non raffinés. Cet effet devient évident quand on s'intéresse à la charge glycémique. Les aliments non raffinés ont une charge glycémique faible, malgré une quantité similaire de glucides alimentaires.

Figure 14.4 Charge glycémique de différents glucides²⁶



Cette distinction explique pourquoi certaines sociétés traditionnelles peuvent avoir une alimentation à base de glucides sans souffrir de maladies. Par exemple, les habitants de Tukisenta, une tribu montagnarde de la Nouvelle-Guinée, tire 94,6% de son apport énergétique de glucides entiers non transformés, alors que les Okinawaïens, un groupe qui vit sur une petite île du sud du Japon, ont une alimentation traditionnelle composée à presque 85% d'amidon. Les deux groupes mangent surtout de la patate douce. Les sucres et les grains raffinés comme la farine²⁷ étant pratiquement exclus, le diabète de type 2 est presque inexistant. L'alimentation des Autochtones de Kitava, une petite île au large de la Nouvelle-Guinée, est composée à 69% de glucides, qui proviennent surtout de tubercules (patate douce, manioc et igname), de noix de coco et de fruits, mais leur taux d'insuline moyen est plus faible que celui de 90% des Suédois²⁸.

Autrement dit, un apport plus élevé en glucides ne mène pas nécessairement à des taux d'insuline plus élevés. Le raffinement et la transformation jouent un rôle en augmentant l'effet de l'insuline. Enlever les fibres naturelles, le gras et les protéines des aliments en ferait des glucides purs concentrés, une forme qu'on ne trouve pas dans la nature. Broyer ces glucides en une poudre fine (comme la farine) augmente la vitesse de digestion, ce qui entraîne des pics de glycémie plus élevés. Parallèlement, nous avons tendance à manger plus de glucides raffinés parce que l'effet rassasiant des protéines, des fibres et du gras a été perdu. Le fructose joue un rôle dominant dans le développement de la stéatose hépatique, dans la résistance à l'insuline et dans l'hyperinsulinémie, et on

notera que les sociétés traditionnelles ne consomment que peu ou pas de sucres ajoutés.

La dysfonction principale du diabète de type 2 est l'hyperinsulinémie, qui peut être ou non due à une alimentation trop riche en glucides. Renverser ou prévenir le diabète de type 2 est synonyme d'abaisser le taux d'insuline, et même les régimes alimentaires riches en glucides peuvent atteindre ce but. Néanmoins, éviter le sucre et les glucides raffinés reste la pierre angulaire du succès. Les études prouvent que le régime méditerranéen, à teneur réduite en glucides et plus riche en matières grasses, réduit le besoin de médication de 59%, un résultat saisissant²⁹. En reconnaissant les bienfaits potentiels de la consommation de gras naturels et de la réduction des sucres ajoutés, des glucides transformés et raffinés, nous sommes sur la bonne voie pour réduire et renverser le diabète de type 2.

DÉBARRASSEZ-VOUS DU SUCRE, VOUS VOUS DÉBARRASSEREZ DU DIABÈTE

Nous savons que l'essence même du diabète de type 2 est un surplus de sucre dans le corps, pas seulement dans le sang. Une fois que nous comprenons ce paradigme de base, la solution est immédiatement évidente. Si le problème est qu'il y a trop de sucre (glucose et fructose), deux traitements fonctionneront. Et par chance, ils ne comprennent pas d'intervention chirurgicale ni de médication:

1. arrêter d'ajouter du sucre (régime faible en glucides, jeûne intermittent);
2. brûler le sucre restant (jeûne intermittent).

Bref, une solution naturelle, sans médicaments, est à notre portée pour traiter le diabète de type 2.

Un régime qui élimine le sucre court-circuite le cercle vicieux où le surplus de glucose mène à la résistance à l'insuline, à la toxicité de l'insuline et à la maladie. Rappelez-vous que manger provoque une sécrétion d'insuline, mais les différents macronutriments ont besoin de différentes quantités d'insuline. Les gras sont décomposés en acides gras, qui n'ont pas besoin d'insuline pour être bien métabolisés. Les protéines

sont décomposées en acides aminés, qui ont besoin de peu d'insuline pour leur permettre d'être transformés par le foie. Les glucides monopolisent l'insuline. Ils sont décomposés en glucose, qui a besoin d'insuline pour pénétrer dans les cellules. Le fructose, que l'on trouve dans le sucre et dans le sirop de maïs à haute teneur en fructose, cause directement la résistance à l'insuline, qui mène à l'hyperinsulinémie. En raison de sa voie métabolique unique, le fructose est beaucoup plus susceptible que le glucose de causer une résistance à l'insuline.

Il existe de nombreuses raisons de recommander un régime alimentaire faible en glucides pour le diabète de type 2³⁰. Mais vous n'êtes pas tenu de me croire sur parole. Les régimes faibles en glucides existent sous plusieurs formes depuis des siècles et remontent aux écrits de William Banting, en 1863³¹. Partout dans le monde, les médecins reconnaissent graduellement le pouvoir considérable des changements sur le plan alimentaire afin d'influencer le traitement du diabète.

J'ai demandé au Dr David Unwin, le lauréat en 2016 du prestigieux prix anglais National Health Service Innovator of the Year Award, de contribuer à cette section du livre. Il m'a envoyé par courriel la description qui suit de son expérience en tant que médecin dans le nord de l'Angleterre.

Le labo m'a appelé d'urgence à propos d'une glycémie extrêmement élevée. Je me suis précipité chez ma patiente et suis arrivé alors qu'elle s'appropriait à dîner, cuillère à la main avec deux gros bols devant elle: l'un contenait de la crème glacée à la vanille et l'autre, du pouding au riz avec beaucoup de pastilles de chocolat. Je lui ai imposé un choix difficile: manger moins de sucre ou commencer à prendre de l'insuline à vie. Une semaine après avoir choisi un meilleur régime alimentaire, sa glycémie était redevenue normale. Son cas semble évident, mais je me demande si nos choix sont toujours aussi clairs?

Pendant les deux premiers tiers de ma carrière de médecin, j'ignorais le pouvoir tout simplement spectaculaire de la restriction sévère du sucre. Ce sont en fait mes patients qui m'ont appris cette leçon déterminante. L'une d'entre eux a décidé de renoncer au sucre alimentaire et a rapidement perdu 23 kg (50 livres). Elle a normalisé sa glycémie et sa pression artérielle, et n'a plus eu besoin des quatre médicaments qu'elle aurait dû prendre à vie. Des années plus tard, âgée de soixante-dix ans, elle est en santé, forte, et se déplace partout à vélo. Étrange, me suis-je dit. J'avais parlé à tout le monde de la nature chronique et progressive du diabète tout en augmentant les doses des médicaments. Une autre patiente venait tout juste de cesser de prendre ses médicaments contre le diabète. Inquiet, je l'ai appelée en rendez-vous. Elle avait perdu tellement de poids et semblait si jeune que je pensais ne pas voir la bonne patiente. Elle avait commencé à suivre un régime alimentaire faible en glucides où le sucre et toutes les sources de glucose étaient fortement restreintes. Les tests sanguins ont confirmé que son diabète était en rémission totale.

Une semaine plus tard, un article du *British Medical Journal* a attiré mon attention. Le pain cause une hausse plus importante de la glycémie que le sucre ordinaire. Sceptique, j'ai découvert depuis, à

mon plus grand étonnement, que c'est un fait! Les féculents comme le pain, les céréales, le riz ou les pommes de terre sont du sucre «concentré», leur digestion produit d'énormes quantités de glucose. L'indice glycémique prédit comment divers aliments contenant des glucides vont affecter la glycémie. Le fait de changer l'échelle en équivalents de cuillères à thé de sucre a mené à des résultats surprenants. (Note: à titre d'illustration seulement. Les aliments présentés ne sont pas identiques au sucre, puisque le sucre de table contient du fructose et du glucose.)

Fort de ces nouvelles connaissances, j'ai commencé à traiter tous mes patients diabétiques motivés à l'aide d'un régime alimentaire faible en glucides. Jusqu'à présent, après quatre ans, 160 patients l'ont essayé, et les résultats sont stupéfiants:

- Perte de poids moyenne de 9 kg (20 livres)
- Amélioration moyenne du taux d'HbA1C de 18 mmol/mol dans les cas de diabète de type 2.

Figure 14.5 Comment les aliments affectent la glycémie: une comparaison³²

Aliment	Indice glycémique	Portion (g)	Comment chaque aliment affecte-t-il la glycémie, comparé à une cuillère à thé de 4 g de sucre ordinaire ?											
Riz cuit	69	150	10,1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pommes de terre bouillies	96	150	9,1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Frites	64	150	7,5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Spaghetti, bouilli	39	180	6,6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Maïs sucré, bouilli	60	80	4,0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pois surgelés, bouillis	51	80	1,3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Banane	62	120	5,7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pomme	39	120	2,3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pain complet, petite tranche	74	30	3,0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Brocoli	54	80	0,2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Œufs	0	60	0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Plutôt que de donner des conseils aux patients, nous leur avons donné des renseignements, puis nous leur avons demandé s'ils étaient prêts à changer. Le nouveau diagnostic de diabète est une occasion stratégique d'offrir une thérapie alimentaire plutôt que la prise de médication à vie. Le moment de donner de l'insuline est une autre occasion. Quand on leur a donné les bons renseignements et le choix, pas un seul patient n'a choisi de prendre des médicaments à vie plutôt que de changer son alimentation. Et cette façon de faire n'a pas entraîné qu'une amélioration sur la santé des patients, elle a aussi permis des économies substantielles. Nous économisons maintenant plus de 50 000 £ (environ 86 600 \$ CA) par année en médicaments contre le diabète, comparativement à la moyenne au Royaume-Uni. Une meilleure santé pour moins cher.

En 2016, nous avons collaboré avec le brillant personnel de Diabetes.co.uk afin de produire un module didactique accessible gratuitement en ligne. On y trouvait des conseils pleins de bon sens.

- Remplacez les glucides par des légumes verts et des légumineuses à grains (légumineuses).
- Consommez de l'huile d'olive, des noix et d'autres gras saturés sains.
- Évitez les sucres ajoutés.

Pendant la première année, 170 000 personnes ont utilisé ce module en réaction aux conseils diététiques officiels du National Health Service. Après avoir adopté une approche faible en glucides,

les patients ont perdu en moyenne 8 kg (18 livres). Plus de 70% des patients ont constaté une amélioration de leur glycémie, et un patient sur cinq n'avait plus besoin de prendre de médicaments contre le diabète. Incroyablement, ces bienfaits étaient gratuits et se manifestaient en seulement dix semaines³³!

Le Dr Osama Hamdy, le directeur médical du Obesity Clinical Program, au mondialement renommé Joslin Diabetes Center de l'Université Harvard, prescrit beaucoup, depuis 2005, des régimes faibles en glucides pour traiter le diabète de type 2³⁴. Il écrit: «Il est évident que nous avons fait une énorme bourde en recommandant une hausse des charges de glucides.» Augmenter les glucides alimentaires raffinés cause naturellement une hausse de la glycémie, alors que la glycémie a déjà atteint un niveau toxique. Le Dr Elliott Joslin lui-même a traité avec succès le «diabète gras» (ou diabète de type 2) à l'aide d'un régime qui ne contenait que 2% de glucides. Pendant plus d'une décennie, les recommandations du programme de gestion du poids du Joslin Center étaient de réduire l'apport en glucides raffinés pour atteindre moins de 40% des calories totales. Le résultat? Les clients ont perdu plus de 4 536 kg (10 000 livres), contrôlé leur diabète et réduit leur médication.

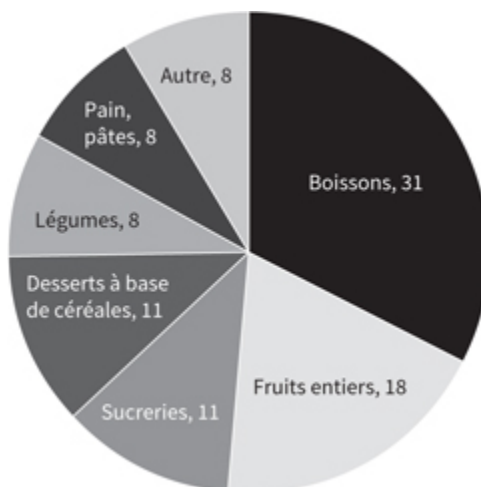
TROIS RÈGLES POUR RENVERSER LE DIABÈTE DE TYPE 2

Une fois que nous avons compris comment le diabète de type 2 et la résistance à l'insuline se développent, nous pouvons mettre en place des stratégies qui ont des chances raisonnables de les renverser. Voici mes trois règles alimentaires pour faire baisser la glycémie, réduire l'insuline et renverser le diabète de type 2.

Règle 1: évitez le fructose

La règle la plus importante est d'éliminer tous les sucres ajoutés de votre alimentation, sans exception. Rappelez-vous que la résistance à l'insuline est le résultat d'un «foie gras» qui devient surchargé et qui est incapable d'accepter plus de glucose. Les déterminants essentiels de la stéatose hépatique ne sont pas que les glucides; il y a aussi le fructose contenu dans le saccharose (sucre ordinaire) et le sirop de maïs à haute teneur en fructose.

Figure 14.6 Les principales sources alimentaires de fructose³⁵



Souvenez-vous que toutes les cellules du corps peuvent aider à disperser le glucose, mais que le foie est le seul organe capable de métaboliser le fructose. Il est donc beaucoup plus probable que le fructose cause une stéatose hépatique que le glucose. Puisque le saccharose est composé également de glucose et de fructose, il est la cause première de la stéatose hépatique. Le fructose pur n'est généralement pas disponible, mais on en trouve dans certains aliments transformés.

Certains aliments évidents à éliminer sont les boissons sucrées, y compris les boissons gazeuses, les thés glacés, les boissons pour sportifs, les mélanges de boissons alcoolisées, les jus, les boissons fouettées, les boissons au café et l'eau aromatisée. Ces liquides sont pleins de sucre. Les biscuits, les gâteaux, les desserts, les muffins, les petits gâteaux et la crème glacée sont d'autres sources de sucre évidentes.

Pratiquement tous les aliments transformés contiennent des sucres ajoutés simplement parce qu'ils rehaussent la saveur et la texture et ne coûtent presque rien. Vérifiez les étiquettes sur les produits à base de viande; on ajoute souvent du sucre à la sauce ou pendant la transformation. Le sucre est souvent caché dans les condiments (ketchup, relish), dans les sauces à spaghetti ou aux tomates, dans les yogourts aromatisés, dans les sauces à salade, dans les sauces barbecue, dans la compote de fruits et dans les mélanges d'épices. Les céréales et les barres céréalières sont habituellement très riches en sucre. Et posez la question sur vos repas au

restaurant; on ajoute souvent du sucre même dans les plats salés parce que c'est une façon peu chère de rehausser la saveur de tous les aliments.

Et les fruits? En vérité, sur le plan chimique, il n'y a pas de différence entre le fructose contenu naturellement dans les fruits et le fructose contenu dans le saccharose. Comme pour toute chose, c'est la dose qui fait le poison. Mon meilleur conseil est d'éviter de consommer des quantités excessives de fruits, particulièrement parce que bon nombre de variétés modernes sont maintenant vendues toute l'année et ont été conçues pour être plus sucrées que par le passé. Les fruits séchés sont habituellement riches en sucre et il est probablement judicieux d'éviter les raisins secs, les canneberges séchées, les pâtes de fruits et ce genre de produits.

Et les édulcorants artificiels? Je conseille à mes patients d'éviter tous les édulcorants, qu'ils contiennent des calories ou non. La logique est simple. Si les édulcorants non caloriques pouvaient vraiment réduire l'obésité, nous ne ferions pas face à une épidémie. Nous avons largement utilisé ces produits chimiques dans notre alimentation pendant des décennies, et les données empiriques sont claires: les édulcorants artificiels ne sont pas mieux que le sucre. Évitez-les tous.

Règle 2: réduisez votre apport en glucides raffinés et consommez des matières grasses naturelles

L'hyperinsulinémie et la stéatose hépatique sont les problèmes qui mènent au développement du syndrome métabolique et de l'obésité. Puisque, de tous les groupes alimentaires, ce sont les glucides raffinés qui causent la plus grande hausse des taux d'insuline, il est logique d'en consommer moins. La plupart des produits transformés à base de blé, de maïs, de riz et de pommes de terre font partie de ce groupe.

Réduisez votre consommation ou évitez de consommer des produits raffinés à base de blé comme le pain, les pâtes, les gaufres, les muffins, les biscuits et les beignes. Limitez votre consommation de produits à base de maïs comme le maïs soufflé, les croustilles de maïs et les tortillas. Et ne consommez le riz blanc, un glucide raffiné, qu'en petites quantités. Le sirop de maïs à teneur élevée en fructose contient 55% de fructose, ce qui signifie qu'il s'agit de sucre et non de maïs. On en trouve dans bon nombre d'aliments transformés alors qu'il devrait être évité.

Rappelez-vous que les glucides ne sont pas des aliments intrinsèquement mauvais. De nombreuses sociétés traditionnelles avaient une alimentation riche en glucides et se portaient bien. C'est le processus de transformation qui est le principal problème. Retirer toutes les matières grasses naturelles et les protéines pour ne laisser que des glucides purs n'est pas naturel, et nos corps n'ont pas évolué pour s'adapter à ce changement. Même certains produits à base de blé ou de grains entiers peuvent être hautement transformés. De toute façon, la clé est la réponse insulinaire à ces aliments; les glucides entiers non raffinés sont loin de causer la même réponse insulinaire que la farine blanche.

Remplacez ces glucides raffinés par des poissons gras, de l'huile d'olive, des avocats et des noix. Les graisses saturées que l'on trouve dans le bœuf, dans le porc, dans le bacon, dans le beurre, dans la crème et dans les noix de coco sont des gras sains. Les œufs sont un choix judicieux, tout comme la plupart des poissons et fruits de mer.

Néanmoins, tous les gras ne sont pas bénins. Les huiles de grains transformées industriellement, hautement raffinées et riches en oméga-6 ne sont pas recommandées, parce qu'elles peuvent causer une inflammation et nuire à la santé. Ces huiles comprennent l'huile de tournesol, de maïs, de canola, de carthame et les huiles végétales. En particulier, n'utilisez pas ces huiles végétales à feu élevé parce qu'elles libèrent des produits chimiques néfastes appelés aldéhydes quand elles sont chauffées. Restez loin des aliments frits et de toutes les graisses et huiles hydrogénées (gras trans).

Le régime que je recommande a été appelé un régime faible en glucides et riche en bons gras naturels (LCHF). Il est conçu pour garder la glycémie basse, pour faire diminuer le taux d'insuline et ainsi brûler plus de gras. Le résultat? Une perte de poids et une réduction du diabète.

Règle 3: mangez de vrais aliments

Comme je l'ai mentionné, il existe de bons et de mauvais gras. Il existe de bons glucides et de mauvais glucides. Quel est l'élément distinctif? Le raffinage et la transformation.

Nos corps ont eu des millénaires pour s'adapter aux aliments à leur état naturel. Certaines sociétés traditionnelles, comme les Autochtones vivant dans le Grand Nord, peuvent donc avoir une alimentation à base de viande

pure. Et d'autres, comme celle qui vit sur l'île japonaise d'Okinawa, peuvent avoir une alimentation riche en glucides. Parce que leurs aliments ne sont pas raffinés ni transformés et parce qu'ils contiennent peu ou pas de sucre, aucune de ces populations n'a traditionnellement eu de problèmes de glycémie élevée, d'obésité ou de diabète de type 2. Cependant, quand les sociétés traditionnelles ayant un régime traditionnel commencent à consommer des aliments hautement transformés et du sucre, l'obésité et le diabète de type 2 suivent de près³⁶.

Après tout, on ne cueille pas de petits pains dans les arbres. On ne fait pas pousser de bouteilles d'huile végétale. La règle la plus importante de toutes est de ne manger que de vrais aliments. Si ce que vous mangez ne ressemble pas à ce qu'on trouve dans la nature, ce n'est probablement pas bon pour vous.

UNE QUATRIÈME RÈGLE, AU CAS OÙ LES TROIS AUTRES NE SERAIENT PAS SUFFISANTES

Certes, éviter le fructose, suivre un régime LCHF et consommer de vrais aliments est un bon départ, mais ces mesures ne sont souvent pas suffisantes pour stopper ou renverser le diabète de type 2. La maladie peut mettre des décennies à se développer, et le cercle vicieux de l'hyperinsulinémie et de la résistance à l'insuline peut continuer même si vous suivez toutes les règles. Et si ces simples changements n'étaient pas suffisants? Comme pour de nombreuses solutions, la réponse n'est pas nouvelle. C'est l'intervention diététique la plus ancienne, dont le pouvoir nettoyant a été exploité par pratiquement toutes les religions du monde, elle est gratuite et on peut la pratiquer partout. De quoi je parle? Du pouvoir du jeûne.

15. LE JEÛNE INTERMITTENT

«Fidèles à la tradition mystérieuse, gardons avec soin ce jeûne célèbre.»
Attribué à Grégoire le Grand (540-604)

On sait depuis près de cent ans que le jeûne, l'abstinence volontaire de nourriture, guérit le diabète. Le Dr Elliott Joslin, l'un des spécialistes du diabète les plus connus de l'histoire, a écrit sur ses expériences avec le jeûne en 1916. Le Dr Joslin croyait qu'il était si évident que le jeûne était bénéfique que des études ne seraient même pas nécessaires. Dans le cas du diabète de type 2, il semble évident que si vous ne mangez pas, les taux de glycémie vont baisser et vous perdrez du poids. À mesure que vous perdrez du poids, votre diabète de type 2 fera marche arrière. Alors, qu'est-ce qu'il y a de mal là-dedans?

Comme nous l'avons vu, tous les regards se sont tournés vers l'insuline lors de sa découverte historique. Il s'agissait en effet d'une solution miracle pour contrôler le diabète de type 1, mais ce n'était pas une panacée pour le diabète de type 2. L'intérêt envers le jeûne a disparu, et les médecins se sont concentrés sur ce qui allait être leur mantra pour le siècle suivant: médicaments, médicaments et plus de médicaments. Quand l'American Diabetes Association dit qu'il n'y a pas de cure pour le diabète de type 2, elle veut dire qu'il n'y a pas de cure à base de médicaments. Néanmoins, il s'agit là de deux affirmations différentes. Nous savons depuis longtemps que la chirurgie bariatrique peut renverser le diabète de type 2 en provoquant un déficit calorique soudain, ce qui fait chuter les taux d'insuline. En termes simples, la chirurgie bariatrique est un jeûne imposé de façon chirurgicale. Une étude a comparé directement les deux approches et a démontré que le jeûne est en fait mieux que la chirurgie pour entraîner

une perte de poids et pour réduire la glycémie¹. Le jeûne a permis presque le double de la perte de poids provoquée par la chirurgie bariatrique.

Le rationnement alimentaire en Europe, pendant les deux guerres mondiales, a imposé une restriction de tous les aliments, pas seulement le sucre. Ces mesures d'austérité ont donc agi comme un jeûne forcé et réduit l'apport calorique de façon soudaine et majeure. Pendant ce temps, le taux de mortalité dû au diabète a chuté vertigineusement. Entre les guerres, les gens étaient retournés à leur alimentation habituelle, et la mortalité est revenue à un taux élevé. Bien que le rationnement alimentaire soit maintenant une chose du passé dans la plupart des pays, il faut en retenir que le fait de réduire l'apport alimentaire de façon stricte a le potentiel de renverser entièrement le diabète de type 2. Encore une fois, cela semble aller de soi. Vous perdez du poids, le diabète de type 2 disparaît.

Mais la chirurgie ou le rationnement alimentaire ne sont pas les seules manières de créer une privation calorique sévère. Nous pouvons tout simplement cesser de manger. Il s'agit de la tradition ancienne et éprouvée de guérison par le jeûne.

Souvenez-vous qu'à la base le diabète de type 2 est un surplus de sucre dans le corps. Donc, son renversement dépend de deux choses:

1. arrêter de consommer du sucre;
2. brûler le sucre restant.

Un régime faible en glucides et riche en bons gras réduit la charge de glucose entrant, mais ne fait que très peu pour le brûler. L'exercice peut aider, mais l'effet de compensation limite son efficacité. En outre, l'exercice ne profite qu'aux muscles squelettiques et non à la stéatose hépatique, la pierre angulaire de la maladie.

Le jeûne intermittent peut aider quant aux deux facettes du renversement du diabète. Il s'agit de la thérapie naturelle la plus puissante dont nous disposons pour contrer le diabète de type 2. Mais ne pouvez-vous pas simplement réduire votre apport calorique quotidien pour obtenir le même résultat? Cela semble logique, mais la réponse est non. Une restriction calorique légère et continue n'équivaut pas du tout à une restriction intermittente majeure. Je vous explique.

LE JEÛNE INTERMITTENT COMPARÉ À LA RÉDUCTION CALORIQUE CONTINUE

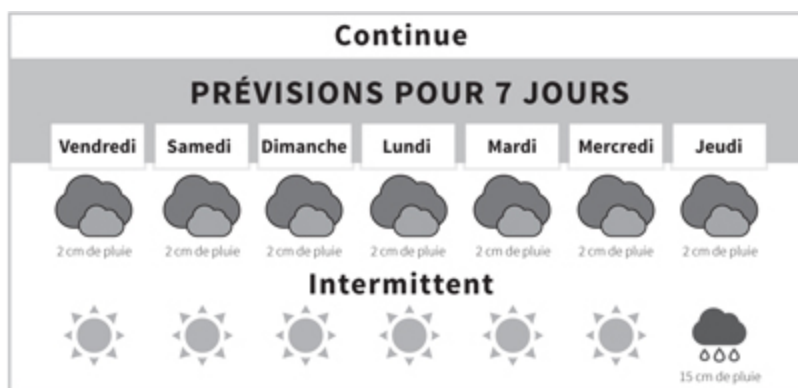
Dans la vallée de la Mort, en Californie, la température moyenne est de 77 degrés Fahrenheit (25 °C). Parfait, non? Néanmoins, la plupart des gens qui y résident ne diraient pas que la température est idyllique. Les jours d'été, il fait une chaleur accablante, et les nuits hivernales sont désagréablement froides.

Quelle est la différence entre sauter d'un mur de un mètre mille fois et sauter d'un mur de mille mètres une fois? La différence entre les deux est la même chose que la différence entre la vie et la mort.

Préféreriez-vous sept jours de grisaille avec 2 ou 3 cm de pluie ou six jours ensoleillés suivis d'une journée d'orages avec près de 15 cm de pluie?

Le fait est, comme la [figure 15.1](#) le démontre, que les moyennes ne disent pas tout.

Figure 15.1 Les moyennes ne disent pas tout



Dans tous ces exemples, il est évident que les moyennes ne représentent qu'une facette de l'histoire. La fréquence de l'événement est d'une importance capitale. Alors pourquoi devrions-nous tenir pour acquis que consommer 300 calories de moins par jour pendant sept jours équivaldrait à consommer 2 100 calories de moins en une seule journée? Une réduction calorique constante n'équivaut pas à un jeûne intermittent. Chaque scénario provoque des réactions hormonales profondément différentes dans le corps. La différence entre les deux est pratiquement la différence entre le succès et l'échec.

La stratégie du contrôle des portions et de la réduction calorique constante est l'approche nutritionnelle la plus fréquemment recommandée pour traiter à la fois le surplus de poids et le diabète de type 2. Par exemple, la recommandation nutritionnelle principale de l'American Diabetes Association est de se «concentrer sur l'alimentation, sur l'activité physique et sur les stratégies comportementales pour arriver à un déficit énergétique de 500 à 750 kcal/jour²». On conseille aussi aux patients de pratiquer cette réduction à longueur de journée plutôt que de la faire d'un seul coup, les diététistes qui suivent cette approche recommandant souvent aux patients de manger quatre, cinq ou six fois par jour. À l'appui de cette stratégie de réduction, l'étiquetage nutritionnel est partout: dans les menus des restaurants, sur les aliments emballés et sur les boissons. Et comme si ce n'était pas assez, il existe des graphiques, des applis et des centaines de livres pour nous aider à compter les calories. Même avec tous ces outils, la réussite d'une perte de poids à l'aide de cette approche est aussi rare que l'humilité chez les grizzlis.

Après tout, qui n'a pas essayé la stratégie du contrôle des portions? Fonctionne-t-elle? À peu près jamais. Des données provenant du Royaume-Uni indiquent que les recommandations conventionnelles ne fonctionnent que chez un seul homme obèse sur 210 et chez une seule femme obèse sur 124³. Il s'agit là d'un taux d'échec de 99,5%, et ce nombre est encore pire dans les cas d'obésité morbide. Peu importe ce que vous croyez, le contrôle des portions ne fonctionne pas. C'est un fait avéré. Pire encore, il a été prouvé par les larmes amères d'un million de croyants.

Mais pourquoi cette stratégie ne fonctionne-t-elle pas? Parce que la restriction calorique cause une hausse compensatoire de la faim et une diminution du taux métabolique. Cet effet fait dérailler les efforts pour perdre du poids et se solde par un échec. Le jeûne intermittent réussit parce qu'il produit des changements hormonaux bénéfiques que la restriction calorique ne produit pas. Mais plus important encore, le jeûne intermittent réduit le taux d'insuline et la résistance à l'insuline.

Vous vous souvenez du garçon qui criait au loup? Ne pas crier au loup pendant un moment fera en sorte que les villageois écouteront. Constamment crier au loup, même un peu moins fort, ne fonctionne pas. La résistance ne dépend pas seulement des taux élevés d'insuline, mais aussi de la persistance de ces taux élevés. Le jeûne intermittent prévient le

développement de la résistance à l'insuline en créant des périodes prolongées où le taux d'insuline est bas, ce qui maintient la sensibilité du corps à l'insuline. C'est la clé pour renverser le prédiabète et le diabète de type 2.

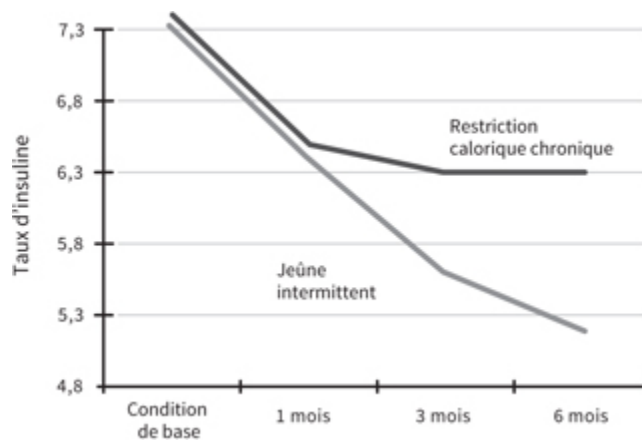
Des études ont comparé directement la restriction calorique quotidienne au jeûne intermittent, tout en gardant un apport calorique hebdomadaire semblable⁴. Les sujets suivaient un régime de style méditerranéen qui comprenait 30% de matières grasses, mais certains restreignaient une portion de leurs calories chaque jour alors que d'autres ne réduisaient sévèrement leur apport calorique que deux jours par semaine et mangeaient le reste du temps. La seule différence entre les deux groupes était la fréquence des repas, mais le total de calories par semaine et les types d'aliments étaient les mêmes.

Après six mois, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes sur le plan de la perte de poids et de la graisse corporelle. Il y avait toutefois une importante différence sur le plan du taux d'insuline et du degré de sensibilité à l'insuline. Rappelez-vous qu'à plus long terme, les taux d'insuline sont les facteurs déterminants de la résistance à l'insuline et de l'obésité.

Ceux qui avaient suivi un régime basé sur une restriction calorique quotidienne ont vu leurs taux d'insuline chuter, mais rapidement atteindre un plateau. Chez ceux qui faisaient un jeûne intermittent, les taux d'insuline à jeun ont continué à descendre, un marqueur clé d'amélioration quant à la résistance à l'insuline, malgré un apport calorique similaire. Puisque le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par l'hyperinsulinémie et par la résistance à l'insuline, le jeûne intermittent a fonctionné là où la restriction calorique a échoué. C'était l'intermittence du régime qui le rendait efficace.

Un essai récent mené sur trente-deux semaines comparait directement la stratégie du contrôle des portions au jeûne intermittent chez des adultes obèses⁵. La restriction calorique était conçue de façon à soustraire quotidiennement 400 calories des besoins énergétiques estimés des participants. Les membres du groupe qui expérimentait le jeûne mangeaient normalement les jours où ils en avaient l'autorisation et ne consommaient aucune calorie les autres jours.

Figure 15.2 L'effet du jeûne sur la résistance à l'insuline⁶



La conclusion la plus importante était que le jeûne est une thérapie sûre et efficace que tout le monde peut raisonnablement suivre. Le groupe qui avait jeûné avait non seulement perdu plus de poids, mais aussi presque deux fois plus de la dangereuse graisse viscérale. Le groupe dont on avait contrôlé les portions avait perdu de la masse maigre en plus du gras, mais le groupe qui avait jeûné, non. Le pourcentage de masse maigre a augmenté de 2,3% avec le jeûne, comparativement à seulement 0,5% avec le groupe dont on avait contrôlé les portions. En d'autres mots, le jeûne est quatre fois plus efficace pour préserver la masse maigre. (Voilà qui réfute le vieux mythe selon lequel le jeûne brûle les muscles.)

Avec son succès avéré, pourquoi le jeûne n'est-il pas plus populaire? L'un des plus gros dissuasifs est le mythe de la famine.

SURMONTER LE MYTHE DE LA FAMINE

The Biggest Loser est une émission de télé-réalité américaine qui oppose des concurrents obèses les uns aux autres dans le but de perdre le plus de poids possible. Le programme de perte de poids comprend deux volets: un régime basé sur la restriction calorique calculé pour atteindre environ 70% des besoins énergétiques des concurrents, généralement de 1 200 à 1 500 calories par jour, et un programme d'exercice intense qui dépasse largement deux heures par jour⁷. C'est l'approche classique «mangez moins, bougez plus» endossée par toutes les autorités en matière de nutrition. C'est

pourquoi le régime de *The Biggest Loser* fait bonne figure au classement du *U.S. News & World Report* de 2015⁸. Et il fonctionne – mais seulement à court terme. Quand elle a été étudiée, la perte de poids moyenne était de 58 kg (127 livres) en six mois. C'est remarquable. Or, à long terme... la participante de la saison 2 Suzanne Mendonca a bien résumé la situation quand elle a déclaré qu'il n'y avait jamais de spéciale retrouvailles parce que «nous sommes tous redevenus gros⁹».

Le métabolisme de base de ces concurrents – l'énergie nécessaire pour que le cœur continue à pomper, pour que les poumons continuent de respirer, pour que le cerveau continue de penser, pour que les reins continuent de détoxifier, et ainsi de suite – a chuté comme un piano qui tombe du vingtième étage d'un immeuble. En six mois, leur métabolisme de base a chuté en moyenne de 789 calories. En d'autres mots, ils brûlaient 789 calories de moins chaque jour. C'est un obstacle presque insurmontable à la perte de poids continue.

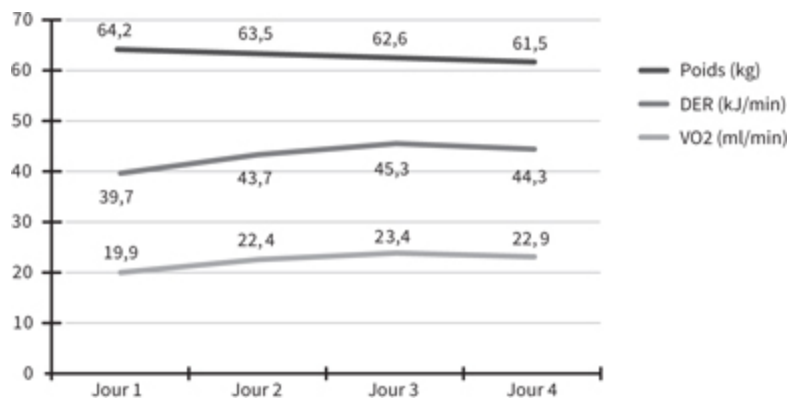
Si le métabolisme diminue, la perte de poids atteint un plateau. La réduction calorique chronique force le corps à s'éteindre afin de s'adapter à la diminution de l'apport calorique. Cette compensation est parfois appelée «mode d'inanition». Quand la dépense est moins élevée que l'apport, le trop familier regain de poids commence. Adieu, «spéciale retrouvailles». Même après six ans, le métabolisme ne se rétablit pas¹⁰.

Mais ces connaissances ne sont pas exactement nouvelles. Ce ralentissement métabolique en réaction à la restriction calorique a été prouvé scientifiquement il y a plus de cinquante ans. Dans les années 1950, le Dr Ancel Keys a mené la célèbre Minnesota Starvation Experiment¹¹ et a fait suivre à des volontaires un régime de 1 500 calories par jour. Malgré le nom de l'étude, le régime ne restreignait les calories que de 30% par rapport au régime habituel des sujets, un degré de restriction calorique pas très différent de celui que suggèrent bon nombre de régimes de nos jours. En réaction à cette restriction, le métabolisme de base des participants a chuté d'environ 30%. Ils avaient froid, ils étaient fatigués et ils avaient faim. Quand les participants sont retournés à leur alimentation normale, tout le poids qu'ils avaient perdu est revenu. Le renversement du diabète de type 2 dépend du fait de brûler l'excès de glucose. C'est pourquoi le régime basé sur la restriction calorique ne fonctionnera pas.

Le secret, pour la perte de poids à long terme, est de maintenir votre métabolisme de base. Alors quelle méthode vous permettra de ne pas passer en mode d'inanition? L'inanition! Du moins, la version contrôlée: le jeûne intermittent. Le jeûne déclenche de nombreuses adaptations hormonales qui ne se produisent pas avec une simple réduction calorique. L'insuline baisse brusquement, prévenant ainsi la résistance à l'insuline. La noradrénaline augmente, gardant le métabolisme élevé. Les hormones de croissance augmentent, maintenant ainsi la masse maigre.

Des expériences contrôlées prouvent ce constat. En quatre jours de jeûne continu, le métabolisme de base (mesuré à partir de la dépense énergétique au repos, DER) ne baisse pas. Il augmente plutôt de 12%. Le VO₂, une autre mesure du métabolisme de base qui suit l'oxygène consommé par minute, augmente de la même manière¹². Bien d'autres études ont confirmé ces découvertes. Un jeûne intermittent sur vingt-deux jours n'a pas causé de diminution du taux métabolique de base¹³.

Figure 15.3 Changements métaboliques pendant un jeûne de quatre jours¹⁴



Vous vous souvenez de l'étude dont nous avons parlé à la section précédente, qui comparait le contrôle des portions au jeûne? La stratégie du contrôle des portions a causé une chute du métabolisme de base de 76 calories par jour. En revanche, le jeûne n'était pas associé à une chute statistiquement significative de la dépense énergétique. En d'autres mots, la réduction calorique quotidienne met le corps en mode d'inanition, mais pas le jeûne.

L'étude a conclu: «De manière plus significative, le jeûne intermittent n'était pas lié à un risque plus élevé de regain de poids.» L'importance de cette affirmation n'échappera pas à quiconque a essayé de perdre du poids. Vous pouvez perdre du poids avec n'importe quel régime, mais maintenir cette perte de poids est le vrai défi.

Le jeûne fonctionne parce qu'il garde le taux métabolique de base élevé. Pourquoi? Il s'agit d'un mécanisme de survie. Imaginez que vous êtes un homme des cavernes, à l'âge de pierre. C'est l'hiver et la nourriture se fait rare. Si votre corps entre en mode d'inanition, vous n'aurez pas assez d'énergie pour aller dehors et pour trouver de la nourriture. Chaque jour, la situation empirera et, finalement, vous mourrez. L'espèce humaine aurait disparu il y a longtemps, si nos corps ralentissaient chaque fois que nous ne mangeons pas pendant quelques heures.

Pendant le jeûne, le corps se tourne vers ses réserves abondantes de nourriture: le gras corporel. Le métabolisme de base reste élevé et, plutôt que d'utiliser la nourriture comme carburant, nous utilisons la nourriture que notre corps a emmagasinée sous forme de gras. Après tout, c'est exactement ce pourquoi il a été emmagasiné. Nous avons donc toujours assez d'énergie pour sortir chasser le mammoth laineux.

Pendant le jeûne, nous brûlons le glycogène emmagasiné dans le foie en premier. Quand il est épuisé, nous utilisons le gras corporel. Et bonne nouvelle, il y a amplement de gras emmagasiné ici. Allez, brûle! Et puisqu'il y a assez de carburant, il n'y a aucune raison pour que le métabolisme de base chute. C'est la différence entre la perte de poids à long terme et une vie de misère. C'est la fine ligne entre le succès et l'échec. Bref, le jeûne provoque des changements hormonaux bénéfiques qui sont impossibles à obtenir autrement, en raison de l'apport constant en nourriture, même si la quantité de calories dans les aliments est réduite. C'est l'intermittence du jeûne qui le rend efficace.

Si nous voulons que nos corps brûlent le sucre qui cause le diabète de type 2, nous devons attiser le feu de notre métabolisme de base afin qu'il reste allumé. Nous pouvons forger nos nouveaux corps sans diabète dans le creuset du jeûne.

JEÛNER OU RÉDUIRE LES CALORIES: QUELLE APPROCHE PRIVILÉGIÉE?

Le jeûne intermittent et le régime faible en calories et riche en bons gras naturels réduisent efficacement l'insuline et peuvent donc entraîner une perte de poids et le renversement du diabète de type 2. C'est le jeûne qui permet une baisse plus importante de l'insuline; il s'agit donc de la méthode la plus rapide et la plus efficace. Néanmoins, le régime très faible en glucose fonctionne remarquablement bien et vous donne 72% des bienfaits du jeûne, mais sans le jeûne¹⁵. Comparativement au régime standard composé à 55% de glucides, le régime faible en glucides réduit le taux d'insuline à peu près de moitié, malgré un apport calorique semblable. Le jeûne réduit cela d'un autre 50%. Ça, c'est puissant!

Ces études démontrent notamment que les bienfaits sur le plan glycémique dus à la restriction des glucides ne découlaient pas que de la restriction calorique. Ces données sont utiles si on considère le nombre de professionnels de la santé qui continuent de répéter que «ce sont les calories qui comptent». En fait, non. Et si c'était vrai, alors une assiette de brownies serait aussi engraisseante et aussi susceptible de causer le diabète de type 2 qu'une salade de chou frisé avec du saumon grillé et de l'huile d'olive, pourvu que la quantité de calories soit égale. Mais cette idée est franchement ridicule.

Plus nous mangeons d'aliments ultratransformés qui stimulent l'insuline, plus nous avons besoin de jeûner pour abaisser notre taux d'insuline. Et rien ne bat le jeûne quand il s'agit de réduire le taux d'insuline. Mais devrions-nous jeûner ou suivre un régime LHCF? Il ne s'agit pas de choisir l'un ou l'autre. Nous pouvons incorporer à la fois le jeûne et le régime LHCF pour obtenir des bénéfices optimaux.

Si les interventions diététiques peuvent faire diminuer la glycémie et le taux d'insuline dans les cas de diabète de type 2, alors pourquoi avons-nous besoin de médicaments? Justement, nous n'en avons pas besoin. Le diabète de type 2 est une maladie d'origine alimentaire, et c'est en nous attaquant à l'alimentation que nous ferons régresser la maladie.

LE JEÛNE POUR LE DIABÈTE DE TYPE 2

Le jeûne nous permet de vider naturellement le sucre qui se trouve dans notre corps (le bol de sucre). Une fois celui-ci vidé, le sucre entrant ne débordera pas dans le sang et nous ne répondrons plus aux critères du diabète. Nous aurons renversé la maladie.

Dès 1916, le Dr Elliott Joslin avait signalé les bienfaits du jeûne pour contrer le diabète. À l'époque moderne, des rapports datant de 1969 ont confirmé ces bienfaits. Treize patients obèses ont été hospitalisés pour traiter leurs problèmes de poids, à la suite de quoi on a découvert qu'ils avaient aussi le diabète de type 2. Ils ont jeûné de dix-sept à quatre-vingt-dix jours et ont perdu en moyenne 20 kg (43 livres). Le diabète a été complètement renversé, sans exception. Il est intéressant de noter que ce reversement ne dépendait pas de la perte de poids¹⁶, ce qui démontre encore une fois que ce n'est pas la perte totale de gras qui importe, mais la perte de graisse ectopique.

Il existe certains principes de base pour jeûner, quand vous avez le diabète de type 2. Le temps nécessaire pour renverser la maladie dépendra de l'intensité du programme de jeûne et du temps pendant lequel vous avez souffert de la maladie. Un jeûne plus intensif donnera des résultats plus rapides, mais si vous avez le diabète de type 2 depuis vingt ans, il est peu probable que la maladie soit renversée en quelques mois. Ce sera plus long, mais le temps nécessaire diffère d'un patient à l'autre.

Le jeûne et la prise de médicaments

Si vous prenez des médicaments, vous devez parler à votre médecin avant de commencer un jeûne. Les médicaments contre le diabète sont prescrits en fonction de votre alimentation actuelle. Si vous changez votre alimentation sans ajuster votre médication, vous risquez de déclencher des réactions hypoglycémiques, qui sont extrêmement dangereuses. Vous pourriez ressentir des tremblements, suer ou avoir la nausée. Dans les cas plus graves, vous pourriez perdre connaissance et même mourir. Il est essentiel de bien surveiller et d'ajuster vos ordonnances.

Certains médicaments contre le diabète sont plus susceptibles de causer l'hypoglycémie, particulièrement l'insuline et les sulfonylurées. La metformine, les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs du SGLT2 comportent un risque moins élevé d'hypoglycémie et sont donc privilégiés.

Si vous prenez un médicament contre le diabète – et encore une fois, parlez-en à votre médecin –, il est important de surveiller votre glycémie au moins deux fois par jour et idéalement jusqu'à quatre fois par jour les jours de jeûne et les jours où vous mangez. Si vous ne prenez pas de médicaments, vous n'avez pas à le faire. Votre glycémie pourrait baisser légèrement, mais vous devriez demeurer dans la normale.

Votre médecin peut vous conseiller sur la façon de réduire ou de continuer à prendre vos médicaments contre le diabète, particulièrement l'insuline, les jours de jeûne. Ils peuvent être pris en cas de besoin quand le glucose est trop élevé. Une glycémie modérément élevée ne pose souvent aucun problème, puisqu'on peut s'attendre à ce qu'elle diminue avec le jeûne. Dans mon programme de gestion alimentaire intensive, par exemple, nous visons une glycémie entre 8,0 et 10 mmol/l les jours de jeûne, si vous prenez des médicaments. Cette plage est un peu plus élevée que la norme pour les gens qui ne jeûnent pas. Une glycémie légèrement élevée n'est pas nocive à court terme, et cette plage plus élevée crée une marge de sécurité pour prévenir les réactions hypoglycémiques, plus dangereuses. Je crois qu'il s'agit d'un compromis acceptable. Le but à long terme est de maintenir votre glycémie dans une plage normale.

Si vous ne savez pas si vous devez prendre vos médicaments ou non, il est généralement mieux d'utiliser moins de médicaments pendant le jeûne. Si votre glycémie s'élève trop, vous pouvez toujours prendre plus de médicaments pour compenser. Néanmoins, si vous en prenez trop et qu'une hypoglycémie se manifeste, vous devrez consommer du sucre pour la traiter. Vous devrez rompre votre jeûne, ce qui est contre-productif pour renverser le diabète. Encore une fois, consultez votre médecin pour obtenir des conseils.

Les médicaments qui ne sont pas associés au diabète peuvent souvent être pris comme d'habitude pendant le jeûne, mais vous devriez d'abord en parler avec votre médecin. Il est mieux de prendre certains médicaments avec de la nourriture, pour éviter les effets secondaires. Pris seuls, la metformine et les suppléments de fer causent souvent de la diarrhée et des maux d'estomac. Les suppléments de magnésium peuvent causer la diarrhée. L'aspirine peut causer des maux d'estomac et des ulcères. Bon nombre de préparations à base d'aspirine sont enrobées pour prévenir cet effet secondaire, mais il peut quand même se produire.

Choisir un programme de jeûne

Une sorte de jeûne n'est pas meilleure qu'une autre. La clé est de choisir celle qui fonctionne le mieux pour vous. Certaines personnes ont de bons résultats avec un jeûne étendu, alors que d'autres répondront mieux à un jeûne plus court et plus fréquent. Vous pourriez devoir essayer différents programmes de jeûne pour trouver celui qui est le plus efficace pour vous.

Dans mon programme de gestion alimentaire intensive, nous commençons souvent avec un jeûne de trente-six heures, trois fois par semaine, pour le diabète de type 2. Les périodes où il est permis de manger, nous prescrivons un régime faible en glucides et riche en matières grasses. Nous faisons une supervision rigoureuse des patients, et des visites de suivi fréquentes sont essentielles. Une fois le jeûne commencé, nous ajustons l'horaire du jeûne pour chaque patient selon sa réaction.

Certaines personnes font un jeûne classique et ne boivent que de l'eau, d'autres font un jeûne où ils ne consomment que des matières grasses, et d'autres encore, que du bouillon d'os. Il est important de boire des liquides pour rester hydraté et d'être attentif à votre état. Si vous avez un malaise, vous devriez cesser le jeûne et consulter un professionnel. Peu importe le programme que vous choisissiez, surveillez votre poids corporel, votre tour de taille, votre médication et votre glycémie. Si tout semble aller dans la bonne direction, continuez à suivre le programme. Si vos résultats atteignent un plateau ou empirent, vous devrez changer de programme alimentaire. Discutez avec votre médecin des autres options.

Tout le monde réagit différemment au jeûne. Certains patients qui ont le diabète depuis longtemps renversent complètement la maladie en plusieurs semaines. Pour d'autres, le progrès est très lent, même avec le jeûne intermittent. Si vous n'obtenez pas les résultats que vous voulez, cela ne signifie pas que vous ne le faites pas bien ou que le jeûne ne fonctionnera pas pour vous. Peut-être n'avez-vous tout simplement pas trouvé le jeûne optimal pour vous.

Intensifier la durée ou la fréquence du jeûne pourrait améliorer vos chances de voir des résultats. Jeûnez moins longtemps, plus souvent. Jeûnez plus longtemps. Il est souvent utile de faire des jeûnes plus longs de manière régulière, disons chaque trois à six mois. Ou vous pouvez rendre

vosre jeûne plus strict, par exemple en passant d'un jeûne avec du bouillon d'os à un jeûne avec seulement de l'eau.

Si le jeûne est difficile pour vous, il peut être utile de surveiller étroitement votre alimentation et d'essayer de diminuer encore plus votre apport en glucides.

À quoi s'attendre quand on commence à jeûner: le déversement de la charge toxique

S'ajuster au jeûne peut prendre un certain temps. Il n'est pas inhabituel d'avoir des «douleurs de faim», des maux de tête ou même des crampes musculaires ou des irritations de la peau. Ces effets secondaires sont souvent le signe que le corps est en train de se débarrasser de sa charge toxique de sucre. Souvent, ils vont s'atténuer et disparaître en quelques semaines, mais assurez-vous d'en parler avec votre médecin. Le phénomène de l'aube est un autre signe que le corps est en train de se débarrasser du sucre en trop.

À quoi s'attendre après une période de jeûne: le phénomène de l'aube

Après une période de jeûne, et particulièrement le matin, la glycémie de certaines personnes peut être élevée. Ce phénomène de l'aube a été décrit pour la première fois il y a environ trente ans. Il s'agit d'un phénomène causé par le rythme circadien. Juste avant le réveil, vers 4 heures, le corps sécrète plus d'adrénaline, d'hormone de croissance, de glucagon et de cortisol pour nous préparer à la journée à venir. L'adrénaline donne de l'énergie à votre corps. L'hormone de croissance aide à réparer et à synthétiser les nouvelles protéines. Le glucagon aide à déplacer le glucose de l'endroit où il est emmagasiné vers le sang pour qu'il soit prêt à être utilisé comme énergie. Le cortisol, l'hormone du stress, nous prépare à être actif. Après tout, on n'est jamais aussi détendu que pendant le sommeil lent profond. Cette poussée hormonale due au rythme circadien envoie au foie le message de commencer à évacuer du glucose et active généralement le corps. Un bon coup de pied hormonal au derrière, pourrait-on dire.

Ces hormones sont sécrétées de façon pulsatile et atteignent leur apogée tôt le matin, puis redescendent à des taux faibles pendant la journée. Chez les personnes non diabétiques qui n'ont pas besoin de gérer leur glycémie de façon artificielle, le phénomène de l'aube est normal, et la plupart des gens ne s'en rendent pas compte parce que la magnitude de l'augmentation est très petite.

Chez environ 75% des diabétiques de type 2, cependant, on observe un pic de glycémie tôt le matin. La sévérité varie grandement et se produit si les patients sont, ou non, traités à l'aide d'insuline, parce que l'énorme «foie gras» veut désespérément se dégonfler. Aussitôt qu'il reçoit le signal, il commence à expulser le sucre dans le sang. Tel un ballon trop gonflé, le foie se débarrasse de quantités prodigieuses de sucre afin de se soulager de cette charge toxique. Pensez à quand vous avez vraiment, vraiment besoin d'uriner. Vous avez bu trop d'eau et il n'y a pas de toilettes à proximité. Quand vous avez enfin la possibilité d'uriner, il n'est pas question d'arrêter le débit puissant et rapide. C'est le phénomène de l'aube.

Le même phénomène existe pendant les jeûnes prolongés, qui provoquent les mêmes changements hormonaux que les jeûnes d'une seule nuit. Le taux d'insuline chute, alors le foie relâche une partie du sucre et du gras emmagasinés. C'est naturel. Dans le diabète de type 2, le sucre enfermé dans le foie gras s'échappe trop rapidement et apparaît comme un invité indésirable sous forme de glucose dans le sang. Même si vous n'avez pas mangé depuis un moment, votre corps va quand même libérer du sucre emmagasiné.

Est-ce une mauvaise chose? Non, pas du tout. Nous ne faisons que déplacer le sucre de l'endroit où il est emmagasiné, dans le foie, où nous ne pouvions pas le voir, vers le sang, où il devient visible. Le phénomène de l'aube, ou une glycémie plus élevée pendant le jeûne, ne signifie pas que vous faites quelque chose de travers. C'est normal. Cela signifie seulement que vous avez plus de travail à faire pour brûler tout le sucre emmagasiné dans votre corps.

Si votre glycémie augmente pendant le jeûne, demandez-vous d'où provient ce glucose. La seule possibilité est qu'il provient de votre propre corps. Vous déplacez tout simplement l'énergie alimentaire emmagasinée vers l'extérieur de votre corps et dans le sang pour que vous puissiez l'utiliser.

VERS UNE CURE: PRÉVENTION, TRAITEMENT, ÉRADICATION

Imaginez un monde sans obésité, sans diabète de type 2 et sans syndrome métabolique. Pas de maladies rénales d'origine diabétique. Pas de maladies oculaires d'origine diabétique. Pas de lésions nerveuses d'origine diabétique. Pas d'ulcères diabétiques aux pieds. Pas d'infections associées au diabète. Moins de crises cardiaques. Moins d'accidents vasculaires cérébraux. Moins de cancers. Aucun besoin de médicaments contre le diabète. Pouvons-nous vraiment nous permettre de rêver? Oui, nous le pouvons.

Grâce à une compréhension nouvelle et approfondie du diabète de type 2 et des traitements efficaces, nous pouvons éradiquer cette maladie. Nous pouvons renverser le diabète de type 2 naturellement, sans coûts, sans chirurgie – complètement. Tout aussi important, nous pouvons maintenant le contrecarrer.

La ville de Daqing, située dans le nord de la Chine, dans la province d'Heilongjiang, a acquis une renommée nationale en tant que champ pétrolifère le plus productif du pays et en tant que ville figurant parmi les plus riches. Mais alors qu'on se tourne de plus en plus vers les énergies propres, Daqing devient connue mondialement pour une tout autre raison: la prévention du diabète de type 2.

En 1986, l'Organisation mondiale de la santé a financé la China Da Qing Diabetes Prevention Outcomes Study¹⁷, un essai clinique randomisé de 577 Chinois adultes qui souffraient de prédiabète. La principale intervention diététique était d'augmenter l'apport en légumes et de réduire la consommation d'alcool et de sucre. Les conseillers encourageaient aussi des mesures sur le plan du mode de vie, y compris plus d'activité physique.

Une intervention active d'une durée de six ans a réduit l'incidence du diabète d'un éblouissant 43%, et ce bénéfice a été maintenu pendant vingt ans. L'apparition du diabète de type 2 était repoussée en moyenne de 3,6 ans. Le taux de mortalité cardiovasculaire a chuté de 20 à 1%. Le Pr Nicholas Wareham, de la University of Cambridge, a écrit que cette étude était «une véritable percée qui démontre que les interventions axées sur le style de vie peuvent réduire le risque de conséquences cardiovasculaires associées au diabète¹⁸».

De nombreuses études sur les interventions axées sur le mode de vie similaires à celles qui ont été menées à Daqing ont démontré exactement les mêmes bénéfices. Même si les interventions diététiques varient selon les études, la plupart visent la perte de poids. Aux États-Unis, le Diabetes Prevention Program a réduit l'incidence du diabète de type 2 de 58%¹⁹ et les bénéfices se sont maintenus pendant dix ans²⁰. L'Indian Diabetes Prevention Program a réduit l'incidence du diabète de type 2 de presque 30%²¹. La Finnish Diabetes Prevention Study a rapporté une réduction de 58%²². Un essai japonais a réduit la progression de 67%²³.

Toutes ces études réussies ont en commun un facteur d'une importance primordiale. Elles ont toutes utilisé des interventions axées sur le mode de vie, et non des médicaments. Le diabète de type 2 est non seulement une maladie traitable, mais une maladie évitable.

RENVERSER ET PRÉVENIR LE DIABÈTE DE TYPE 2 NATURELLEMENT: LE MEILLEUR DES MONDES

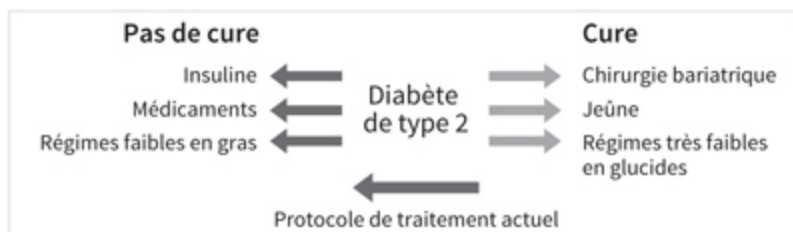
L'obésité, la stéatose hépatique et le diabète de type 2 sont ensemble l'équivalent moderne de la peste bubonique, qui, selon les estimations, a fait cinquante millions de morts en Asie, en Europe et en Afrique au XIV^e siècle. Malgré des avancées sur le plan des technologies informatiques, du génie génétique et de la biologie moléculaire, le problème ne fait qu'empirer et a maintenant englouti le monde entier et traversé toutes les frontières génétiques.

Il est temps d'arrêter de prétendre que le diabète de type 2 est une maladie chronique et progressive, il est temps d'arrêter de le traiter de cette façon. Il est évident que le diabète de type 2 est une maladie associée à l'alimentation et au mode de vie. Prétendre le contraire est de l'aveuglement.

Mais voici ce qui est important. Une maladie d'origine alimentaire nécessite un traitement diététique. Et puisque le gain de poids joue un rôle important dans le développement du diabète de type 2, la perte de poids doit aussi jouer un grand rôle dans son renversement. Nous savons que la chirurgie bariatrique, les régimes très faibles en glucides et le jeûne sont des

traitements bien connus pour le diabète de type 2, et il a été prouvé qu'ils fonctionnent. Nous savons aussi que l'insuline, les hypoglycémifiants oraux et les régimes faibles en gras peuvent faire baisser la glycémie, mais n'ont aucun effet pour traiter le diabète de type 2.

Figure 15.4 Maladie d'origine alimentaire, traitement diététique



Les traitements qui fonctionnent ont tous une caractéristique en commun. Ils abaissent le taux d'insuline. Puisque le diabète de type 2 est une maladie d'hyperinsulinémie, il est logique que ces traitements soient bénéfiques. Et qu'ont en commun tous les traitements qui ne guérissent pas le diabète de type 2? Ils causent une hausse du taux d'insuline. En fait, ces traitements empirent le diabète avec le temps. Encore une fois, juxtaposons deux faits incontestables.

Fait 1: le diabète de type 2 est une maladie réversible.

Fait 2: l'état de pratiquement tous les patients traités de façon conventionnelle empire.

Malheureusement, il n'y a qu'une conclusion. Le traitement conventionnel recommandé par pratiquement tous les médecins dans le monde est incorrect. Mais c'est une excellente nouvelle! Pourquoi? Parce que cela signifie que nous pouvons changer les choses. Cela signifie que la porte menant à un monde sans diabète vient de s'ouvrir.

Nous pouvons prévenir et guérir non seulement le diabète de type 2, mais aussi le syndrome métabolique, complètement, totalement, en nous servant uniquement de nos connaissances. Pas avec les dernières grandes inventions, mais avec des méthodes éprouvées. Les plus anciennes interventions connues axées sur le mode de vie: un régime LCHF (faible en glucides, riches en graisses saines) et un jeûne intermittent. Un monde libéré des chaînes du diabète de type 2 nous attend. Comme des rêves qui attendent d'être rêvés, la cure nous appelle. Il nous faut seulement être

courageux et faire les premiers pas pour franchir le seuil. Le cheminement vers une meilleure santé, vers l'éradication de l'obésité et du diabète de type 2 commence maintenant.

ALBERTO

Alberto, soixante-dix ans, avait le diabète de type 2 depuis dix-sept ans et prenait des doses toujours croissantes d'insuline depuis près de dix ans. Son A1C était à 7,7% et il prenait 160 unités d'insuline par jour, ainsi que de la sitagliptine. Alberto avait des antécédents de maladie du rein chronique, d'hypertension et d'apnée du sommeil.

Quand il a commencé le programme intensif de gestion de l'alimentation, Alberto s'est mis à suivre un régime faible en glucides, riche en matières grasses avec de vingt-quatre à quarante-deux heures de jeûne cinq jours par semaine. En un mois, il avait complètement cessé de prendre ses médicaments, y compris l'insuline. Sa glycémie n'avait jamais été aussi bien équilibrée, et son A1C était à 7,3%. Trois mois après avoir commencé le programme, Alberto avait perdu 11 kg (24 livres) et était en voie de recouvrer la santé.

LANA

Lana n'avait que dix-huit ans quand elle a reçu un diagnostic de diabète de type 2. Pendant treize ans, elle a pris des hypoglycémifiants. Elle a commencé à prendre de l'insuline quand elle est devenue enceinte, à trente et un ans. Même après sa grossesse, son A1C était de 7,2%, et les médecins ont maintenu sa dose à 82 unités d'insuline par jour, en plus de la metformine.

Quand Lana a commencé le programme intensif de gestion alimentaire, elle a d'abord fait un jeûne de sept jours. À la fin de cette semaine, ses taux de sucre s'étaient normalisés et elle a pu arrêter tous ses médicaments; elle ne les a pas repris depuis. Elle a adopté une routine et elle jeûne quarante-deux heures, deux ou trois fois par semaine. Un an après avoir commencé le programme, Lana a perdu 25 kg (55 livres), 33 cm (13 pouces) de tour de taille, et son A1C a chuté à 6,1%.

POSTFACE

Malgré le titre de ce livre et son exploration en profondeur du diabète de type 2, vous serez peut-être surpris d'apprendre que je ne considère pas vraiment qu'il s'agit d'un livre sur le diabète. «Quoi?» Je vous entends protester d'ici. «Presque tous les mots dans ce livre ont un lien avec le diabète!» Non, mon ami, ce livre parle d'espoir.

J'espère que nous pourrons éradiquer le diabète de type 2 en une génération. J'espère que nous pourrons éliminer toutes les maladies associées au syndrome métabolique. J'espère que nous pourrons récupérer tous les coûts associés, sur le plan financier et sur le plan humain. Et j'espère que nous atteindrons ces buts sans médicaments, sans chirurgies, en n'utilisant que le savoir pour lutter contre le fléau.

LE DÉBUT: MA ROUTE VERS L'ESPOIR

En un sens, ce livre reflète mon propre cheminement. J'ai commencé des études de médecine à l'Université de Toronto tout juste après avoir eu dix-neuf ans. Une fois mes études terminées, j'ai été formé de façon traditionnelle en médecine interne, puis j'ai passé deux ans à suivre une formation spécialisée sur les maladies rénales (néphrologie) au Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles. Depuis 2011, je suis néphrologue à Toronto, ce qui signifie que j'ai consacré plus de la moitié de ma vie à l'étude de la médecine. Pendant tout mon parcours, je n'ai reçu pratiquement aucune formation en nutrition et je n'ai jamais pensé en faire ma spécialisation.

Comme spécialiste des reins, je sais que le diabète de type 2 est de loin la cause la plus importante de maladie rénale. J'ai vu nombre de patients

souffrant de légères formes de la maladie et je les ai traités exactement comme on me l'avait appris, tout comme d'innombrables autres médecins. J'ai prescrit des médicaments pour garder leur glycémie basse. Quand ça ne fonctionnait pas, je prescrivais de l'insuline. Quand ça ne fonctionnait pas, je continuais d'augmenter la dose. Toutes les écoles de médecine et toutes les associations médicales enseignaient et enseignent toujours la même chose: une gestion serrée de la glycémie est la clé pour gérer le diabète de type 2.

Après avoir traité des milliers de patients depuis des décennies, j'ai graduellement compris qu'aucun de ces médicaments contre le diabète n'a changé grand-chose à la santé des patients. Bien sûr, les écoles de médecine disaient que ces médicaments amélioraient la santé des patients, mais les bienfaits étaient imperceptibles. Que les patients aient pris leurs médicaments ou non, la maladie progressait et devenait plus sévère. Leurs reins en venaient à ne plus fonctionner. Ils avaient des crises cardiaques. Ils avaient des accidents vasculaires cérébraux. Ils devenaient aveugles. Ils devaient être amputés.

Quand leurs reins ne fonctionnaient plus, je les envoyais en dialyse. Je ne compte plus les infections du pied diabétique, les ulcères diabétiques, les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux. Même s'ils provoquaient une différence statistique, les médicaments que je prescrivais ne changeaient rien sur le plan clinique. Je soupçonnais que nous ne pensions que ces médicaments y changeaient quelque chose que parce qu'on nous disait qu'ils y changeaient quelque chose.

Les résultats d'essais cliniques ont finalement rattrapé l'expérience vécue en 2008. Cette année-là, les résultats des emblématiques études randomisées ACCORD et ADVANCE ont été publiés, suivis peu après des études ORIGIN et VADT. Confirmant parfaitement mon expérience avec les patients, ces études ont prouvé de façon concluante que les médicaments hypoglycémiants pour le diabète de type 2 étaient inutiles.

Les médecins comme moi prescrivaient certainement beaucoup de médicaments, mais ceux-ci ne protégeaient pas des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des maladies oculaires, des maladies rénales ou de la mort. L'insuline semblait même aggraver les choses, et non le contraire. Cela était maintenant prouvé. Le principe fondamental du

traitement du diabète de type 2 – enseigné dans toutes les écoles de médecine dans le monde – venait d’être réfuté.

C’est tout le paradigme de traitement du diabète de type 2 qui devait changer. Nous devions incorporer ces connaissances chèrement acquises pour arriver à une compréhension nouvelle et plus complète. Néanmoins, ce qui s’est produit par la suite est malheureux, même si c’était totalement prévisible. Plutôt que de développer de nouveaux paradigmes de la résistance à l’insuline, ce qui aurait mené à des traitements plus efficaces, nous nous sommes accrochés au vieux paradigme parce qu’il était beaucoup plus facile d’ignorer une pénible vérité que d’y faire face. Nous avons donc continué à prescrire les mêmes médicaments, à utiliser les mêmes traitements et à avoir les mêmes mauvais résultats. Même pensée, mêmes résultats. De la folie, aurait dit Albert Einstein. Les patients continuaient d’être malades et de mourir.

Briser les paradigmes est un travail difficile. Nous étions si déterminés à traiter l’hyperglycémie que nous en avons oublié de traiter le diabète. Si la perte de poids était la clé pour renverser le diabète, alors comment des médicaments comme l’insuline, qui causait un gain de poids, pouvaient-ils être bénéfiques? Nous n’avons pas vraiment essayé de chercher des explications. La réalité était pénible, et il était plus facile pour les médecins et pour les chercheurs de vivre dans un monde de rêve où ces médicaments devaient être le bon traitement pour le diabète.

DE NOUVEAUX PARADIGMES POUR L’OBÉSITÉ

Les chercheurs ne s’efforçaient peut-être pas de trouver d’autres solutions pour le traitement du diabète, mais de nouveaux paradigmes se formaient dans le domaine de la médecine qui traite l’obésité. Des études intéressantes ont été publiées sur l’efficacité et sur les dangers des régimes faibles en glucides. À la fin des années 1990, les régimes faibles en glucides tels que le régime Atkins ont vu leur popularité augmenter. La plupart des médecins et des professionnels de la santé comme moi étaient horrifiés, certains que ces régimes riches en matières grasses causeraient des maladies du cœur. Un certain nombre d’essais ont été entamés au début des années 2000 pour valider cet argument.

Puis, une chose curieuse s'est produite, ou plutôt ne s'est pas produite. Ces prédictions voulant que le régime riche en gras causerait des taux de cholestérol élevés et des artères bloquées étaient incorrectes. En fait, c'est l'inverse qui était vrai. Non seulement les patients perdaient du poids, mais leur profil métabolique s'améliorait, y compris leurs taux de cholestérol.

Essai après essai, il a été démontré que les régimes faibles en glucides et riches en matières grasses étaient sûrs et efficaces. Quelques années plus tard, en 2006, la Women's Health Initiative, le plus grand essai diététique randomisé jamais réalisé, a prouvé hors de tout doute que les régimes faibles en gras ne protègent pas contre les crises cardiaques, contre les accidents vasculaires cérébraux ou contre le cancer. Pire encore, la restriction calorique n'entraînait pas de perte de poids et ne réduisait pas le diabète de type 2. La base sur laquelle se fondaient les conseils nutritionnels modernes était entièrement détruite.

Tout le paradigme du traitement de l'obésité devait changer. Mais encore une fois, les médecins de partout dans le monde ont continué leur pratique comme si rien n'avait changé. Nous nous sommes accrochés à de vieux paradigmes erronés comme à des radeaux de sauvetage. Nous avons continué à prôner le régime faible en gras. Nous avons continué à conseiller aux gens de «manger moins et de bouger plus». Nous avons eu les mêmes résultats lamentables, et les patients ont continué à devenir obèses et à être malades. Même pensée, mêmes résultats. Oui, de la folie.

Insatisfait de ces deux paradoxes profonds, j'ai commencé à chercher des réponses à partir de rien. Je n'ai émis aucune hypothèse sur ce qui causait l'obésité ou le diabète de type 2. C'était l'étape la plus importante. Me libérer de toutes les anciennes hypothèses m'a permis de voir, d'un coup, comment certains faits, cachés à la vue de tous, sont évidents.

MA RECHERCHE DE RÉPONSES: TOUJOURS COMMENCER PAR «POURQUOI?»

La question de la causalité m'a toujours intrigué. J'aime comprendre le mécanisme de la maladie, le «pourquoi». L'obésité n'est pas différente. «Pourquoi les gens deviennent-ils gros?» me demandais-je. Cette question est absolument essentielle, parce que si je ne comprenais pas pourquoi les

gens grossissaient, je ne pouvais pas comprendre comment traiter efficacement la maladie.

Je n'avais jamais vraiment considéré cette question importante, et il s'avère que presque personne d'autre ne l'avait fait. Nous pensions tous que nous connaissions déjà la réponse. Le surplus de calories cause l'obésité. Si cela était vrai, alors la réduction des calories devait entraîner une perte de poids.

Sauf que ce n'est pas le cas. Le taux d'échec des régimes basés sur la réduction calorique était astronomiquement élevé. Ma recherche de la vraie cause sous-jacente a finalement conduit à ma reconnaissance qu'un déséquilibre hormonal, principalement de l'insuline, est la clé de l'obésité. Je détaille ce processus dans mon premier livre, *Code obésité*.

Mais cette réponse m'a conduit vers un autre paradoxe. Si trop d'insuline causait l'obésité, pourquoi devrais-je, en tant que médecin, prescrire de l'insuline aux diabétiques de type 2 en surpoids? Cela ne ferait qu'aggraver les choses. L'insuline était le problème, et non pas la solution.

Fait intéressant, mes patients le savaient déjà. «Doc, disaient-ils, tu m'as toujours dit de perdre du poids, mais maintenant tu me donnes de l'insuline, et j'ai pris 23 kg (50 livres). Comment est-ce bénéfique?» La réponse était que ce n'était pas bénéfique. C'était absurde.

Ma question suivante était: «Pourquoi le diabète de type 2 se développe-t-il?» Encore une fois, commencez toujours par «Pourquoi?». Tout le monde était d'accord sur le fait qu'une résistance élevée à l'insuline causait l'hyperglycémie, qui caractérisait le diabète de type 2. Mais qu'est-ce qui provoquait l'augmentation de la résistance à l'insuline? C'était la vraie question à laquelle j'avais désespérément besoin de répondre.

L'idée clé est venue de la compréhension de l'obésité. Trop d'insuline provoque l'obésité. Il est donc logique qu'une trop grande quantité d'insuline puisse également entraîner une résistance à l'insuline et un diabète de type 2. Cette obésité et le diabète de type 2 étaient des manifestations de la même maladie; le simple fait de «retourner la médaille» a expliqué parfaitement comment ces deux maladies étaient si étroitement liées.

Albert Einstein a dit: «Quand vous avez éliminé l'impossible, tout ce qui reste, même improbable, doit être la vérité.» Si le problème était trop

d'insuline, la réponse était la simplicité même. Abaisser le taux d'insuline. Mais comment? Aucun médicament à l'époque ne faisait cela efficacement. La solution était de revenir à l'essentiel. Il s'agissait d'une maladie alimentaire, il fallait donc une solution alimentaire, pas un médicament. Puisque les glucides raffinés stimulent le plus l'insuline et que de la graisse alimentaire la stimule le moins, la solution évidente était d'adopter un régime faible en glucides et riche en graisses saines.

GESTION ALIMENTAIRE INTENSIVE: PASSEZ LE MOT

En 2011, j'ai mis sur pied le programme Intensive Dietary Management à Scarborough, en Ontario, en collaboration avec Megan Ramos, une chercheuse en médecine qui s'intéresse depuis longtemps à ce problème précis. Ensemble, nous avons conseillé à des patients, souvent atteints de diabète de type 2, de suivre un régime faible en glucides et riche en graisses. Je croyais et j'espérais que leur santé s'améliorerait.

Les résultats ont été désastreux. Personne n'a perdu de poids. Personne n'allait mieux. Un examen des journaux de régime de mes patients a révélé qu'ils mangeaient beaucoup de pain, de nouilles et de riz. Ils avaient mal compris et croyaient que ces aliments faisaient partie d'un régime à faible teneur en glucides. Puisqu'ils avaient suivi un régime pauvre en graisses pendant la plus grande partie de leur vie, ce nouveau régime leur était entièrement étranger et ils ne savaient pas quoi manger. Je devais trouver une solution plus simple.

Un jour, une amie m'a parlé de ses jeûnes, et immédiatement j'ai levé les yeux au ciel. Comme la plupart des gens, ma réaction instinctive révélait ma conviction que le jeûne ne marcherait jamais. Mais qu'est-ce qui ne va pas avec le jeûne? J'ai été assez intrigué pour commencer à chercher dans la littérature médicale, où j'ai découvert que la plupart des ressources étaient vieilles de plusieurs décennies. Plus je comprenais la physiologie, plus je réalisais qu'il n'y avait aucune raison pour que le jeûne ne puisse pas être utilisé avec succès comme intervention thérapeutique. Après tout, c'était la solution la plus ancienne et peut-être la plus simple. J'ai commencé à guider et à aider les patients à suivre un régime alimentaire et à jeûner. Cette fois, les résultats ont été complètement différents.

Certaines des histoires de réussite étaient presque incroyables. Les patients qui avaient pris des doses élevées d'insuline pendant des décennies éliminaient tous leurs médicaments en quelques semaines. Mes patients ont perdu beaucoup de poids et ne l'ont pas repris. Fait intéressant, de nombreux patients ont indiqué qu'il était beaucoup, beaucoup plus facile que prévu de suivre le programme. Ils s'attendaient à ce que leur faim devienne incroyablement intense, mais ils ont constaté le contraire. Comme ils continuaient à jeûner, leur faim et leurs envies se dissipaient souvent comme un brouillard matinal. Certains pensaient que leur estomac s'était rétréci. Ils s'attendaient à ce que le jeûne les fasse se sentir faibles et incapables de se concentrer, mais ce ne fut pas le cas. Les femmes qui auparavant avaient à peine assez d'énergie pour franchir le pas de la porte venaient en courant. Leurs maris affirmaient qu'ils ne pouvaient plus les suivre.

Au fur et à mesure que les morceaux du casse-tête se sont mis en place, j'ai commencé à donner des conférences aux patients et aux médecins de Toronto. J'ai publié sur YouTube¹ ma série de six conférences intitulée «L'étiologie de l'obésité» et j'ai lancé mon blogue – Intensive Dietary Management² – pour partager mes découvertes avec le grand public. Un soir, j'ai donné une conférence devant un groupe de médecins spécialistes de l'obésité. Après une première conférence d'une heure, ils étaient tellement intéressés par les nouveaux paradigmes que j'ai donné une deuxième conférence. L'un de ces médecins est plus tard entré en contact avec Rob Sanders, de Greystone Books, qui m'a demandé d'écrire un livre sur l'obésité et le diabète de type 2. Rob me soutient depuis le début, ce dont je lui suis très reconnaissant.

Il y avait trop de matériel pour un seul livre. Pour traiter correctement les idées fausses sur l'obésité et le diabète de type 2 et jeter les bases du traitement, le livre aurait nécessité 800 pages: rien qu'y penser était intimidant. La solution naturelle était de diviser ce matériel en deux livres. *The Obesity Code*, publié en anglais en 2016 et en français en 2017 sous le titre *Code obésité*, a ouvert la voie à une meilleure compréhension du diabète de type 2 dans ce livre-ci. Ensemble, mes deux livres permettent aux lecteurs de faire régresser naturellement l'obésité et le diabète de type 2.

Chaque jour, je vois des patients dont le diabète de type 2 s'inverse, des patients qui perdent du poids et qui sont plus en santé. C'est la raison pour laquelle je suis devenu médecin! Je veux aider les gens à recouvrer leur santé, et je veux donner aux gens l'espoir qu'ils peuvent effectivement vaincre l'obésité et le diabète de type 2 tout à fait naturellement. C'est parfait, parce que les patients ne veulent pas être malades ni prendre de médicaments. Avec cette solution, tout le monde est gagnant.

UN ESPOIR POUR L'AVENIR

Le diabète de type 2 est actuellement la principale cause de cécité, d'insuffisance rénale, d'amputation, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de cancer. Mais ça ne doit pas nécessairement être notre avenir. Les pages de *Code obésité* et de *Code diabète* renferment les connaissances nécessaires pour inverser le diabète de type 2. Ce n'est pas la fin, mais seulement le début. Un nouvel espoir se présente. C'est un nouveau départ.

ANNEXE

DEUX EXEMPLES POUR UNE SEMAINE

PLANS DE REPAS

La plupart de ces plans de repas, conçus par ma collègue Megan Ramos, de l'Intensive Dietary Management Program (www.IDMprogram.com), consistent en trois jeûnes de 30 à 36 heures effectués trois jours par semaine. Pendant la période de jeûne, vous ne prenez aucun repas. Vous pouvez consommer des liquides tels que de l'eau, du thé vert, de la tisane et du café (sans sucre) pendant cette période.

Dans l'exemple 1, si vous commencez votre jeûne de 36 heures après le souper (19 h 30) le dimanche soir, vous ne mangerez pas avant le petit-déjeuner du mardi matin (7 h 30). En d'autres termes, vous ne consommerez pas de petit-déjeuner, de dîner, de souper ou de collations pendant vos jours de jeûne. Les jours sans jeûne, vous pouvez manger des repas et des collations comme d'habitude.

Dans l'exemple 2, si vous commencez votre jeûne de 30 heures après le dîner (12 h 30) le dimanche, vous ne mangerez pas avant le souper du lundi soir (18 h 30). Encore une fois, vous ne consommerez aucune nourriture pendant votre période de jeûne, mais vous êtes encouragé à vous hydrater en buvant beaucoup de liquides non sucrés. Ce programme comprend des périodes de jeûne légèrement plus courtes, avec l'avantage de manger au moins un repas par jour. Si vous prenez des médicaments qui doivent être pris avec de la nourriture, ce plan peut être utile.

Plan 1

PLAN DE REPAS AVEC JEÛNE DE 36 HEURES

	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
Déjeuner	Mini-frittatas aux œufs enrobées de bacon	JEÛNE	Omelette western et saucisse	JEÛNE	Œufs brouillés, bacon et avocat	JEÛNE	Crêpes à la noix de coco avec petits fruits et crème fouettée
Dîner	Salade de roquette et de prosciutto	JEÛNE	Pilons de poulet enrobés de bacon avec tranches de céleri et de carottes	JEÛNE	Poivrons farcis au poulet	JEÛNE	Salade de poire et de roquette avec noix de pin
Souper	Lanières de poulet panées à la farine d'amande et au porc	JEÛNE	Sauté au bœuf	JEÛNE	Brochettes de crevettes BBQ	JEÛNE	Sandwich au porc effiloché sur petit pain à la farine d'amande

Les plans de repas suivants fournissent deux exemples d'horaires pour un programme de jeûne de 30 à 36 heures, complétés par un régime faible en glucides et riche en graisses saines. N'oubliez pas de consulter votre médecin avant de commencer ce traitement ou tout nouveau régime. L'eau pétillante ou plate, les thés verts ou les tisanes sont d'excellentes boissons pour accompagner ces repas.

Plan 2

PLAN DE REPAS AVEC JEÛNE DE 30 HEURES

	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
Déjeuner	Œufs brouillés, saumon fumé et avocat	JEÛNE	Œuf dur, chou-fleur, pommes de terre rissolées et asperges	JEÛNE	Omelette aux champignons	JEÛNE	Pouding à la graine de chia
Dîner	Ailes de poulet au beurre citronné et au poivre, céleri et carottes	JEÛNE	Poulet enrobé de couenne de porc avec haricots verts	JEÛNE	Fajitas au steak	JEÛNE	Salade de tomate, concombre et avocat
Souper	JEÛNE	Saumon grillé avec salade du jardin	JEÛNE	Pâtes de courgettes dans un pesto à l'avocat avec légumes sautés	JEÛNE	Poulet au gingembre sur nid de laitue avec bok choy miniatures	JEÛNE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre 1 – Comment le diabète de type 2 est devenu une épidémie

- 1 Sanders LJ. «From Thebes to Toronto and the 21st century: an incredible journey». *Diabetes Spectrum*, janvier 2002; 15(1): 56-60.
- 2 Lakhtakia R. «The history of diabetes mellitus». *Sultan Qaboos University Medical Journal*, août 2013; 13(3): 368-370.
- 3 Karamanou M, et coll. «Apollinaire Bouchardat (1806-1886): founder of modern Diabetology». *Hormones*, avril-juin 2014; 13(2): 296-300.
- 4 Mazur A. «Why were “starvation diets” promoted for diabetes in the pre-insulin period?». *Nutrition Journal*, 2011; 10(1): 23. doi: 10.1186/1475-2891-10-23. Consulté le 6 juin 2017.
- 5 Franz MJ. «The history of diabetes nutrition therapy». *Diabetes Voice*, décembre 2004; 49: 30-33.
- 6 Joslin EP. «The treatment of *diabetes mellitus*». *Canadian Medical Association Journal*, août 1916; 6(8): 673-684.
- 7 Bliss M. «Découverte de l’insuline». *Historica Canada*, 19 août 2015. En ligne: <http://encyclopediecanadienne.ca/fr/article/decouverte-de-linsuline/>. Consulté le 6 juin 2017.
- 8 Furdell EL. *Fatal Thirst: Diabetes in Britain Until Insulin*, 2009, Boston, Brill, p. 147.
- 9 Himsworth HP. «*Diabetes mellitus*: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types». *The Lancet*, 1936; 1: 127-130.
- 10 Joslin EP. «The unknown diabetic». *Postgraduate Medicine*, 1948; 4(4): 302-306.
- 11 US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. *Executive summary. 2015-2020 Dietary guidelines for Americans*. En ligne: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/executive-summary/>. Consulté le 6 juin 2017.
- 12 Siri-Tarino PW, et coll. «Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2010; 91(3): 535-546, doi: 10.3945/ajcn.2009.27725. Consulté le 6 juin 2017; Mente A, et coll. «A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease». *Archives of Internal Medicine*, 2009; 169(7): 659-669.
- 13 Centers for Disease Control and Prevention. *Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, trends 1960-1962 through 2007-2008*. Le 6 juin 2011. En ligne: http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_07_08/obesity_adult_07_08.htm. Consulté le 26 avril 2015. Reproduction autorisée.
- 14 Organisation mondiale de la santé. *Rapport mondial sur le diabète. Résumé d’orientation*. 2016. En ligne:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204875/WHO_NMH_NVI_16.3_fre.pdf;jsessionid=36172DABD0FE49CFF391E23E693171EB?-sequence=1. Consulté le 6 juin 2017.

- 15 Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. «The global spread of type 2 *diabetes mellitus* in children and adolescents». *Journal of Pediatrics*, 2005; 146(5): 693-700. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.042. Consulté le 6 juin 2017.
- 16 Tabish SA. «Is diabetes becoming the biggest epidemic of the twenty-first century?» *International Journal of Health Sciences (Qaassim)*, 2007; 1(2): 5-8.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention. *Number (in Millions) of Civilian, Non-Institutionalized Persons with Diagnosed Diabetes, United States, 1980-2014*. En ligne: <https://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figpersons.htm>. Consulté le 6 juin 2017. Reproduction autorisée.
- 18 Xu Y, et coll. «Prevalence and control of diabetes in Chinese adults». *JAMA*, 2013; 310(9): 948-958.
- 19 International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7^e édition, 2015, p. 14. En ligne: www.idf.org/diabetesatlas. Consulté le 15 janvier 2017.
- 20 Menke A, et coll. «Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012». *JAMA*, 2015; 314(10): 1021-1029.
- 21 Polonsky KS. «The past 200 years in diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2012; 367(14): 1332-1340.

Chapitre 2 – Les différences entre les diabètes de type 1 et de type 2

- 1 American Diabetes Association. «Standards of medical care in diabetes—2016». *Diabetes Care*, 2016; 39(Suppl. 1): S13-S22.
- 2 Zhang X, et coll. «a1c level and future risk of diabetes: a systematic review». *Diabetes Care*, 2010; 33(7): 1665-1673.
- 3 Van Bell TL, et coll. «Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies». *Physicians Review*, 2011; 91(1): 79-118.
- 4 *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14^e édition, 2005, Boston, Lippincott Williams & Wilkins, p. 399.
- 5 «Type 1 diabetes». *The New York Times*, 21 juillet 2014. En ligne: <https://www.nytimes.com/health/guides/disease/type-1-diabetes/complications.html>. Consulté le 6 juin 2017.
- 6 Rosenbloom AL, et coll. «Type 2 diabetes in children and adolescents», *Pediatric Diabetes*, 2009; 10(Suppl. 12): 17-32.
- 7 Haines L, et coll. «Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K.». *Diabetes Care*, 2007; 30(5): 1097-1101.
- 8 Grinstein G, et coll. «Presentation and 5-year follow-up of type 2 *diabetes mellitus* in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents». *Hormone Research*, 2003; 60(3): 121-126.
- 9 Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 *diabetes mellitus* in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 2005; 146(5): 693-700. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.042. Consulté le 6 juin 2017.

Chapitre 3 – Un effet global

- 1 U.S. Department of Health and Human Services. *National Diabetes Fact Sheet, 2011*. En ligne: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf. Consulté le 6 juin 2017.
- 2 Fong DS, et coll. «Diabetic retinopathy». *Diabetes Care*, 2004; 27(10): 2540-2553.
- 3 Keenan HA, et coll. «Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study». *Diabetes Care*, 2007; 30(8):1995-1997.
- 4 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetic kidney disease*, juillet 2016. En ligne: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/kidney-disease/kidney-disease-of-diabetes/Pages/facts.aspx>. Consulté le 6 juin 2017.
- 5 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Adjusted prevalence rates of ESRD*. En ligne: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/Pages/kidney-disease-statistics-united-states.aspx>. Consulté le 6 juin 2017. Reproduction autorisée.
- 6 Adler AI, et coll. «Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (ukpDS 64)». *Kidney International*, 2003; 63(1): 225-232.
- 7 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Nerve damage (diabetic neuropathies)*, novembre 2013. En ligne: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/Diabetes/diabetic-neuropathies-nerve-damage-diabetes/Pages/diabetic-neuropathies-nerve-damage.aspx>. Consulté le 6 juin 2017.
- 8 Fowler MJ. «Microvascular and macrovascular complications of diabetes». *Clinical Diabetes*, 2008; 26(2): 77-82.
- 9 Boulton AJ, et coll. «Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association». *Diabetes Care*, 2005; 28(4): 956-962.
- 10 Maser RE, et coll. «The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis». *Diabetes Care*, 2003; 26(6): 1895-1901.
- 11 Kannel WB, et coll. «Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study». *JAMA*, 1979; 241(19): 2035-2038.
- 12 American Heart Association. *Cardiovascular disease & diabetes*, août 2015. En ligne: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp#.WvxVLsg8Y3g. Consulté le 6 juin 2017.
- 13 Gu K, et coll. «Diabetes and decline in heart disease mortality in U.S. adults». *JAMA*, 1999; 281(14): 1291-1297.
- 14 Beckman JA, et coll. «Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management». *JAMA*, 2002; 287(19): 2570-2581.
- 15 Air EL, Kissela BM. «Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms». *Diabetes Care*, 2007; 30(12): 3131-3140.
- 16 Banerjee C, et coll. «Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study». *Stroke*, mai 2012; 43(5): 1212-1217.
- 17 American Diabetes Association. «Peripheral arterial disease in people with diabetes». *Diabetes Care*, 2003; 26(12): 3333-3341.
- 18 *2016 Alzheimer's disease facts and figures*. En ligne: <http://www.alz.org/facts/>. Consulté le 17 février 2017.
- 19 De la Monte SM, Wands JR. «Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed». *Journal of Diabetes Science and Technology*, novembre 2008; 2(6): 1101-1113.
- 20 Barone BB, et coll. «Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting *diabetes mellitus*: a systematic review and meta-analysis». *JAMA*, 17 décembre 2008; 300(23): 2754-

2764.

- 21 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, 9 juin 2015; 313(22): 2263-2273.
- 22 Ludwig E. [«Urinary tract infections in *diabetes mellitus*».] *Orvosi hetilap*, 30 mars 2008; 149(13): 597-600.
- 23 Pemayun TGD, et coll. «Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study». *Diabetic Foot & Ankle*, 2015; 6(1). doi: 10.3402/dfa.v6.29629. Consulté le 6 juin 2017.
- 24 Kahana M, et coll. «Skin tags: a cutaneous marker for *diabetes mellitus*». *Acta dermato-venereologica*, 1987; 67(2): 175-177.
- 25 Lakin M, Wood H. *Erectile dysfunction*. Cleveland Clinic Center for Continuing Education, novembre 2012. En ligne: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/disease-management/endocrinology/erectile-dysfunction/>. Consulté le 17 février 2017.
- 26 Sharpless JL. «Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome». *Clinical Diabetes*, octobre 2003; 21(4): 154-161.

Chapitre 4 – La diabésité: la supercherie des calories

- 1 Colditz GA, et coll. «Weight as a risk factor for clinical diabetes in women». *American Journal of Epidemiology*, septembre 1990; 132(3): 501-513.
- 2 Powell A. «Obesity? diabetes? we've been set up». *Harvard Gazette*, 7 mars 2012. En ligne: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2012/03/the-big-setup/>. Consulté le 6 juin 2017.
- 3 Colditz GA, et coll. «Weight gain as a risk factor for clinical *diabetes mellitus* in women». *Annals of Internal Medicine*, 1^{er} avril 1995; 122(7): 481-486.
- 4 Tobias DK, et coll. «Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2014; 370(3): 233-244.
- 5 Hu FB, et coll. «Diet, lifestyle, and the risk of type 2 *diabetes mellitus* in women». *New England Journal of Medicine*, 2001; 345(11): 790-797.
- 6 Harcombe Z, et coll. «Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis». *Open Heart*, 2015; 2(1): e000196. doi: 10.1136/openhrt-2014-000196. Consulté le 6 juin 2017.
- 7 Wei M, et coll. «Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent *diabetes mellitus* (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7-year prospective study». *Obesity Research*, 5 janvier 1997; 5(1): 16-23.
- 8 McSweeney L. «The devil inside». *The Sydney Morning Herald*, 15 septembre 2013. En ligne: <https://www.smh.com.au/lifestyle/the-devil-inside-20130910-2thyr.html>. Consulté le 6 juin 2017.
- 9 Wildman RP. «Healthy obesity». *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2009; 12(4): 438-443.
- 10 Ruderman N, et coll. «The metabolically obese, normal-weight individual revisited». *Diabetes*, 1998; 47(5): 699-713.
- 11 Taylor R, Holman RR. «Normal-weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold». *Clinical Science*, avril 2015; 128(7): 405-410.
- 12 Després JP. «Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?» *Annals of Medicine*, 2006; 38(1): 52-63.

- 13 Taylor R, Holman RR. «Normal-weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold». *Clinical Science*, avril 2015; 128(7): 405-410. Reproduction autorisée.
- 14 Matos LN, et coll. «Correlation of anthropometric indicators for identifying insulin sensitivity and resistance». *Sao Paulo Medical Journal*, 2011; 129(1): 30-35.
- 15 Rexrode KM, et coll. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*, 1998; 280(21): 1843-1848.
- 16 Wander PL, et coll. «Change in visceral adiposity independently predicts a greater risk of developing type 2 diabetes over 10 years in Japanese Americans». *Diabetes Care*, 2013; 36(2): 289-293.
- 17 Fujimoto WY, et coll. «Body size and shape changes and the risk of diabetes in the diabetes prevention program». *Diabetes*, juin 2007; 56(6): 1680-1685.
- 18 Klein S, et coll. «Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease». *New England Journal of Medicine*, 2004; 350(25): 2549-2557.
- 19 Ashwell M, et coll. «Waist-to-height ratio is more predictive of years of life lost than body mass index». *PLoS One*, 2014; 9(9): e103483. doi: 10.1371/journal.pone.0103483. Consulté le 6 juin 2017.
- 20 Ashwell M, et coll. «Waist-to-height ratio is more predictive of years of life lost than body mass index». *PLoS One*, 2014; 9(9): e103483. doi: 10.1371/journal.pone.0103483. Consulté le 6 juin 2017. Reproduction autorisée.
- 21 Bray GA, et coll. «Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008; 87(5): 1212-1218; Fox CS, et coll. «Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study». *Circulation*, 2007; 116(1): 39-48; Després JP. «Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease». *Journal of Endocrinological Investigation*, 2006; 2(3 Suppl.): 77-82; Jakobsen MU, et coll. «Abdominal obesity and fatty liver». *Epidemiologic Reviews*, 2007; 29(1): 77-87.
- 22 Fabbrini E, Tamboli RA, et coll. «Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults». *Gastroenterology*, 2010; 139(2): 448-455.
- 23 Fabbrini E, et coll. «Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2009; 106(36): 15430-15435; Magkos F, Fabbrini E, et coll. «Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction». *Obesity (Silver Spring, MD)*, 2010; 18(8): 1510-1515.
- 24 Jakobsen MU, et coll. «Abdominal obesity and fatty liver». *Epidemiologic Reviews*, 2007; 29(1): 77-87.
- 25 Howard BV, et coll. «Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial». *JAMA*, 4 janvier 2006; 295(1): 39-49.
- 26 Fildes A, et coll. «Probability of an obese person attaining normal body weight: cohort study using electronic health records». *American Journal of Public Health*, 2015; 105(9): e54-e59.

Chapitre 5 – Le rôle de l'insuline dans l'emmagasinement d'énergie

- 1 Banting W. *Letter on Corpulence*. En ligne: <http://www.thefitblog.net/ebooks/Letter-OnCorpulence/LetteronCorpulence.pdf>. Consulté le 6 juin 2017.

Chapitre 6 – La résistance à l’insuline: un phénomène de trop-plein

- 1 Pories WJ, et coll. «Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up». *American Journal of Clinical Nutrition*, février 1992; 55(Suppl.): 582S-585S.
- 2 À partir de données tirées de Pories WJ, et coll. «Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up». *American Journal of Clinical Nutrition*, février 1992; 55(2 Suppl): 582S-585S.
- 3 Insulinoma Support Network. *Insulinoma symptoms*. En ligne: <https://insulinoma.co.uk/insulinoma-symptoms>. Consulté le 6 juin 2017.
- 4 Tarchouli M, et coll. «Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature». *BMC Research Notes*, 2015; 8: 444.
- 5 Ghosh S, et coll. «Clearance of *acanthosis nigricans* associated with insulinoma following surgical resection». *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, novembre 2008; 101(11): 899-900. doi: 10.1093/qjmed/hcn098. [Epub 31 juillet 2008.] Consulté le 6 juin 2017.
- 6 Rizza RA. «Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man». *Diabetologia*, 1985; 28(2): 70-75.
- 7 Del Prato S. «Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man», *Diabetologia*, octobre 1994; 37(10): 1025-1035.
- 8 Henry RR. «Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes». *Diabetes Care*, 1993; 16(1): 23-31.
- 9 Corkey BE. «Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence?» *Diabetes*, janvier 2012; 61(1): 4-13.

Chapitre 7 – Le diabète, une double anomalie

- 1 À partir de données tirées de Tabák AG, et coll. «Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study». *The Lancet*, 27 juin 2009; 373(2682): 2215-2221.
- 2 Tabák AG, et coll. «Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study». *The Lancet*, 27 juin 2009; 373(2682): 2215-2221.
- 3 Weiss R, Taksali SE, et coll. «Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth». *Diabetes Care*, 2005; 28(4): 902-909.
- 4 Taksali SE, et coll. «High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype». *Diabetes*, 2008; 57(2): 367-371.
- 5 Bawden S, et coll. «Increased liver fat and glycogen stores following high compared with low glycaemic index food: a randomized crossover study». *Diabetes, Obesity and Metabolism*, janvier 2017; 19(1): 70-77. doi: 10.1111/dom.12784. [Epub 4 septembre 2016]. Consulté le 6 juin 2017.
- 6 Suzuki A, et coll. «Chronological development of elevated aminotransferases in a non-alcoholic population». *Hepatology*, 2005; 41(1): 64-71.
- 7 Zelman S. «The liver in obesity». *American Medical Association Archives of Internal Medicine*, 1952; 90(2): 141-156.
- 8 Ludwig J, et coll. «Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease». *Mayo Clinic Proceedings*, juillet 1980; 55(7): 434-438.

- 9 Leite NC, et coll. «Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus». *Liver International*, janvier 2009; 29(1): 113-119.
- 10 Seppala-Lindroos A, et coll. «Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, juillet 2002; 87(7): 3023-3028.
- 11 Silverman JF, et coll. «Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *American Journal of Gastroenterology*, 1990; 85(10): 1349-1355.
- 12 Fraser A, et coll. «Prevalence of elevated alanine-aminotransferase (alt) among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004». *Gastroenterology*, 2007; 133(6): 1814-1820.
- 13 Fabbrini E, et coll. «Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2009; 106(36): 15430-15435; D'Adamo E, Caprio S. «Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology». *Diabetes Care*, 2011; 34(Suppl. 2): S161-S165.
- 14 Burgert TS, et coll. «Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91(11): 4287-4294.
- 15 Younossi AM, et coll. «Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steato-hepatitis». *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2014; 39(1): 3-14.
- 16 Angulo P. «Nonalcoholic fatty liver disease». *New England Journal of Medicine*, 2002; 346(16): 1221-1231.
- 17 Ryysy L, et coll. «Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients». *Diabetes*, 2000; 49(5): 749-758; 18
- 18 À partir de données tirées de D'Adamo E, Caprio S. «Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology». *Diabetes Care*, mai 2011; 34(Suppl 2): S161-S165.
- 19 Sevastianova K, et coll. «Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 96(4): 727-734.
- 20 Schwarz JM, et coll. «Short-term alterations in carbohydrate energy intake in humans. Striking effects on hepatic glucose production, de novo lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection». *Journal of Clinical Investigation*, 1995; 96(6): 2735-2743; Softic S, et coll. «Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease». *Digestive Diseases and Sciences*, mai 2016; 61(5): 1282-1293.
- 21 Chong MF, et coll. «Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007; 85(6): 1511-1520.
- 22 Perseghin G. «Reduced intrahepatic fat content is associated with increased whole-body lipid oxidation in patients with type 1 diabetes». *Diabetologia*, 2005; 48(12): 2615-2621.
- 23 Fabbrini E, et coll. «Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2009; 106(36): 15430-15435.
- 24 Weiss R, Dufour S, et coll. «Pre-diabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning». *The Lancet*, 2003; 362(9388): 951-957.
- 25 Kelley DE, et coll. «Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity and weight loss. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 1999; 277(6 Pt 1): e1130-e1141.

- 26 Hue L, Taegtmeyer H. «The Randle cycle revisited: a new head for an old hat». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, septembre 2009; 297(3): e578-e591.
- 27 Defronzo RA. «Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus». *Diabetes*, 2009; 58(4): 773-795.
- 28 Taylor R. «Type 2 diabetes: etiology and reversibility». *Diabetes Care*, 2013; 36(4): 1047-1055.
- 29 Mathur A, et coll. «Nonalcoholic fatty pancreas disease». *HPB (Oxford)*, 2007; 9(4): 312-318; Lee JS, et coll. «Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome». *World Journal of Gastroenterology*, 2009; 15(15): 1869-1875.
- 30 Ou HY, et coll. «The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes». *PLoS One*, 2013; 8(5): e62561.
- 31 Steven S, et coll. «Weight loss decreases excess pancreatic triacylglycerol specifically in type 2 diabetes». *Diabetes Care*, 2016; 39(1): 158-165.
- 32 Heni M, et coll. «Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, mars 2010; 26(3): 200-205. doi: 10.1002/dmrr.1073; Tushuizen ME, et coll. «Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes». *Diabetes Care*, 2007; 30(11): 2916-2921.
- 33 Klein S, et coll. «Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease». *New England Journal of Medicine*, 2004; 350(25): 2549-2557.
- 34 Lim EL, et coll. «Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol». *Diabetologia*, 2011; 54(10): 2506-2514.
- 35 Kim JY, et coll. «Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue». *Journal of Clinical Investigation*, 2007; 117(9): 2621-2637.
- 36 Rasouli N, et coll. «Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome». *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007; 9(1): 1-10.
- 37 Vague J. «The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease». *American Journal of Clinical Nutrition*, 1956; 4(1): 20-34.
- 38 Cao W, et coll. «Excess exposure to insulin is the primary cause of insulin resistance and its associated atherosclerosis». *Current Molecular Pharmacology*, 2011; 4(3): 154-166.

Chapitre 8 – La relation entre le fructose et la résistance à l'insuline

- 1 Lustig, R. «Sugar: the bitter truth». YouTube. En ligne: <https://www.youtube.com/watch?v=dBnniua6-oM>. Consulté le 6 juin 2017.
- 2 Yudkin J. *Pure, White and Deadly*. London, HarperCollins, 1972.
- 3 Basu S, et coll. «The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data». *PLoS One*, 2013; 8(2): e57873.
- 4 Ridgeway, L. «High fructose corn syrup linked to diabetes». *USC News*, 28 novembre 2012. En ligne: <https://news.usc.edu/44415/high-fructose-corn-syrup-linked-to-diabetes/>. Consulté le 6 juin 2017.
- 5 Bizeau ME, Pagliassotti MJ. «Hepatic adaptations to sucrose and fructose». *Metabolism*, 2005; 54(9): 1189-1201.
- 6 Faeh D, et coll. «Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men». *Diabetes*, 2005; 54(7): 1907-1913.

- 7 Lustig RH. «Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol». *Journal of the American Dietetic Association*, 2010; 110(9): 1307-1321.
- 8 Yokoyama H, et coll. «Effects of excessive ethanol consumption on the diagnosis of the metabolic syndrome using its clinical diagnostic criteria». *Internal Medicine*, 2007; 46(17): 1345-1352.
- 9 Beck-Nielsen H, et coll. «Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects». *American Journal of Clinical Nutrition*, février 1980; 33(2): 273-278.
- 10 Stanhope KL, et coll. «Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans». *Journal of Clinical Investigation*, 2009; 119(5): 1322-1334.
- 11 Xu Y, et coll. «Prevalence and control of diabetes in Chinese adults». *JAMA*, 2013; 310(9): 948-959.
- 12 Zhou BF, et coll. «Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study». *Journal of Human Hypertension*, septembre 2003; 17(9): 623-630. doi: 10.1038/sj.jhh.1001605.
- 13 À partir de données tirées de Zhou BF, et coll. «Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study». *Journal of Human Hypertension*, septembre 2003; 17(9): 623-630. doi: 10.1038/sj.jhh.1001605. Consulté le 6 juin 2017.
- 14 Gross LS, et coll. «Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004; 79(5): 774-779.
- 15 Basu S, et coll. «The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data». *PLoS One*, 2013; 8(2): e57873. doi: 10.1371/journal.pone.0057873. Consulté le 8 avril 2015.
- 16 Malik VS, et coll. «Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes». *Diabetes Care*, 2010; 33(11): 2477-2483.
- 17 Goran MI, et coll. «High fructose corn syrup and diabetes prevalence: A global perspective». *Global Public Health*, 2013; 8(1): 55-64.
- 18 Gross LS, et coll. «Increased consumption of carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment». *American Journal of Clinical Nutrition*, mai 2004; 79(5): 774-779. Reproduction autorisée.

Chapitre 9 – Le lien avec le syndrome métabolique

- 1 Grundy SM, et coll. «Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement». *Circulation*, 25 octobre 2005; 112(17): 2735-2752.
- 2 Ginsberg HN, MacCallum PR. «The obesity, metabolic syndrome, and type 2 *diabetes mellitus* pandemic: Part I. increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 *diabetes mellitus*». *Journal of the Cardiometabolic Syndrome*, printemps 2009; 4(2): 113-119.
- 3 Bremer AA, et coll. «Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome». *Pediatrics*, 2012; 129(3): 557-570.

- 4 Reaven GM. «Banting lecture, 1988. Role of insulin resistance in human disease». *Diabetes*, 1988; 37(12): 1595-1607.
- 5 Ahrens EH, et coll. «Carbohydrate-induced and fat-induced lipemia». *Transactions of the Association of American Physicians*, 1961; 74: 134-146.
- 6 Reaven GM, Calciano A, et coll. «Carbohydrate intolerance and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known *diabetes mellitus*». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1963; 23: 1013-1023.
- 7 Welborn TA, et coll. «Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease». *The Lancet*, 1966; 1(7451): 1336-1337.
- 8 Lucas CP, et coll. «Insulin and blood pressure in obesity». *Hypertension*, 1985; 7: 702-706.
- 9 Huang PL. «A comprehensive definition for metabolic syndrome». *Disease Models and Mechanisms*, mai-juin 2009; 2(5-6): 231-237.
- 10 Reaven GM, et coll. «Insulin resistance as a predictor of age-related diseases». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86(8): 3574-3578; DeFronzo, Ferrannini E. «Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease». *Diabetes Care*, 1991; 14 (3): 173-194.
- 11 Lim JS, et coll. «The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome». *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*, 2010; 7(5): 251-264.
- 12 Grundy SM, et coll. «Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia». *Journal of Clinical Investigation*, 1979; 63: 1274-1283.
- 13 Adiels M, et coll. «Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man». *Diabetologia*, 2006; 49(4): 755-765.
- 14 Aarsland A, et coll. «Contributions of de novo synthesis of fatty acids to total VLDL-triglyceride secretion during prolonged hyperglycemia/hyperinsulinemia in normal man». *Journal of Clinical Investigation*, 1996; 98(9): 2008-2017.
- 15 Hiukka A, et coll. «Alterations of lipids and apolipoprotein cIII in VLDL subspecies in type 2 diabetes». *Diabetologia*, 2005; 48(6): 1207-1215; Grundy SM, et coll. «Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia». *Journal of Clinical Investigation*, 1979; 63: 1274-1283.
- 16 Coulston AM, et coll. «Persistence of hypertriglyceridemic effects of low-fat, high-carbohydrate diets in NIDDM». *Diabetes Care*, 1989; 12(2): 94-100.
- 17 Reaven GM, et coll. «Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia». *Journal of Clinical Investigation*, 1967; 46(11): 1756-1767; Stanhope KL, et coll. «Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, octobre 2011; 96(10): e1596-e1605.
- 18 Nordestgaard BG, et coll. «Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women». *JAMA*, 2007; 298(3): 299-308.
- 19 Schwarz GG, et coll. «Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins». *Journal of the American College of Cardiology*, 2015; 65(21): 2267-2275.
- 20 Miller M, et coll. «Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association». *Circulation*, 2011; 123(20): 2292-2333.
- 21 HPS2-THRIVE Collaborative Group. «Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients». *New England Journal of Medicine*, 2014; 371(3): 203-212; AIM-HIGH

- Investigators. «Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy». *New England Journal of Medicine*, 2012; 365(24): 2255-2267.
- 22 Vergeer M, et coll. «The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis?» *Journal of Lipid Research*, août 2010; 51(8): 2058-2073.
 - 23 Finelli C, et coll. «The improvement of large high-density lipoprotein (hDL) particle levels, and presumably hDL metabolism, depend on effect of low-carbohydrate diet and weight loss». *excll Journal*, 2016; 15: 166-176.
 - 24 ILLUMINATE Investigators. «Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events». *New England Journal of Medicine*, 2007; 357(21): 2109-2122.
 - 25 Ginsberg HN, et coll. «Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes». *Archives of Medical Research*, 2005; 36(3): 232-240.
 - 26 Goodpaster BH, et coll. «Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women». *Archives of Internal Medicine*, 2005; 165(7): 777-783.
 - 27 Barzilai N, et coll. «Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance». *Diabetes*, 1999; 48(1): 94-98; Gabriely I, et coll. «Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process?» *Diabetes*, 2002; 51(10): 2951-2958.
 - 28 Klein S, et coll. «Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease». *New England Journal of Medicine*, 2004; 350(25): 2549-2557.
 - 29 Welborn T, et coll. «Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease». *The Lancet*, 1966; 1(7451): 1336-1337.
 - 30 Ferrannini E, et coll. «Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. Role of age and obesity». *Hypertension*, 1997; 30(5): 1144-1149.
 - 31 Park SE, et coll. «Impact of hyperinsulinemia on the development of hypertension in normotensive, nondiabetic adults: a 4-year follow-up study». *Metabolism*, avril 2013; 62(4): 532-538.
 - 32 Xun P, et coll. «Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2013; 98(6): 1543-1554.
 - 33 Christlieb R, et coll. «Is insulin the link between hypertension and obesity?» *Hypertension*, 1985; 7(Suppl. II): II-54-II-57; Cao W, et coll. «Excess exposure to insulin is the primary cause of insulin resistance and its associated atherosclerosis». *Current Molecular Pharmacology*, 2011; 4(3): 154-166.
 - 34 Rieker RP, et coll. «Positive inotropic action of insulin on piglet heart». *Yale Journal of Biology and Medicine*, 1975; 48: 353-360.
 - 35 Bönner G. «Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension». *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 24(Suppl. 2): S39-49.
 - 36 Sattar N, et coll. «Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study». *Diabetes*, 2007; 56(4): 984-991.
 - 37 Kolata G. «Skinny and 119 pounds, but with the health hallmarks of obesity». *The New York Times*, 22 juillet 2016. En ligne: <https://www.nytimes.com/2016/07/26/health/skinny-fat.html>

Chapitre 10 – L’insuline n’est pas la solution au diabète de type 2

- 1 Geller AI, et coll. «National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations». *JAMA Internal Medicine*, mai 2014; 174(5): 678-686.
- 2 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. «The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long- term complications in insulin-dependent diabetes mellitus». *New England Journal of Medicine*, 1993; 329(14): 977-986.
- 3 The DCCT/EDIC Study Research Group. «Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2005; 353(25): 2643-2653.
- 4 À partir de données tirées de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. «Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial». *Diabetes Care*, octobre 2001; 24(10): 1711-1721.
- 5 Purnell JQ, et coll. «The effect of excess weight gain with intensive diabetes treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study». *Circulation*, 15 janvier 2013; 127(2): 180-187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077487. Consulté le 6 juin 2017.
- 6 Muis MJ. «High cumulative insulin exposure: a risk factor of atherosclerosis in type 1 diabetes?». *Atherosclerosis*, juillet 2005; 181(1): 185-192.
- 7 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. «Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)». *The Lancet*, 12 septembre 1998; 352(9131): 837-53.
- 8 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. «Effect of intensive blood-control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)». *The Lancet*, 12 septembre 1998; 352(9131): 854-865.
- 9 Rosen CL, et coll. «The rosiglitazone story—lessons from an FDA Advisory Committee Meeting». *New England Journal of Medicine*, 2007; 357(9): 844-846.
- 10 The ACCORD Study Group. «Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 12 juin 2008; 358(24): 2545-2559.
- 11 The ADVANCE Collaborative Group. «Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2008; 358(24): 2560-2572.
- 12 Duckworth W, et coll. «Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2009; 360(2): 129-139.
- 13 The ORIGIN Trial Investigators. «Basal insulin and cardiovascular and outcomes in dysglycemia. *New England Journal of Medicine*, 2012; 367(4): 319-328.
- 14 The ACCORD Study Group. «Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcome». *New England Journal of Medicine*, 2011; 364(9): 818-828; Hayward RA, et coll. «Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2015; 372(23): 2197-2206; Zoungas S, et coll. «Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2014; 371(15): 1392-1406.
- 15 King P, et coll. «The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes». *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999; 48(5): 643-648.

- 16 Soedamah-Muthu SS, et coll. «Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe. The EURODIAB Prospective Complications Study (PCS)». *Diabetes Care*, 2008; 31(7): 1360-1366.
- 17 Bain SC, et coll. «Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort)». *Diabetic Medicine*, 2003; 20(10): 808-811.
- 18 Crofts CAP, et coll. «Hyperinsulinemia: a unifying theory of chronic disease?» *Diabetes*, 2015; 1(4): 34-43; 41; Meinert CL, et coll. «A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results». *Diabetes*, 1970; 19(Suppl.): 789-830.
- 19 Yudkin JS, et coll. «Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal». *Diabetologia*, octobre 2010; 53(10): 2079-2085.
- 20 Pradhan AD, et coll. «Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET Randomized Trial». *JAMA*, 2009; 302(11): 1186-1194; Ridker PM, et coll. «C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women». *New England Journal of Medicine*, 2000; 342(12): 836-843.
- 21 Haffner SM, et coll. «Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction». *New England Journal of Medicine*, 1998; 339(4): 229-234.
- 22 Madonna R, De Caterina R. «Prolonged exposure to high insulin impairs the endothelial PI3-kinase/Akt/nitric oxide signalling». *Thrombosis and Haemostasis*, 2009; 101(2): 345-350; Okouchi M, et coll. «High insulin enhances neutrophil transendothelial migration through increasing surface expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 via activation of mitogen activated protein kinase». *Diabetologia*, 2002; 45(10): 1449-1456; Pfeifle B, Ditschuneit H. «Effect of insulin on growth of cultured human arterial smooth muscle cells». *Diabetologia*, 1981; 20(2): 155-158; Stout RW, et coll. «Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells». *Circulation Research*, 1975; 36: 319-327; Iida KT, et coll. «Insulin up-regulates tumor necrosis factor-alpha production in macrophages through an extracellular-regulated kinase-dependent pathway». *The Journal of Biological Chemistry*, 2001; 276(35): 32531-32537.
- 23 Rensing KL. «Endothelial insulin receptor expression in human atherosclerotic plaques: linking micro- and macrovascular disease in diabetes?» *Atherosclerosis*, 2012; 222(1): 208-215.
- 24 Duff GL, McMillan GC. «The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit». *Journal of Experimental Medicine*, 1949; 89(6): 611-630.
- 25 Selvin E. «Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults». *New England Journal of Medicine*, 2010; 362(9): 800-811.
- 26 Currie CJ, Poole CD, et coll. «Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013; 98(2): 668-677.
- 27 Roumie CL, et coll. «Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes». *JAMA*, 11 juin 2014; 311(22): 2288-2296.
- 28 Currie CJ, Peters JR, et coll. «Survival as a function of HbA1C in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study». *The Lancet*, 2010; 375(9713): 481-489.
- 29 À partir de données tirées de Gamble JM, et coll. «Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes». *Diabetes, Obesity and Metabolism*, janvier 2010; 12(1): 47-53.

- 30 Després JP, et coll. «Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease». *New England Journal of Medicine*, 1996; 334(15): 952-957.
- 31 Gamble JM, et coll. «Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study». *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010; 12(1): 47-53.
- 32 Margolis DJ, et coll. «Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, août 2008; 17(8): 753-759.
- 33 Colayco DC, et coll. «A1C and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes». *Diabetes Care*, 2011; 34(1): 77-83.
- 34 Stoeckenbroek RM, et coll. «High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events». *Atherosclerosis*, juin 2015; 240(2): 318-323.
- 35 Smooke S, et coll. «Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure». *American Heart Journal*, janvier 2005; 149(1): 168-174.
- 36 Johnson JA, Carstensen B, et coll. «Diabetes and cancer: evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence». *Diabetologia*, 2012; 55(6): 1607-1618.
- 37 Johnson JA, Gale EA, et coll. «Diabetes, insulin use, and cancer risk: are observational studies part of the solution—or part of the problem?» *Diabetes*, mai 2010; 59(5): 1129-1131.
- 38 Gunter MJ, Hoover DR, et coll. «Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women». *Journal of the National Cancer Institute*, 2009; 101(1): 48-60.
- 39 Gunter MJ, Xie X, et coll. «Breast cancer risk in metabolically healthy but overweight postmenopausal women». *Cancer Research*, 2015; 75(2): 270-274.
- 40 Pal A, et coll. «PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity». *New England Journal of Medicine*, 2012; 367(11): 1002-1011.
- 41 Yang Y-X, et coll. «Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients». *Gastroenterology*, 2004; 127(4): 1044-1050.
- 42 Currie CJ, Poole CD, Gale EA. «The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes». *Diabetologia*, 2009; 52(9): 1766-1777.
- 43 Bowker SL, et coll. «Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin». *Diabetes Care*, février 2006; 29(2): 254-258.

Chapitre 11 – Les hypoglycémiants oraux: pas une solution non plus!

- 1 Menke A, et coll. «Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012». *JAMA*, 2015; 314(10): 1021-1029.
- 2 Garber AJ, et coll. «Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia—when do the risks of diabetes begin? ace/aace Consensus Statement». *Endocrine Practice*, octobre 2008; 14(7). En ligne: <https://www.aace.com/files/prediabetesconsensus.pdf>. Consulté le 6 juin 2017.
- 3 Fauber J, et coll. «The slippery slope: a bittersweet diabetes economy». *Medpage Today*, 21 décembre 2014. En ligne: <http://www.medpagetoday.com/Cardiology/Diabetes/49227>. Consulté le 6 juin 2017.
- 4 American Diabetes Association. «Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012». *Diabetes Care*, avril 2013; 36(4): 1033-1046.
- 5 Palmer E. «The top 10 best-selling diabetes drugs of 2013». *Fierce Pharma*, le 17 juin 2014. En ligne: <http://www.fiercepharma.com/pharma/top-10-best-selling-diabetes-drugs-of-2013>.

Consulté le 6 juin 2017.

- 6 À partir de données tirées de Bianchi C, Del Prato S. «Looking for new pharmacological treatments for type 2 diabetes». *Diabetes Voice*, juin 2011; 56: 28-31. En ligne: <https://www.idf.org/e-library/diabetes-voice/issues/28-june-2011.html?layout=article&aid=65>. Consulté le 14 juin 2017.
- 7 The ACCORD Study Group. «Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2008; 358(24); 24: 2545-2559.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. «Age-adjusted percentage of adults with diabetes using diabetes medication, by type of medication, United States, 1997-2011», 20 novembre 2012. En ligne: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/meduse/fig2.htm>. Consulté le 6 juin 2017.
- 9 Holman RR, et coll. «10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, octobre 2008; 359(15): 1577-1589.
- 10 Pantalone KM, et coll. «Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis». *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012; 14(9): 803-809.
- 11 Tzoulaki I. «Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs». *British Medical Journal*, 2009; 339: b4731.
- 12 Simpson SH, et coll. «Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study». *Canadian Medical Association Journal*, 2006; 174(2): 169-174.
- 13 Hong J, et coll. «Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease». *Diabetes Care*, mai 2013; 36(5): 1304-1311.
- 14 Nissen SE, Wolski K. «Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes». *New England Journal of Medicine*, 2007; 356(24): 2457-2471.
- 15 Rosen CL. «The rosiglitazone story—lessons from an FDA Advisory Committee Meeting». *New England Journal of Medicine*, 2007; 357: 844-846.
- 16 Rosen CL. «Revisiting the rosiglitazone story—lessons learned». *New England Journal of Medicine*, 2010; 363(9): 803-806.
- 17 Tuccori M, et coll. «Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study». *British Medical Journal*, 2016; 352: i1541.
- 18 Scirica BM, et coll. «Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus». *New England Journal of Medicine*, 3 octobre 2013; 369(14): 1317-1326.
- 19 Green JB, et coll. «Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 16 juillet 2015; 373(3): 232-242.
- 20 «The world's top selling diabetes drugs». *Pharmaceutical-technology.com*, 30 mars 2016. En ligne: <http://www.pharmaceutical-technology.com/features/featurethe-worlds-top-selling-diabetes-drugs-4852441/>. Consulté le 31 janvier 2017.
- 21 Rosenstock J, et coll. «Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin». *Diabetes Care*, mars 2015; 38(3): 376-383.
- 22 Chilton RC, et coll. «Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes». *Diabetes, Obesity and Metabolism*, décembre 2015; 17(12): 1180-1193.
- 23 Zinman B, et coll. «Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(22): 2117-2128.

- 24 Wanner C, et coll. «Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 28 juillet 2016; 375(4): 323-334.
- 25 Blonde L, et coll. «Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks». *Postgraduate Medicine*, mai 2016; 128(4): 371-380. doi: 10.1080/00325481.2016.1169894. Consulté le 6 juin 2017.
- 26 Wall JK. «Analyst: Lilly's Jardiance diabetes pill could be a \$6 billion-a-year blockbuster». *Indianapolis Business Journal*, 21 septembre 2015. En ligne: <http://www.ibj.com/blogs/12-the-dose/post/54957-analyst-lillys-jardiance-diabetes-pill-could-be-a-6-billion-a-year-blockbuster>. Consulté le 6 juin 2017.
- 27 Chiasson JL, et coll. «Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance». *JAMA*, 2003; 290(4): 486-494.
- 28 Marso SP et coll. «Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(4): 311-322.
- 29 Erpeldinger S, et coll. «Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials». *BMC Endocrine Disorders*, 2016; 16(1): 39.
- 30 Palmer SC, et coll. «Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes». A meta-analysis». *JAMA*, 2016; 316(3): 313-324.
- 31 Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. «Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: our evolving faith in the face of evidence». *Circulation*, 2016; 9(5): 504-512.

Chapitre 12 – Les régimes hypocaloriques et l'exercice: pas une solution non plus!

- 1 «Reversing type 2 diabetes starts with ignoring the guidelines». Conférence TEDx, Purdue University. En ligne: <https://www.youtube.com/watch?v=da1vvigy5tQ>. Consulté le 14 juin 2017.
- 2 Hallberg S, Hamdy O. «Before you spend \$26,000 on weight loss surgery, do this». *The New York Times*, 11 septembre 2016. En ligne: https://www.nytimes.com/2016/09/11/opinion/sunday/before-you-spend-26000-on-weight-loss-surgery-do-this.html?_r=0. Consulté le 14 juin 2017.
- 3 Kolata G. «Diabetes and your diet: the low-carb debate». *The New York Times*, 16 septembre 2016. En ligne: <https://www.nytimes.com/2016/09/16/health/type2-diabetes-low-carb-diet.html>. Consulté le 6 juin 2017.
- 4 «Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association». *Diabetes Care*, 2008; 31(Suppl. 1): S61-S78.
- 5 TODAY Study Group. «A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2012; 366(24): 2247-2256.
- 6 Hu FB, et coll. «Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women». *New England Journal of Medicine*, 1997; 337(21): 1491-1499.
- 7 Howard BV, Van Horn L, et coll. «Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial». *JAMA*, 8 février 2006; 295(6): 655-666.
- 8 Howard BV, Manson JE, et coll. «Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial». *JAMA*, 4 janvier 2006; 295(1): 39-49.

- 9 Oglesby P, et coll. «A longitudinal study of coronary heart disease». *Circulation*, 1963; 28: 20-31; Morris JN, et coll. «Diet and heart: a postscript». *British Medical Journal*, 1977; 2(6098): 1307-1314; Yano K, et coll. «Dietary intake and the risk of coronary heart disease in Japanese men living in Hawaii». *American Journal of Clinical Nutrition*, 1978; 31(7): 1270-1279; Garcia-Palmieri MR, et coll. «Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program». *American Journal of Clinical Nutrition*, 1980; 33(8): 1818-1827; Shekelle RB, et coll. «Diet, serum cholesterol, and death from coronary disease: the Western Electric Study». *New England Journal of Medicine*, 1981; 304(2): 65-70.
- 10 Mente A, et coll. «A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease». *Archives of Internal Medicine*, 2009; 169(7): 659-669.
- 11 Wing R, et coll. «Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes». *New England Journal of Medicine*, 2013; 369(2): 145-154.
- 12 Park A. «Where dietary-fat guidelines went wrong». *Time*, 9 février 2015. En ligne: <http://time.com/3702058/dietary-guidelines-fat-wrong/>. Consulté le 6 juin 2017.
- 13 Booth FW, et coll. «Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy». *Journal of Applied Physiology*, 2002; 93(1): 3-30.
- 14 O’Gorman DJ, Krook A. «Exercise and the treatment of diabetes and obesity». *The Medical Clinics of North America*, 2011; 95(5): 953-969.
- 15 O’Gorman DJ, Karlsson HKR, et coll. «Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and glut4 (Slc2a4) protein content in patients with type 2 diabetes». *Diabetologia*, 2006; 49(12): 2983-2992.
- 16 Boulé NG, et coll. «Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus». *JAMA*, 2001; 286(10): 1218-1227.

Chapitre 13 – Ce qu’on a appris de la chirurgie bariatrique

- 1 Moore T. «Experts urge surgery to cure type-2 diabetes». *SkyNews*, 24 mai 2016. En ligne: <http://news.sky.com/story/experts-urge-surgery-to-cure-type-2-diabetes-10293295>. Consulté le 6 juin 2017.
- 2 Moshiri M, et coll. «Evolution of bariatric surgery: a historical perspective. *American Journal of Roentgenology*, juillet 2013; 201(1): W40-48.
- 3 Rubino F. «Medical research: Time to think differently about diabetes», *Nature*, 24 mai 2016. En ligne: <http://www.nature.com/news/medical-research-time-to-think-differently-about-diabetes-1.19955>. Consulté le 6 juin 2017.
- 4 Kolata G. «After weight-loss surgery, a year of joys and disappointments». *The New York Times*, 27 décembre 2016. En ligne: <https://www.nytimes.com/2016/12/27/health/bariatric-surgery.html>. Consulté le 6 juin 2017.
- 5 Keidar A, et coll. «Long-term metabolic effects of laparoscopic sleeve gastrectomy». *JAMA Surgery*, novembre 2015; 150(11): 1051-1057.
- 6 À partir de données tirées de Schauer PR, et coll. «Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes». *New England Journal of Medicine*, 26 avril 2012; 366(17): 1567-1576.
- 7 Schauer PR, et coll. «Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes». *New England Journal of Medicine*, 26 avril 2012; 366(17): 1567-1576.
- 8 Inge TH, et coll. «Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents». *New England Journal of Medicine*, 2016; 374(2): 113-123.

- 9 Pories WJ, et coll. «Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up». *American Journal of Clinical Nutrition*, février 1992; 55(2 Suppl.): 582S-585S.
- 10 American Diabetes Association. «Consensus from diabetes organizations world-wide: metabolic surgery recognized as a standard treatment option for type 2 diabetes», 24 mai 2016. En ligne: <http://diabetes.org/newsroom/press-releases/2016/consensus-from-diabetes-organizations-worldwide-metabolic-surgery-recognized-as-a-standard-treatment-option-for-type-2-diabetes.html>. Consulté le 6 juin 2017.
- 11 Klein S, et coll. «Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease». *New England Journal of Medicine*, 2004; 350(25): 2549-2557.
- 12 Hallberg S, Hamdy O. «Before you spend \$26,000 on weight-loss surgery, do this». *The New York Times*, 10 septembre 2016. En ligne: https://www.nytimes.com/2016/09/11/opinion/sunday/before-you-spend-26000-on-weight-loss-surgery-do-this.html?_r=0. Consulté le 6 juin 2017.

Chapitre 14 – Les régimes pauvres en glucides

- 1 Knapton S. «Obese three-year-old becomes youngest child diagnosed with Type 2 diabetes». *The Telegraph*, 17 septembre 2015. En ligne: <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11869249/Obese-three-year-old-becomes-youngest-child-diagnosed-with-Type-2-diabetes.html>. Consulté le 6 juin 2017.
- 2 Organisation mondiale de la santé. *Rapport mondial sur le diabète, résumé d'orientation*, 2016. En ligne: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204875/WHO_NMH_NVI_16.3_fre.pdf?sequence=1. Consulté le 6 juin 2017.
- 3 American Diabetes Association. «Standards of medical care in diabetes 2016». *Diabetes Care*, janvier 2016; 39(Suppl. 1): S25-26.
- 4 American Diabetes Association. «Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association». *Diabetes Care*, janvier 2008; 31(Suppl. 1): S61-S78.
- 5 De Lorgeril M, et coll. «Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study». *Circulation*, 1999; 99(6): 779-785.
- 6 Mozzafarian D, Rimm EB, et coll. «Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004; 80(5): 1175-1184.
- 7 Estruch R, et coll. «Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet». *New England Journal of Medicine*, 4 avril 2013; 368(14): 1279-1290.
- 8 Hoenselaar R. «Further response from Hoenselaar». *British Journal of Nutrition*, septembre 2012; 108(5): 939-942.
- 9 Siri-Tarino PW, et coll. «Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease.» *American Journal of Clinical Nutrition*, 2010; 91(3): 535-546.
- 10 Kagan A, et coll. «Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men», 1985; 16(3): 390-396; Gillman MW, et coll. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA*, 24-31 décembre 1997; 278(24): 2145-2150.

- 11 À partir de données tirées de Yamagishi K, et coll. «Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular diseases in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) study». *American Journal of Clinical Nutrition*. Octobre 2009; 92(4): 759-765. En ligne: doi:10.3945/ajcn.2009.29146. Consulté le 6 juin 2017.
- 12 Hu FB, Stampfer MJ, et coll. «Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study». *British Medical Journal*, 1998; 317(7169): 1341-1345.
- 13 Burr ML. «Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (Dart)». *The Lancet*, 30 septembre 1989; 2(8666): 757-756.
- 14 Mozaffarian D, Cao H, et coll. «Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in US adults». *Annals of Internal Medicine*, 21 décembre 2010; 153(12): 790-799.
- 15 Liu L, et coll. «Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies». *British Medical Journal*, 7 janvier 2013; 346: e8539.
- 16 Shin JY, et coll. «Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes». *American Journal of Clinical Nutrition*, juillet 2013; 98(1): 146-159.
- 17 Masharani U, et coll. «Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes». *European Journal of Clinical Nutrition*, 2015; 69(8): 944-948.
- 18 Hu FB, Manson JE, et coll. «Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review». *Journal of the American College of Nutrition*, 2001; 20(1): 5-19.
- 19 Liu S, et coll. «A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women». *American Journal of Clinical Nutrition*, juin 2000; 71(6): 1455-1461.
- 20 À partir de données tirées de Liu S, et coll. «A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women». *American Journal of Clinical Nutrition*, juin 2000; 71(6): 1455-1461.
- 21 Ajala O, et coll. «Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2013; 97(3): 505-516.
- 22 Goday A, et coll. «Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus». *Nutrition & Diabetes*, 2016; 6: e230.
- 23 À partir de données tirées de Cohen E, et coll. «Statistical review of US macronutrient consumption data, 1965-2011: Americans have been following dietary guidelines, coincident with the rise in obesity». *Nutrition*, mai 2015; 31(5): 727-732.
- 24 Centers for Disease Control and Prevention. «Trends in intake of energy and macro-nutrients—United States: 1971 to 2000». *JAMA*, 2004; 291: 1193-1194.
- 25 Villegas R, et coll. «Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Chinese women». *Archives of Internal Medicine*, 26 novembre 2007; 167(21): 2310-2316.
- 26 À partir de données tirées de Harvard Medical School. «Glycemic index and glycemic load for 100+ foods: measuring carbohydrate effects can help glucose management». *Harvard Health Publications* [Internet], février 2015. Mis à jour le 27 août 2015. En ligne: http://health.harvard.edu/diseases-and-conditions/glycemic_index_and_glycemic_load_for_100_foods. Consulté le 6 juin 2017.
- 27 Trowell HC, Burkitt DP. *Western diseases: their emergence and prevention*, Boston, Harvard University Press, 1981.

- 28 Lindeberg S, et coll. «Low serum insulin in traditional Pacific Islanders—the Kitava study». *Metabolism*, octobre 1999; 48(10): 1216-1219.
- 29 Giugliano D, et coll. «Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyper-glycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes». *Annals of Internal Medicine*, septembre 2009; 151(5): 306-313.
- 30 Feinman RD, et coll. «Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base.» *Nutrition*, 2015; 31(1): 1-13.
- 31 Banting W. *Letter on Corpulence*. En ligne: <http://thefitblog.net/ebooks/LetterOnCorpulence/LetteronCorpulence.pdf>. Consulté le 6 juin 2017.
- 32 Unwin DJ, et coll. «It's the glycaemic response to, not the carbohydrate content of food that matters in diabetes and obesity: The glycaemic index revisited». *Journal of Insulin Resistance*, 2016; 1(1). En ligne: <http://www.insulinresistance.org/index.php/jir/article/view/8>. Consulté le 14 juin 2017. Utilisation autorisée.
- 33 Hughes T, Davies M. «Thousands of diabetics adopt high-protein low-carb diet in backlash against official NHS eating plan». *The Daily Mail*, le 31 mai 2016. <http://www.dailymail.co.uk/news/article-3617076/Diabetes-patients-defy-NHS-Thousands-rebel-against-guidelines-controlling-condition-diet-low-carbohydrates.html>. Consulté le 12 juin 2017.
- 34 Hamdy O. «Nutrition revolution—the end of the high carbohydrates era for diabetes prevention and management». *US Endocrinology*, 2014; 10(2): 103-104.
- 35 «Third National Health and Nutrition Examination Survey». *Medscape Journal of Medicine*, 2008; 10(7): 160.
- 36 Siri-Tarino PW, et coll. «Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2010; 91(3): 535-546; Estruch R, et coll. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine*, 4 avril 2013; 368(14): 1279-1290.

Chapitre 15 – Le jeûne intermittent

- 1 Lingvay I. «Rapid improvement of diabetes after gastric bypass surgery: is it the diet or the surgery?» *Diabetes Care*, septembre 2013; 36(9): 2741-2747.
- 2 American Diabetes Association. «Standards of medical care in diabetes 2016». *Diabetes Care*, 2016; 39(Suppl. 1): S48.
- 3 Fildes A, et coll. «Probability of an obese person attaining normal body weight: cohort study using electronic health records». *American Journal of Public Health*, 2015; 105(9): e54-e59.
- 4 Harvie MN, et coll. «The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women». *International Journal of Obesity* (London), mai 2011; 35(5): 714-727.
- 5 Catenacci VA, et coll. «A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity». *Obesity* (Silver Spring), septembre 2016; 24(9): 1874-1883.
- 6 À partir de données tirées de Harvie MN, et coll. «The effect of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women». *International Journal of Obesity*, mai 2011; 35(5): 714-727.
- 7 Johannsen DL, et coll. «Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, juillet 2012; 97(7): 2489-2496.

- 8 «Best fast weight-loss diets». *U.S. News & World Report*: <http://health.usnews.com/best-diet/best-fast-weight-loss-diets>. Consulté le 3 février 2017.
- 9 Callahan M. «We're all fat again: More "Biggest Loser" contestants reveal secrets». *New York Post*, 25 janvier 2015. En ligne: <http://nypost.com/2015/01/25/were-all-fat-again-more-biggest-loser-contestants-reveal-secrets/>. Consulté le 6 juin 2017.
- 10 Fothergill E, et coll. «Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition», *Obesity*, 2016; 24(8): 1612-1619.
- 11 Keys A, et coll. *The Biology of Human Starvation*. 2 tomes. St. Paul (Minnesota), University of Minnesota Press, 1950.
- 12 Zauner C, et coll. «Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000; 71(6): 1511-1515.
- 13 Heilbronn LK, et coll. «Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism». *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005; 81(1): 69-73.
- 14 À partir de données tirées de Zauner C. «Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine». *American Journal of Clinical Nutrition*, juin 2000; 71(6): 1511-1515.
- 15 Nuttall FQ, et coll. «Comparison of a carbohydrate-free diet vs. fasting on plasma glucose, insulin and glucagon in type 2 diabetes». *Metabolism*, février 2015; 64(2): 253-262.
- 16 Jackson I, et coll. «Effect of fasting on glucose and insulin metabolism of obese patients». *The Lancet*, 1969; 293(7589): 285-287.
- 17 Li G, et coll. «The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: A 20-year follow-up study». *The Lancet*, 2008; 371(9626): 1783-1789.
- 18 Wareham NJ. «The long-term benefits of lifestyle interventions for prevention of diabetes». *Lancet Diabetes & Endocrinology*, juin 2014; 2(6): 441-442.
- 19 Diabetes Prevention Program Research Group. «Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin». *New England Journal of Medicine*, 2002; 346(6): 393-403.
- 20 Diabetes Prevention Program Research Group. «10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study». *The Lancet*, 2009; 374(9702): 1677-1686.
- 21 Ramachandran A, et coll. «The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDpp-1)». *Diabetologia*, 2006; 49(2): 289-297.
- 22 Tuomilehto J, et coll. «Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance». *New England Journal of Medicine*, 2001; 344(18): 1343-1350.
- 23 Kosaka K, et coll. «Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males». *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2005; 67(2): 152-162.

Postface

- 1 Fung, Jason. «The Aetiology of Obesity»: <https://www.youtube.com/watch?v=YpllomiDMx0>.

- 2 Fung, Jason. «Intensive Dietary Management»: consulter <https://www.IDMprogram.com>.

INDEX

A

A1C, [174](#), [175](#), [185](#), [194](#), [195](#), [256](#), [287](#), [315](#), *Voir* hémoglobine A1C
acarbose, [208-211](#)
accident vasculaire cérébral, [18](#), [54](#), [56](#), [57](#), [116](#), [185](#), [225](#), [298](#)
ACCORD, [184-186](#), [203](#), [209](#), [291](#)
acides aminés, [21](#), [88-90](#), [253](#)
acide transpalmitoléique, [54](#), [248](#)
acidocétose diabétique, [41](#), [180](#)
acidose lactique, [204](#)
acrochordon, [61](#)
Action for Health in Diabetes, [219](#)
Action in Diabetes and Vascular Disease Controlled Evaluation, [185](#)
Actos, [202](#)
ADA, [215](#), [216](#), [218](#), *Voir* American Diabetes Association
adiposité centrale, [75](#), [77](#), *Voir* graisse abdominale
adrénaline, [281](#)
ADVANCE, [185](#), [186](#), [203](#), [209](#), [291](#)
Alberto (étude de cas), [286](#)
alcool, [103](#), [125-127](#), [150](#), [187](#), [284](#)
Allen, [28](#), [29](#)
ALT, [128](#)
American Association of Clinical Endocrinologists, [197](#)
American College of Endocrinology, [197](#)
American Diabetes Association, [41](#), [42](#), [108](#), [198](#), [215](#), [217](#), [237](#), [245](#), [246](#), [265](#), [268](#)
American Heart Association, [217](#), [246](#)
amidon, [131](#), [146](#), [251](#)
amputation, [54](#), [57](#), [58](#), [60](#), [116](#), [298](#)
amyotrophie diabétique, [54](#)
analogues du GLP-1, [209](#), [211](#)

analogues du glucagon-like peptide, [209](#)
anneau gastrique, [234](#), [238](#)
antibiotiques, [101](#), [102](#), [104](#), [116](#)
antidiurétique, [170](#)
Apollonius de Memphis, [26](#)
Arétée de Cappadoce, [26](#)
aspirine, [279](#)
Association canadienne du diabète, [217](#), [244](#)
athérosclérose, [49](#), [54-57](#), [182](#), [192](#), [193](#)
Avandia (rosiglitazone), [202](#)
avocats, [21](#), [33](#), [73](#), [220](#), [246](#), [247](#), [261](#)

B

Banting, Frederick, [30](#), [108](#), [160](#), [198](#)
Banting, William, [95](#), [254](#)
bedaine de blé, [169](#), *Voir* graisse abdominale
Best, Charles, [30](#)
biguanides, [204](#), [205](#)
bœuf, [132](#), [261](#)
bons gras, [63](#), [73](#), [117](#), [174](#), [175](#), [224](#), [225](#), [262](#), [267](#), [276](#)
Bouchardat, Apollinaire [27](#)
Bridget (étude de cas), [64](#)
Bruno (étude de cas), [174](#)

C

calcification de l'artère coronaire, [182](#)
canagliflozine, [63](#), [175](#), [207](#)
cancer, [37](#), [50](#), [58](#), [59](#), [63](#), [71](#), [156](#), [160](#), [161](#), [171](#), [189](#), [193](#), [195](#), [196](#), [203](#), [204](#), [293](#), [298](#)
cancer de la vessie, [203](#)
cécité, [18](#), [37](#), [50](#), [51](#), [62](#), [231](#), [298](#)
CETP, [166](#)
charge glycémique, [72](#), [73](#), [249](#), [251](#)
China Da Qing Diabetes Prevention Outcomes Study, [284](#)
Chine, [35](#), [209](#), [283](#)
chirurgie bariatrique, [10](#), [138](#), [229](#), [230](#), [232](#), [233](#), [235-237](#), [241](#), [266](#), [285](#)
cholécystokinine, [83](#)
cholestérol, [21](#), [32](#), [55](#), [62](#), [161](#), [165](#),
[166](#), [171](#), [174](#), [175](#), [182](#), [188](#), [219](#), [221](#), [224](#), [248](#), [292](#)

cirrhose, [19](#), [59](#), [128](#)
Collip, James, [30](#)
coma, [41](#), [51](#), [180](#)
coma hyperosmolaire, [180](#), *Voir* syndrome hyperosmolaire non cétosique
complications macrovasculaires, [50](#), [56](#)
complications microvasculaires, [49](#)
conseils diététiques, [216](#), [218](#), [257](#)
contrôle des portions, [268](#), [269](#), [270](#), [274](#), *Voir* conseils sur la réduction calorique
contrôle hormonal, [84](#)
Corkey, Barbara, [108](#)
cortisol, [106](#), [281](#)
COUNTERPOINT, [138](#)
court-circuit jéjunocolique, [230](#), [231](#)
court-circuit jéjuno-iléal, [231](#)
crise cardiaque, [54](#), [73](#), [184](#), [185](#), [201](#), [203](#), [246-248](#), [298](#)
crises cardiaques, [37](#), [50](#), [56](#), [161](#), [184](#), [193](#), [206](#), [283](#), [290](#), [291](#), [293](#)
cycle de Randle, [133](#), [134](#)
cycle hépatique, [140](#), [141](#), *Voir* aussi foie gras

D

Daqing, Chine, [283](#), [284](#)
DCCT, [180](#), [181](#), [183](#), [184](#)
dérivation gastrique Roux-en-Y, [232-234](#), [238](#)
dermopathie diabétique, [61](#)
déversement de la charge toxique, [281](#)
Diabésité, [69](#)
diabète de l'adulte, [31](#)
diabète de type 1, [26](#), [29-31](#), [34](#), [36](#), [40](#), [41](#), [44-47](#), [51](#), [59](#), [89](#), [94](#), [130](#), [179-184](#), [187-189](#), [194](#), [200](#), [244](#), [248](#), [265](#)
diabète de type 2, [6](#), [177](#), [179](#), [258](#), [277](#), [285](#)
diabète gestationnel, [39](#)
diabète insipide, [26](#)
diabète insulino-dépendant, [31](#)
diabète juvénile, [31](#), [44](#), [244](#), *Voir* aussi diabète de type 1
diabète non insulino-dépendant, [31](#)
Diabetes Care, [245](#)
Diabetes Control and Complications Trial, [180](#)
Diabetes mellitus, [29](#), [206-208](#)
Diabetes Prevention Program, [284](#)

diabète sucré, [25](#), [26](#), [27](#), [31](#)
Diabetes UK, [217](#), [237](#)
Diabèteville, [189](#), [191](#)
diagnostic, [12](#), [30](#), [35](#), [41-46](#), [51](#), [52](#), [59](#), [63](#), [97](#), [99](#), [100](#), [116](#), [121](#), [123](#), [125](#), [135](#), [141](#), [152](#), [164](#), [171](#),
[175](#), [197](#), [224-225](#), [256](#), [287](#)
Dietary Guidelines for Americans, [32](#), [33](#), [131](#), [144](#), [216](#), [220](#), [246](#)
Dobson, Matthew, [27](#)
Donnelly, Richard, [186](#)
double diabète, [187](#)
douleur, [53](#), [57](#), [222](#)
dysfonction érectile, [54](#), [61](#)
dysfonctionnement des cellules bêta, [122](#), [123](#), [135-137](#), [139](#), [141](#), [172](#), [173](#), [240](#)
dystrophie papillaire et pigmentaire, [60](#)

E

EASD, [217](#)
édulcorants artificiels, [156](#), [157](#), [260](#)
efficacité, [43](#), [101](#), [183](#), [212](#), [235](#), [267](#), [292](#)
Égypte antique, [25](#)
Einstein, Albert, [121](#), [292](#), [295](#)
Elena (étude de cas), [224](#)
EMPA-REG, [207](#)
épaisseur intima-média carotidienne, [182](#)
Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, [181](#)
espoir, [27](#), [47](#), [205](#), [215](#), [218](#), [244](#), [289](#), [297](#), [298](#)
éthanol, [150](#)
EURODIAB, [188](#)
European Group Study of Insulin Resistance, [170](#)
éviter le fructose, [263](#)
exercice, [10](#), [21](#), [72](#), [215](#), [218](#), [220-223](#), [267](#), [272](#)

F

Fleming, Alexander, [101](#), [102](#)
foie gras, [59](#), [78](#), [123](#), [125-131](#), [133](#), [135](#), [137-140](#), [150](#), [154-156](#), [171](#), [172](#), [258](#), [282](#)
frais de santé, [36](#)
Framingham, [56](#), [166](#)
Fröhlich, Albert, [126](#)
fructose, [9](#), [115](#), [130](#), [140](#), [141](#), [145-156](#), [164-168](#), [172](#), [223](#), [252](#), [253](#), [255](#), [258-261](#), [263](#)

fruit, [72](#), [73](#), [145](#)

G

gastrectomie longitudinale, [233](#)

ghréline, [83](#), [238](#)

glande thyroïde, [45](#)

gliclazide, [63](#), [200](#)

glipizide, [200](#)

glucagon, [89](#), [209](#), [281](#)

glucagon-like peptide-1, [209](#)

glucides, [10](#), [14](#), [15](#), [20](#), [21](#), [27](#), [28](#), [32](#), [33](#), [63](#), [64](#), [72](#), [73](#), [88](#), [89](#), [90](#), [92](#), [95](#), [96](#), [117](#), [124](#), [127](#), [130](#), [131](#), [133](#), [134](#), [144-146](#), [149](#), [150-154](#), [160](#), [162-166](#), [174](#), [175](#), [179](#), [208](#), [209](#), [216-219](#), [223-225](#), [241](#), [243](#), [245](#), [246](#), [248-258](#), [260-262](#), [267](#), [276](#), [280](#), [281](#), [285-287](#), [292](#), [293](#), [295](#), [296](#)

gluconéogenèse, [91](#), [94](#), [134](#), [204](#)

glucose, [12](#), [15-22](#), [27](#), [39-44](#), [58](#), [72](#), [88-91](#), [93](#), [94](#), [96](#), [99](#), [107](#), [109-115](#), [122](#), [124](#), [129-131](#), [133-135](#), [140](#), [141](#), [145](#), [146](#), [148-152](#), [155](#), [156](#), [161-165](#), [167-169](#), [172](#), [173](#), [179-193](#), [195](#), [196](#), [199-211](#), [213](#), [217](#), [218](#), [221-223](#), [236](#), [237](#), [239](#), [249](#), [251](#), [253](#), [255](#), [258](#), [259](#), [267](#), [273](#), [276](#), [278](#), [281-283](#)

glucotoxicité, [180-184](#), [187-189](#), [193-195](#), [201](#), [202](#), [206](#), [207](#), [209-211](#)

glyburide, [200](#)

glycémie, [17](#), [18](#), [20-22](#), [31](#), [33](#), [37](#), [39](#), [41-44](#), [46](#), [47](#), [60](#), [62-64](#), [73](#), [89](#), [91](#), [93-96](#), [105](#), [109](#), [114](#), [116](#), [117](#), [121-123](#), [134-136](#), [141](#), [145-147](#), [150](#), [155](#), [156](#), [160](#), [169](#), [173](#), [175](#), [179](#), [183](#), [204](#), [239](#), [240](#), [244](#), [250](#), [252](#), [254](#), [255](#), [257](#), [258](#), [262](#), [265](#), [266](#), [276](#), [278-283](#), [285](#), [287](#), [290](#)

glycémie à jeun, [42](#), [43](#)

glycogène, [90-92](#), [110](#), [124](#), [132](#), [146](#), [149](#), [150](#), [155](#), [162-164](#), [239](#), [275](#)

Golden Years Cohort Study, [188](#)

graisse alimentaire, [32](#), [248](#), [295](#)

graisse corporelle, [80](#), [90](#), [92](#), [93](#), [110](#), [123](#), [139](#), [163](#), [168](#), [270](#)

graisse ectopique, [138](#), [139](#), [240](#), [277](#)

graisse viscérale, [75](#), [123](#), [239](#), [271](#)

gras du pancréas, [78](#), [137](#), [240](#)

gras musculaire, [131-133](#), [135](#), [137-140](#)

gras omental, [78](#)

gras pancréatique, [137-139](#)

gras sous-cutané, [75-77](#), [124](#), [169](#)

gras trans, [33](#), [72](#), [262](#)

Grégoire le Grand, [265](#)

Groupe Cochrane, [184](#)

H

Hallberg, Sarah, [215](#), [229](#), [241](#)
Hamdy, Osama, [241](#), [257](#)
Harcombe, Zoë, [73](#)
HDL, [159](#), [165-167](#), [171](#), [248](#)
hémoglobine A1c, [63](#), [64](#)
Himsworth, Harold Percival, [31](#)
hormone de croissance, [87](#), [106](#), [281](#)
hormones, [28](#), [44](#), [80](#), [83](#), [84](#), [87-89](#), [94](#), [97](#), [104-106](#), [168](#), [205](#), [209](#), [238](#), [239](#), [273](#), [282](#)
hyperglycémie, [15](#), [39](#), [40](#), [43](#), [46](#), [50](#), [60](#), [62-64](#), [135](#), [169](#), [171](#), [179-181](#), [188](#), [193](#), [195](#), [206](#), [210](#), [229](#), [292](#), [294](#)
hyperinsulinémie, [93-96](#), [98](#), [104](#), [107-109](#), [111](#), [113](#), [114](#), [122-125](#), [127](#), [130](#), [132](#), [133](#), [135](#), [137](#), [140](#), [141](#), [150](#), [156](#), [160](#), [161](#), [165](#), [167-173](#), [186-188](#), [192](#), [194-196](#), [205](#), [207](#), [212](#), [223](#), [229](#), [252](#), [253](#), [260](#), [263](#), [270](#), [286](#)
hypertension, [116](#), [161](#), [169-171](#), [174](#), [175](#), [188](#), [208](#), [224](#), [236](#), [287](#)
hypertriglycéridémie, [160](#), [163](#), [165](#), [166](#)
hypoglycémiantes oraux, [10](#), [197](#), [200](#), [208](#), [211](#), [225](#), [285](#), *Voir* médicaments, types spécifiques
hypoglycémie, [99](#), [180](#), [195](#), [204](#), [205](#), [212](#), [278](#), [279](#)
hypophyse, [87](#), [106](#)
hypothèse de la masse grasse, [238](#)
hypothèse de la partie antérieure du tube digestif, [238](#)
hypothèse glucides-insuline, [95](#)

I

IMC, [63](#), [64](#), [71](#), [76](#), [117](#), [161](#)
inanition, [29](#), [89](#), [109-111](#), [114](#), [115](#), [272-275](#)
incrétines, [89](#), [205](#), [209](#)
Inde, [203](#)
indice de masse corporelle, [70](#), [71](#), [74-77](#), [124](#), [152](#), [182](#), [221](#), [233](#), [236](#), [237](#)
indice glycémique, [72](#), [73](#), [146](#), [156](#), [250](#), [255](#)
infections, [50](#), [57](#), [59-61](#), [208](#), [230](#), [234](#), [283](#), [290](#)
infections fongiques, [59](#), [61](#)
infiltration lipidique, [132](#), *Voir* gras musculaire
inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, [205](#)
inhibiteurs de la DPP-4, [209](#), [210](#), [212](#), [278](#)
inhibiteurs des alpha-glucosidases, [208](#)
inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, [206](#)
inhibiteurs du SGLT2, [207](#), [210](#), [211](#), [278](#)

insuline, [9](#), [10](#), [12-19](#), [21](#), [28](#), [29-31](#), [33](#), [37](#), [41](#), [44-47](#), [58](#), [60-65](#), [78](#), [85](#), [87-100](#), [104-125](#), [127-131](#), [133-141](#), [145](#), [146](#), [150-156](#), [160-180](#), [182-213](#), [218](#), [221](#), [223](#), [225](#), [237-240](#), [244](#), [248](#), [252-266](#), [269](#), [270](#), [273](#), [276](#), [278](#), [282](#), [285-287](#), [290-292](#), [294-296](#)

insulinomes, [93](#)

Intensive Dietary Management Program, [299](#)

INTERMAP, [152](#), [311](#)

International Diabetes Federation, [237](#), [304](#)

Intervention (ORIGIN), [186](#)

intra-organique, [76](#), [78](#), [139](#), [140](#)

J

Japon, [35](#), [113](#), [247](#), [251](#)

Jenner, Edward, [103](#)

jeûne, [4](#), [10](#), [21](#), [22](#), [29](#), [41](#), [63](#), [64](#), [91-93](#), [107](#), [114](#), [116](#), [134](#), [174](#), [224](#), [253](#), [263](#), [265-271](#), [273-283](#), [285-287](#), [296](#)

jeûne intermittent, [10](#), [253](#), [265](#), [267-270](#), [273](#), [274](#), [276](#), [280](#), [286](#)

Joslin, Elliott, [28](#), [29](#), [31](#), [257](#), [258](#), [265](#), [277](#)

K

Kahn, Richard, [216](#)

Keys, Ancel, [144](#), [273](#)

Kitava (île), [252](#)

L

Lana (étude de cas), [287](#)

Lantus, [198](#), [206](#)

LDL, [161](#), [162](#), [166](#)

LEADER, [210](#)

leptine, [167](#), [168](#)

lipodystrophie, [172](#)

lipogenèse de novo, [90](#), [92](#), [110](#), [150](#), [163](#), [190](#)

lipoprotéine lipase, [92](#), [165](#)

lipoprotéines de basse densité, [161](#), [166](#)

lipoprotéines de haute densité, [159](#), [165](#), [166](#)

lipoprotéines de très basse densité, [92](#), [140](#), [164](#)

liraglutide, [210](#)

LookAHEAD, [219](#)

LPL, [92](#), [165](#)
Ludwig, Jürgen, [127](#)
Lustig, Robert, [143](#), [154](#), [157](#)
Lyon Diet Heart Study, [246](#)

M

Macleod, John, [30](#)
macronutriments, [88](#), [245](#), [248](#), [253](#)
macrovasculaires, [49](#), [50](#), [56](#)
madhumeha, [25](#)
maladie alcoolique du foie, [125](#)
maladie cardiovasculaire, [161](#), [184](#), [185](#), [192](#), [193](#), [195](#), [201](#), [204](#), [248](#)
maladie d'Alzheimer, [19](#), [50](#), [58](#)
maladie du foie gras, [59](#), [78](#), [125-130](#), [150](#)
maladie du foie gras non alcoolique, [59](#), [125-128](#)
maladie oculaire, [199](#)
maladie rénale, [49](#), [51](#), [52](#), [64](#), [174](#), [199](#), [290](#)
maladies auto-immunes, [45](#)
maladies cardiovasculaires, [21](#), [33](#), [37](#), [54-56](#), [71](#), [73](#), [76](#), [78](#), [160](#), [166](#), [181](#), [182](#), [185](#), [189](#), [192](#), [206](#), [210](#), [212](#), [219](#), [221](#), [246](#), [249](#)
maladies de la peau, [50](#)
maladies des ongles, [60](#)
maladies du cœur, [20](#), [33](#), [45](#), [56](#), [62](#), [76](#), [160](#), [161](#), [163](#), [166](#), [167](#), [219-222](#), [246-248](#), [292](#)
maladie vasculaire périphérique, [54](#), [57](#), [58](#), [60](#), [171](#), [174](#), [222](#), [225](#)
masse maigre, [271](#), [273](#)
mécanisme de protection, [98](#), [173](#), [206](#)
médaille Banting, [108](#), [160](#)
médicaments, [12-14](#), [18](#), [20](#), [22](#), [37](#), [40](#), [54](#), [59](#), [63](#), [65](#), [93](#), [101](#), [104](#), [116](#), [175](#), [183](#), [186](#)
mélatonine, [106](#)
Mendonca, Suzanne, [272](#)
Mering, Josef von, [28](#)
metformine, [17](#), [63](#), [94](#), [116](#), [117](#), [175](#), [183](#), [184](#), [186](#), [201](#), [204](#), [205](#), [210-212](#), [224](#), [278](#), [279](#), [287](#)
micronutriments, [88](#)
microvasculaires, [49](#), [56](#)
Minkowski, Oskar, [28](#)
Minnesota Starvation Experiment, [273](#)
mode d'inanition, [272-275](#)
Montori, Victor, [212](#), [317](#)
Mosley, Michael, [74](#), [75](#)

muscles, [54](#), [58](#), [87](#), [90](#), [121](#), [131-134](#), [137](#), [139](#), [140](#), [145](#), [149](#), [165](#), [169](#), [190](#), [223](#), [267](#), [271](#)
mythe de la famine, [271](#), [272](#)

N

NAFLD, [59](#), [126-128](#)
NASH, [59](#), [78](#), [127](#), [128](#), [160](#)
National Cholesterol Education Panel, [217](#)
nausée, [84](#), [210](#), [233](#), [278](#)
néphropathie, [51](#), [52](#)
neuropathie, [19](#), [52](#), [53](#), [222](#)
noix, [21](#), [33](#), [73](#), [79](#), [220](#), [232](#), [246](#), [248](#), [252](#), [257](#), [261](#)
noradrénaline, [273](#)
Nouvelle-Zélande, [144](#), [203](#)
Nurses' Health Study, [71](#), [72](#), [219](#), [249](#)
Nurses' Health Study II, [72](#)

O

Okinawaïen, [251](#)
onycholyse, [61](#)
Organisation mondiale de la santé, [25](#), [36](#), [245](#), [284](#)
ORIGIN, [186](#), [209](#), [291](#)
orthostatique, [54](#)
Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention, [186](#)

P

pancréas, [28](#), [30](#), [44](#), [78](#), [88](#), [121](#), [131](#), [134-138](#), [140](#), [141](#), [162](#), [169](#), [173](#), [190](#), [200](#), [239](#), [240](#)
Papyrus Ebers, [25](#)
Paracelse, [147](#)
paradigme de la serrure et de la clé, [111](#)
paradoxe français, [246](#)
parathyroïde, [83](#), [106](#)
pénicilline, [101](#)
peptide YY, [83](#), [238](#)
persillage, [132](#), [133](#)
persistance, [269](#)
pharmaceutique, [30](#), [197](#), [198](#)

phénomène de l'aube, [281](#), [282](#)
phénomène de trop-plein, [9](#), [15](#), [16](#), [111](#), [112](#), [121](#), [124](#), [133](#), [307](#)
Philip (étude de cas), [115](#)
pied de Charcot, [53](#)
pioglitazone (Actos), [202](#), [203](#)
Piorry, Pierre, [27](#)
poids, [4](#), [13](#), [14](#), [22](#), [26](#), [29](#), [30](#), [37](#), [40](#), [51](#), [59](#), [63-65](#), [69](#), [70-97](#), [99](#), [107](#), [117](#), [124](#), [126](#), [130](#), [133](#),
[136-139](#), [148](#), [166-169](#), [172](#), [174](#), [179](#), [181-183](#), [186](#), [187](#), [196](#), [200-212](#), [215](#), [220-222](#), [229-231](#),
[233-238](#), [244](#), [245](#), [255](#), [256](#), [258](#), [262](#), [265](#), [266](#), [268-277](#), [280](#), [284](#), [285](#), [292-297](#)
poisson, [248](#)
prédiabète, [12](#), [36](#), [42](#), [46](#), [97](#), [125](#), [128](#), [152](#), [195](#), [197](#), [270](#), [284](#)
premières tentatives, [230](#)
produits laitiers, [33](#), [248](#)
protéine, [41](#), [55](#), [166](#), [248](#)
protéine de transfert des esters de cholestérol, [166](#)
pyramide alimentaire, [33](#)

Q

Quebec Cardiovascular Study, [194](#)

R

rapport taille-hanches, [188](#)
rasoir d'Ockham, [121](#), [122](#), [137](#), [140](#)
rationnement alimentaire, [266](#)
Ravi (étude de cas), [175](#)
Reaven, Gerald, [160](#), [161](#), [165](#)
RECORD, [203](#)
réduction calorique, [80](#), [239](#), [267](#), [268](#), [272-274](#), [294](#)
régime à faible indice glycémique, [250](#)
régime Atkins, [95](#), [292](#)
régime faible en glucides, [63](#), [95-96](#), [117](#), [174](#), [224-225](#), [241](#), [250](#), [253-254](#), [257](#), [262](#), [267](#), [276](#), [280](#),
[287](#), [292](#), [293](#), [295](#)
régime faible en gras, [32](#), [213](#), [215](#), [216](#), [218-220](#), [237](#), [246](#), [285](#), [293](#)
régime LCHF, [261-262](#), [286](#)
régime méditerranéen, [21](#), [246](#), [247](#), [250](#), [252](#)
régime riche en protéines, [250](#)
reins, [17](#), [19](#), [40](#), [49](#), [51](#), [52](#), [59](#), [75](#), [80](#), [149](#), [169](#), [170](#), [180](#), [192](#), [195](#), [206](#), [225](#), [272](#), [290](#)
religion grecque orthodoxe, [116](#)

Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee, [70](#)

résistance à l'insuline, [9](#), [16](#), [17](#), [31](#), [46](#), [47](#), [58](#), [61-64](#), [78](#), [96-100](#), [104-115](#), [121-125](#), [127-129](#), [131-135](#), [137-141](#), [150](#), [151](#), [154-156](#), [161](#), [168](#), [169](#), [171-173](#), [187](#), [189](#), [190](#), [192](#), [205](#), [223](#), [237-240](#), [252](#), [253](#), [258](#), [263](#), [269](#), [270](#), [273](#), [291](#), [294](#), [295](#)

résistance au bruit, [100](#)

rétinopathie, [50-52](#)

Richard (étude de cas), [225](#)

Rollo, John, [27](#)

Rosen, Clifford, [203](#)

rosiglitazone (Avandia), [202](#), [203](#), [206](#)

rythme circadien, [105](#), [106](#), [281](#)

S

Sanger, Frederick, [31](#)

Saskatchewan, [194](#), [196](#)

SAVOR, [205](#)

SGLT2, [206-208](#), [210](#), [211](#), [278](#)

Sharpey-Schafer, [28](#)

Simon (étude de cas), [63](#)

sirop de maïs à haute teneur en fructose, [145](#), [147](#), [154](#), [156](#), [253](#), [258](#)

sitagliptine, [63](#), [116](#), [117](#), [206](#), [287](#)

sociétés pharmaceutiques, [198](#)

SOPK, [61](#), [62](#), [160](#)

source d'énergie, [22](#), [44](#), [90](#), [91](#), [145](#), [149](#), [162](#), [163](#)

Speizer, Frank, [71](#)

Sri Lanka, [144](#)

stade terminal de l'insuffisance rénale, [51](#)

STAMPEDE, [236](#)

stéatose hépatique, [19](#), [50](#), [59](#), [78](#), [127](#), [128](#), [164](#), [223](#), [224](#), [252](#), [258-260](#), [267](#), [285](#)

stéatose hépatique non alcoolique, [59](#), [78](#), [127](#)

STIR, [51](#)

STOP-NIDDM, [208](#)

structure moléculaire, [31](#), [109](#)

Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, [208](#)

sucres ordinaires, [255](#), [258](#)

sulfonylurées, [93](#), [183](#), [184](#), [186](#), [187](#), [200-202](#), [210](#), [212](#), [278](#)

superbactéries, [101](#)

suppléments de fer, [279](#)

suppléments de magnésium, [279](#)

Sybil (étude de cas), [116](#)
syndrome de *dumping*, [233](#), [234](#)
syndrome des ovaires polykystiques, [61](#)
syndrome hyperosmolaire non cétosique, [41](#)
syndrome métabolique, [9](#), [95](#), [153](#), [159-162](#), [166](#), [167](#), [169](#), [171-173](#), [182](#), [187-189](#), [224](#), [239](#), [260](#),
[283](#), [286](#), [289](#) Voir aussi maladies cardiovasculaires
système endocrinien, [87](#)
Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer, [236](#)
Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy, [236](#)

T

tabagisme, [55](#), [58](#), [156](#), [221](#)
taux d'insuline à jeun, [97](#), [107](#), [270](#)
taux élevés de glycémie, [150](#)
taux métabolique de base, [80](#), [83](#), [84](#), [88](#), [274](#)
Taylor, Roy, [136](#), [306](#), [309](#)
TECOS, [206](#)
test de tolérance au glucose, [42](#), [43](#)
test sanguin aléatoire, [43](#)
The Biggest Loser, [272](#)
The Obesity Code, [297](#)
thiazolidinediones, [93](#), [202](#)
Thompson, Leonard, [30](#)
TMB, [80](#)
TODAY, [218](#), [318](#)
TOFI, [74](#)
tour de taille, [63](#), [64](#), [74](#), [75](#), [77](#), [117](#), [125](#), [159](#), [169](#), [174](#), [175](#), [182](#), [208](#), [225](#), [245](#), [280](#), [287](#)
toxicité de l'insuline, [187-189](#), [192-196](#), [202](#), [207](#), [209](#), [210](#), [253](#)
train (analogie), [111](#)
Tukisenta, [251](#)
TZD, [93](#), [186](#), [202-204](#), [210-212](#)

U

UK General Practice Database, [193](#), [196](#)
UKPDS, [183](#), [184](#), [200](#), [203](#), [204](#)
ulcères non cicatrisés, [57](#), [116](#)
United Kingdom Prospective Diabetes Study, [183](#), [200](#), [305](#)
Unwin, David, [254](#)

Upernavik, Groenland, [248](#)
urine de miel, [25](#)
utilisation d'insuline, [194-196](#), [199](#)

V

VADT, [186](#), [203](#), [209](#), [291](#)
Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus, [205](#)
Veterans Affairs' Diabetes Trial, [186](#)
virale, [102](#), [103](#), [143](#)
voie endogène de transport des lipides, [164](#)

W

Wareham, Nicholas, [284](#)
Wheelock, Verner, [243](#)
Willett, Walter, [69](#), [70](#), [72-74](#), [249](#)
William d'Ockham, [121](#)
Willis, Thomas, [26](#)
Women's Health Initiative, [81](#), [219](#), [293](#)

Y

Yudkin, John, [144](#)

Z

Zelman, Samuel, [126](#)

 Restez à l'affût des titres à paraître chez Trécarré
en suivant Groupe Librex:
facebook.com/groupelibrex

edtrekarre.com
intensivedietarymanagement.com

Le Dr Fung vous offre les outils qui vous permettront de vous débarrasser à jamais du diabète. Procurez-vous ce livre!

Steven Gundry, M.D., auteur du Paradoxe des plantes

Clair et totalement convaincant, ce livre mérite d'être lu de tous.

Le Dr Michael Mosely, auteur de 8 semaines pour en finir avec le diabète sans médicaments

LE MESSAGE **RADICAL**, **LIBÉRATEUR** ET **PLEIN D'ESPOIR** D'UN MÉDECIN ICONOCLASTE

Le diabète de type 2 : une maladie chronique et progressive selon la plupart des médecins, des diététistes et des spécialistes du diabète. Mais, comme le démontre le Dr Fung dans cet ouvrage qui fait éclater les paradigmes, la vérité est ailleurs : le diabète de type 2 est réversible.

À l'aide d'un langage clair et persuasif, l'auteur explique pourquoi les traitements conventionnels reposant sur l'insuline ou sur d'autres médicaments qui abaissent la glycémie pourraient en réalité exacerber le problème, ce qui mènerait à des gains de poids importants et même aux maladies cardiovasculaires. Pour lutter contre le diabète de type 2, la seule méthode efficace s'avère non pas la prise de médicaments, mais plutôt le régime faible en glucides accompagné du jeûne intermittent.

Auteur de l'ouvrage à succès Code obésité, le Dr Jason Fung est reconnu mondialement en tant qu'expert du jeûne pour maigrir et pour renverser le diabète de type 2. Il a fondé sa propre clinique, la Intensive Dietary Management Clinic, à Scarborough, en Ontario, où il propose des soins uniques pour le traitement du diabète.

