

Coordination : Dr Estelle Louiset (Rouen)

Taille des adipocytes et diabète

Le diabète de type 2 (DT2) a une forte prédisposition familiale. Les adultes, dont au moins un parent au premier degré est atteint de DT2, ont un risque augmenté de 30 à 70 % de développer eux-mêmes un DT2. Les parents au premier degré de patients présentant un DT2 ont une insulino-résistance plus élevée que des sujets témoins appariés pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC).

La nature du type de tissu adipeux semble impliquée dans cette prédisposition. On distingue les tissus adipeux hyperplasiques (nombre de cellules) et hypertrophiques (taille des cellules). L'obésité hypertrophique, plus que l'obésité hyperplasique, est corrélée à l'insulino-résistance. Une histoire familiale de diabète est associée à l'augmentation de la taille des adipocytes. De plus grands adipocytes chez les parents au premier degré de patients ayant un DT2 sont associés à une altération de l'insulinosensibilité. L'adiposité viscérale est aussi un facteur de risque d'insulino-résistance qui peut être génétiquement déterminé. Plusieurs études ont montré que les parents au premier degré de sujets ayant un DT2 ont davantage de graisse viscérale que ceux sans cette association familiale. Enfin, l'hypertriglycéridémie est un trait caractéristique d'insulino-résistance et de DT2, les descendants de sujets atteints de DT2 ayant un taux de triglycérides plus élevé en période postprandiale. Cette étude a pour but de confirmer si les sujets ayant une prédisposition familiale au DT2 ont des adipocytes plus grands, indépendamment de l'âge, du sexe et du tissu adipeux sous-cutané.

Au total, sur les 604 sujets inclus, 148 avaient des parents au premier degré atteints de DT2. La taille des adipocytes abdominaux et fémoraux était plus grande chez les parents au premier degré de sujets ayant un DT2 que chez ceux n'ayant pas cette prédisposition familiale. Les sujets présentant des antécédents familiaux de DT2 étaient plus âgés, avaient un IMC et une masse grasse plus élevés que ceux sans antécédents. L'existence d'un antécédent familial de DT2 était prédictif de la taille des adipocytes abdominaux après ajustement pour l'âge et pour la distribution du tissu adipeux chez les femmes (mais pas chez les hommes). Les antécédents familiaux de DT2 n'étaient pas prédictifs de façon indépendante de la taille des adipocytes fémoraux, de l'aire de la graisse viscérale ni des triglycérides.

Ainsi, d'après les données de cette étude, les sujets (femmes) présentant des antécédents familiaux de DT2 ont des adipocytes abdominaux plus grands (hypertrophie) – la taille des adipocytes fémoraux n'est pas augmentée –, même après ajustement pour l'âge et

la distribution du tissu adipeux. La taille de ces adipocytes serait donc un des éléments de la prédisposition familiale au DT2. La capacité de stockage des adipocytes serait impliquée dans la pathogénie de l'insulino-résistance.

Jean-Michel Lecerf, service de nutrition, Institut Pasteur de Lille

• Anthanont P, Ramos P, Jensen MD et al. Family history of type 2 diabetes, abdominal adipocyte size and markers of the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:1621-6.

Poids et activité physique

La sédentarité augmente le risque de prise de poids, mais l'excès pondéral entraîne-t-il une réduction de l'activité physique? Sédentarité et activité physique sont distinctes; mais l'effet de la sédentarité sur le poids est-il distinct, ou non, de l'effet du temps passé à pratiquer une activité physique intense?

La mesure de ces paramètres est-elle toujours fiable? N'y a-t-il pas des facteurs de confusion non pris en compte? Ne faut-il pas distinguer plus précisément gain de poids qui, a priori, témoigne d'une balance énergétique positive, et poids excessif mais stable qui peut, au début, être associé à une dépense accrue puis, tardivement, à une dépense d'activité physique réduite. Voici les questions ambitieuses que se sont posées les auteurs de cette étude norvégienne.

Ils ont cherché à analyser de façon prospective le temps de sédentarité et l'activité physique, évalués avec un accéléromètre (ActiGraph™), et poids corporel: les mesures ont été faites en 2008-2009 et en 2014-2015 chez 1 710 sujets (45,1 % d'hommes), la durée moyenne de l'étude était de $5,8 \pm 0,4$ ans, les femmes étaient âgées en moyenne de $49 \pm 14,4$ ans et les hommes de $51,4 \pm 14,0$ ans initialement. La sédentarité a été mesurée en minutes (538 mn/j chez les femmes et 565 mn/j chez les hommes). L'activité physique était divisée en 4 niveaux d'intensité: légère, modérée, modérée et vigoureuse, vigoureuse. Les ajustements ont été faits pour l'âge, le sexe, les mesures de base, le statut socio-économique, la consommation d'alcool, le tabac. L'indice de masse corporelle (IMC) a augmenté de 0,2 unité entre le début et la fin du suivi ($p = 0,003$). Le pourcentage de sujets en surpoids et obèses est passé de 46,5 % (surpoids 36,4 % et obèses 10,1 %) à 49,6 % (surpoids 37,9 % et obèses 11,7 %) en fin de suivi. Le temps de sédentarité, l'activité physique modérée et vigoureuse, et l'activité vigoureuse n'étaient pas associés au poids corporel lors du suivi après ajustement pour les covariables. Mais le poids corporel de base était inversement associé

Taille des adipocytes
et diabète

Poids et activité physique

Qualité de l'alimentation
et taille du cerveau

Génétique, nutrition
et obésité

Perdre du poids
donne faim

à l'activité physique modérée et vigoureuse, et à l'activité physique vigoureuse dans les modèles ajustés. Remplacer le poids corporel par l'IMC ne modifiait pas les résultats.

Ainsi, le poids corporel de base détermine une réduction de l'activité physique modérée et vigoureuse chez les adultes (Norvégiens) en bonne santé, plus que l'inverse, mais ne modifie pas la sédentarité. C'est une conséquence du surpoids, semble-t-il.

Jean-Michel Lecerf,
service de nutrition, Institut Pasteur de Lille

• Ekelund U, Kalle E, Steene-Johannessen J et al. Objectively measured sedentary time and physical activity and associations with body weight gain: does body weight determine a decline in moderate and vigorous intensity physical activity? *Int J Obes (Lond)* 2017;41:1769-74.

Qualité de l'alimentation et taille du cerveau

On sait qu'il existe un lien important entre l'alimentation et le cerveau, et l'on connaît notamment le rôle d'apports nutritionnels satisfaisants en protéines, lactose, vitamines, acides gras, pour la prévention du déclin cognitif lié à l'âge. Les études d'intervention sont cependant souvent décevantes. Quant à l'efficacité de la prévention de la maladie d'Alzheimer par la nutrition, elle n'a jamais été démontrée. Longtemps, on s'est intéressé aux nutriments ou aux aliments en les considérant indépendamment les uns des autres. Mais de plus en plus, on pense que les interactions entre les aliments rendent compte du bénéfice supérieur d'un régime global et donc du style alimentaire. Ainsi, l'adhésion à un régime méditerranéen protège contre la perte du tissu cérébral et est associée à de meilleures performances cognitives. Les changements structurels cérébraux sont un facteur de risque de démence. L'alimentation pourrait avoir des effets sur les structures cérébrales et indirectement sur les lésions vasculaires. La Rotterdam Study a évalué l'alimentation chez 4 447 sujets entre 2002 et 2015. Une IRM cérébrale a été réalisée. Ont été exclus les patients ayant des apports énergétiques incohérents (non réalistes), une démence préexistante, des infarctus corticaux. La qualité alimentaire a été mesurée chez

4 213 sujets d'après une échelle néerlandaise de 0 à 14 et selon le score méditerranéen de Trichopoulou. La population était en moyenne âgée de 65,7 ans et comptait 56,8% de femmes.

Une alimentation de meilleure qualité était associée à un volume cérébral plus élevé, à une substance grise plus volumineuse, à une substance blanche augmentée ainsi qu'à un volume de l'hippocampe plus important. Elle n'était pas liée au volume des lésions de la substance blanche, ni aux lacunes cérébrales ou aux microhémorragies. Un apport plus élevé en légumes, fruits, céréales complètes, noix, poissons, produits laitiers, et une plus faible consommation de boissons sucrées étaient associés à des volumes cérébraux plus importants. Ainsi, l'alimentation pourrait agir sur la dégénérescence neuronale via un effet sur les structures cérébrales. D'ailleurs, une étude d'intervention évaluant les effets de la diète méditerranéenne a mis en évidence un bénéfice sur le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), un facteur de croissance neuronale de promotion de la survie et de la croissance des neurones.

Jean-Michel Lecerf,
service de nutrition, Institut Pasteur de Lille

• Croll PH, Voortman T, Ikram A, et al. Better diet quality relates to larger brain tissue volumes: The Rotterdam Study. *Neurology* 2018;90:e2166-73.

Génétique, nutrition et obésité

Un nouveau gène impliqué dans l'obésité a été mis en évidence par l'équipe de Philippe Froguel (1). Les études d'association avec la génétique ou *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) ont montré que des polymorphismes du locus *Cdkn2a* modulent la glycémie à jeun et contribuent au risque de diabète chez l'homme. Des préadipocytes et des cellules souches déficientes en *Cdkn2a* sont capables de promouvoir le brunissement du tissu adipeux. On décrit aujourd'hui 3 types d'adipocytes : les adipocytes blancs, les bruns et les beiges parfois appelés "brite". Ces derniers s'intercalent entre les adipocytes blancs. Les adipocytes bruns et les adipocytes beiges sont impliqués dans la thermogenèse

et réduisent les acides gras circulants via l'activation de UCP1 (*Uncoupling Protein 1*). Cela conduit à une oxydation lipidique et à la production de chaleur.

Les auteurs ont d'abord démontré que les souris déficientes en *Cdkn2a* sont protégées de l'obésité induite par un régime hyperlipidique, ont une augmentation de la dépense énergétique avec une modulation de la thermogenèse d'adaptation au froid et une amélioration de l'insulinosensibilité. La suppression de *Cdkn2a* induit une augmentation de l'expression des marqueurs des adipocytes beiges et bruns dans le tissu adipeux inguinal des souris et une augmentation de l'oxydation des préadipocytes. Le *Cdkn2a* module le réseau de gènes impliqués dans la production d'énergie et le métabolisme lipidique à travers les voies de signalisation de la PKA, PKG, PPARGC1A et PRDM16 qui sont les clés de la régulation des adipocytes beiges. De plus, l'expression de *Cdkn2a* est plus élevée dans les adipocytes de sujets obèses que chez les sujets minces. En outre, la suppression de l'expression de *Cdkn2a*, lors de la différenciation adipocytaire des cellules souches humaines, augmente l'expression de UCP1.

L'étude épidémiologique UK Biobank a étudié l'interaction entre le profil de score de risque d'obésité (*Genetic Profile Risk Score for obesity* [GPRS-obesity]) et les apports nutritionnels chez 48 170 Européens, âgés de 37 à 73 ans (2). Le GPRS-obesity dérive d'un ensemble de 93 polymorphismes associés à l'indice de masse corporelle (IMC). Cet ensemble est relié, dans cette étude, à une augmentation de 0,57 kg/m² par déviation standard du GPRS-obesity, indépendamment des facteurs confondants majeurs. Il existe une interaction (p = 0,007) entre le GPRS et l'apport lipidique. Parmi les individus ayant un apport lipidique élevé, l'IMC est accru de 0,67 kg/m² par déviation standard du GPRS-obesity. L'augmentation de l'IMC est moins importante chez les individus ayant un faible apport lipidique. Les mêmes interactions sont observées entre le GPRS et l'apport en acides gras saturés et l'apport énergétique mais pas pour l'apport de protéines, en glucides et en fibres. Des résultats identiques sont observés pour le tour de taille. Ainsi, une prédisposition

généétique augmente la relation entre l'apport lipidique et le poids.

Jean-Michel Lecerf,
service de nutrition, Institut Pasteur de Lille

1. Rabhi N, Hannou SA, Gromada X et al. *Cdkn2a* deficiency promotes adipose tissue browning. *Mol Metab* 2018;8:65-76.

2. Celis-Morales CA, Lyall DM, Gray SR et al. Dietary fat and total energy intake modifies the association of genetic profile risk score on obesity: evidence from 48170 UK Biobank participants. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:1761-8.

Perdre du poids donne faim

Toute perte de poids entraîne la mise en place par l'organisme de divers mécanismes d'adaptation pour s'opposer à la réduction pondérale, comme le stockage énergétique et la compensation alimentaire. Bien que la réduction énergétique s'accompagne d'une augmentation de la ghréline (hormone de la faim), il existe une controverse sur la libération des autres entérohormones (peptide YY [PYY], *Glucagon-Like Peptide-1* [GLP-1], cholecystokinine [CCK]). De plus, on ne distingue pas les effets de la réduction énergétique ni ceux de la perte de poids. Une perte de poids induite par l'exercice s'accompagne également d'une augmentation de la ghréline et de la sensation de faim. Mais, dans ce cas, la satiété est améliorée et l'on observe alors une

meilleure sensibilité du système de contrôle de l'appétit. Il n'y a pas d'étude questionnant les effets de la combinaison d'une restriction calorique et d'un exercice physique sur l'appétit chez des patients obèses à long terme. Trente-cinq sujets (dont 22 femmes) ayant une obésité de grade 2 ou 3, affichant un poids moyen de 125 kg (IMC $42,5 \pm 5,0$ kg/m²), ont suivi un programme diététique (réduction de l'apport calorique de 500 Kcal/j et programme diététique comportant 20 % de protéines) et d'activité physique, par sessions de 3 semaines en milieu spécialisé tous les 6 mois pendant 2 ans. Le poids, la VO₂ max, les sensations alimentaires, les concentrations plasmatiques de ghréline, d'insuline, de GLP-1, de PYY, et de CCK à jeun et en postprandial ont été mesurés lors de l'inclusion dans l'étude, après 4 semaines, à 1 an et à 2 ans.

Le poids a diminué significativement (5 kg au cours des 3 premières semaines et 11 kg en moyenne au bout de 2 ans); la VO₂ max s'est améliorée à chaque mesure. La sensation de faim au début de l'étude et la faim moyenne, ainsi que l'envie de manger étaient significativement accrues à 1 an et à 2 ans; la sensation de rassasiement était plus forte à 4 semaines puis réduite à 1 an. Les concentrations moyennes de ghréline et de PYY étaient augmentées significativement.

Comparativement au début de l'étude, l'insulinémie mesurée était plus faible à chaque session. Par ailleurs, la GLP-1 (entérohormone du rassasiement) était réduite à 4 semaines, et accrue à 2 ans chez les femmes, et la CCK (hormone de la satiété) augmentée à 2 ans en postprandial.

Ainsi, au bout de 2 ans de perte de poids induite par des modifications de l'alimentation et de l'activité physique, les patients ayant une obésité sévère doivent "composer" avec une sensation accrue de faim à long terme, associée à une augmentation de la ghréline, tandis que les hormones de satiété sont plus élevées en postprandial. L'augmentation de la faim et de la ghréline représente un facteur de reprise de poids et justifie la mise en place d'un soutien des patients. Mais l'on peut toutefois se demander s'il ne faut pas modifier les objectifs et les moyens à mettre en œuvre compte tenu de ces difficultés.

Jean-Michel Lecerf,
service de nutrition, Institut Pasteur de Lille

• Coutinho SR, Rehfeld JF, Holst JJ et al. Impact of weight loss achieved through a multidisciplinary intervention on appetite in patients with severe obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;315(1):E91-E98.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.