

Séance dédiée au diabète et à la régulation de l'insulinémie

CONFÉRENCE INVITÉE

Intérêt de la phase postprandiale pour la santé de l'homme

MOTS-CLÉS : SCIENCES DE LA NUTRITION. PÉRIODE POST-PRANDIALE. HYPERLIPIDÉMIES. GLYCÉMIE. BIODISPONIBILITÉ.

Importance of the postprandial phase in human health

KEY-WORDS (Index medicus): NUTRITIONAL SCIENCES. POSTPRANDIAL PERIOD. HYPERLIPIDEMIAS. BLOOD GLUCOSE. BIOLOGICAL AVAILABILITY.

Martine LAVILLE *, Cécile VORS *, Julie-Anne NAZARE *, Marie-Caroline MICHALSKI *

Certaines études présentées dans cet article ont fait l'objet de soutiens financiers industriels (Danone, Roquette Frères, CNIEL).

RÉSUMÉ

L'être humain passe désormais plus des trois quarts de sa vie à l'état postprandial. Si le lien entre certaines pathologies métaboliques et cardiovasculaires et les anomalies du métabolisme lipidique ou glucidique à jeun évalué via les mesures de paramètres classiques (cholestérol, triglycérides, glucose, insuline, etc.) a été largement étudié et illustré, il apparaît tout aussi légitime et important de s'interroger sur le rôle de ces mêmes paramètres en phase postprandiale en lien avec les phénomènes de lipotoxicité et de glucotoxicité. Cependant, la prise en compte seule des excursions, des pics postprandiaux et du suivi à deux heures post-repas n'est pas suffisante pour caractériser les réponses métaboliques en phase postprandiale. L'étude de la modulation de l'hyperlipémie et de l'hyperglycémie postprandiales, via le suivi des cinétiques intégrées et l'utilisation de traceurs, est donc particulièrement importante pour pouvoir mettre en évidence les nombreux phénomènes métaboliques sous-jacents aux réponses lipémiques et glycémiques et pour mieux caractériser leurs conséquences métaboliques à long terme.

* Centre Européen pour la Nutrition et la Santé (CENS), c/o CRNH, Pavillon Médical, 165 chemin du Grand Revoyet — 69310 Pierre-Bénite ; e-mail : martine.laville@univ-lyon1.fr

Tirés à part : Professeur Martine LAVILLE, même adresse.

Article reçu le 19 mars 2013

SUMMARY

Humans spend more than three-quarters of their lives in the postprandial state. Although the link between metabolic and cardiovascular diseases and fasting lipid and carbohydrate metabolism has been extensively studied and illustrated on the basis of conventional parameters (cholesterol, triglycerides, glucose, insulin, etc.), it is equally legitimate and important to examine the role of these metabolic parameters in lipotoxicity and glucotoxicity occurring during the postprandial phase. However, studies of postprandial excursions, peaks and 2-hour post-meal follow-up are not sufficient to characterize integrative metabolic responses during the postprandial phase. Studies of the modulation of postprandial hyperlipidemia and hyperglycemia, using integrated kinetic monitoring and stable isotope tracers, are of prime importance to highlight the metabolic phenomena underlying lipemic and glycemic responses and to better characterize their long-term metabolic consequences.

INTRODUCTION

L'état postprandial est un état dynamique résultant de l'ingestion et de la digestion d'un repas. Il s'étend sur plusieurs heures après le repas, sa durée variant entre trois heures et cinq heures selon le type de nutriments concernés (glucides, lipides ou protéines). L'état postprandial se différencie (i) de l'état post-absorptif qui succède à l'état postprandial et qui s'étend sur les six heures suivantes, (ii) de l'état de jeûne consécutif à la période post-absorptive, soit dix-douze heures après le dernier repas. Sur une période vingt-quatre heures, ces trois états se succèdent tout en se chevauchant selon le rythme des repas.

L'étude du métabolisme postprandial s'est fortement développée ces quatre dernières décennies. Bien qu'il soit plus simple d'étudier le métabolisme à jeun, il apparaît fondamental de l'étudier également suite à la consommation d'un repas. En effet, la succession de trois à quatre repas consécutifs dans la journée fait que nous quittons rarement l'état postprandial ; l'homme passe ainsi plus des deux tiers de son temps en période postprandiale. Dans ce contexte, comprendre le devenir des nutriments en suivant leur répartition, depuis leur ingestion jusqu'à leur stockage et/ou leur utilisation, est essentiel pour appréhender leurs effets sur la santé ainsi que leurs implications dans les maladies nutritionnelles. L'étude de l'état basal (à jeun) ne suffit désormais plus, d'autant plus que des personnes aux paramètres métaboliques à jeun normaux peuvent présenter des altérations du métabolisme postprandial.

De nombreuses implications des altérations du métabolisme postprandial en lien avec les phénomènes aux niveaux sanguins et tissulaires ont été mises en évidence (risques de lipotoxicité, glucotoxicité, etc.) ; celles-ci seront détaillées par la suite.

L'hyperglycémie et l'hyperlipémie postprandiales semblent constituer des facteurs de risque pour certaines pathologies métaboliques, la réduction de ces excursions postprandiales a ainsi été proposée pour diminuer le risque de diabète ou de maladies cardiovasculaires. Il paraît donc particulièrement important d'étudier

la modulation de la phase postprandiale et de bien caractériser les effets des différents nutriments.

La glycémie postprandiale

Voies métaboliques et marqueurs

Le glucose joue un rôle capital dans l'organisme car il est la source d'énergie principale des cellules humaines. Certains tissus, comme le cerveau ou les globules rouges, sont même dépendants d'un apport continu de glucose, quand d'autres comme les muscles squelettiques ont des besoins plus variables selon leur activité. Cependant, malgré cette discontinuité des apports et de l'utilisation au cours de la journée et de la nuit, la glycémie chez le sujet sain est étroitement contrôlée et fluctue dans des limites étroites (4-10 mmol/l). Ceci pour assurer un apport continu aux organes qui en sont exclusivement dépendants. Ce maintien de l'homéostasie glucidique dépend de l'orchestration précise de quatre mécanismes : l'absorption intestinale du glucose exogène, la production endogène de glucose, l'utilisation de glucose par les tissus non insulino-dépendants et l'utilisation de glucose par les tissus insulino-dépendants. L'homéostasie glucidique est principalement basée sur l'action de l'insuline sur les tissus glucoformateurs (foie, rein, intestin) et sur les tissus utilisateurs (muscles striés squelettiques principalement), mais aussi sur l'action du glucagon, des catécholamines et de certains nutriments ou de messages nerveux.

Dans ce sens, le concept d'index glycémique (IG) a été introduit début des années 80 par D. Jenkins [1]. Il permet quantifier le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment donné en fonction de celui d'un aliment de référence (pain ou glucose). Un autre concept a été proposé pour quantifier la réponse glycémique d'une portion d'un aliment. C'est la charge glycémique qui est calculée en multipliant l'IG par la quantité de glucides contenue dans la portion servie de l'aliment. La charge glycémique (CG) permet de mesurer la réponse glycémique totale après la prise d'un repas. Ces indices reflètent la réponse totale à deux heures sans prendre en compte la cinétique de la réponse.

Intérêt des isotopes stables pour le suivi du métabolisme des glucides en nutrition humaine

L'état d'équilibre glycémique correspond à un équilibre entre les apports de glucose dans la circulation sanguine et le captage du glucose par les tissus utilisateurs. La glycémie et ses variations sont le résultat de l'équilibre ou du déséquilibre entre apports (apports de glucose exogène et endogène) et utilisation du glucose (utilisation du glucose plasmatique par les différents tissus gluco-dépendants). Il est assez difficile d'extrapoler directement les effets d'un glucide ingéré sur la glycémie plasmatique car le compartiment sanguin intègre le glucose provenant de la digestion des glucides ingérés et le glucose endogène produit essentiellement par le foie.

Une diminution de la glycémie peut donc provenir d'une diminution de la production de glucose associée à une utilisation constante, ou d'une augmentation de l'utilisation du glucose associée à une production constante. L'utilisation des isotopes stables du glucose pour « tracer » les flux/le devenir du glucose total, exogène et endogène permet de mesurer ces débits chez l'homme et d'accéder à la régulation du métabolisme du glucose au niveau tissulaire.

Implication de l'hyperglycémie postprandiale pour les maladies métaboliques

Les excursions glycémiques restent limitées chez le sujet sain, mais la dégradation du contrôle glycémique postprandial est une première étape vers l'intolérance au glucose qui augmente le risque de développer ultérieurement un diabète de type 2.

L'hyperglycémie postprandiale (associée à l'hyperinsulinémie et à l'hyperlipidémie postprandiales) est impliquée dans l'étiologie des complications du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. Il est admis à présent que la relation progressive entre glycémie postprandiale et risque cardiovasculaire s'étendait bien au-dessous du seuil lié au diabète [2]. Les données épidémiologiques indiquent que la glycémie post-challenge est associée au risque cardiovasculaire (CVD) indépendamment de HbA1c et glycémie à jeun et présente un plus grand pouvoir prédictif des événements CVD [3-5]. À la fois chez des sujets tolérants et intolérants au glucose, les études suggèrent que la relation entre maladies CVD et glycémie est plus marquée avec la glycémie postprandiale à 1h ou 2h qu'avec les glycémies à jeun (The DECODE study group 1999, [6]. Des résultats similaires ont été trouvés avec l'essai STOP-NIDDM dans lequel des personnes intolérantes au glucose traitées par acarbose avaient une réduction significative du risque de maladie CVD [7].

Plusieurs études ont montré que les fluctuations de la glycémie postprandiale avaient un effet déclencheur plus spécifique du stress oxydatif que l'hyperglycémie chronique chez les sujets diabétiques et chez les sujets sains [8, 9]. L'hyperglycémie induit des dysfonctions endothéliales qui ont un rôle majeur dans le développement des complications liées au diabète de type 2 [10].

Impact de la modulation de la glycémie postprandiale : outils, études et conséquences métaboliques

L'intérêt d'un suivi des apports glucidiques est évident autant au point de vue quantitatif que qualitatif, pour optimiser la régulation de la glycémie postprandiale chez les sujets sains ou à risque et ainsi utiliser des interventions nutritionnelles ciblées pour prévenir plutôt que guérir les pathologies associées à l'hyperglycémie postprandiale. La composition et les propriétés physico-chimiques des aliments affectent cette réponse métabolique postprandiale.

Différents outils nutritionnels ont été développés afin de limiter/moduler ces excursions glycémiques postprandiales en jouant sur le choix des glucides, sur la modulation la digestion des produits amylacés, sur la biodisponibilité du glucose,

la vitesse de digestion des glucides, le degré de gélatinisation de l'amidon, la teneur en fibres ... soit par action sur certains aliments amylacés soit par le développement de nouveaux aliments fonctionnels. Cependant, les effets de ces différents aliments sur la cinétique de la réponse glycémique postprandiale (pic, aire sous la courbe, retour à la concentration basale) ne sont probablement pas les mêmes, tout comme leurs effets métaboliques à court et long terme, et par conséquent sur la santé.

Suite aux nombreux travaux publiés ces trente dernières années sur le sujet, plusieurs effets bénéfiques ont été associés à la consommation de produits à index glycémique faible, tels qu'une amélioration du contrôle glycémique et de la sensibilité à l'insuline, une amélioration du profil lipidique et une augmentation de la satiété [11, 12]. En effet, plusieurs études ont démontré que la consommation chronique d'une diète ayant une charge glycémique élevée est associée à une augmentation du risque de développer le diabète de type 2 ou une maladie cardiovasculaire [13, 14]. En 2008, une méta-analyse a été réalisée par Livesey pour faire le point sur les relations entre index glycémique, charge glycémique et santé [15, 16]. D'après cette méta-analyse réalisée sur quarante-cinq études (au total neuf cent soixante-douze sujets), si les effets bénéfiques des aliments à index glycémique bas en termes de contrôle glycémique sont dorénavant admis chez les personnes diabétiques de type 2, le débat est toujours ouvert en ce qui concerne les sujets sains.

Dans nos travaux, nous avons utilisé divers ingrédients (fibres, IG bas, etc.) pour moduler la réponse glycémique postprandiale dans le but de réduire les excursions glycémiques [17, 18]. Grâce à l'utilisation des isotopes stables du glucose, nous avons pu mettre en évidence une réduction significative de la quantité de glucose exogène apparu dans le plasma lors de la première partie de la phase postprandiale (120 minutes). Cependant, les réponses glycémiques correspondantes n'ont pas été systématiquement réduites, et l'analyse des cinétiques de débit d'apparition et de disparition du glucose exogène et du glucose endogène, ainsi que celle de la réponse insulinique a permis d'appréhender les mécanismes de régulation de la réponse glycémique postprandiale globale. Nous avons donc mis en évidence que l'ingestion de fibres ou d'amidon lentement digestible modulait l'apparition du glucose exogène dans le sang (diminution et/ou prolongation), influençant directement la cinétique de la réponse insulinique et par conséquent la production endogène de glucose et la réponse glycémique globale.

En parallèle à la diminution de la réponse glycémique, une moindre sécrétion insulinique postprandiale (en réponse par exemple à une absorption ralentie des glucides) pourrait être significative même en aigu car il a été montré que des épisodes, même brefs, d'hyperinsulinémie induisent une insulino-résistance chez des sujets sains [19]. Cependant une absorption prolongée des glucides induit une sécrétion prolongée de l'insuline, qui induit une suppression prolongée de la lipolyse et des réponses contre-régulatrices du glucose. Ainsi, des concentrations plus faibles en acides gras libres et une utilisation prolongée du glucose par les tissus provoquent une utilisation du glucose accélérée, et en conséquence, la glycémie revient à

la normale alors que le glucose est encore absorbé au niveau de l'intestin [14]. Dans le même sens, Ludwig a montré que, en comparaison à un repas à IG bas, l'ingestion d'un repas à IG haut induit une réponse insulémique plus élevée qui accentue l'utilisation du glucose par les tissus et inhibe la production endogène du glucose et la lipolyse. En conséquence, la biodisponibilité en nutriments est diminuée en phase post-absorptive (moindres concentrations en glucose et acides gras libres) et pourrait modifier la prise alimentaire, être à l'origine d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline au repas suivant [20-22], et modifier l'oxydation des substrats [17, 23, 24]. Si les interventions nutritionnelles proposées dans nos études [17, 18] ne sont pas suffisantes pour induire des modifications en termes d'oxydation des substrats (quantitativement et/ou qualitativement), il a été cependant suggéré dans d'autres travaux que la moindre inhibition de l'oxydation lipidique suivant l'ingestion de fibres seraient liée à une moindre inhibition de la lipolyse, suite à des excursions glycémiques et insulinémiques réduites [25].

La lipémie postprandiale

Voies métaboliques et marqueurs

Les lipides, après leur digestion et absorption intestinale, doivent être acheminés jusqu'aux différents tissus périphériques pour leur utilisation. La concentration plasmatique de ces lipides circulants est appelée « lipémie ». Les lipides, hydrophobes, sont véhiculés dans les compartiments extracellulaires aqueux (lympe et sang) au sein de particules colloïdales complexes, les lipoprotéines. En période postprandiale, les chylomicrons (CM) sont les principales lipoprotéines sécrétées par l'intestin, assurant le transport spécifique des triglycérides (TG) alimentaires qui constituent l'intérieur des chylomicrons ; on parle alors de lipoprotéines riches en triglycérides (LRT). La couche de surface des lipoprotéines est constituée de phospholipides et d'apolipoprotéines. L'apoB48, produite par l'intestin, est spécifique aux chylomicrons (et à leurs résidus) et ne peut s'échanger avec les autres lipoprotéines circulantes [26]. On compte ainsi une seule molécule d'ApoB48 par chylomicron. L'apoB100, produite par le foie, est exclusivement présente dans les lipoprotéines hépatiques, soit dans les VLDL et ses résidus (IDL et LDL), à hauteur également d'une molécule d'ApoB100 par molécule de lipoprotéine. Ces deux apolipoprotéines (B48 et B100) sont désormais couramment utilisées comme marqueurs lipidiques de la phase postprandiale, en complément des triglycérides plasmatiques et/ou des chylomicrons. En parallèle, de nouveaux marqueurs ont vu le jour grâce à de nouvelles techniques basées sur l'utilisation de traceurs isotopiques (stables ou radioactifs) permettant de quantifier ces traceurs dans différentes fractions lipidiques mais également leur accumulation dans les tissus périphériques (foie, tissu adipeux, muscles), afin de suivre le devenir des lipides ingérés en période postprandiale. L'analyse des profils de lipémie se fait classiquement à l'aide de paramètres de cinétique variés tel que le temps d'apparition du pic de TG, l'aire sous la courbe (incrémentée ou non), les maxima et minima des valeurs observées, le temps de retour à un état basal.

Ainsi, concernant les lipides, l'état postprandial se définit comme un état dynamique, non à l'équilibre, caractérisé par une augmentation transitoire mais prolongée de la concentration des lipoprotéines riches en triglycérides d'origine à la fois intestinale (chylomicrons, issus de la digestion et absorption intestinale des lipides du repas) et hépatiques (VLDL, à cause de la compétition induite par les chylomicrons pour leur élimination de la circulation). Ceci s'accompagne d'un remodelage des autres classes de lipoprotéines (LDL et HDL). Il s'agit donc d'une situation complexe bien que très usuelle, qui suggère alors quelques implications fortes que nous allons décrire ci-après.

Implications de l'hyperlipémie postprandiale

Le phénomène de stockage des lipides alimentaires, en lien direct avec l'obésité, a lieu typiquement en période postprandiale. En effet, le stockage lipidique dans les cellules adipeuses est stimulé par le flux entrant de lipides exogènes mais a lieu également en priorité en raison de l'inhibition de la lipolyse adipocytaire (hydrolyse des lipides stockés) sous l'effet de l'augmentation concomitante de l'insuline, stimulée par l'augmentation du glucose provenant de la digestion des glucides accompagnant les lipides dans les repas usuels.

Par ailleurs, si l'incidence des lipoprotéines d'origine hépatique dans la genèse des dyslipidémies a été largement étudiée, le rôle des lipoprotéines d'origine intestinale dans ces perturbations métaboliques est moins connu. Ce constat peut s'expliquer par le fait que les mesures de la triglycéridémie sont généralement réalisées à jeun. D.B. Zilversmit a été le premier à émettre l'hypothèse que la période postprandiale pouvait être impliquée dans l'athérogenèse [27]. Depuis, de nombreuses études ont permis de montrer qu'une accumulation postprandiale augmentée et retardée des lipoprotéines riches en TG est associée au risque d'accident cardiovasculaire chez l'homme et la femme [28-30]. Plusieurs autres études ont également établi une relation entre épaisseur intima-media de la carotide, un marqueur du risque coronarien, et l'amplitude de la lipémie postprandiale [31, 32]. Il est important de souligner que les paramètres mesurés à jeun peuvent être moins prédictifs du risque. D'un point de vue mécanistique, il a aussi été montré que les LRT et surtout les résidus de LRT qui s'accumulent en période postprandiale [33, 34] peuvent s'enrichir en cholestérol, être cytotoxiques pour les cellules, pénétrer la paroi des artères et participer au processus de développement de la plaque d'athérome.

En outre, il faut noter que chez des personnes présentant des désordres métaboliques, le contrôle de la lipémie postprandiale devient très problématique ; la réponse postprandiale s'avère modifiée chez ce type de personnes et est ainsi impliquée dans leurs pathologies. En effet, il a été clairement mis en évidence une lipémie postprandiale exacerbée et prolongée chez des personnes obèses, prédiabétiques (syndrome métabolique) voire atteintes d'un diabète de type 2, ou présentant une hyperlipémie à jeun [28, 35-39], s'expliquant notamment par

une accumulation de LRT en compétition accrue pour leur hydrolyse et leur épuration.

Impact de la modulation de la lipémie postprandiale

Chez l'homme, des quantités de lipides très faibles (5 g) ou faibles (15 g) n'ont pas d'effet marqué sur la lipémie postprandiale, indiquant que de telles quantités ne dépassent pas la capacité de clairance de l'organisme [40, 41]. En revanche, 20 à 30 g de lipides ingérés font augmenter significativement la triglycéridémie postprandiale et, de 30 à 50 g par repas, on observe une relation dose-effet linéaire [41, 42]. Des doses très élevées (\approx 1 g de matière grasse / kg poids corporel, soit environ 80 g ou plus) ont également été étudiées et montrent une lipémie exacerbée mais aucune relation dose-dépendante [43]. Ces doses ne sont cependant pas très représentatives car la majorité des repas usuels contient 20 à 40 g de lipides. En revanche, la succession de trois à quatre repas dans la journée tend à augmenter la lipémie et à la maintenir élevée au cours de la journée. Ceci conduit également, dans les pays occidentaux, à une consommation moyenne journalière de 75 g et 100 g de lipides, pour les femmes et les hommes, respectivement [44]. En réponse à une charge lipidique modérée (30-50 g), la concentration en triglycérides des chylomicrons (lipémie) suit une courbe en cloche, généralement avec un pic au bout de 2-3 heures et un retour à des valeurs basales au bout de 6 heures en moyenne [45]. Des quantités ingérées supérieures, de l'ordre de 1-1,5 g de matière grasse par kg poids corporel, provoquent des périodes postprandiales beaucoup plus longues (8-12h), non physiologiques [45]. On comprend ainsi que, selon la quantité de lipides ingérés, les profils de cinétique de lipémie peuvent être variables (pics plus ou moins nombreux, d'amplitude différente, zones de « plateau »). Il est désormais bien établi que le niveau de lipoprotéines riches en TG maintenu élevé en période postprandiale, dû en partie à une mauvaise clairance des chylomicrons et de leurs résidus, est reconnu comme un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires [30, 46]. Ainsi, en situation postprandiale, il serait préférable de présenter des pics de lipémie rapidement éliminés, plutôt qu'une lipémie en constante augmentation et maintenue élevée [37].

Parallèlement, de nombreuses études ont comparé la réponse lipémique en fonction de la nature des lipides apportés par les repas ou les régimes. Les acides gras saturés à chaîne courte ou moyenne induisent des réponses postprandiales faibles car, étant absorbés directement dans la circulation portale, ils ne participent pas à la composition des triglycérides des chylomicrons. Concernant les effets des autres acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés, il est difficile d'en tirer des conclusions nettes et définitives, les données étant parfois contradictoires selon les études. Par ailleurs, la lipémie est directement dépendante des caractéristiques des LRT (taille ou contenu en TG) et de leur clairance. On comprend ainsi que selon le type de matières grasses consommées, pouvant induire la sécrétion de chylomicrons plus ou moins gros, en nombre différent, la lipémie postprandiale qui en résulte sera

de qualité différente. Il a ainsi été montré que la consommation de beurre provoquait une plus faible lipémie associée à la sécrétion de petits chylomicrons, par comparaison à de l'huile d'olive ou de tournesol qui engendraient une lipémie plus élevée et la sécrétion de plus gros chylomicrons [47].

Au-delà de la quantité et de la nature des acides gras portés par les triglycérides alimentaires, les structures moléculaires (arrangement des AG sur les TG) et supramoléculaires (arrangement des lipides dans la matrice) des lipides ont également un impact sur les étapes de digestion et d'absorption. La lipémie postprandiale qui en résulte est, par conséquent, elle aussi, directement affectée par les différentes structures que peuvent adopter les lipides. La clairance des LRT par la LPL dépendrait aussi de la structure moléculaire des TG [48, 49]. Concernant la structure supramoléculaire des lipides, la dispersion des lipides sous la forme de gouttelettes d'émulsion mais aussi la composition de leur interface peuvent affecter la cinétique finale de lipémie postprandiale. Nos travaux récents ont ainsi permis de montrer que le profil de cinétique des triglycérides des chylomicrons suite à la consommation de lipides émulsionnés s'avère différent de celui obtenu suite à la consommation de la même quantité et qualité de lipides mais sous forme tartinée, présentant un pic plus précoce (> 1 h) et plus prononcé mais aussi plus rapidement éliminé, en particulier chez des sujets obèses comparés à des sujets de poids-normal [50].

CONCLUSION

Concernant l'hyperglycémie postprandiale, l'analyse de l'IG ne permet pas seule d'appréhender tous les mécanismes sous-jacents à la régulation de la réponse glycémique en phase postprandiale. La mesure de l'IG, même si elle a soulevé diverses critiques, est une méthode utilisée très largement pour classer les glucides en fonction de leur effet sur le métabolisme glucidique postprandial. La glycémie à 120 minutes est à la base un outil diagnostique de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2. Cependant, l'utilisation et le métabolisme global du glucose dure plus de deux heures. Limiter le suivi des paramètres métaboliques postprandiaux à 120 minutes ne permet pas de mettre en évidence les effets à moyen terme des glucides. De plus, qu'il s'agisse de l'IG ou de la CG, ces index ne prennent pas en compte la réponse insulinaire. Les effets de la modulation de l'apparition du glucose en phase postprandiale se prolongent bien au-delà de deux heures après l'ingestion du repas, intimement liés à la cinétique d'apparition du glucose exogène et/ou à la cinétique de la réponse insulinaire.

Que ce soit pour les paramètres lipidiques ou glycémiques, la modulation de la phase postprandiale modifie significativement les autres paramètres métaboliques à court terme (réponse insulinaire, incrétines, lipolyse/ acides gras libres, biodisponibilité en nutriments, ghréline, etc.). Ceci amène à s'interroger sur les marqueurs pertinents et intégratifs de la réponse postprandiale et de ses conséquences : IG/CG ? Pic glycémique/de TG ? Amplitude maximale des excursions ? Profil ? Aire sous la courbe ? Délai de retour au basal ?

Ceci montre bien l'importance du suivi des cinétiques précises des substrats en phase postprandiale prolongée pour la compréhension des liens entre réponse postprandiale et oxydation/stockage des substrats, dans la perspective d'un profil métabolique postprandial favorable pour la réduction des risques métaboliques. La modulation de la phase postprandiale peut se traduire, nous l'avons vu, par des effets sur les profils hormonaux, de lipolyse, sur la satiété, la biodisponibilité en substrats ou encore la perte du jeûne interprandial. À plus long terme, les conséquences de ces modifications ont été encore peu explorées et peuvent se traduire par des répercussions sur le métabolisme énergétique, la sensibilité à l'insuline et le risque cardio-métabolique ou encore sur les phénomènes d'inflammation.

La prise en compte seule des excursions, pics postprandiaux et du suivi à deux heures n'est pas suffisante pour caractériser les réponses métaboliques en phase postprandiale et nous avons mis en évidence notamment dans nos études que ce sont les cinétiques globales qui sont déterminantes. Pour la glycémie postprandiale, beaucoup d'études épidémiologiques sont basées sur des paramètres post-challenges (deux heures post-OGTT par exemple) mais très peu d'études encore sur des données postprandiales, c'est-à-dire post-repas test [24]. Il s'agit en effet de deux conditions métaboliques bien distinctes, même si fortement corrélées et il est donc difficile d'extrapoler les données post-challenges aux conditions post repas, conditions qui sont évidemment plus représentatives de la réalité.

Les différentes études cliniques sur la modulation de la phase postprandiale ont permis de bien mettre en évidence les nombreux phénomènes métaboliques sous-jacents aux réponses lipémiques et glycémiques et de mieux caractériser leurs conséquences métaboliques à long terme.

L'intérêt croissant pour la relation entre alimentation et santé a nourri une demande de la part du grand public et des industriels pour les aliments fonctionnels spécifiques. L'étude de l'effet des aliments sur les fonctions biologiques nécessite une connaissance précise des mécanismes physiologiques concernés et de leur régulation. Il est donc nécessaire de choisir des conditions expérimentales pertinentes et adaptées pour l'étude de ces fonctions. Par exemple, il semble primordial d'aborder les effets potentiels de tel ou tel aliment lors de tests dynamiques, non seulement en aigu mais aussi au cours de la journée ou à plus long terme, pour le développement de nouvelles formulations alimentaires et de recommandations nutritionnelles adaptées.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] JENKINS D.J., WOLEVER T.M., TAYLOR R.H. *et al.* — Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1981, 34, 362-6.
- [2] STRATTON I.M., ADLER A.I., NEIL H.A. *et al.* — Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321, 405-12.

- [3] MEIGS J.B., NATHAN D.M., D'AGOSTINO R.B., SR. WILSON P.W. — Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, 2002, 25, 1845-50.
- [4] LEVITAN E.B., SONG Y., FORD E.S., LIU S. — Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, 2147-55.
- [5] CEDERBERG H., SAUKKONEN T., LAAKSO M. *et al.* — Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care*, 2010, 33, 2077-83.
- [6] NING F., TUOMILEHTO J., PYORALA K. *et al.* — Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care*, 2010, 33, 2211-6.
- [7] CHIASSON J.L., JOSSE R.G., GOMIS R. *et al.* — Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*, 2003, 290, 486-94.
- [8] MONNIER L., MAS E., GINET C. *et al.* — Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006, 295, 1681-7.
- [9] CERIELLO A., DAVIDSON J., HANEFELD M. *et al.* — Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2006, 16, 453-6.
- [10] CERIELLO A., TABOGA C., TONUTTI L. *et al.* — Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation*, 2002, 106, 1211-8.
- [11] JENKINS D.J., KENDALL C.W., AUGUSTIN L.S. *et al.* — Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76, 266S-73S.
- [12] BRAND-MILLER J., HAYNE S., PETOCZ P., COLAGIURI S. — Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2003, 26, 2261-7.
- [13] LIU S., WILLETT W.C., STAMPFER M.J. *et al.* — A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 1455-61.
- [14] LUDWIG D.S. — The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*, 2002, 287, 2414-23.
- [15] LIVESSEY G., TAYLOR R., HULSHOF T., HOWLETT J. — Glycemic response and health—a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87, 258S-268S.
- [16] LIVESSEY G., TAYLOR R., HULSHOF T., HOWLETT J. — Glycemic response and health—a systematic review and meta-analysis: the database, study characteristics, and macronutrient intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87, 223S-236S.
- [17] NAZARE J.A., NORMAND S., OSTE TRIANTAFYLLOU A. *et al.* — Modulation of the postprandial phase by beta-glucan in overweight subjects: effects on glucose and insulin kinetics. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009, 53, 361-9.
- [18] NAZARE J.A., DE ROUGEMONT A., NORMAND S. *et al.* — Effect of postprandial modulation of glucose availability: short- and long-term analysis. *Br. J. Nutr.*, 2010, 103, 1461-70.
- [19] DEFRONZO R.A., FERRANNINI E. — Influence of plasma glucose and insulin concentration on plasma glucose clearance in man. *Diabetes*, 1982, 31, 683-8.

- [20] LILJEBERG H.G., AKERBERG A.K., BJORCK I.M. — Effect of the glycemic index and content of indigestible carbohydrates of cereal-based breakfast meals on glucose tolerance at lunch in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 69, 647-55.
- [21] LILJEBERG H., BJORCK I. — Effects of a low-glycaemic index spaghetti meal on glucose tolerance and lipaemia at a subsequent meal in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, 54, 24-8.
- [22] BRIGHENTI F., BENINI L., DEL RIO D. *et al.* — Colonic fermentation of indigestible carbohydrates contributes to the second-meal effect. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83, 817-22.
- [23] LUDWIG D.S. — Dietary glycemic index and the regulation of body weight. *Lipids*, 2003, 38, 117-21.
- [24] BLAAK E.E., ANTOINE J.M., BENTON D. *et al.* — Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes. Rev.*, 2012, 13, 923-84.
- [25] VAN CAN J.G., VAN LOON L.J., BROUNS F., BLAAK E.E. — Reduced glycaemic and insulinaemic responses following trehalose and isomaltulose ingestion: implications for postprandial substrate use in impaired glucose-tolerant subjects. *Br. J. Nutr.*, 2012, 108, 1210-7.
- [26] PHILLIPS M.L., PULLINGER C., KROES I. *et al.* — A single copy of apolipoprotein B-48 is present on the human chylomicron remnant. *J. Lipid. Res.*, 1997, 38, 1170-7.
- [27] ZILVERSMIT D.B. — Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*, 1979, 60, 473-85.
- [28] KARPE F. — Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J. Intern. Med.*, 1999, 246, 341-55.
- [29] BANSAL S., BURING J.E., RIFAI N. *et al.* — Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 2007, 298, 309-16.
- [30] NORDESTGAARD B.G., BENN M., SCHNOHR P., TYBJAERG-HANSEN A. — Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 2007, 298, 299-308.
- [31] RYU J.E., HOWARD G., CRAVEN T.E. *et al.* — Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. *Stroke*, 1992, 23, 823-8.
- [32] HAMSTEN A., SILVEIRA A., BOQUIST S. *et al.* — The apolipoprotein CI content of triglyceride-rich lipoproteins independently predicts early atherosclerosis in healthy middle-aged men. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, 1013-7.
- [33] ZILVERSMIT D.B. — Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin. Chem.*, 1995, 41, 153-8.
- [34] LOPEZ-MIRANDA J., PEREZ-MARTINEZ P., MARIN C. *et al.* — Postprandial lipoprotein metabolism, genes and risk of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2006, 17, 132-8.
- [35] COUILLARD C., BERGERON N., PRUD'HOMME D. *et al.* — Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes*, 1998, 47, 953-60.
- [36] MEKKI N., CHRISTOFILIS M.A., CHARBONNIER M. *et al.* — Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 184-91.
- [37] LOPEZ-MIRANDA J., WILLIAMS C., LAIRON D. — Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br. J. Nutr.*, 2007, 98, 458-73.
- [38] GUERCI B., VERGES B., DURLACH V. *et al.* — Relationship between altered postprandial lipemia and insulin resistance in normolipidemic and normoglycose tolerant obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000, 24, 468-78.
- [39] HAFFNER S.M. — Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90, 55i-61i.
- [40] MURPHY M.C., ISHERWOOD S.G., SETHI S. *et al.* — Postprandial lipid and hormone responses to meals of varying fat contents: modulatory role of lipoprotein lipase? *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49, 578-88.

- [41] DUBOIS C., BEAUMIER G., JUHEL C. *et al.* — Effects of graded amounts (0-50 g) of dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 67, 31-8.
- [42] NORMAND S., KHALFALLAH Y., LOUCHE-PELISSIER C. *et al.* — Influence of dietary fat on postprandial glucose metabolism (exogenous and endogenous) using intrinsically (13)C-enriched durum wheat. *Br. J. Nutr.*, 2001, 86, 3-11.
- [43] COHEN J.C., NOAKES T.D., BENADE A.J. — Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1988, 47, 825-7.
- [44] SANDERS T.A. — Dietary fat and postprandial lipids. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2003, 5, 445-51.
- [45] LAIRON D. — Lipémie postprandiale : réponse aux nutriments et conséquences physiopathologiques. *Cah. Nutr. Diét.*, 2008, 43.
- [46] CHAPMAN M.J., GINSBERG H.N., AMARENCO P. *et al.* — Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.*, 2011, 32, 1345-61.
- [47] MEKKI N., CHARBONNIER M., BOREL P. *et al.* — Butter differs from olive oil and sunflower oil in its effects on postprandial lipemia and triacylglycerol-rich lipoproteins after single mixed meals in healthy young men. *J. Nutr.*, 2002, 132, 3642-9.
- [48] REDGRAVE T.G., KODALI D.R., SMALL D.M. — The effect of triacyl-sn-glycerol structure on the metabolism of chylomicrons and triacylglycerol-rich emulsions in the rat. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 5118-23.
- [49] MORTIMER B.C., HOLTHOUSE D.J., MARTINS I.J. *et al.* — Effects of triacylglycerol-saturated acyl chains on the clearance of chylomicron-like emulsions from the plasma of the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1211, 171-80.
- [50] VORS C., PINEAU G., GABERT L. *et al.* — Modulating absorption and postprandial handling of dietary fatty acids by structuring fat in the meal: a randomized crossover clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2013, 97, 23-36.

DISCUSSION

M. André VACHERON

Quel est l'intérêt de l'index glycémique par rapport au taux de l'hémoglobine glyquée dans la prise en charge du diabète ?

L'index glycémique correspond à l'élévation glycémique obtenue après l'ingestion d'un aliment glucidique (index calculé pour l'ingestion de 50 g d'équivalent glucides par rapport à 50 g de glucose). Cela permet donc de conseiller des aliments élevant peu la glycémie et ainsi de mieux contrôler le diabète et donc d'améliorer l'hémoglobine glyquée. Cependant l'élévation glycémique obtenue après la prise d'un aliment isolé peut être différente de celle obtenue après la prise du même aliment au sein d'un repas.

M. Jacques CAEN

Connaissez-vous les travaux qui montrent que les globules rouges adhèrent plus ou moins bien à l'endothélium, interférant de manière délétère avec le système vasculaire ?

Dans le cas des diabétiques, il existe effectivement des troubles de la coagulation et de l'aggrégabilité plaquettaire qui combinée aux anomalies du métabolisme lipidique, à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinisme vont conduire à l'athérosclérose. Mais ceci mériterait un exposé spécifique.

M. Claude-Henri CHOUARD

Est-il vrai qu'un diabétique doit consommer des pâtes al dente plutôt que bien cuites ?

La cuisson *al dente* peut diminuer la digestibilité des pâtes. L'action de l'amylase peut être plus retardée dans le cas de cette cuisson. Cependant les pâtes qui sont faites avec du blé dur ont, quelle que soit leur cuisson, une hydrolyse par l'amylase lente qui explique leur faible index glycémique.