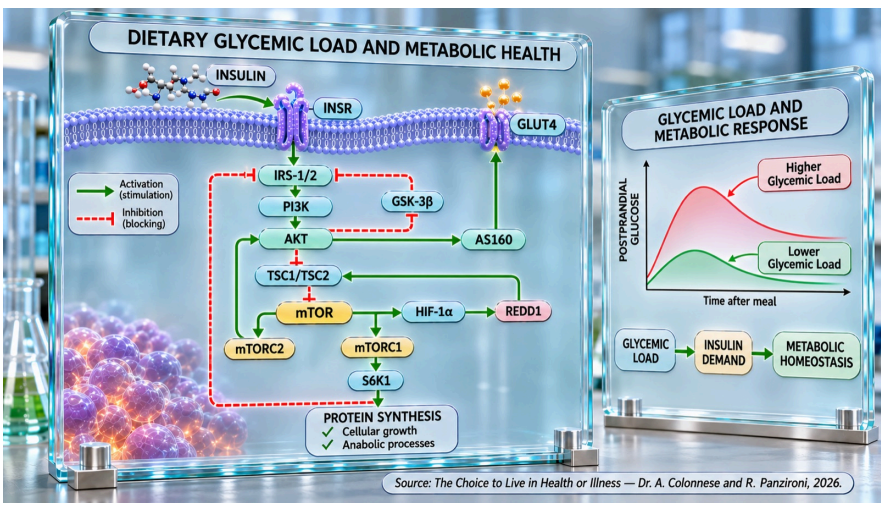


Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie
De la variabilité glycémique à l'insulinorésistance
Le cercle vicieux des maladies dégénératives modernes
Dott. Armando Colonnese | Roberto Panzironi
LIFE Science Hub s.r.l. · ISBN 979-12-82692-04-5
DOI https://doi.org/10.68559/lsh.libro.18.fr

Chapitre 18 – L'alimentation



> *Écoutez le chapitre avec la voix de l'auteur et dialoguez avec l'agent IA*

18.1 – Alimentation et mortalité

L'alimentation représente l'un des principaux déterminants de la santé humaine et, en même temps, l'un des facteurs de risque les plus modifiables. Chaque jour, à travers ses choix alimentaires, l'organisme reçoit non seulement de l'énergie et des nutriments, mais aussi des signaux métaboliques capables

d'influencer le fonctionnement des cellules, des organes et des systèmes de régulation de l'organisme tout entier. Une alimentation inadaptée ne se résume pas à un excès calorique ou à une prise de poids. Même les personnes ayant un poids normal peuvent suivre un régime alimentaire caractérisé par des aliments hautement raffinés, riches en glucides rapidement absorbables et capables de provoquer des oscillations continues de la glycémie et de la sécrétion d'insuline. Avec le temps, ces sollicitations métaboliques répétées peuvent favoriser l'installation de processus biologiques qui accélèrent le vieillissement de l'organisme et augmentent la probabilité de développer de nombreuses pathologies chroniques. Pour cette raison, ces dernières années, la recherche scientifique a progressivement déplacé son attention de la simple quantité de glucides vers leur qualité métabolique, évaluée à travers des paramètres tels que l'index glycémique, la charge glycémique et, plus récemment, le potentiel insulinémique de l'alimentation. Ces indicateurs permettent d'estimer avec quelle intensité un modèle alimentaire donné est capable de stimuler la glycémie et la sécrétion d'insuline après les repas, fournissant des informations qui vont bien au-delà de la simple teneur en glucides des aliments. Les preuves disponibles montrent aujourd'hui de manière de plus en plus cohérente qu'une alimentation caractérisée par un index glycémique élevé, une charge glycémique élevée ou un potentiel insulinémique élevé est associée à une augmentation de la mortalité générale et de la mortalité pour des causes spécifiques, suggérant que la qualité métabo-

lique de l'alimentation représente un déterminant fondamental de la longévité **(Jenkins et al., 2024)**[1].

L'hypothèse selon laquelle la qualité des glucides peut influencer le risque de décès trouve une base physiologique solide. Les aliments à index glycémique élevé provoquent en effet une entrée rapide du glucose dans la circulation sanguine, entraînant des augmentations brutales de la glycémie. L'organisme réagit en produisant de grandes quantités d'insuline pour ramener rapidement la glycémie dans des valeurs physiologiques. Si ce mécanisme se répète plusieurs fois par jour, pendant des années, voire des décennies, les cellules sont exposées à un état chronique d'hyperinsulinémie et à des oscillations métaboliques continues qui favorisent le stress oxydatif, l'inflammation de bas grade, la formation de produits de glycation avancée (substances qui se forment par la glycation prolongée de protéines ou de lipides), le dysfonctionnement endothélial et une insulinorésistance progressive. C'est un processus comparable à celui d'une voiture contrainte d'accélérer et de freiner continuellement dans la circulation urbaine : le moteur continue de fonctionner, mais l'usure de ses composants augmente beaucoup plus rapidement que lors d'une conduite régulière et constante. De même, un métabolisme continuellement soumis à des sautes glycémiques rapides tend à accumuler des dommages qui, sur le long terme, favorisent le développement des principales maladies chroniques **(Kim & Je, 2023)**[2] ; **(Zhao et al., 2022)**[3].

L'une des confirmations les plus autorisées de cette relation provient de la récente méta-analyse coordonnée par Jenkins et ses collaborateurs, qui a pris en considération exclusivement de grandes cohortes prospectives comprenant au moins cent mille participants, provenant de différentes zones géographiques et analysées avec des critères méthodologiques particulièrement rigoureux. L'analyse a démontré que les personnes appartenant aux groupes ayant l'index glycémique alimentaire le plus élevé présentent une augmentation de 8 % du risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à celles qui suivent une alimentation à faible index glycémique. Bien qu'une augmentation de 8 % puisse paraître modeste au niveau individuel, elle revêt une importance énorme si on la rapporte à l'ensemble de la population mondiale, étant donné que des milliards de personnes consomment quotidiennement des aliments hautement raffinés. La même étude a également mis en évidence comment un index glycémique élevé augmente simultanément le risque de diabète sucré de type 2, de maladies cardiovasculaires et de tumeurs liées au diabète, suggérant que la mortalité accrue observée représente probablement la conséquence de l'effet cumulatif exercé sur plusieurs pathologies chroniques plutôt que sur un seul organe ou appareil **(Jenkins et al., 2024)**[1].

Une méta-analyse prospective menée sur plus de 527 000 participants et près de 49 000 décès a associé un index glycémique élevé à une augmentation de 10 % de la mortalité toutes causes confondues. La relation ne semble pas linéaire :

au-delà d'un certain seuil d'index glycémique, le risque augmente plus nettement. Un index ou une charge glycémique élevé est également associé à une mortalité plus importante par accident vasculaire cérébral (AVC). L'hyperglycémie postprandiale peut en effet favoriser le stress oxydatif, le dysfonctionnement endothélial, la rigidité artérielle et la progression de l'athérosclérose, contribuant sur le long terme à l'apparition d'événements cérébrovasculaires et à l'augmentation du risque de mortalité **(Kim & Je, 2023)**[2].

Les preuves issues des méta-analyses trouvent confirmation également dans de grandes études prospectives menées dans différentes populations, un élément qui renforce considérablement la fiabilité des conclusions. Un exemple est représenté par le Japan Public Health Center-based Prospective Study, qui a suivi plus de 72 000 adultes japonais pendant plus de vingt ans, accumulant plus de 1,24 million d'années-personnes d'observation. Durant cette longue période, plus de douze mille décès ont été enregistrés, permettant aux chercheurs d'évaluer avec une grande précision l'association entre la qualité des glucides consommés et le risque de décès : les résultats ont montré que les sujets appartenant au quartile (subdivision des données en quatre groupes de taille égale) ayant l'index glycémique le plus élevé présentaient un risque de mortalité globale supérieur de 14 % par rapport à ceux qui suivaient un régime caractérisé par un index glycémique plus bas. Les associations avec les principales causes de décès cardiovasculaire se sont révélées encore plus marquées : le risque de mortalité

par maladies du système circulatoire augmentait de 28 %, celui par cardiopathies de 33 % et celui par pathologies cérébrovasculaires de 32 %. L'étude a également mis en évidence une augmentation de 45 % de la mortalité par maladies respiratoires, suggérant que les effets d'une alimentation caractérisée par des pics glycémiques continus peuvent s'étendre bien au-delà du système cardiovasculaire, impliquant de multiples organes à travers des mécanismes communs d'inflammation chronique et de stress oxydatif **(Huang et al., 2021)**[4].

Des résultats comparables ont été observés dans l'étude internationale PURE, l'une des plus grandes enquêtes épidémiologiques jamais menées sur le sujet, qui a impliqué plus de 137 000 adultes provenant de cinq continents et caractérisés par des traditions alimentaires, des conditions économiques et des styles de vie profondément différents. Cet aspect revêt une importance particulière car il permet de vérifier si les associations observées sont limitées à des populations spécifiques ou si elles représentent un phénomène biologique universel. Après près de dix ans de suivi (période de contrôle et d'observation dans le temps), les chercheurs ont documenté plus de huit mille décès et plus de huit mille événements cardiovasculaires majeurs. Les participants qui consommaient habituellement des aliments à index glycémique élevé présentaient une augmentation significative du risque du critère d'évaluation composite (indicateur qui combine plusieurs résultats cliniques en un seul résultat de l'étude) constitué par le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'AVC, l'insuffisance

cardiaque et la mortalité toutes causes confondues. L'association était évidente tant chez les sujets déjà atteints de maladies cardiovasculaires, chez qui le risque augmentait de 51 %, que chez les personnes apparemment saines, qui montraient tout de même une augmentation de 21 %. Cela indique que les effets défavorables d'une alimentation à index glycémique élevé ne concernent pas seulement ceux qui présentent déjà une pathologie, mais commencent à agir de nombreuses années auparavant, contribuant au développement même de la maladie **(Jenkins et al., 2021)**[5].

Si les études décrites jusqu'ici ont focalisé l'attention principalement sur l'index glycémique et la charge glycémique, une perspective supplémentaire a été offerte par le Nurses' Health Study et l'Health Professionals Follow-up Study, qui ont introduit le concept de potentiel insulinémique de l'alimentation.

Ce paramètre n'évalue pas seulement la réponse glycémique des aliments, mais estime directement leur capacité à stimuler la sécrétion chronique d'insuline à travers l'Empirical Dietary Index for Hyperinsulinemia (EDIH). En analysant plus de 106 000 professionnels de santé suivis pendant trente ans, les chercheurs ont observé plus de 38 000 décès, documentant une relation linéaire entre l'augmentation du potentiel insulinémique de l'alimentation et le risque de mortalité. Les participants appartenant au quintile ayant l'alimentation la plus insulinémique présentaient un risque de décès toutes causes confondues supérieur de 33 %, une augmentation de 37 % de la mortalité cardiovasculaire et de 20 % de la mortalité oncolo-

gique par rapport à ceux qui suivaient une alimentation avec une moindre stimulation insulinique **(Wan et al., 2022)**[6].

Globalement, les preuves provenant des méta-analyses, des grandes cohortes prospectives et des études internationales dessinent un tableau extrêmement cohérent. Des populations appartenant à des continents différents, avec des traditions alimentaires diverses et suivies sur de très longues périodes, montrent la même tendance : une alimentation caractérisée par un index glycémique élevé, une charge glycémique élevée ou un potentiel insulinémique élevé est systématiquement associée à une augmentation de la mortalité. Dans cette optique, la qualité des glucides et la capacité de l'alimentation à limiter les oscillations glycémiques continues jouent un rôle central dans les stratégies de prévention de la mortalité précoce, confirmant que la longévité ne dépend pas seulement de la quantité de nourriture consommée, mais surtout de la manière dont cette nourriture dialogue quotidiennement avec notre métabolisme.

La mortalité, toutefois, ne représente que l'issue finale de processus pathologiques qui peuvent se développer et progresser sur de nombreuses années. Pour comprendre pleinement la signification de ces associations, il est donc nécessaire de franchir une étape supplémentaire : passer de la mortalité au risque de développer des pathologies spécifiques. Dans les paragraphes suivants, nous analyserons séparément les preuves qui mettent en relation l'index glycémique, la charge glycémique et la réponse insulinique de l'alimentation avec l'inci-

dence du diabète, des maladies cardiovasculaires, des pathologies neurodégénératives, des tumeurs et des maladies auto-immunes. L'objectif sera de comprendre comment, et dans quelle mesure, l'exposition répétée à des stimuli glycémiques et insuliniques peut représenter un élément commun capable de s'insérer, par le biais de mécanismes différents, dans l'histoire naturelle de conditions apparemment très éloignées les unes des autres.

18.2 – Le diabète

Le diabète sucré de type 2, que nous avons traité avec la plus grande attention dans le chapitre qui lui est consacré, représente l'un des défis sanitaires les plus importants de notre époque. Sa prévalence a augmenté de manière constante au cours des dernières décennies, parallèlement à la transformation des habitudes alimentaires et à la disponibilité croissante d'aliments hautement raffinés. Pendant de nombreuses années, l'attention s'est concentrée presque exclusivement sur l'excès calorique et l'obésité comme principaux responsables de la maladie. Bien que ces facteurs conservent un rôle central, la recherche scientifique a progressivement démontré que la qualité métabolique des glucides exerce également une influence déterminante sur l'apparition du diabète. En effet, tous les glucides ne sont pas gérés de la même manière par l'organisme. Certains libèrent du glucose lentement, permettant une réponse insulinique graduelle ; d'autres provoquent au contraire une augmentation rapide de la glycémie, impo-

sant au pancréas un travail sécrétoire intense. Si ce phénomène se répète quotidiennement pendant de nombreuses années, le système chargé du contrôle du glucose peut progressivement perdre en efficacité, favorisant d'abord l'insulinorésistance, puis l'épuisement fonctionnel des cellules β pancréatiques. C'est un processus qui rappelle celui d'une pompe contrainte de fonctionner constamment à sa capacité maximale : au début, elle parvient à satisfaire la demande, mais avec le temps, l'usure compromet inévitablement son rendement. Les preuves scientifiques les plus récentes indiquent que cette exposition continue à des pics glycémiques et insuliniques élevés représente l'un des principaux liens entre l'alimentation et le développement du diabète de type 2 **(Jenkins et al., 2024)**[1].

L'une des confirmations les plus solides provient de la récente méta-analyse du Richard Doll Consortium, qui a inclus exclusivement de grandes cohortes prospectives comprenant au moins cent mille participants. Le choix de limiter l'analyse à des études d'une telle envergure a permis de réduire considérablement le risque d'erreurs aléatoires et d'obtenir des résultats extrêmement robustes. Les chercheurs ont observé que les personnes qui consommaient habituellement des régimes caractérisés par un indice glycémique élevé présentaient un risque de développer un diabète de type 2 supérieur de 27 % par rapport à celles qui suivaient une alimentation à faible indice glycémique. Une charge glycémique élevée était également associée à une augmentation significative du risque,

confirmant que ce n'est pas seulement la vitesse à laquelle le glucose pénètre dans le sang qui compte, mais aussi la quantité totale que l'organisme doit gérer après chaque repas. Un aspect particulièrement intéressant de l'étude concerne la comparaison avec d'autres modèles alimentaires considérés comme sains. Les auteurs ont en effet observé que les bénéfices obtenus en réduisant l'indice glycémique et la charge glycémique étaient substantiellement superposables à ceux découlant d'une consommation élevée de fibres et de céréales complètes. Cela suggère qu'une partie des effets protecteurs traditionnellement attribués à ces aliments découle précisément de leur capacité à ralentir l'absorption du glucose, à atténuer les pics glycémiques et à réduire la demande insulinique postprandiale (quantité d'insuline nécessaire à l'organisme après un repas) **(Jenkins et al., 2024)**[1].

Les conclusions de la méta-analyse trouvent confirmation dans l'une des plus grandes études prospectives internationales jamais réalisées sur le sujet, la Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE), qui a impliqué plus de 127 000 adultes issus de vingt pays répartis sur les cinq continents. Cette étude revêt une importance particulière car elle démontre que l'association entre la qualité des glucides et le diabète ne représente pas une caractéristique exclusive des populations occidentales, mais constitue un phénomène observable dans des cultures alimentaires extrêmement différentes. Après près de douze ans d'observation, au cours desquels plus de sept mille nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués, il est apparu

que les sujets appartenant au quintile ayant l'indice glycémique le plus élevé présentaient un risque supérieur de 15 % par rapport à ceux ayant les valeurs les plus basses, tandis qu'une charge glycémique élevée augmentait le risque de 21 %. Plus intéressant encore, l'association s'est révélée significativement plus marquée chez les personnes ayant un indice de masse corporelle élevé. L'excès de tissu adipeux rend en effet les cellules moins sensibles à l'action de l'insuline ; par conséquent, lorsqu'un régime à indice glycémique élevé est associé à l'obésité, le pancréas est contraint de produire des quantités encore plus importantes d'hormone pour maintenir la glycémie stable. S'installe ainsi un cercle vicieux dans lequel insulinorésistance, hyperinsulinémie et alimentation de piètre qualité s'alimentent mutuellement, accélérant l'apparition de la maladie **(Miller et al., 2024)**[8].

Un autre apport original à la compréhension de ce phénomène provient de la Tehran Lipid and Glucose Study, qui a élargi le concept de qualité métabolique de l'alimentation en introduisant, aux côtés de l'indice glycémique et de la charge glycémique, l'indice insulinique et la charge insulinique. Ces derniers décrivent la capacité des aliments à stimuler directement la sécrétion d'insuline, indépendamment de leur teneur en glucides. L'étude, menée sur des adultes initialement exempts de diabète et suivis pendant plus de huit ans, a démontré que ces quatre indicateurs représentent des prédicteurs indépendants du développement de la maladie. Toutefois, la donnée la plus pertinente concerne la charge glycé-

mique et la charge insulinique, qui se sont révélées être les indicateurs ayant le plus grand pouvoir prédictif. Les participants appartenant au tertile ayant la charge glycémique la plus élevée présentaient en effet un risque de développer un diabète plus de trois fois supérieur à ceux ayant la charge glycémique la plus basse. De même, une charge insulinique élevée était également fortement associée à l'incidence de la maladie, suggérant que la stimulation sécrétoire continue imposée au pancréas représente un élément fondamental dans la physiopathologie du diabète de type 2 **(Teymoori et al., 2021)**[7].

En poursuivant l'analyse des preuves disponibles, un aspect particulièrement pertinent émerge : la relation entre la qualité des glucides et le diabète ne représente pas une simple association statistique, mais répond aux principaux critères utilisés en épidémiologie pour définir un rapport de causalité. Pour aborder cette question, Livesey et ses collaborateurs ont appliqué les neuf critères de Bradford-Hill, considérés depuis des décennies comme la référence méthodologique pour établir si un facteur donné contribue directement au développement d'une maladie. L'analyse a intégré des données provenant d'études prospectives, d'essais cliniques, de recherches physiopathologiques et de méta-analyses, aboutissant à une conclusion particulièrement significative : tant l'indice glycémique que la charge glycémique satisfont tous les critères requis pour être considérés comme des facteurs causaux authentiques dans le développement du diabète sucré de type 2. En

d'autres termes, les preuves disponibles n'indiquent pas simplement que les personnes qui suivent un régime à indice glycémique élevé développent plus fréquemment le diabète, mais suggèrent que ce type d'alimentation contribue directement à l'apparition de la maladie **(Livesey et al., 2019)[10]**.

Les auteurs ont souligné que l'association entre indice glycémique, charge glycémique et diabète est reproductible dans différentes populations et suit une relation dose-réponse : à mesure que l'indice glycémique et la charge glycémique augmentent, le risque de maladie croît progressivement. La relation présente également une plausibilité physiopathologique, car des pics glycémiques répétés favorisent l'hyperinsulinémie, le stress oxydatif, l'inflammation, la réduction de la sensibilité insulinique et la détérioration des cellules β pancréatiques. Les études d'intervention soutiennent également cette interprétation, montrant que les régimes à faible indice glycémique améliorent le contrôle glycémique, l'hémoglobine glyquée et la sensibilité insulinique. Dans l'ensemble, ces preuves renforcent le rôle de la qualité des glucides dans l'évolution métabolique **(Livesey et al., 2019)[10].**

La même ligne de recherche a produit une autre méta-analyse particulièrement rigoureuse, dans laquelle les auteurs ont abordé l'une des principales critiques adressées aux études épidémiologiques précédentes : la qualité des outils utilisés pour évaluer l'alimentation. En limitant l'analyse exclusivement aux études utilisant des questionnaires alimentaires préalablement validés et méthodologiquement fiables, l'hété-

rogénéité statistique était presque totalement réduite et les associations devenaient encore plus robustes. Il est apparu que chaque augmentation de dix unités de l'indice glycémique augmentait le risque de diabète de 27 %, tandis qu'une augmentation de 80 grammes par jour de la charge glycémique entraînait une augmentation du risque de 26 %. Les analyses dose-réponse sont encore plus impressionnantes : en comparant les personnes ayant les expositions alimentaires les plus faibles avec celles caractérisées par les valeurs les plus élevées d'indice glycémique ou de charge glycémique, le risque global de développer un diabète était presque doublé. Cette donnée démontre que la détérioration du métabolisme glucidique n'est pas le résultat d'un seuil soudain, mais la conséquence d'un processus progressif qui accompagne l'augmentation de l'exposition métabolique au fil des années **(Livesey et al., 2019)**[9].

Les implications pratiques de ces résultats deviennent particulièrement évidentes lorsque l'on analyse les personnes se trouvant dans la phase intermédiaire entre la normalité et le diabète avéré. L'étude prospective menée par He et ses collaborateurs a suivi pendant cinq ans 640 sujets atteints de prédiabète, une condition dans laquelle la régulation de la glycémie est déjà altérée mais où les dommages métaboliques peuvent encore être réversibles. Durant la période d'observation, de nouveaux cas de diabète ont été enregistrés, tout comme de nombreux sujets ayant retrouvé une régulation glycémique normale. Les résultats ont montré avec une grande

clarté que la charge glycémique de l'alimentation représente l'un des principaux déterminants de cette évolution. Les participants appartenant au groupe ayant la charge glycémique la plus élevée présentaient en effet un risque de progression vers le diabète supérieur de 85 % par rapport à ceux qui suivaient un régime à faible charge glycémique. Parallèlement, les probabilités de revenir à une homéostasie normale du glucose étaient réduites d'environ 35 %, démontrant que la qualité des glucides n'influence pas seulement l'apparition de la maladie, mais aussi la possibilité d'inverser le processus pathologique dans ses phases initiales **(He, 2018)**[11].

Cette étude transmet un message extrêmement important, y compris d'un point de vue clinique. Le prédiabète ne représente pas une condition inévitablement destinée à évoluer vers un diabète avéré. Au contraire, près de deux cent cinquante participants ont réussi à retrouver une régulation glycémique normale au cours du suivi, démontrant que l'histoire naturelle de la maladie peut être modifiée par des interventions ciblées sur le mode de vie. Parmi celles-ci, la réduction de la charge glycémique apparaît comme l'une des stratégies les plus efficaces. Limiter la consommation d'aliments hautement raffinés, de boissons sucrées et de produits riches en amidons rapidement disponibles, tout en privilégiant des aliments naturellement riches en fibres et caractérisés par une réponse glycémique plus graduelle, permet de réduire le stress métabolique quotidien auquel sont soumis le pancréas et les tissus périphériques. En d'autres termes, améliorer la qualité des

glucides ne signifie pas simplement contrôler la glycémie après un seul repas, mais modifier progressivement l'environnement métabolique dans lequel la maladie se développe.

Dans leur ensemble, les preuves issues de méta-analyses, d'études prospectives internationales, d'évaluations de causalité et de recherches menées sur des sujets atteints de prédiabète convergent vers une conclusion extrêmement solide : le diabète de type 2 ne dépend pas exclusivement de l'excès de glucides ou de l'apport énergétique global, mais aussi de la qualité métabolique des aliments consommés et de leur capacité à stimuler de manière répétée la glycémie et la sécrétion insulinique. L'index glycémique, la charge glycémique et le potentiel insulinémique de l'alimentation décrivent des aspects différents mais complémentaires du même phénomène biologique, à savoir la charge métabolique imposée quotidiennement à l'organisme. Réduire cette charge signifie limiter les excursions glycémiques continues, préserver plus longtemps la fonction des cellules β pancréatiques, maintenir une meilleure sensibilité à l'insuline et éviter la progression vers le diabète. Les connaissances disponibles aujourd'hui suggèrent donc que la qualité des glucides doit être considérée comme l'un des piliers fondamentaux de la prévention du diabète de type 2, au même titre que le contrôle du poids corporel et l'activité physique.

18.3 – Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires continuent de représenter la principale cause de décès au niveau mondial et sont le résultat d'un processus pathologique qui se développe lentement sur de nombreuses années. Bien que des facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme et le diabète soient reconnus depuis longtemps comme des déterminants fondamentaux de la maladie cardiovasculaire, le rôle joué par la qualité métabolique de l'alimentation est apparu avec une clarté croissante au cours des dernières décennies. En particulier, l'index glycémique et la charge glycémique de l'alimentation se sont révélés être des indicateurs importants de la capacité des aliments à induire des pics glycémiques et insuliniques répétés qui, avec le temps, contribuent aux lésions vasculaires. Chaque épisode d'hyperglycémie postprandiale représente en effet une véritable sollicitation pour l'endothélium, la fine couche de cellules qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux sanguins et en régule le bon fonctionnement. Si ces stimuli se répètent quotidiennement pendant des années, l'endothélium perd progressivement sa capacité à maintenir le tonus vasculaire, à contrer l'inflammation et à empêcher l'adhésion des cellules inflammatoires à la paroi artérielle. Cela crée le terrain idéal pour le déclenchement de l'athérosclérose, un processus chronique dans lequel l'inflammation, le stress oxydatif et les altérations métaboliques s'alimentent mutuellement, favorisant l'apparition de cardiopa-

thie ischémique, de sténoses artérielles et de maladies cérébrovasculaires **(Livesey et Livesey, 2019)**[12].

L'une des démonstrations les plus solides de cette relation provient de la méta-analyse dose-réponse menée par Livesey et ses collaborateurs, qui a inclus exclusivement des études prospectives caractérisées par une qualité méthodologique élevée et des outils alimentaires préalablement validés. En analysant des populations issues d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie orientale, avec un suivi moyen d'environ onze ans, les auteurs ont observé que chaque augmentation de 65 grammes par jour de la charge glycémique était associée à une augmentation de 44 % du risque de développer une cardiopathie coronarienne, tandis qu'une augmentation de dix unités de l'index glycémique entraînait une augmentation du risque de 24 %. Le comportement observé sur l'ensemble de l'intervalle d'exposition alimentaire s'est révélé encore plus significatif. Grâce à l'analyse dose-réponse, il est apparu que le risque cardiovasculaire croît progressivement avec l'augmentation de l'index glycémique et de la charge glycémique, sans mettre en évidence de réel seuil de sécurité. Cela signifie que les lésions cardiovasculaires n'apparaissent pas soudainement au-delà d'une valeur déterminée, mais augmentent graduellement en fonction de l'exposition métabolique chronique, tout comme pour d'autres facteurs de risque importants tels que la pression artérielle ou le cholestérol LDL **(Livesey et Livesey, 2019)**[12].

Il est particulièrement pertinent de noter que les auteurs ont soumis ces résultats aux critères de Bradford-Hill, universellement utilisés pour évaluer la probabilité d'un rapport de causalité entre une exposition et une maladie. Tous les principaux critères étaient satisfaits. L'association était forte, cohérente entre différentes études, observée exclusivement après l'exposition alimentaire, caractérisée par une relation dose-réponse claire et soutenue par des mécanismes physiopathologiques solides. De plus, les interventions nutritionnelles visant à réduire l'index glycémique avaient déjà démontré une amélioration de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, notamment le poids corporel, l'hémoglobine glyquée, le tour de taille et le profil lipidique. Même l'analogie pharmacologique s'est révélée cohérente : des médicaments comme l'acarbose, qui ralentissent l'absorption intestinale des glucides en réduisant la charge glycémique postprandiale, ont été associés à une diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires. L'ensemble de ces preuves suggère donc que la qualité des glucides représente non seulement un marqueur épidémiologique, mais un véritable déterminant biologique de la cardiopathie ischémique **(Livesey et Livesey, 2019)**[12].

L'athérosclérose constitue le principal mécanisme par lequel ces effets se traduisent en événements cliniques. Traditionnellement, on pensait que ce processus dépendait presque exclusivement de l'accumulation de lipoprotéines athérogènes dans la paroi artérielle. Aujourd'hui, il est clair que l'hyperglycémie postprandiale et l'hyperinsulinémie chronique parti-

cipent activement à la formation et à la progression de la plaque athérosclérotique. L'étude menée par Peng représente l'une des premières démonstrations directes de ce phénomène. En analysant 669 patients hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu, les auteurs ont évalué la présence de sténose athérosclérotique carotidienne par angio-TDM (examen TDM permettant d'observer en détail les artères et les veines) et l'ont mise en relation avec la qualité de l'alimentation habituelle. Les résultats ont montré que les sujets appartenant au quartile ayant l'index glycémique le plus élevé présentaient une probabilité de développer une sténose carotidienne significative plus de deux fois supérieure à celle des sujets ayant l'index glycémique le plus bas. De même, une charge glycémique élevée augmentait d'environ 80 % la probabilité de présenter une sténose athérosclérotique. Il s'agit d'une donnée particulièrement importante car elle démontre que la qualité métabolique de l'alimentation n'influence pas seulement le risque d'événements cardiovasculaires finaux, mais est directement associée à la présence de la lésion anatomique responsable de l'obstruction artérielle **(Peng et al., 2020)**[14].

Les conséquences de l'exposition chronique à une réponse glycémique élevée ne se limitent pas aux grandes artères, mais touchent également le système vasculaire cérébral délicat. L'étude prospective EPICOR, menée dans le cadre de la cohorte italienne EPIC, a fourni l'une des démonstrations les plus solides de cette association en analysant plus de 44 000 hommes

et femmes suivis pendant environ onze ans. Au cours du suivi, 355 cas d'AVC ont été enregistrés, permettant d'évaluer avec précision le rapport entre la qualité des glucides et le risque cérébrovasculaire. Les résultats ont montré que les sujets appartenant au quintile ayant la charge glycémique la plus élevée présentaient un risque d'AVC plus de deux fois supérieur à ceux ayant la charge glycémique la plus basse. Une association analogue a été observée pour les glucides provenant d'aliments à index glycémique élevé, tandis que ceux dérivés d'aliments à index glycémique bas ne montraient aucune augmentation significative du risque. Cette donnée revêt une importance particulière car elle souligne que le problème n'est pas représenté par les glucides en soi, mais par leur capacité à entraîner des pics glycémiques rapides et répétés. En d'autres termes, des aliments contenant des quantités similaires de glucides peuvent exercer des effets profondément différents sur le système vasculaire selon la vitesse à laquelle le glucose est absorbé et la réponse insulinique qui en découle **(Sieri et al., 2013)**[13].

L'analyse détaillée des événements cérébrovasculaires a en outre mis en évidence que la charge glycémique et les glucides provenant d'aliments à index glycémique élevé augmentaient significativement le risque d'AVC ischémique ainsi que celui d'AVC hémorragique. En particulier, les glucides à index glycémique élevé étaient associés à une augmentation du risque d'AVC ischémique d'environ 92 %, tandis que pour l'AVC hémorragique, le risque était même plus de trois fois supérieur

par rapport aux sujets ayant la plus faible exposition. Ces observations suggèrent que l'effet d'une alimentation métaboliquement défavorable ne se limite pas à la progression de l'athérosclérose, mais implique également la stabilité de la paroi vasculaire et l'intégrité de la microcirculation cérébrale **(Sieri et al., 2013)**[13].

Une confirmation supplémentaire provient de la vaste étude Shanghai Women's Health Study, qui a suivi plus de 64 000 femmes chinoises sur une période comprise entre dix et douze ans. Au cours du suivi, près de trois mille AVC et plus de six cents décès associés ont été documentés, faisant de cette recherche l'une des plus vastes jamais réalisées sur le rapport entre la qualité des glucides et les maladies cérébrovasculaires. Dans cette population également, caractérisée par une consommation élevée de riz blanc et de céréales raffinées, une association claire est apparue entre un index glycémique élevé, une charge glycémique élevée et une augmentation du risque d'AVC total, ischémique et hémorragique. L'aspect peut-être le plus intéressant de l'étude concerne toutefois la distinction entre la quantité et la qualité des glucides. Contrairement à ce que l'on pourrait supposer, l'apport global en glucides ne montrait aucune relation significative avec le risque d'AVC. Le risque augmentait en revanche lorsque ces glucides provenaient principalement d'aliments hautement raffinés, tels que le riz blanc, le pain blanc et les farines raffinées. Ce résultat renforce davantage le concept selon lequel le déterminant principal n'est pas représenté par la quantité totale de glucides

ingérés, mais par leur capacité à générer des oscillations rapides de la glycémie et de l'insulinémie **(Yu et al., 2016)**[15].

Les altérations ne concernent toutefois pas uniquement les grandes artères cérébrales. L'étude de Song et ses collaborateurs a en effet démontré qu'une charge glycémique élevée dans l'alimentation est étroitement associée à la présence et à la gravité des maladies des petits vaisseaux cérébraux, une pathologie fréquemment responsable d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lacunaires (petit AVC dû à l'occlusion d'un petit vaisseau sanguin cérébral), de déclin cognitif et de démence vasculaire. En analysant des patients hospitalisés pour un premier AVC ischémique et ayant subi une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, les auteurs ont observé que les sujets appartenant au quartile présentant la charge glycémique la plus élevée avaient un risque plus de trois fois supérieur de développer des lésions étendues de la substance blanche (ensemble des fibres nerveuses qui transmettent les signaux entre différentes zones du système nerveux) et des microhémorragies cérébrales, ainsi qu'une augmentation significative de la fréquence des infarctus lacunaires silencieux et des altérations des espaces périvasculaires (espaces autour des vaisseaux cérébraux impliqués dans la circulation des liquides). Une fois de plus, la charge glycémique s'est révélée être un indicateur plus puissant que le seul index glycémique, probablement parce qu'elle prend en compte simultanément la qualité et la quantité des glucides réellement consommés. Selon les auteurs, les excursions glycémiques répétées favo-

risent la glycation des protéines, augmentent la production de radicaux libres, compromettent la fonction endothéliale des petits vaisseaux et altèrent l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (filtre sélectif qui protège le cerveau des substances potentiellement nocives), créant ainsi les conditions propices à la progression des lésions microvasculaires cérébrales **(Song et al., 2018)**[16].

Dans leur ensemble, ces preuves dessinent un tableau extrêmement cohérent. Les grandes méta-analyses, les études prospectives de population et les recherches menées sur des patients atteints de maladies cardiovasculaires convergent vers la même conclusion : une alimentation caractérisée par un index glycémique élevé et une charge glycémique importante favorise la progression de l'athérosclérose, augmente le risque de cardiopathie coronarienne, accélère la sténose carotidienne et accroît significativement l'incidence des AVC ischémiques, des AVC hémorragiques et des maladies des petits vaisseaux cérébraux. Ces effets sont biologiquement plausibles et s'expliquent par l'interaction entre l'hyperglycémie post-prandiale, l'hyperinsulinémie chronique, le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation systémique, le stress oxydatif et les altérations de la fonction vasculaire. Il apparaît clairement, une fois de plus, qu'il ne suffit pas de considérer la quantité globale de glucides présents dans l'alimentation : ce qui détermine le risque cardiovasculaire est avant tout leur qualité métabolique et leur capacité à générer des sollicitations glycémiques et insuliniques continues. Réduire l'exposi-

tion quotidienne à ces oscillations représente donc une stratégie nutritionnelle fondamentale, non seulement pour la prévention du diabète, mais aussi pour préserver dans le temps l'intégrité de l'ensemble du système cardiovasculaire.

18.4 – Maladies neurodégénératives

Le cerveau représente seulement environ 2 % du poids corporel, mais consomme plus de 20 % de l'énergie produite quotidiennement par l'organisme. Pour garantir le bon fonctionnement des réseaux neuronaux, il nécessite un apport constant en glucose et un système extrêmement efficace capable d'en réguler l'utilisation. Lorsque cet équilibre délicat est altéré, les conséquences ne se limitent pas au métabolisme énergétique, mais touchent également la plasticité synaptique (capacité des connexions entre neurones à se renforcer ou à s'affaiblir avec le temps), la mémoire, l'apprentissage et les mécanismes de survie neuronale. Ces dernières années, l'idée que de nombreuses maladies neurodégénératives sont étroitement liées aux altérations du métabolisme glucidique a émergé avec une clarté croissante. L'insulinorésistance cérébrale, l'hyperinsulinémie chronique et les pics glycémiques répétés représentent aujourd'hui des facteurs modifiables importants capables de favoriser l'apparition du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer. Ce n'est pas un hasard si cette dernière est de plus en plus fréquemment définie comme un « diabète de type 3 », précisément pour souligner le rôle central de la réponse réduite des neurones à l'insuline. Dans ce contexte, la qualité des

glucides consommés dans le cadre de l'alimentation revêt une importance qui dépasse largement le simple contrôle de la glycémie, influençant directement certains des principaux processus biologiques impliqués dans la neurodégénérescence **(Novau-Ferré et al., 2025)**[17].

L'une des confirmations les plus probantes provient d'une récente analyse prospective menée dans le cadre de la UK Biobank, qui a impliqué plus de 202 000 adultes initialement exempts de démence et suivis pendant de nombreuses années. L'objectif était de comprendre si l'index glycémique et la charge glycémique de l'alimentation pouvaient influencer le risque de développer une démence et la maladie d'Alzheimer. Les résultats ont montré une relation claire entre la qualité métabolique des glucides et la santé cérébrale ; un index glycémique bas était progressivement associé à une réduction du risque de démence jusqu'à une valeur seuil d'environ 49, tandis qu'une charge glycémique supérieure à environ 111 entraînait une augmentation progressive du risque. Au-delà de ce seuil, chaque augmentation supplémentaire de la charge glycémique était associée à une hausse d'environ 15 % du risque de développer une démence. Plus intéressant encore, les mêmes associations étaient évidentes tant pour la maladie d'Alzheimer que pour la démence vasculaire (perte des capacités cognitives due à des lésions des vaisseaux sanguins du cerveau), suggérant que la qualité des glucides influence différentes formes de neurodégénérescence par des mécanismes biologiques en partie communs **(Novau-Ferré et al., 2025)**[17].

Le fait que ces processus puissent se manifester bien des années avant l'apparition clinique de la maladie est démontré par une étude menée à l'Université du Kansas sur des personnes âgées cognitivement normales, soumises à une tomographie par émission de positons (TEP) au Florbetapir pour la mesure directe des plaques amyloïdes cérébrales. Malgré l'absence de symptômes cognitifs, plus d'un quart des participants présentait déjà une accumulation significative de β-amyloïde (fragment protéique qui, lorsqu'il s'accumule dans le cerveau, peut former des agrégats et des plaques amyloïdes, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer). L'analyse des habitudes alimentaires a révélé que les sujets présentant une plus grande déposition amyloïde consommaient des quantités plus élevées de sucres, de glucides et d'aliments caractérisés par une charge glycémique élevée. Après avoir ajusté statistiquement les résultats pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, le modèle alimentaire à forte charge glycémique restait significativement associé tant au dépôt amyloïde global qu'à l'accumulation dans les principales régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de l'Alzheimer. La consommation globale de sucres et de glucides montrait également une corrélation positive avec la charge amyloïde, suggérant que les altérations métaboliques induites par l'alimentation peuvent contribuer au déclenchement de la maladie bien des années avant l'apparition des premiers troubles de la mémoire **(Taylor et al., 2017)**[18].

D'autres confirmations sont venues du même groupe de recherche à travers une étude longitudinale ayant suivi pendant douze mois 102 personnes âgées cognitivement normales soumises à une TEP cérébrale répétée. Contrairement au travail précédent, cette enquête ne s'est pas limitée à évaluer le dépôt amyloïde à un moment donné, mais en a analysé la vitesse de progression dans le temps. Les résultats ont montré qu'une meilleure adhésion à un régime caractérisé par un index glycémique élevé était significativement associée à une accumulation plus rapide de β-amyloïde dans le précunéus, l'une des premières régions cérébrales impliquées dans la maladie d'Alzheimer. De même, une consommation plus importante de sucres et de glucides était corrélée à la progression de la déposition amyloïde. L'association devenait encore plus évidente chez les sujets présentant déjà une accumulation initiale d'amyloïde au départ : chez ces individus, le régime à index glycémique élevé accélérait la déposition du peptide également dans le gyrus cingulaire postérieur et dans le cortex temporal latéral, des zones appartenant au « Default Mode Network » (réseau du mode par défaut), un réseau cérébral caractérisé par une activité métabolique élevée et particulièrement vulnérable à la neurodégénérescence **(Taylor et al., 2021)**[19].

Les altérations du métabolisme glucidique semblent également exercer un effet particulièrement marqué chez les personnes génétiquement prédisposées à la maladie d'Alzheimer : l'étude prospective Three-City, qui a suivi pendant douze ans plus de 2 500 personnes âgées initialement exemptes de dé-

mence, a évalué l'interaction entre l'index glycémique des différents repas de la journée et la présence de l'allèle APOE ε4, le principal facteur génétique de risque pour la maladie d'Alzheimer. Les résultats ont montré que chez les porteurs de l'allèle ε4, une collation l'après-midi caractérisée par un index glycémique élevé était associée à une détérioration plus rapide de la mémoire visuelle, de la mémoire épisodique et de la fonction cognitive globale, alors que cette relation n'était pas observée chez les sujets non porteurs. Cette différence suggère que le patrimoine génétique peut amplifier la vulnérabilité du cerveau aux effets métaboliques d'un régime riche en glucides rapidement absorbables. Selon les auteurs, les porteurs d'APOE ε4 présentent déjà, dans des conditions physiologiques, un métabolisme cérébral du glucose réduit, une efficacité mitochondriale moindre et des altérations de la signalisation insulinique ; l'exposition chronique à des pics glycémiques et insuliniques répétés pourrait donc aggraver davantage ce déficit énergétique, accélérant les processus de neurodégénérescence **(Gentreau et al., 2020)**[20].

La même étude a mis en évidence une observation particulièrement intéressante. Un index glycémique modérément plus élevé pendant le déjeuner était parfois associé à de meilleures performances dans certains tests d'attention et de fonction exécutive. Les auteurs interprètent cette donnée à la lumière du contexte alimentaire global. Dans la population française, le déjeuner est en effet généralement constitué d'un repas complet, où le pain ou les céréales sont consommés avec

des légumes, des légumineuses, des protéines et des graisses saines. La présence de ces aliments ralentit l'absorption du glucose, atténuant la réponse glycémique réelle malgré la valeur théorique de l'index glycémique. Cette observation souligne un concept fondamental : le comportement métabolique d'un aliment ne dépend pas seulement de ses caractéristiques intrinsèques, mais aussi de la composition globale du repas et des interactions entre les différents nutriments **(Gentreau et al., 2020)**[20].

Les altérations neurodégénératives ne semblent toutefois pas se limiter à l'accumulation de β-amyloïde, mais touchent également la structure anatomique du cerveau : une étude prospective récente menée sur plus de 107 000 participants de la UK Biobank a introduit un indicateur innovant de la qualité des glucides, le rapport glucides/fibres (Carbohydrate-to-Fiber Ratio, CFR), qui exprime l'équilibre entre les glucides totaux et les fibres alimentaires. Après un suivi médian de près de douze ans, au cours duquel environ 2 000 nouveaux cas de démence ont été enregistrés, il est apparu qu'une augmentation progressive du CFR était associée à une augmentation significative du risque de développer une démence. Plus intéressant encore a été l'apport des examens de neuro-imagerie effectués sur plus de 14 000 sujets par imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. Un rapport glucides/fibres élevé était en effet associé à un amincissement du cortex entorhinal, du cortex orbitofrontal médial, du pôle frontal et du cortex frontal moyen rostral, des régions cérébrales étroitement impliquées

dans la mémoire, les fonctions exécutives et les processus cognitifs supérieurs. Aucune différence significative n'a été observée en revanche dans le volume de l'hippocampe (zone cérébrale fondamentale pour la mémoire et l'apprentissage), suggérant que les altérations corticales pourraient représenter des événements très précoces par rapport à la perte volumétrique hippocampique typique des phases plus avancées de la maladie **(Lee et al., 2026)**[21].

D'un point de vue biologique, les auteurs proposent un ensemble de mécanismes parfaitement cohérents avec les preuves déjà décrites. Une alimentation caractérisée par un rapport glucides/fibres élevé reflète généralement une consommation abondante de céréales raffinées, de sucres simples et d'aliments ultra-transformés, responsables de pics glycémiques répétés et d'hyperinsulinémie chronique ; un résultat particulièrement intéressant concerne le fait que la simple quantité absolue de fibres n'était pas associée au risque de démence, alors que le rapport entre glucides et fibres montrait une capacité prédictive claire. Cela suggère qu'il ne suffit pas d'augmenter l'apport en fibres, mais qu'il est nécessaire d'améliorer l'équilibre global de l'alimentation, en réduisant parallèlement la consommation de glucides hautement raffinés **(Lee et al., 2026)**[21].

Une pièce supplémentaire a été ajoutée par une étude ayant évalué directement les biomarqueurs plasmatiques de la maladie d'Alzheimer. En analysant 377 personnes âgées appartenant à la cohorte française Three-City, les chercheurs ont ob-

servé qu'une charge glycémique élevée au déjeuner était associée à une réduction significative de la concentration plasmatique d'Aβ42 et du rapport Aβ42/Aβ40, deux biomarqueurs considérés comme étant parmi les indicateurs les plus sensibles du dépôt cérébral de β-amyloïde aux stades précliniques de la maladie. Les associations se sont révélées indépendantes de l'âge, du sexe, de l'adhésion au régime méditerranéen et même de la présence de l'allèle APOE ε4, indiquant que la qualité des glucides exerce un effet autonome sur les processus pathologiques de la maladie d'Alzheimer **(Gentreau et al., 2022)**[22].

Enfin, l'une des preuves les plus intéressantes provient de la randomisation mendélienne, une méthodologie qui exploite les variantes génétiques pour distinguer les simples associations statistiques des relations potentiellement causales. En analysant les données génétiques de plus de 350 000 participants de la UK Biobank, Mason et ses collaborateurs ont observé qu'une prédisposition génétique à des valeurs élevées de glycémie deux heures après une charge orale de glucose était associée à une augmentation de 69 % du risque de développer la maladie d'Alzheimer. À l'inverse, la glycémie et l'insulinémie à jeun ne montraient pas d'associations significatives avec le volume cérébral, le volume hippocampique, les lésions de la substance blanche ou le risque de démence globale. Bien que nécessitant des confirmations supplémentaires, ces résultats suggèrent que le principal facteur nocif pour le cerveau n'est pas représenté par l'hyperglycémie stable à jeun, mais plutôt

par les répétitions d'excursions glycémiques postprandiales. Selon les auteurs, de telles oscillations pourraient favoriser précocement l'accumulation de β-amyloïde, l'hyperphosphorylation de la protéine tau (protéine qui contribue à maintenir stable et fonctionnelle la structure interne des neurones), le dysfonctionnement synaptique et la neuro-inflammation, bien avant que les altérations structurelles détectables par les techniques courantes de neuro-imagerie ne deviennent évidentes **(Mason et al., 2026)**[23].

Dans leur ensemble, ces preuves dessinent un tableau étonnamment cohérent. Les études prospectives, les enquêtes longitudinales par TEP cérébrale, les biomarqueurs plasmatiques, les analyses de neuro-imagerie et les études de randomisation mendélienne convergent tous vers la même conclusion : une alimentation caractérisée par un indice glycémique élevé, une charge glycémique importante et une prévalence de glucides raffinés favorise l'insulinorésistance cérébrale, accélère l'accumulation de β-amyloïde, alimente la neuro-inflammation, altère la structure des régions corticales impliquées dans la mémoire et augmente le risque de démence et de maladie d'Alzheimer. À l'inverse, limiter les oscillations glycémiques postprandiales grâce à une quantité réduite et une meilleure qualité des glucides représente une stratégie nutritionnelle potentiellement capable de préserver le métabolisme énergétique cérébral et de ralentir les processus neurodégénératifs dès leurs phases les plus précoces.

18.5 – Maladies tumorales

Les maladies tumorales sont le résultat d'un processus complexe dans lequel la prédisposition génétique, les facteurs environnementaux et le mode de vie interagissent pendant de nombreuses années avant que la maladie ne devienne cliniquement évidente. Parmi les déterminants modifiables, l'alimentation occupe une place de premier plan, non seulement pour sa contribution au contrôle du poids corporel, mais aussi pour les effets directs qu'elle exerce sur le métabolisme cellulaire. Au cours des dernières décennies, la recherche a progressivement démontré que la qualité des glucides représente l'un des aspects nutritionnels les plus pertinents dans la régulation des processus impliqués dans la carcinogenèse (processus de formation et de développement d'une tumeur). Un régime caractérisé par un index glycémique élevé et une charge glycémique élevée entraîne en effet des augmentations répétées de la glycémie et de la sécrétion insulinique, créant un environnement métabolique favorable à la croissance des cellules néoplasiques. L'hyperinsulinémie chronique augmente la biodisponibilité du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), tout en réduisant simultanément la production hépatique des protéines qui limitent normalement son activité biologique. Le résultat est une stimulation accrue des récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1, avec pour conséquence l'activation de voies intracellulaires comme PI3K/AKT/mTOR, déjà décrites dans les chapitres précédents comme l'un des principaux nœuds régulateurs de la prolifération cellulaire, de la synthèse

protéique, de l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) et de l'inhibition de l'apoptose (élimination programmée des cellules). À ces mécanismes s'ajoutent l'inflammation chronique, le stress oxydatif, la formation de produits de glycation avancée et une plus grande disponibilité de glucose pour le métabolisme glycolytique typique des cellules tumorales, créant un contexte biologique favorable tant à l'initiation qu'à la progression de la transformation néoplasique **(Turati et al., 2015)**[24].

L'une des évaluations les plus complètes disponibles sur le sujet est représentée par la revue systématique avec méta-analyse menée par Turati et ses collaborateurs, qui a inclus 75 études observationnelles pour un total de plus de 147 000 cas de tumeurs. En analysant conjointement des études prospectives et cas-témoins, les auteurs ont observé qu'un régime caractérisé par un index glycémique élevé et une charge glycémique élevée est associé à une augmentation modérée mais constante du risque de nombreuses néoplasies. Les associations les plus marquées concernent les tumeurs de l'appareil digestif et celles hormono-dépendantes. En particulier, le carcinome épidermoïde de l'œsophage représente la néoplasie avec l'association la plus forte, avec une augmentation du risque de 46 % pour les régimes à index glycémique élevé. Des augmentations significatives ont également été observées pour le cancer de l'estomac, du côlon-rectum, du foie, de l'endomètre et de l'ovaire, tandis que pour le carcinome mammaire et prostatique, les associations sont plus contenues mais néanmoins co-

hérentes entre les différentes études. Bien que l'ampleur du risque soit généralement comprise entre 5 % et 20 %, ces augmentations revêtent une importance considérable en termes de santé publique, compte tenu de la diffusion mondiale des régimes riches en glucides raffinés et en aliments à fort impact glycémique **(Turati et al., 2015)**[24].

La plausibilité biologique de ces résultats est davantage renforcée par les études prospectives de population. Dans le cadre de la cohorte italienne EPIC, qui a suivi plus de 45 000 hommes et femmes pendant près de quinze ans, plus de 5 000 nouveaux cas de tumeurs ont été enregistrés, permettant d'évaluer avec une grande précision l'influence de la qualité des glucides sur le risque oncologique. Les résultats ont montré qu'un régime à index glycémique élevé est associé à une augmentation significative du risque de carcinome du côlon et de la vessie, tandis qu'une charge glycémique élevée augmente le risque de cancer du côlon et de l'ensemble des néoplasies étroitement liées au diabète. Une donnée particulièrement intéressante concerne la provenance des glucides : les sujets qui consommaient principalement des glucides issus d'aliments à index glycémique élevé présentaient un risque significativement plus élevé de développer un cancer du côlon et des tumeurs liées au diabète, tandis qu'une consommation élevée de glucides provenant d'aliments à index glycémique bas était associée à une réduction du risque de carcinome du côlon. Cela suggère que le facteur déterminant n'est pas la quantité absolue de glucides introduits par l'alimentation,

mais leur qualité métabolique et leur capacité à générer des oscillations glycémiques et insuliniques répétées **(Sieri et al., 2017)**[25].

Ces observations trouvent confirmation également dans une grande cohorte prospective française, qui a impliqué plus de 103 000 adultes suivis pendant près de huit ans. Durant le suivi, plus de 3 100 nouvelles tumeurs ont été diagnostiquées. L'analyse a mis en évidence que les sujets appartenant au quintile ayant l'index glycémique le plus élevé présentaient un risque de développer une tumeur supérieur de 25 % par rapport à ceux ayant les valeurs les plus basses. L'association était particulièrement évidente pour le carcinome mammaire chez les femmes ménopausées, chez qui la charge glycémique la plus élevée était associée à une augmentation du risque de 64 %. Parallèlement, une part plus importante d'énergie provenant d'aliments à index glycémique bas était associée à une réduction significative du risque oncologique global, tandis qu'un pourcentage plus élevé de calories provenant d'aliments à index glycémique moyen ou élevé augmentait le risque de tumeur totale et de carcinome mammaire. Il apparaît donc que le déterminant principal n'est pas la simple présence de glucides dans l'alimentation, mais leur capacité à stimuler de manière répétée l'axe insuline–IGF-1, favorisant la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, l'inflammation chronique et une plus grande disponibilité de glucose pour le métabolisme des cellules tumorales **(Debras et al., 2022)**[26].

Un exemple particulièrement significatif du rôle de la qualité des glucides dans la carcinogenèse est représenté par le carcinome du sein, l'une des néoplasies les plus fréquemment étudiées en relation avec les altérations du métabolisme glucidique. Dans le cadre de la cohorte italienne EPIC, qui a suivi prospectivement des milliers de femmes pendant environ onze ans, 879 cas de carcinome mammaire ont été diagnostiqués. L'analyse a mis en évidence que les participantes appartenant au quintile ayant la charge glycémique alimentaire la plus élevée présentaient un risque de développer la maladie supérieur de 45 % par rapport à celles ayant la charge glycémique la plus basse. Il est intéressant d'observer que ni l'index glycémique seul, ni la quantité totale de glucides n'étaient significativement associés au risque, ce qui indique que le paramètre le plus pertinent est l'effet glycémique global du régime, déterminé par l'interaction entre la qualité et la quantité des glucides consommés. De plus, l'association restait substantiellement inchangée indépendamment du statut ménopausique et de l'indice de masse corporelle, suggérant que la charge glycémique exerce un effet relativement autonome par rapport à d'autres facteurs de risque traditionnellement impliqués dans la carcinogenèse mammaire. D'un point de vue biologique, ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle les expositions répétées à des niveaux élevés de glucose et d'insuline augmentent la biodisponibilité de l'IGF-1, favorisent la prolifération des cellules mammaires et réduisent les mécanismes

physiologiques d'apoptose qui limitent l'expansion des cellules transformées **(Sieri et al., 2013)**[27].

L'influence de la qualité métabolique de l'alimentation ne semble toutefois pas se limiter à l'apparition de la tumeur, mais continue de jouer un rôle important même après le diagnostic. L'une des plus vastes analyses prospectives disponibles sur le sujet a évalué près de 9 000 femmes atteintes d'un carcinome mammaire au stade initial, appartenant aux cohortes américaines Nurses' Health Study, suivies jusqu'à trente ans avec des évaluations alimentaires répétées dans le temps. Durant le suivi, plus de 2 500 décès ont été enregistrés, dont plus de mille attribuables directement au cancer du sein. Les résultats ont montré que les patientes appartenant au quintile ayant la charge glycémique la plus élevée après le diagnostic présentaient une augmentation de 33 % de la mortalité spécifique par carcinome mammaire et de 26 % de la mortalité globale par rapport aux femmes ayant la charge glycémique la plus basse. Un index glycémique élevé, un indice insulinique élevé et une charge insulinique élevée étaient également associés à une moins bonne survie globale. Les associations restaient indépendantes de l'indice de masse corporelle, de l'expression des récepteurs œstrogéniques et même de l'expression du récepteur insulinique dans les cellules tumorales. Cela suggère que les effets métaboliques de l'alimentation agissent par le biais de mécanismes systémiques, influençant le microenvironnement tumoral au-delà des caractéristiques biologiques spécifiques de la néoplasie. Selon les auteurs, deux mé-

canismes principaux sont impliqués. D'une part, un régime à charge glycémique élevée augmente la disponibilité du glucose circulant, fournissant aux cellules tumorales un substrat énergétique particulièrement favorable à leur métabolisme, caractérisé par une préférence pour la glycolyse même en présence d'oxygène, phénomène connu sous le nom d'effet Warburg. D'autre part, la sécrétion insulinique accrue consécutive aux pics glycémiques répétés stimule l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR, augmentant la prolifération cellulaire, favorisant l'angiogenèse et réduisant l'apoptose. Il s'agit des mêmes voies moléculaires décrites dans les chapitres précédents comme des éléments centraux de la croissance cellulaire et de la progression tumorale, confirmant le lien étroit entre altérations métaboliques et biologie du cancer **(Farvid et al., 2021)**[28].

Les altérations du métabolisme glucidique semblent également intervenir dans les toutes premières phases de la carcinogenèse, avant même l'apparition d'une tumeur invasive. Une étude cas-témoins menée en Corée du Sud a en effet évalué pour la première fois l'association entre l'index glycémique, la charge glycémique et le développement de la néoplasie intraépithéliale cervicale, une lésion précancéreuse étroitement liée à l'infection persistante par le papillomavirus humain (HPV). En analysant plus de 1 300 femmes, les chercheurs ont observé que les participantes appartenant au quintile présentant la charge glycémique la plus élevée avaient un risque presque triplé de développer des lésions cervicales de

bas grade (CIN1) par rapport à celles ayant la charge glycémique la plus faible. L'association était encore plus évidente chez les femmes de poids normal, en préménopause et positives au HPV, suggérant que le métabolisme glucidique puisse agir comme un cofacteur capable d'amplifier l'effet oncogène de l'infection virale. En revanche, aucune association significative n'est apparue avec les formes plus avancées de dysplasie ou avec le carcinome invasif, indiquant que la qualité des glucides pourrait influencer surtout les phases initiales de la transformation cellulaire **(Sreeja et al., 2020)**[29].

Dans l'ensemble, les preuves issues de méta-analyses, de grandes cohortes prospectives et d'études cliniques dessinent un tableau extrêmement cohérent. Une alimentation caractérisée par un index glycémique élevé, une charge glycémique élevée et une prévalence de glucides rapidement absorbables favorise l'apparition d'un environnement métabolique marqué par une hyperinsulinémie chronique, une activité accrue de l'axe insuline–IGF-1, l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR, une inflammation systémique, un stress oxydatif et une plus grande disponibilité de glucose pour les cellules néoplasiques. Ces mécanismes sont impliqués tant dans l'initiation que dans la progression de nombreuses formes de cancer, en particulier les tumeurs de l'appareil digestif, du sein, de l'endomètre, de l'ovaire et les néoplasies liées au diabète. À l'inverse, une alimentation riche en aliments à faible index glycémique, en céréales complètes, en légumineuses, en légumes et en d'autres sources de glucides complexes semble capable d'atténuer les

excursions glycémiques et insuliniques, contribuant à créer un environnement métabolique moins favorable à la croissance tumorale. La quantité et la qualité des glucides apparaissent donc comme l'un des principaux déterminants nutritionnels modifiables de la prévention oncologique et, dans certains contextes, également du pronostic après le diagnostic de la maladie.

18.6 – Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes représentent un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par la perte de la tolérance immunologique vis-à-vis de ses propres tissus. Dans des conditions physiologiques, le système immunitaire est capable de distinguer avec une extrême précision ce qui appartient à l'organisme de ce qui lui est étranger, en activant une réponse défensive uniquement lorsque cela est nécessaire. Lorsque cet équilibre est altéré, les lymphocytes et les autres cellules immunitaires commencent progressivement à reconnaître comme cible des composants de l'organisme lui-même, donnant naissance à une inflammation chronique qui peut toucher pratiquement n'importe quel organe ou tissu. Pendant de nombreuses années, la recherche s'est principalement concentrée sur les facteurs génétiques et immunologiques responsables de ce processus ; cependant, au cours des dernières décennies, il est apparu de plus en plus clairement que le métabolisme énergétique joue également un rôle fondamental dans la modulation de la réponse auto-immune. L'insuline, en effet,

comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents relatifs aux maladies auto-immunes, ne représente pas seulement l'hormone chargée du contrôle de la glycémie, mais exerce également de profondes influences sur la fonction des lymphocytes, des macrophages, des cellules dendritiques (cellules du système immunitaire) et des cellules gliales (cellules qui soutiennent et protègent les neurones), régulant de nombreux processus impliqués dans l'inflammation et la réponse immunitaire. Une condition d'hyperinsulinémie chronique et d'insulinorésistance crée un environnement métabolique caractérisé par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, un stress oxydatif, des altérations du métabolisme cellulaire et un dysfonctionnement immunitaire, autant d'éléments qui peuvent favoriser l'apparition ou accélérer la progression des maladies auto-immunes. Dans ce contexte, la quantité et la qualité des glucides introduits par l'alimentation revêtent une importance particulière, car ils constituent les principaux déterminants des oscillations glycémiques et insuliniques continues auxquelles l'organisme est quotidiennement exposé.

La sclérose en plaques constitue probablement l'un des exemples les plus clairs de cette interaction entre alimentation, métabolisme et auto-immunité. Traditionnellement considérée comme une maladie exclusivement immunomédiée du système nerveux central, elle est aujourd'hui de plus en plus interprétée comme une pathologie dans laquelle la neuro-inflammation et les altérations métaboliques s'influencent mutuellement. L'une des confirmations les plus récentes provient

d'une vaste étude prospective menée au sein de la UK Biobank, qui a suivi plus de 210 000 adultes sur une période médiane supérieure à treize ans, au cours de laquelle 495 nouveaux cas de sclérose en plaques ont été diagnostiqués. L'analyse a montré qu'une consommation plus élevée de glucides totaux, de sucres, de glucose, de fructose et, de manière inattendue, également de fibres alimentaires, était associée à une augmentation significative du risque de développer la maladie. Pour chaque augmentation d'un intervalle interquartile de l'apport en glucides, le risque augmentait progressivement, dessinant une relation dose-réponse claire. Les associations étaient particulièrement évidentes chez les femmes, une population déjà caractérisée par une plus grande susceptibilité à la sclérose en plaques, suggérant une interaction possible entre métabolisme, profil hormonal et régulation de la réponse immunitaire **(Yuan et al., 2025)**[30].

Les altérations métaboliques observées sur le plan épidémiologique trouvent également un écho dans les études cliniques menées directement sur les patients. Une revue systématique avec méta-analyse comprenant dix-huit ensembles de données a en effet démontré que les sujets atteints de sclérose en plaques présentent des valeurs significativement plus élevées tant de l'indice HOMA-IR, indicateur d'insulinorésistance, que des taux plasmatiques d'insuline par rapport aux témoins sains. L'augmentation de l'insulinorésistance était particulièrement marquée dans les cohortes comprenant des formes progressives de la maladie, suggérant que la détérioration méta-

bolique peut s'accentuer avec l'évolution clinique. Selon les auteurs, la sensibilité réduite à l'insuline contribue à augmenter le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, la production d'espèces réactives de l'oxygène et l'activation de la microglie (cellules immunitaires qui surveillent et protègent le système nerveux central), favorisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, l'IL-6 et l'IL-1β. Étant donné que le cerveau possède une densité élevée de récepteurs insuliniques localisés dans l'hippocampe, le cortex cérébral et l'hypothalamus, une insulinorésistance persistante peut compromettre directement la plasticité synaptique, la survie neuronale, la myélinisation et le métabolisme énergétique cérébral, contribuant ainsi à la progression de la neurodégénérescence **(Sepidarkish et al., 2024)**[31].

Un aspect particulièrement intéressant concerne le moment où ces altérations métaboliques apparaissent. Une étude menée sur des patients atteints de sclérose en plaques nouvellement diagnostiquée, n'ayant jamais reçu de traitement pharmacologique et présentant un handicap neurologique minimal, a démontré que la sensibilité réduite à l'insuline est déjà présente aux stades précoces de la maladie. Malgré une glycémie substantiellement normale, le test de charge orale en glucose mettait en évidence une hyperinsulinémie postprandiale marquée et une réduction significative des indices dynamiques de sensibilité à l'insuline. Plus important encore, ces altérations étaient indépendantes des principaux marqueurs de l'inflammation systémique, tels que l'IL-6, le TNF-α et la

protéine C-réactive. Cela suggère que la dérégulation métabolique ne représente pas simplement une conséquence de la neuro-inflammation ou de la réduction de l'activité physique, mais peut constituer une composante précoce et intrinsèque de la physiopathologie de la sclérose en plaques. Le pancréas, à ce stade, parvient encore à maintenir une glycémie normale en augmentant la sécrétion insulinique, mais cette compensation expose progressivement le système nerveux central aux effets de l'hyperinsulinémie persistante, favorisant la désensibilisation des récepteurs insuliniques neuronaux et la détérioration du métabolisme énergétique cérébral **(Penesova et al., 2015)**[32].

Le rôle de l'insulinorésistance dans les maladies auto-immunes, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, ne se limite toutefois pas à la sclérose en plaques. Un exemple tout aussi significatif est représenté par le lupus érythémateux systémique (LES), une pathologie auto-immune systémique caractérisée par une activation immunitaire persistante et une augmentation marquée du risque cardiovasculaire. Pendant longtemps, cette augmentation du risque a été attribuée presque exclusivement à l'inflammation chronique et aux effets de la thérapie corticostéroïde ; des études plus récentes ont en revanche démontré que le métabolisme insulinique représente un élément fondamental de la physiopathologie de la maladie. Dans une étude clinique menée sur des femmes atteintes de LES, Tso et ses collaborateurs ont observé des taux significativement plus élevés d'insuline à jeun, d'indice HOMA-

IR et d'indice HOMA-β (deux indices qui mesurent l'insulinorésistance et la fonction des cellules β) par rapport aux témoins sains, indiquant la présence simultanée d'une sensibilité périphérique réduite à l'insuline et d'une réponse compensatoire des cellules β pancréatiques. Un aspect particulièrement intéressant concerne le fait que ces altérations étaient présentes indépendamment de l'activité clinique de la maladie et de la présence d'anticorps anticardiolipine (auto-anticorps qui reconnaissent des composants associés aux phospholipides), suggérant que l'insulinorésistance représente une caractéristique métabolique stable du lupus plutôt qu'une simple conséquence des phases de poussées inflammatoires **(Tso et al., 2004)**[33].

Le diabète sucré de type 1 représente probablement le modèle le plus emblématique de l'interaction entre auto-immunité et métabolisme. Traditionnellement interprété comme une maladie exclusivement déterminée par la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques, il est aujourd'hui considéré comme le résultat de l'interaction entre la perte progressive de la masse β-cellulaire et l'augmentation de la demande fonctionnelle en insuline imposée par l'insulinorésistance ; l'une des premières études prospectives à démontrer ce concept a suivi des parents au premier degré de patients atteints de diabète de type 1, testés positifs aux auto-anticorps anti-îlots pancréatiques. Au cours d'un suivi médian d'environ quatre ans, les sujets destinés à développer la maladie présentaient déjà au début de l'étude un rapport HOMA-R/FPIR (rapport entre

l'insulinorésistance et la capacité de réponse insulinique précoce du pancréas) significativement supérieur à celui des non-progresseurs, malgré des valeurs glycémiques encore comprises dans l'intervalle de normalité. L'analyse multivariée a montré que chaque doublement de ce rapport augmentait de plus de deux fois le risque de développer le diabète clinique, en faisant le plus puissant prédicteur métabolique de la progression de la maladie **(Fourlanos et al., 2004)**[34].

Ce résultat modifie profondément l'interprétation physiopathologique traditionnelle du diabète de type 1 : la quantité résiduelle de cellules β n'est en effet pas suffisante, à elle seule, pour déterminer le moment de l'apparition clinique de la maladie. À dommage auto-immun égal, un individu caractérisé par une sensibilité élevée à l'insuline nécessite une production moindre d'insuline et parvient donc à compenser plus longtemps la perte des cellules β. Au contraire, lorsque l'insulinorésistance apparaît, même une augmentation modeste des besoins en insuline contraint les cellules β survivantes à un travail sécrétoire intense qui en accélère l'épuisement fonctionnel **(Fourlanos et al., 2004)**[34].

Ces observations ont été confirmées par la suite par le Diabetes Prevention Trial–Type 1, l'une des études prospectives les plus importantes menées sur des sujets génétiquement prédisposés et positifs aux auto-anticorps pancréatiques. En analysant 356 parents au premier degré de patients atteints de diabète de type 1, Xu et ses collaborateurs ont démontré que l'indice HOMA-IR constitue un prédicteur indépendant de la

progression vers le diabète, aussi bien chez les sujets à risque modéré que chez ceux à haut risque. Parallèlement, le rapport FPIR/HOMA-IR, qui intègre la fonction β-cellulaire au degré de sensibilité à l'insuline, s'est révélé encore plus précis pour prédire l'apparition de la maladie **(Xu et al., 2007)**[35].

Les implications cliniques de ces preuves sont particulièrement pertinentes. Si l'insulinorésistance représente un facteur modifiable capable d'accélérer la progression du diabète auto-immun, des interventions visant à améliorer la sensibilité à l'insuline pourraient contribuer à préserver plus longtemps la fonction résiduelle des cellules β. Une activité physique régulière, le contrôle du poids corporel et, surtout, une alimentation caractérisée par une faible charge glycémique permettent de réduire la demande sécrétoire imposée au pancréas, limitant ainsi l'hyperinsulinémie chronique et le stress métabolique qui en résulte sur les cellules β. Bien que des études interventionnelles supplémentaires soient nécessaires, ces résultats suggèrent que des stratégies traditionnellement considérées comme utiles dans la prévention du diabète de type 2 pourraient jouer un rôle complémentaire également dans les phases précliniques du diabète auto-immun, en modifiant la vitesse de progression de la maladie plutôt que le processus auto-immun lui-même **(Xu et al., 2007)**[35] ; **(Fourlanos et al., 2004)**[34].

Dans leur ensemble, ces preuves dessinent un tableau extrêmement cohérent. De la sclérose en plaques au lupus érythémateux disséminé, jusqu'au diabète sucré de type 1, il ap-

paraît clairement que les altérations du métabolisme insulinique ne représentent pas une simple conséquence de l'inflammation chronique, mais participent activement à la physiopathologie des maladies auto-immunes. L'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance alimentent en effet la production de cytokines pro-inflammatoires, favorisent le dysfonctionnement immunitaire, compromettent le métabolisme énergétique des cellules et contribuent à la progression des lésions tissulaires. Dans ce contexte, l'alimentation joue un rôle central : un régime caractérisé par un indice glycémique élevé et une charge glycémique importante favorise des oscillations glycémiques et insuliniques continues qui amplifient ces mécanismes, tandis qu'un modèle alimentaire capable de réduire la charge métabolique imposée à l'organisme peut contribuer à préserver une meilleure sensibilité à l'insuline et à limiter l'environnement pro-inflammatoire qui soutient l'auto-immunité. Bien qu'elle ne soit pas l'unique déterminant de ces pathologies, la qualité métabolique de l'alimentation apparaît donc comme l'un des principaux facteurs modifiables permettant d'intervenir pour réduire le poids des altérations immunométaboliques associées aux maladies auto-immunes.

18.7 – Insulinorésistance

L'insulinorésistance représente l'un des principaux nœuds physiopathologiques des maladies métaboliques modernes. Bien avant l'apparition du diabète sucré de type 2 ou d'une hyperglycémie manifeste, le muscle squelettique, le foie et le tis-

su adipeux commencent progressivement à répondre avec moins d'efficacité à l'action de l'insuline. Pour compenser cette sensibilité réduite, le pancréas augmente la production de l'hormone, instaurant une phase d'hyperinsulinémie compensatoire qui peut perdurer pendant de nombreuses années. Durant cette période, la glycémie peut rester apparemment normale, induisant une fausse perception de santé métabolique, alors qu'en réalité, de nombreux processus pathologiques sont déjà à l'œuvre. L'hyperinsulinémie chronique favorise en effet l'accumulation de tissu adipeux viscéral, augmente la lipogenèse hépatique (processus de formation des graisses dans l'organisme), altère le métabolisme lipidique, promeut un état inflammatoire chronique et accélère la détérioration de la fonction des cellules β pancréatiques. Pour cette raison, l'insulinorésistance ne représente pas seulement une conséquence de l'obésité, mais constitue l'un des principaux mécanismes par lesquels de nombreuses pathologies cardiométaboliques commencent à se développer. Ces dernières années, la recherche a progressivement démontré que l'un des déterminants les plus importants de ce processus est la qualité des glucides introduits dans l'alimentation : les aliments caractérisés par un indice glycémique élevé et une charge glycémique élevée entraînent en effet des excursions répétées de la glycémie et de l'insulinémie, imposant un travail compensatoire continu au pancréas et aux tissus périphériques ; à l'inverse, une alimentation basée sur des aliments à faible indice glycémique réduit

ces oscillations et contribue à préserver la sensibilité à l'insuline dans le temps **(Yu et al., 2025)**[36].

L'une des démonstrations les plus solides de ce concept provient de la récente revue systématique avec méta-analyse publiée en 2025, qui a analysé exclusivement des essais cliniques randomisés menés sur des adultes non diabétiques. Au total, six essais contrôlés ont été inclus, portant sur 192 participants d'un âge moyen supérieur à cinquante ans, comparant directement des régimes à faible indice glycémique avec des régimes à indice glycémique élevé. Le critère de jugement principal était la variation de l'indice HOMA-IR, l'un des marqueurs les plus fiables de la résistance à l'insuline. Les résultats ont montré que les régimes à faible indice glycémique entraînent une réduction significative de l'HOMA-IR par rapport aux régimes à indice glycémique élevé. L'effet restait statistiquement significatif même après l'exclusion de l'étude ayant le suivi le plus court, réduisant drastiquement l'hétérogénéité entre les travaux et confirmant la robustesse des conclusions. Bien que l'ampleur de l'effet puisse paraître modérée, les auteurs soulignent que même de petites améliorations de la sensibilité à l'insuline aux stades initiaux du dysfonctionnement métabolique peuvent se traduire par une réduction substantielle du risque futur de développer un diabète sucré de type 2 et des complications cardiovasculaires **(Yu et al., 2025)**[36].

Ces résultats trouvent confirmation dans l'une des plus vastes méta-analyses consacrées aux effets des régimes à faible indice glycémique chez les sujets en surpoids et obèses.

En analysant quatorze essais cliniques randomisés contrôlés de longue durée, Schwingshackl et Hoffmann ont observé que les régimes caractérisés par un faible indice et une faible charge glycémique entraînent une réduction significative de l'insuline à jeun et de la protéine C-réactive, l'un des principaux biomarqueurs de l'inflammation chronique systémique. Il est intéressant de noter que ces bénéfices métaboliques se produisaient même en l'absence d'une perte de poids supérieure par rapport aux régimes à indice glycémique élevé. En effet, aucune différence significative n'apparaissait concernant le poids corporel, l'indice de masse corporelle, la masse grasse ou le tour de taille. Cette donnée modifie profondément la manière d'interpréter l'efficacité d'une intervention nutritionnelle : l'amélioration de la sensibilité à l'insuline ne dépend pas exclusivement de la perte de poids, mais surtout de la qualité métabolique des aliments consommés. Réduire l'insulinémie chronique signifie diminuer le stimulus lipogénique, limiter l'activation des voies inflammatoires et interrompre l'un des principaux mécanismes conduisant au développement du syndrome métabolique et du diabète de type 2 **(Schwingshackl et Hoffmann, 2013)**[37].

D'autres confirmations proviennent de la grande étude multicentrique européenne DIOGenes, conçue pour évaluer le rôle de la qualité des glucides durant la phase délicate du maintien du poids après une perte de poids importante. Plus de neuf cents adultes en surpoids ou obèses ont été initialement soumis à un régime hypocalorique ; par la suite, ceux

ayant perdu au moins 8 % de leur poids corporel ont été randomisés selon différentes combinaisons de contenu protéique et d'indice glycémique. Après six mois de suivi, il est apparu que le régime caractérisé par une faible teneur en protéines et un indice glycémique élevé entraînait une augmentation significative de l'HOMA-IR, indiquant une dégradation de la sensibilité à l'insuline. À l'inverse, la combinaison d'un apport protéique élevé et d'un faible indice glycémique produisait une réduction marquée de l'insulinémie lors du test de charge orale en glucose, accompagnée d'un meilleur contrôle glycémique documenté par la réduction de la fructosamine (indicateur du contrôle moyen de la glycémie au cours des dernières semaines). Les auteurs interprètent ces résultats comme la preuve que la qualité des glucides continue d'exercer un rôle déterminant même après l'obtention d'une perte de poids, influençant directement le risque de réapparition de l'insulinorésistance et des altérations métaboliques associées **(Goyenechea et al., 2011)**[38].

Les preuves expérimentales sont pleinement cohérentes avec celles observées dans les grandes cohortes épidémiologiques. L'une des études les plus importantes dans ce domaine est le Framingham Offspring Study, qui a analysé plus de 2 800 hommes et femmes en évaluant simultanément la qualité des glucides, la sensibilité à l'insuline et la prévalence du syndrome métabolique. Les résultats ont montré qu'une consommation plus élevée de fibres issues des céréales et de céréales complètes est associée à des valeurs significativement infé-

rieures d'HOMA-IR, indicatrices d'une meilleure sensibilité à l'insuline. Les participants appartenant au quintile ayant la consommation la plus élevée de fibres de céréales présentaient une réduction de 38 % de la probabilité de développer un syndrome métabolique, tandis qu'une consommation élevée de céréales complètes était associée à une réduction du risque de 33 %. À l'inverse, un indice glycémique élevé du régime augmentait de 41 % la prévalence du syndrome métabolique. Une donnée particulièrement significative concerne l'absence d'association entre la simple quantité totale de glucides consommés et la présence d'insulinorésistance. Il apparaît donc, une fois de plus, que le déterminant principal n'est pas représenté par la part globale de glucides introduite dans l'alimentation, mais par leur qualité métabolique, leur teneur en fibres et la vitesse à laquelle ils sont absorbés **(McKeown et al., 2004)**[39].

D'un point de vue physiopathologique, ces résultats trouvent une explication extrêmement plausible. Les fibres insolubles présentes dans les céréales complètes ralentissent en effet l'absorption intestinale du glucose, atténuant les pics glycémiques et insuliniques postprandiaux. Parallèlement, la fermentation des fibres par le microbiote intestinal entraîne la production d'acides gras à chaîne courte, des molécules bioactives qui améliorent la sensibilité à l'insuline, modulent la réponse inflammatoire et favorisent l'intégrité de la barrière intestinale. À l'inverse, un régime caractérisé par des aliments hautement raffinés et à indice glycémique élevé induit des ex-

cursions glycémiques répétées qui contraignent le pancréas à une hypersécrétion continue d'insuline. Avec le temps, cette stimulation chronique favorise la désensibilisation des récepteurs à l'insuline, l'accumulation ectopique de lipides dans le foie et le muscle, et l'instauration de l'hyperinsulinémie compensatoire typique qui précède le diabète de type 2. L'étude de Framingham démontre donc que de simples modifications qualitatives des sources de glucides peuvent influencer de manière substantielle la physiopathologie de l'insulinorésistance **(McKeown et al., 2004)**[39].

La qualité globale de l'alimentation semble en outre exercer une influence encore plus large lorsqu'elle est considérée conjointement avec la capacité antioxydante des aliments. Dans le cadre de l'étude espagnole FLiO (Fatty Liver in Obesity), menée sur des sujets en surpoids ou obèses atteints de stéatose hépatique non alcoolique, Galarregui et ses collaborateurs ont évalué simultanément trois indicateurs nutritionnels : la capacité antioxydante totale du régime (TAC), l'indice glycémique et la charge glycémique. Les résultats ont mis en évidence que les participants ayant la plus grande capacité antioxydante alimentaire présentaient des concentrations significativement inférieures d'insuline et des valeurs plus basses d'HOMA-IR, indiquant une meilleure sensibilité à l'insuline. Parallèlement, les sujets caractérisés par un indice glycémique et une charge glycémique élevés montraient des niveaux plus importants d'insulinorésistance. Un aspect particulièrement intéressant concerne la forte corrélation inverse ob-

servée entre la capacité antioxydante du régime et l'indice/charge glycémique : les alimentations les plus riches en fruits, légumes, légumineuses et autres aliments naturellement riches en composés antioxydants étaient également celles caractérisées par le plus faible impact glycémique global **(Galarregui et al., 2018)**[40].

Les preuves disponibles ont été davantage consolidées par une récente méta-analyse en réseau qui a comparé douze stratégies nutritionnelles différentes chez des patients atteints de diabète sucré de type 2. En analysant dix-huit essais cliniques randomisés incluant près de 1 700 patients, les auteurs ont observé qu'il n'existe pas un modèle alimentaire unique supérieur pour tous les objectifs métaboliques, mais différents approches capables d'exceller sur des paramètres cliniques spécifiques. Les régimes à faible index glycémique se sont révélés les plus efficaces pour améliorer la glycémie postprandiale et, surtout, la résistance à l'insuline ; la combinaison d'un faible index glycémique et d'une faible charge glycémique s'est quant à elle avérée être la stratégie la plus efficace pour améliorer le profil lipidique et réduire l'indice de masse corporelle, tandis que la thérapie nutritionnelle personnalisée était supérieure pour le contrôle de la glycémie à jeun. Ces résultats confirment que limiter les excursions glycémiques représente l'un des outils les plus efficaces pour réduire le stress métabolique imposé aux cellules β pancréatiques et améliorer progressivement la sensibilité périphérique à l'insuline **(Liu et al., 2025)**[41].

Dans leur ensemble, les preuves issues d'études épidémiologiques, d'essais randomisés, de méta-analyses traditionnelles et de méta-analyses en réseau convergent vers une conclusion extrêmement solide : l'insulinorésistance ne dépend pas exclusivement de l'excès calorique ou de l'augmentation du poids corporel, mais est fortement influencée par la qualité métabolique de l'alimentation. Les aliments caractérisés par un index glycémique élevé et une charge glycémique élevée entraînent des expositions répétées à l'hyperinsulinémie, favorisant progressivement la perte de sensibilité des tissus périphériques à l'action de l'insuline. À l'inverse, un régime riche en aliments à faible index glycémique, en céréales complètes, en fibres et en aliments naturellement riches en composés antioxydants atténue les oscillations glycémiques, réduit l'inflammation chronique et le stress oxydatif, améliore la sensibilité à l'insuline et contribue à préserver la fonction des cellules β pancréatiques. Il en découle que la prévention de l'insulinorésistance ne devrait pas se concentrer exclusivement sur la réduction de l'apport énergétique, mais surtout sur l'amélioration de la qualité des glucides consommés, en intervenant précocement sur l'un des principaux mécanismes physiopathologiques responsables du développement du diabète sucré de type 2 et de ses complications.

18.8 – Charge glycémique et insulinorésistance

La charge glycémique représente probablement le paramètre nutritionnel le plus proche de la réponse métabolique réelle

de l'organisme après un repas. Alors que l'index glycémique, comme nous l'avons vu en détail au cours du chapitre 2, décrit exclusivement la vitesse à laquelle les glucides contenus dans un aliment augmentent la glycémie, la charge glycémique intègre également la quantité effectivement consommée, fournissant une mesure beaucoup plus complète du stimulus glycémique et insulinique auquel l'organisme est soumis. Deux aliments peuvent en effet posséder le même index glycémique mais entraîner des effets métaboliques profondément différents si la quantité de glucides présents est différente. Pour cette raison, la charge glycémique représente un outil particulièrement utile pour comprendre le rapport entre alimentation et insulinorésistance. Un régime caractérisé par une charge glycémique élevée expose en effet l'organisme à des augmentations répétées et marquées de la glycémie, auxquelles le pancréas répond par une sécrétion intense d'insuline. Lorsque ce mécanisme se répète quotidiennement pendant des années, l'hyperinsulinémie typique s'installe, causant ainsi progressivement la perte de sensibilité à l'hormone dans les tissus périphériques. Il devient donc évident qu'il ne suffit pas de limiter la consommation totale de glucides, mais qu'il est nécessaire de considérer également leur qualité métabolique et leur impact global sur la réponse insulinique.

Les preuves expérimentales de ces dernières années ont confirmé ce concept de manière de plus en plus convaincante : une récente revue systématique avec méta-analyse, menée exclusivement sur des essais cliniques randomisés, a évalué les

effets des régimes à faible index glycémique et à faible charge glycémique chez les adultes en surpoids et obèses. En analysant dix études contrôlées, les auteurs ont observé que, bien qu'ils ne déterminent pas une perte de poids significativement supérieure dans la population globale, ces stratégies nutritionnelles produisent une amélioration constante du métabolisme glucidique. Chez les sujets souffrant d'obésité, le bénéfice devenait encore plus évident, avec une perte pondérale significativement plus importante par rapport aux régimes à index et charge glycémiques élevés. Plus pertinent encore, les régimes à faible charge glycémique réduisaient de manière significative tant la glycémie que l'insulinémie à jeun, indiquant une amélioration de la sensibilité insulinique dès les premières phases de l'intervention nutritionnelle. Selon les auteurs, ces bénéfices découlent principalement de la réduction des excursions glycémiques postprandiales, de la moindre sécrétion insulinique, de la réduction de la lipogenèse et d'un meilleur contrôle de l'appétit, des effets qui s'avèrent particulièrement avantageux chez les sujets déjà caractérisés par une obésité et des altérations métaboliques **(Perin et al., 2022)**[42].

L'importance de la charge glycémique apparaît encore plus clairement lorsque les effets à long terme sont analysés : une revue systématique avec méta-analyse comprenant quatorze essais cliniques randomisés a démontré que les régimes à faible index et faible charge glycémique entraînent une réduction significative de l'insuline à jeun et de la protéine C-réactive, l'un des principaux biomarqueurs de l'inflammation

chronique de bas grade. Un aspect particulièrement intéressant concerne le fait que ces bénéfices métaboliques se produisaient même en l'absence de différences significatives dans le poids corporel, l'indice de masse corporelle ou la masse grasse par rapport aux régimes à index glycémique élevé. Cela suggère que l'amélioration de la sensibilité insulinique ne représente pas simplement une conséquence de l'amaigrissement, mais un effet direct de la meilleure qualité métabolique des glucides consommés. En réduisant la sécrétion insulinique chronique, un régime à faible charge glycémique limite en effet la lipogenèse, atténue l'activation des voies pro-inflammatoires et contribue à interrompre le cercle vicieux qui lie obésité, inflammation et insulinorésistance **(Schwingshackl et Hoffmann, 2013)**[37].

Ces observations trouvent également confirmation dans la population pédiatrique, chez laquelle l'insulinorésistance représente l'un des premiers signaux du futur syndrome métabolique. Une méta-analyse comprenant neuf études randomisées et plus de mille enfants et adolescents en surpoids ou obèses a démontré que les régimes à faible index et faible charge glycémique entraînent une réduction significative de l'indice HOMA, indicateur largement utilisé de la sensibilité insulinique. Parallèlement, une réduction cliniquement pertinente des triglycérides sériques a été observée, autre marqueur précoce important du risque cardiométabolique. Au contraire, aucune différence significative n'est apparue concernant le poids corporel, l'IMC, la composition corporelle,

la glycémie ou l'insulinémie à jeun. Là encore, la donnée la plus intéressante consiste donc dans le fait que l'amélioration métabolique précède celle anthropométrique (relative aux mesures du corps humain). Selon les auteurs, limiter précocement les oscillations glycémiques et insuliniques durant l'enfance pourrait contribuer à réduire le risque de développer un diabète sucré de type 2 et des maladies cardiovasculaires dans les années suivantes, en intervenant directement sur l'un des principaux mécanismes physiopathologiques du syndrome métabolique **(Schwingshackl et al., 2015)**[43].

Une revue narrative consacrée aux effets métaboliques des régimes à faible index glycémique élargit encore ce cadre physiopathologique. Les auteurs décrivent comment les aliments à index et charge glycémiques élevés induisent des pics répétés de glucose et d'insuline qui favorisent l'accumulation de graisse viscérale, l'augmentation des acides gras libres, le dépôt de lipides dans le foie et le muscle, et l'altération progressive de la translocation de GLUT4, mécanisme fondamental pour l'utilisation du glucose par les cellules. Au contraire, un régime à faible charge glycémique interrompt progressivement ce cercle vicieux en réduisant l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, la glucotoxicité et la lipotoxicité, avec une amélioration de la fonction des cellules β pancréatiques et de la sensibilité insulinique périphérique **(Radulian et al., 2009)**[44].

Les preuves expérimentales s'avèrent encore plus convaincantes lorsque sont analysées des études d'intervention dans lesquelles la charge glycémique représente la principale va-

riable nutritionnelle modifiée. Un essai randomisé d'une durée de six mois, mené sur des sujets en surpoids et obèses, a comparé directement un régime à faible charge glycémique avec un régime à charge glycémique élevée tout en maintenant un apport énergétique substantiellement similaire. Malgré la différence calorique modeste entre les groupes, les résultats ont mis en évidence des bénéfices métaboliques nettement supérieurs dans le groupe suivant le régime à faible charge glycémique. Après six mois, les participants avaient obtenu une perte de poids significativement plus importante, accompagnée d'une réduction de 10 % du pourcentage de masse grasse, d'une diminution d'environ 4,3 kg du tissu adipeux et d'une réduction plus marquée du tour de taille ; plus pertinent encore a été l'amélioration de l'indice HOMA, réduit de 10 % exclusivement dans le groupe à faible charge glycémique, tandis que dans le groupe à charge glycémique élevée, aucune variation significative de la sensibilité insulinique n'était observée. Le profil lipidique s'avérait également plus favorable, avec une réduction significative du cholestérol total, tandis que dans le groupe à charge glycémique élevée, une augmentation du cholestérol LDL était même observée. Ces résultats démontrent comment la qualité métabolique des glucides peut modifier profondément les effets d'un programme nutritionnel même lorsque la restriction calorique est substantiellement comparable, suggérant que la simple réduction des calories ne suffit pas pour optimiser la santé métabolique **(Armendáriz-Anguiano et al., 2011)**[45].

L'importance du contrôle de la charge glycémique apparaît également dans la phase délicate du maintien du poids corporel après un amaigrissement. Le projet européen DIOGenes, l'une des plus grandes études multicentriques consacrées à la prévention de la reprise pondérale, a analysé 744 adultes en surpoids ou obèses soumis initialement à un régime hypocalorique, puis randomisés vers différentes stratégies nutritionnelles pendant plus de trente semaines. Parmi toutes les combinaisons étudiées, le régime caractérisé par une teneur élevée en protéines et un faible index glycémique s'est révélé le plus efficace pour maintenir la perte de poids obtenue dans la phase initiale. L'aspect le plus intéressant concerne cependant le comportement de l'indice TyG (Triglyceride-Glucose Index), aujourd'hui considéré comme l'un des marqueurs de substitution les plus fiables de l'insulinorésistance. Les participants qui montraient une réduction plus importante du TyG durant les premières semaines étaient également ceux qui réussissaient le mieux à maintenir la perte de poids dans les mois suivants. Au contraire, une augmentation du TyG était étroitement associée à la tendance à reprendre le poids perdu, indiquant que l'aggravation de l'insulinorésistance représente l'un des principaux déterminants de l'échec à long terme des programmes d'amaigrissement **(Vidal-Ostos et al., 2022)**[46].

Les auteurs soulignent que le bénéfice observé ne dépend pas exclusivement de la part plus importante de protéines dans le régime alimentaire, mais de la combinaison synergique entre un apport élevé en protéines et un faible indice

glycémique. En effet, les protéines augmentent la sensation de satiété, préservent la masse musculaire et accroissent la thermogenèse alimentaire, tandis que le faible indice glycémique réduit les oscillations glycémiques et limite la stimulation chronique de l'hyperinsulinémie. La réduction consécutive de l'indice TyG est associée à une meilleure flexibilité métabolique, à une oxydation accrue des graisses et à une moindre lipogenèse hépatique, des conditions fondamentales pour prévenir la reprise de poids. Cette étude introduit donc un concept d'intérêt clinique particulier : le maintien du poids ne dépend pas seulement de la quantité de calories consommées, mais aussi de la capacité du régime alimentaire à préserver une bonne sensibilité à l'insuline sur le long terme. Le suivi de l'indice TyG pourrait en outre représenter un outil simple et économique pour identifier précocement les sujets les plus exposés au risque de reprise de poids et de réapparition de l'insulinorésistance **(Vidal-Ostos et al., 2022)**[46].

Dans leur ensemble, les preuves issues d'études randomisées, de revues systématiques, de méta-analyses et de grands essais multicentriques convergent vers une conclusion extrêmement cohérente. La charge glycémique représente l'un des principaux déterminants nutritionnels de la sensibilité à l'insuline car elle décrit avec plus de précision l'impact métabolique réel des repas que le seul indice glycémique. Un régime caractérisé par une faible charge glycémique réduit les excursions glycémiques et insuliniques postprandiales, améliore les indices d'insulinorésistance tels que l'HOMA et le TyG, limite la

lipogenèse, favorise l'oxydation des graisses et contribue au maintien de la perte de poids sur le long terme. Ces bénéfices sont observables chez les adultes, les enfants et les adolescents, chez les sujets en surpoids, obèses et chez les personnes déjà exposées à un risque cardiométabolique élevé, confirmant que le contrôle de la charge glycémique constitue l'une des interventions nutritionnelles les plus importantes pour interrompre précocement le cercle vicieux entre hyperinsulinémie chronique et insulinorésistance. Plus qu'une simple caractéristique des aliments, la charge glycémique représente donc un véritable indicateur de la pression métabolique exercée quotidiennement sur l'organisme, faisant de sa réduction l'un des objectifs fondamentaux de la prévention du diabète de type 2 et des principales pathologies chroniques associées.

18.9 – Régime « low carb » et résultats

L'insulinorésistance représente le principal mécanisme physiopathologique par lequel une alimentation riche en glucides raffinés, caractérisée par un index et une charge glycémiques élevés, contribue au développement de nombreuses maladies chroniques. Si les paragraphes précédents ont mis en évidence la manière dont la qualité des glucides influence directement le métabolisme du glucose et de l'insuline, une question supplémentaire émerge spontanément : que se passe-t-il lorsque la part de glucides dans l'alimentation est réduite de manière significative ? Au cours des vingt dernières années, cette question a donné naissance à un nombre croissant d'études cli-

niques, de revues systématiques et de méta-analyses consacrées aux régimes à faible teneur en glucides (low carbohydrate diets, LCD). Le rationnel biologique de cette approche est relativement simple : comme les glucides constituent le principal stimulus physiologique à la sécrétion d'insuline, en réduire l'apport entraîne une diminution de la glycémie postprandiale et, par conséquent, de la quantité d'insuline nécessaire pour la maintenir dans des valeurs physiologiques. Avec le temps, cela permet de réduire l'hyperinsulinémie chronique, d'alléger la charge fonctionnelle des cellules β pancréatiques et de favoriser un rétablissement progressif de la sensibilité à l'insuline. Il est toutefois important de préciser que le terme « régime low carb » englobe des modèles nutritionnels très différents les uns des autres. Sont généralement définis comme tels les régimes qui apportent moins de 26 % de l'énergie totale sous forme de glucides, ou moins de 130 grammes par jour, tandis que les « very low carbohydrate diets » réduisent encore davantage cette part, induisant fréquemment une cétose nutritionnelle. Toutes ces stratégies ne produisent cependant pas les mêmes résultats, et une grande partie des différences dépend non seulement de la quantité de glucides éliminés, mais surtout des aliments utilisés pour les remplacer.

L'une des synthèses les plus vastes de la littérature disponible est représentée par la récente revue systématique avec méta-analyse publiée par Feng et ses collaborateurs, qui a inclus 149 études cliniques randomisées pour un total de plus de 9 100 adultes provenant de vingt-huit pays. L'analyse dé-

montre de manière extrêmement convaincante que la restriction en glucides entraîne une amélioration simultanée de nombreux biomarqueurs métaboliques. Chez les sujets soumis à des régimes low carb, on observe en effet des réductions significatives de la glycémie à jeun, de l'insulinémie et de l'indice HOMA-IR, indiquant un rétablissement de la sensibilité à l'insuline. Parallèlement, divers indicateurs endocriniens et métaboliques s'améliorent également, notamment la leptine (hormone produite par le tissu adipeux qui contribue à réguler la satiété), dont la réduction suggère une amélioration de la leptinorésistance fréquemment présente chez les sujets obèses. Un élément particulièrement intéressant réside dans le fait que ces bénéfices sont observables aussi bien dans les régimes hypocaloriques que dans les régimes isocaloriques (qui fournissent la même quantité totale de calories), ce qui suggère que l'amélioration du métabolisme ne dépend pas exclusivement de la perte de poids, mais constitue une conséquence directe de la réduction de la charge glucidique et de la moindre exposition chronique à l'insuline. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les glucides sont remplacés simultanément par des protéines et des graisses de haute qualité nutritionnelle, plutôt que par un seul des deux macronutriments **(Feng et al., 2025)**[47].

Ces observations sont confirmées par la méta-analyse menée par Zheng et ses collaborateurs sur plus de 3 800 patients atteints de syndrome métabolique, une condition dans laquelle l'obésité viscérale, l'hypertension, la dyslipidémie et les

altérations du métabolisme glucidique représentent différentes manifestations d'un même trouble dominé par l'insulinorésistance. Les auteurs ont démontré que les régimes à faible teneur en glucides entraînent une réduction significative du poids corporel, de l'indice de masse corporelle et du tour de taille, accompagnée d'une amélioration de la pression artérielle, de l'hémoglobine glyquée (indicateur de l'évolution moyenne de la glycémie dans le temps) et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation du cholestérol HDL. D'un point de vue physiopathologique, ces résultats sont parfaitement cohérents avec la réduction de l'hyperinsulinémie chronique : des concentrations d'insuline plus faibles réduisent en effet la lipogenèse hépatique, favorisent la lipolyse, augmentent l'oxydation des acides gras et limitent l'accumulation de tissu adipeux viscéral, interrompant progressivement le cercle vicieux qui relie obésité, inflammation chronique et progression vers le diabète de type 2 **(Zheng et al., 2025)**[48].

Des résultats substantiellement comparables émergent également de la revue systématique et méta-analyse historique publiée par Santos et ses collaborateurs, qui a analysé 17 études cliniques indépendantes comprenant au total 1 141 sujets obèses. La restriction en glucides a entraîné une perte de poids moyenne supérieure à 7 kg, accompagnée d'une réduction d'environ 6 cm du tour de taille, signe d'une diminution substantielle de la graisse viscérale. Parallèlement, une amélioration de la pression artérielle, une réduction de près de 30 mg/dL des triglycérides, une augmentation du cholestérol HDL

et une diminution significative de l'hémoglobine glyquée et de l'insulinémie plasmatique ont été observées. Cette dernière donnée revêt une importance particulière, car elle témoigne d'une réduction de la demande sécrétoire imposée au pancréas et d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Contrairement aux préoccupations historiquement associées aux régimes riches en graisses, la méta-analyse n'a mis en évidence aucune augmentation statistiquement significative du cholestérol LDL ni altération de la fonction rénale sur la période observée, suggérant qu'une restriction glucidique bien planifiée peut améliorer simultanément de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire sans entraîner d'effets métaboliques défavorables **(Santos et al., 2012)**[49].

Un domaine supplémentaire dans lequel la réduction des glucides a montré des résultats particulièrement prometteurs est celui de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD). Dans cette condition, la disponibilité excessive de glucose et d'insuline stimule la lipogenèse *de novo*, favorisant l'accumulation progressive de triglycérides à l'intérieur des hépatocytes (cellules qui constituent la majeure partie du foie). En réduisant la charge glucidique de l'alimentation, le stimulus insulinique diminue, l'activation des principaux facteurs de transcription impliqués dans la synthèse des lipides s'atténue, l'activité de l'AMPK (capteur énergétique de la cellule qui s'active lorsque l'énergie disponible diminue) augmente et la captation périphérique du glucose via GLUT4

s'améliore, entraînant une réduction importante de la stéatose et de l'insulinorésistance hépatique **(Pi et al., 2025)**[50].

La réduction de la charge glucidique semble exercer des effets favorables même lorsque la stéatose hépatique est déjà cliniquement manifeste. Une méta-analyse récente comprenant seize études cliniques randomisées et plus de mille patients atteints de MASLD a démontré que les régimes à faible teneur en glucides entraînent une réduction significative de l'hémoglobine glyquée, du poids corporel, de l'indice de masse corporelle et des triglycérides, accompagnée d'une amélioration de l'insulinorésistance. Lorsque l'apport en glucides était réduit en dessous de 26 % de l'énergie totale, les bénéfices étaient encore plus marqués, incluant une diminution de l'indice HOMA-IR, du tour de taille et de la pression artérielle. Les auteurs soulignent que ces résultats sont attribuables à la réduction de la lipogenèse hépatique, à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et au rétablissement progressif de la flexibilité métabolique, c'est-à-dire de la capacité de l'organisme à utiliser de manière efficace aussi bien le glucose que les acides gras comme source d'énergie. Un aspect particulièrement rassurant concerne le fait qu'aucune augmentation significative du cholestérol LDL ou du cholestérol total n'a été observée, surtout lorsque la part lipidique du régime provenait principalement d'aliments riches en acides gras mono-insaturés et poly-insaturés **(Pi et al., 2025)**[50].

Des résultats analogues émergent également de la méta-analyse la plus récente consacrée à la maladie du foie gras as-

sociée à un dysfonctionnement métabolique (MAFLD). En analysant neuf études randomisées, Chu et ses collaborateurs ont observé que les régimes à faible teneur en glucides entraînent une réduction significative du poids corporel, du tour de taille, de la glycémie à jeun et de l'indice HOMA-IR, accompagnée d'une diminution importante des triglycérides. Dans les protocoles caractérisés par une restriction glucidique plus marquée, comme les « very low carbohydrate ketogenic diets », les améliorations de l'hémoglobine glyquée et de la sensibilité à l'insuline étaient encore plus prononcées. Les auteurs soulignent toutefois que ces bénéfices dépendent fortement de la qualité des graisses introduites : lorsque les glucides sont remplacés principalement par des graisses insaturées et des aliments peu transformés, le profil cardiométabolique s'améliore de manière significative ; à l'inverse, une substitution basée principalement sur des graisses saturées et des aliments hautement transformés peut atténuer une partie des bénéfices observés. Cela confirme qu'un régime low carb efficace ne consiste pas en la simple élimination des glucides, mais en la construction d'un modèle alimentaire qualitativement équilibré **(Chu et al., 2026)**[51].

L'efficacité de la restriction glucidique a également été évaluée dans le traitement du diabète sucré de type 2. L'une des revues systématiques les plus faisant autorité publiées ces dernières années, comprenant vingt-trois essais cliniques randomisés et près de 1 400 patients, a démontré que les régimes pauvres en glucides augmentent significativement la probabi-

lité de rémission du diabète au cours des six premiers mois par rapport aux régimes témoins. Parallèlement, on observe des réductions cliniquement pertinentes de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie à jeun, du poids corporel et des triglycérides, accompagnées d'une réduction substantielle du besoin de thérapie pharmacologique hypoglycémiante. Bien que l'avantage tende à diminuer après douze mois, principalement en raison de la difficulté à maintenir une observance diététique élevée sur le long terme, l'étude démontre qu'intervenir directement sur la sécrétion insulinique représente l'une des stratégies les plus efficaces pour modifier l'histoire naturelle du diabète de type 2, surtout aux stades initiaux de la maladie **(Goldenberg et al., 2021)**[52].

Les implications de la restriction glucidique semblent également s'étendre aux complications chroniques du diabète. Une revue consacrée à la cardiomyopathie diabétique (lésion et altération du muscle cardiaque associées au diabète) souligne comment un régime à faible teneur en glucides peut agir sur de multiples mécanismes impliqués dans les lésions myocardiques. En réduisant l'hyperglycémie chronique et l'hyperinsulinémie, on diminue en effet la formation de ROS (produits de glycation avancée), le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial et l'inflammation, autant de processus directement impliqués dans le remodelage cardiaque. De plus, la légère cétose nutritionnelle induite par la restriction glucidique augmente la disponibilité des corps cétoniques comme substrat énergétique pour le myocarde, améliorant l'efficacité de

la production d'ATP et la fonction contractile cardiaque. Bien que des études cliniques de longue durée soient encore nécessaires, les preuves disponibles suggèrent que le régime pauvre en glucides peut représenter une stratégie complémentaire prometteuse également dans la prévention des complications cardiovasculaires du diabète **(Kleissl-Muir et al., 2022)**[53].

Un aspect d'un intérêt particulier concerne les effets de ces modèles alimentaires sur la survie à long terme. Dans une vaste cohorte prospective comprenant 5 677 adultes atteints de diabète sucré de type 2, Wan et ses collaborateurs ont observé qu'un régime modérément pauvre en glucides était associé à une réduction significative de la mortalité totale. Toutefois, le résultat le plus important concerne la qualité des aliments utilisés pour remplacer les glucides. Les bénéfices les plus importants ont été observés lorsque la réduction de la part glucidique était accompagnée d'une augmentation de la consommation de protéines végétales, de graisses polyinsaturées, de fruits à coque, de légumineuses et d'autres aliments de haute qualité nutritionnelle. Il est particulièrement significatif que le remplacement isocalorique d'à peine 2 % de l'énergie dérivant des glucides par des protéines végétales ou des acides gras polyinsaturés était associé à une réduction de la mortalité comprise entre 23 % et 37 %, démontrant que le bénéfice dépend de la qualité globale du modèle alimentaire plutôt que de la simple restriction des glucides **(Wan et al., 2022)**[54].

Le même concept émerge de l'étude prospective historique NIPPON DATA80, qui a suivi plus de neuf mille adultes japo-

nais pendant vingt-neuf ans. Dans une population traditionnellement caractérisée par une consommation élevée de glucides, une réduction modérée de leur part, accompagnée d'un apport plus important en protéines et en graisses de bonne qualité, s'est révélée associée, chez les femmes, à une réduction de 40 % de la mortalité cardiovasculaire et de 26 % de la mortalité totale. Dans l'ensemble, cette étude représente l'une des plus longues preuves prospectives disponibles et démontre qu'une restriction modérée des glucides, lorsqu'elle est intégrée dans un modèle alimentaire équilibré et riche en aliments peu transformés, est non seulement compatible avec une sécurité élevée à long terme, mais peut également contribuer à la réduction de la mortalité cardiovasculaire **(Nakamura et al., 2014)**[55].

Dans leur ensemble, les preuves disponibles dessinent un tableau extrêmement cohérent. Les régimes à faible teneur en glucides agissent directement sur le principal mécanisme physiopathologique qui unit l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète sucré de type 2, la stéatose hépatique et une grande partie des maladies chroniques liées à l'hyperinsulinémie chronique et à l'insulinorésistance progressive. En réduisant la charge glycémique du régime, on diminue la sécrétion insulinique, la lipogenèse hépatique, la glycotoxicité, la lipotoxicité et l'inflammation métabolique, tout en améliorant la sensibilité à l'insuline, le contrôle glycémique, la fonction hépatique et de nombreux indicateurs de risque cardiovasculaire. La littérature la plus récente enseigne, toutefois, que le bénéfice

maximal ne provient pas de la simple élimination des glucides, mais plutôt de leur remplacement par des aliments de haute qualité nutritionnelle, riches en protéines, en graisses majoritairement insaturées et en aliments peu transformés. Le régime pauvre en glucides émerge donc non pas comme un modèle alimentaire rigide, mais comme un outil métabolique visant à réduire la pression insulinique chronique sur l'organisme, en intervenant sur le principal dénominateur commun des pathologies chroniques analysées dans ce chapitre.

18.10 – Conclusions

Les recherches scientifiques analysées dans ce chapitre montrent comment l'alimentation influence la santé bien au-delà du simple contrôle du poids corporel. Chaque repas produit des réponses métaboliques qui, répétées au fil des années, peuvent contribuer au développement de maladies chroniques. Notre parcours a débuté par la mortalité, en examinant de grandes études prospectives menées au sein de différentes populations. Les preuves associent un indice glycémique élevé, une charge glycémique élevée et un potentiel insulinémique accru de l'alimentation à une augmentation de la mortalité générale, cardiovasculaire et oncologique. Ces associations soulèvent une question fondamentale : par quels processus la qualité des glucides peut-elle influencer la durée de vie ?

Une première réponse émerge des études sur le diabète sucré de type 2. Les aliments rapidement absorbables pro-

voquent des augmentations de la glycémie, accompagnées d'une demande accrue en insuline. Lorsque ces sollicitations se répètent, elles peuvent contribuer à la détérioration de l'équilibre métabolique. Les méta-analyses montrent des associations entre des indices glycémiques élevés, des charges glycémiques élevées et une incidence accrue du diabète. Même chez les personnes atteintes de prédiabète, une charge glycémique élevée est associée à une plus grande probabilité de progression. À l'inverse, une alimentation métaboliquement plus favorable peut accompagner le rétablissement d'une régulation glycémique normale.

Mais les conséquences ne concernent pas uniquement le pancréas. Les recherches cardiovasculaires lient les régimes à fort impact glycémique à la cardiopathie coronarienne, à l'athérosclérose carotidienne et à l'accident vasculaire cérébral (AVC). Les excursions glycémiques répétées peuvent favoriser le stress oxydatif, l'inflammation et le dysfonctionnement endothélial. Ces processus compromettent progressivement la protection des vaisseaux sanguins. Les études montrent également des associations avec des altérations des petits vaisseaux cérébraux, élargissant ainsi l'implication possible du système vasculaire.

Le cerveau représente précisément l'étape suivante. Les enquêtes prospectives associent une exposition glycémique alimentaire plus élevée au risque de démence et de maladie d'Alzheimer. Des études par TEP, imagerie par résonance magnétique (IRM) et biomarqueurs ont également identifié des

relations avec le dépôt de β-amyloïde et des altérations corticales. La prédisposition génétique, comme la présence de l'allèle APOE ε4, peut modifier ces associations. Bien qu'elles ne démontrent pas que l'alimentation détermine directement la neurodégénérescence, ces résultats renforcent l'importance de l'équilibre métabolique cérébral.

Un lien analogue émerge dans les maladies tumorales. De nombreuses recherches associent des indices et des charges glycémiques élevés au risque de néoplasies spécifiques. Parmi les mécanismes possibles figurent l'hyperinsulinémie, l'axe insuline–IGF-1 et la signalisation PI3K/AKT/mTOR. Ces voies régulent la croissance et la survie cellulaire. Certaines études observent également des associations entre la qualité de l'alimentation et la survie après un diagnostic oncologique, sans pour autant démontrer un bénéfice thérapeutique universel.

Le rapport entre métabolisme et maladie se poursuit dans l'auto-immunité. Dans la sclérose en plaques et le lupus, des altérations de la sensibilité à l'insuline ont été documentées. Chez les sujets prédisposés au diabète de type 1, une insulinorésistance accrue peut anticiper l'apparition clinique de la maladie. Ces preuves suggèrent une interaction entre la demande en insuline, l'inflammation et la fonction immunitaire, sans toutefois démontrer que la réduction de la charge glycémique prévient les pathologies auto-immunes.

Tous ces liens conduisent à l'insulinorésistance, l'un des principaux points de rencontre entre alimentation et métabolisme. Les études cliniques montrent que les régimes à faible

indice et charge glycémique peuvent améliorer le HOMA-IR, l'insulinémie et certains indicateurs inflammatoires, même sans perte de poids importante. La charge glycémique revêt une importance particulière car elle prend en compte à la fois la qualité et la quantité des glucides consommés.

Enfin, les recherches sur les régimes pauvres en glucides (low carb) montrent des bénéfices possibles sur la glycémie, les triglycérides, le poids corporel, la stéatose hépatique et le contrôle du diabète de type 2. Toutefois, les effets dépendent de la durée, de l'observance et de la qualité des aliments de substitution.

La conclusion centrale est donc qu'il ne compte pas seulement la quantité que nous mangeons, mais comment les aliments influencent quotidiennement le métabolisme, à travers leurs caractéristiques qualitatives.

Bibliographie

1. ***Association of glycemic index and glycemic load with type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality: a meta-analysis of mega cohorts of more than 100,000 participants.*** Jenkins et al., The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2024;12(2):107-118. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00344-3
2. ***Dietary glycemic index, glycemic load and allcause and cause-specific mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies.*** Kim e Je, Clinical Nutrition. 2023;42(10):1827-1838. doi: 10.1016/j.clnu.2023.08.014
3. ***Dietary glycemic index, glycemic load and causespecific mortality: two population-based prospective cohort studies.*** Zhao et al., European Journal of Clinical Nutrition. 2022;76(8):1142-1149. doi: 10.1038/s41430-022-01083-9

4. ***Dietary glycemic index, glycemic load, and mortality: a prospective study in Japan Public Health Center-based cohorts.*** Huang et al., European Journal of Nutrition. 2021;60:4607-4620. doi: 10.1007/s00394-021-02621-0
5. ***Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality.*** Jenkins et al., New England Journal of Medicine. 2021;384(14):1312-1322. doi: 10.1056/NEJMoa2007123
6. ***Dietary Insulinemic Potential and Risk of Total and Cause-Specific Mortality in the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study.*** Wan et al., Diabetes Care. 2022;45(2):451-459. doi: 10.2337/dc21-1530
7. ***Association between dietary insulin and glycemic indices and the risk of type 2 diabetes.*** Teymoori et al., Clinical Nutrition. 2021;40(4):2138-2144. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.038
8. ***Associations of glycaemic index and glycaemic load with type 2 diabetes in 127,594 people from 20 countries (PURE): a prospective cohort study.*** Miller et al., The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2024;12(5):330-338. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00069-X
9. ***Dietary Glycemic Index and Glycemic Load and Risk of Type 2 Diabetes: Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies.*** Livesey et al., Nutrients. 2019;11(6):1280. doi: 10.3390/nu11061280
10. ***Dietary Glycemic Index and Glycemic Load and the Risk of Type 2 Diabetes: Assessment of Causal Relations.*** Livesey et al., Nutrients. 2019;11(6):1436. doi: 10.3390/nu11061436
11. ***Low glycaemic index diets favourably affect the progression and regression of prediabetes: a prospective cohort study.*** He, Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2018;31(3):292-300. doi: 10.1111/jhn.12539
12. ***Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies.*** Livesey e Livesey., Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes. 2019;3(1):52-69. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.007
13. ***Dietary Glycemic Load, Glycemic Index and Risk of Cerebrovascular Disease in the EPICOR Cohort.*** Sieri et al., PLoS One. 2013;8(5):e62625. doi: 10.1371/journal.pone.0062625

14. ***Dietary Glycemic Index and Glycemic Load in Relation to Atherosclerotic Stenosis of the Carotid Arteries and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Ischemic Stroke.*** Peng et al., Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2020;27(11):1152-1159. doi: 10.5551/jat.53843
15. ***Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Refined Carbohydrates Are Associated with Risk of Stroke: A Prospective Cohort Study in Urban Chinese Women.*** Yu et al., American Journal of Clinical Nutrition. 2016;104(5):1345-1351. doi: 10.3945/ajcn.115.129379
16. ***High Dietary Glycemic Load Was Associated with the Presence and Severity of Cerebral Small Vessel Diseases in Acute Ischemic Stroke Patients.*** Song et al., Nutrition Research. 2018;51:93-101. doi: 10.1016/j.nutres.2017.12.009
17. ***Glycemic index, glycemic load and dementia risk: a prospective analysis within the UK Biobank cohort*** Novau-Ferré et al., International Journal of Epidemiology, 2025, 54(6):dyaf182 doi: 10.1093/ije/dyaf182
18. ***A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults*** Taylor et al., The American Journal of Clinical Nutrition, 2017, 106(6):1463-1470 doi: 10.3945/ajcn.117.162263
19. ***A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid accumulation over one year in the preclinical stage of Alzheimer's disease*** Taylor et al., Frontiers in Nutrition, 2021, 8:741534 doi: 10.3389/fnut.2021.741534
20. ***High glycemic load is associated with cognitive decline in apolipoprotein E ε4 allele carriers*** Gentreau et al., Nutrients, 2020, 12(12):3619 doi: 10.3390/nu12123619
21. ***Association between high dietary carbohydrateto-fiber ratio and dementia risk in older adults: an analysis from the UK Biobank*** Lee et al., BMC Neurology, 2026, 26:33 doi: 10.1186/s12883-025-04583-w
22. ***Dietary glycemic load and plasma amyloid-β biomarkers of Alzheimer's disease*** Gentreau et al., Nutrients, 2022, 14(12):2485 doi: 10.3390/nu14122485
23. ***Unravelling the relationship between glucose, insulin and brain health: a UK Biobank study*** Mason et al., Diabetes, Obesity and Metabolism, 2026, 28(3):1741-1749 doi: 10.1111/dom.70353

24. ***High glycemic index and glycemic load are associated with moderately increased cancer risk: A meta-analysis of observational studies.*** Turati et al., Molecular Nutrition & Food Research. 2015;59(7):1384-1394. doi: 10.1002/mnfr.201400594

25. ***Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study.*** Sieri et al., Scientific Reports. 2017;7:9757. doi: 10.1038/s41598-017-09498-2

26. ***Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort.*** Debras et al., International Journal of Epidemiology. 2022;51(1):250-264. doi:10.1093/ije/dyab169

27. ***High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort.*** Sieri et al., Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23(7):628-634. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.001

28. ***Postdiagnosis Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Dietary Insulin Index, and Insulin Load and Breast Cancer Survival.*** Farvid et al., Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2021;30(2):335-343. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0764

29. ***Associations between Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Carbohydrate, and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: A Case-Control Study.*** Sreeja et al., Nutrients. 2020;12(12):3742. doi: 10.3390/nu12123742

30. ***Association between dietary carbohydrate intake and multiple sclerosis risk: a large-scale cohort study*** Yuan et al., Frontiers in Nutrition. 2025;12:1654538 doi: 10.3389/fnut.2025.1654538

31. ***Association between insulin resistance and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*** Sepidarkish et al., Metabolic Brain Disease. 2024;39(5):1015–1026 doi: 10.1007/s11011-024-01347-2

32. ***Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis.*** Penesova et al., Metabolic Brain Disease. 2015;30(4):895–901. doi: 10.1007/s11011-015-9665-1

33. ***Clinical evaluation of insulin resistance and β-cell function by homeostasis model assessment in patients with systemic lupus erythematosus.*** Tso et al., Clinical Rheumatology. 2004;23(5):416-420. doi: 10.1007/s10067-004-0908-5

34. ***Insulin resistance is a risk factor for progression to type 1 diabetes.*** Fourlanos et al., Diabetologia. 2004; 47(10):1661–1667. doi: 10.1007/s00125-004-1507-3

35. ***Role of insulin resistance in predicting progression to type 1 diabetes.*** Xu et al., Diabetes Care. 2007;30(9):2314-2320. doi:10.2337/dc06-2389

36. ***Effect of dietary glycemic index on insulin resistance in adults without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.*** Yu et al., Frontiers in Nutrition. 2025;12:1458353. doi: 10.3389/fnut.2025.1458353

37. ***Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis.*** Schwingshackl e Hoffmann, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23(8):699-706. doi: 10.1016/j.numecd.2013.04.008

38. ***Effect of different protein content and glycemic index of ad libitum diets on diabetes risk factors in overweight adults: the DIOGenes study.*** Goyenechea et al., Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2011;27(7):705-716. doi: 10.1002/dmrr.1218

39. ***Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort.*** McKeown et al., Diabetes Care. 2004;27(2):538-546. doi: 10.2337/diacare.27.2.538

40. ***Dietary total antioxidant capacity, glycemic index and glycemic load are associated with insulin resistance in subjects at cardiometabolic risk.*** Galarregui et al., International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(11):3662. doi: 10.3390/ijms19113662

41. ***Effects of 12 nutritional interventions on type 2 diabetes: a systematic review and network metaanalysis of randomized controlled trials.*** Liu et al., Nutrition & Metabolism. 2025;22:94. doi:10.1186/s12986-025-00968-3

42. ***Low glycaemic index and glycaemic load diets in adults with excess weight: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials*** Perin et al., Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2022;35(6):1124–1135 doi: 10.1111/jhn.13029

43. Effects of low glycaemic index/load diets on body weight and associated risk factors in overweight/ obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Schwingshackl et al., Nutrition Journal. 2015;14:87 doi: 10.1186/s12937-015-0077-1

44. Metabolic effects of low glycaemic index diets. Radulian et al., Nutrition Journal. 2009;8:5. doi: 10.1186/1475-2891-8-5

45. Effect of a low glycemic load on body composition and Homeostasis Model Assessment (HOMA) in overweight and obese subjects. Armendáriz-Anguiano et al., Nutrición Hospitalaria. 2011;26(1):170-175. doi: 10.3305/nh.2011.26.1.4620

46. Dietary protein and glycemic index manage insulin resistance within a nutritional program for weight loss maintenance: results from the DIOGenes study. Vidal-Ostos et al., Nutrition & Metabolism. 2022;19(1):71. doi: 10.1186/s12986-022-00707-y

47. Carbohydrate-restricted diet types and macronutrient replacements for metabolic health in adults: A meta-analysis of randomized trials Feng et al., Clinical Nutrition. 2025;54:27–41 doi: 10.1016/j.clnu.2025.09.005

48. Are low-carbohydrate dietary interventions beneficial for metabolic syndrome and its components? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Zheng et al., International Journal of Obesity. 2025;49:1252-1263. doi: 10.1038/s41366-025-01822-5.

49. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Santos et al., Obesity Reviews. 2012;13(11):1048-1066. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x.

50. Low-carbohydrate diets reduce cardiovascular risk factors in patients with metabolic dysfunctionassociated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pi et al., Frontiers in Nutrition. 2025;12:1626352. doi: 10.3389/fnut.2025.1626352.

51. Efficacy and safety of low-carbohydrate dietary patterns for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: evidence from randomized controlled trials with severity analysis. Chu et al., Nutrition & Metabolism. 2026;23(1):10. doi: 10.1186/s12986-025-01065-1.

52. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. Goldenberg et al., The BMJ. 2021;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743.

53. Low-carbohydrate diets for diabetic cardiomyopathy: a hypothesis. Kleissl-Muir et al., Frontiers in Nutrition. 2022;9:865489. doi: 10.3389/fnut.2022.865489.

54. Association Between Moderate Low-Carbohydrate Diets and Mortality Among Adults With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. Wan et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022;107(7):e2702-e2709. doi:10.1210/clinem/dgac235.

55. Low-Carbohydrate Diets and Cardiovascular and Total Mortality in Japanese: A 29-Year Follow- Up of NIPPON DATA80. Nakamura et al., British Journal of Nutrition. 2014;112(6):916-924. doi: 10.1017/S0007114514001627.