

LES « VERY-LOW-CALORIE DIETS » ONT-ELLES UNE PLACE DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABÉTIQUE OBÈSE ?

L. MONNIER, C. COLETTE, C. PERCHERON, H. BONIFACE

SUMMARY - The very-low-calorie-diets: which contribution to the management of obese type 2 diabetic patients?

It is well-recognized that standard caloric restrictions (1500 kcal/day) are usually poorly effective in achieving weight losses in overweight type 2 diabetic patients. For that reason very-low-calorie-diets (VLCDs) were developed as a mean for initiating or accelerating weight reduction. Short-term studies indicate that VLCDs result generally in weight losses that are three times greater than those obtained with standard low-calorie-diets. Fasting blood glucose values are improving in parallel to weight losses and in many patients the improvement in glycemic control is better than that expected from the magnitude of weight losses. However the results are rather disappointing after several months or years of follow-up. For example it has been demonstrated that weight regain can be observed as soon as the patient is shifted to a refeeding or maintenance dietary program at the end of the VLCD period. Long-term results on glycemic control and body weight reduction are generally similar with standard low-calorie-diets and with VLCDs, the final results depending on the magnitude of weight loss whatever the prescribed diet. At short-term the VLCDs can be helpful first for initiating weight losses and second for sensitizing the patient to the potential benefits of complying to dietary measures.

Key-words: VLCDs, diabetes mellitus.

RÉSUMÉ - Il est bien connu que les régimes traditionnels (1 500 kcal/jour) sont souvent décevants pour réduire les surcharges pondérales chez les patients diabétiques de type 2. C'est pour cette raison que les régimes à très basse teneur calorique (400-800 kcal/jour) ont été proposés chez ces patients pour tenter d'induire ou d'accélérer la perte de poids. Les résultats à court terme au bout de quelques semaines montrent que les régimes à très basse teneur calorique induisent une perte de poids 3 fois plus élevée que les régimes standards. Les glycémies à jeun diminuent parallèlement à la perte de poids avec dans de nombreux cas une amélioration plus importante que ne le laisserait présager la perte de poids. A moyen et à long terme, les résultats sont cependant décevants. Une reprise de poids survient souvent dès la phase de réalimentation qui suit le régime à très basse teneur calorique. Les résultats à long terme sur le poids corporel et sur la glycémie sont souvent comparables avec les régimes standards et avec les régimes à très basse teneur calorique. A court terme, les régimes à très basse teneur calorique peuvent avoir un effet « starter » pour initier la perte de poids et pour permettre au patient de prendre conscience de l'importance du suivi des mesures diététiques.

Mots-clés : VLCDs, diabète sucré.

Le régime reste la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2, dans la mesure où la plupart des patients atteints par cette affection ont une surcharge pondérale [1]. Malheureusement tout le monde connaît les difficultés pratiques que rencontrent les médecins pour convaincre leurs malades de suivre un régime hypocalorique sur des périodes de temps relativement prolongées [2]. Les régimes à très basse teneur calorique (very-low-calorie diets ou VLCDs) ont été proposés et conçus pour réduire le facteur temps et pour permettre des pertes de poids rapides en partant du principe que les malades préfèrent réaliser des efforts intenses sur de courtes périodes de temps plutôt que de se soumettre à des contraintes relativement modérées mais permanentes. Ce type de concept peut être énoncé d'une manière beaucoup plus imagée en reprenant la fameuse phrase de Brillat Savarin citée dans son encyclopédie sur la physiologie du goût : « Les grands efforts sont rares et si l'on veut être suivi, il ne faut proposer aux hommes que ce qui est facile, et même quand on le peut, ce qui leur est agréable ». Il n'est pas sûr que les VLCDs soient particulièrement agréables sur le plan gustatif, mais il est par contre certain que les résultats à court terme, comme nous allons le voir dans les lignes qui suivent, sont relativement spectaculaires et dans la majorité des cas plus faciles à obtenir qu'avec les régimes hypocaloriques traditionnels.

■ LES RÉGIMES À TRÈS BASSE TENEUR CALORIQUES. PRINCIPES GÉNÉRAUX

Ces régimes sont caractérisés par des apports caloriques quotidiens qui sont en général compris entre 400 et 800 kcalories [3]. Pour tenter de limiter la fonte de la masse maigre, les apports protéiques quotidiens sont maintenus à un niveau relativement élevé : 0,8 à 1,5 g/kg de poids idéal. D'autre part, ces régimes doivent être supplémentés en vitamines, minéraux et acides gras essentiels pour éviter les carences qui pourraient survenir au cours de leur prescription. Le mode d'administration pratique est variable : (i) administration de formules liquides (poudres à dissoudre dans l'eau ou (ii) aliments naturels riches en protéines à haute valeur biologique mais pauvres en graisses (viandes maigres, volailles, poissons, blanc d'œuf, fromage blanc à 0 % de matières grasses). Une troisième possibilité est de combiner les 2 modes d'administration afin de faciliter leur prescription. En général, les régimes à très basse teneur calorique ne sont administrés que sur des périodes de temps relativement courtes allant de 4 à 12 semaines [3]. A quelques variantes près, les différents schémas sont constitués par la séquence chronologique suivante : (i) période initiale (1 à 4 semaines) pendant laquelle est prescrit un régime hypocalorique équilibré (1 200 à

1 500 kcal/jour, (ii) période de VLCD (4 à 12 semaines) au cours de laquelle est administré le régime compris entre 400 à 800 kcal/jour, (iii) période de réalimentation (4 à 5 semaines) avec réintroduction d'une alimentation solide et avec un apport calorique voisin de 1 000 kcal/jour, (iv) période de stabilisation avec retour à un régime équilibré dont la teneur calorique est comprise entre 1 200 et 1 500 kcal/jour. Chez les sujets obèses non diabétiques, il a été prouvé que les VLCDs ont à court terme, au bout de quelques semaines, une efficacité supérieure aux régimes classiques en terme de perte pondérale [4, 5]. Une restriction calorique classique, lorsqu'elle est correctement suivie, permet une perte de poids de l'ordre de 0,4 à 0,5 kg par semaine. Au bout de 12 semaines, la perte de poids avec une VLCD est de l'ordre de 15 à 20 kg alors qu'elle reste comprise entre 5 et 10 kg avec un régime traditionnel [5]. Malheureusement, les résultats à long terme sont beaucoup plus décevants. En effet, après quelques années de suivi, on constate que le poids corporel est retourné à son niveau de départ chez des sujets obèses qu'elles que soient les modalités du traitement initial : VLCDs, régimes hypocaloriques traditionnels associés ou non avec une thérapie comportementale [6].

■ LES RÉGIMES À TRÈS BASSE TENEUR CALORIQUE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2 OBÈSES

La plupart des stratégies diététiques traditionnelles utilisées pour induire une perte de poids chez les diabétiques de type 2 obèses se soldent habituellement par des échecs à long terme. Cette constatation énoncée par Maggio *et al.* dans une revue récente [7] est basée sur les résultats de différentes études publiées au cours des 20 dernières années.

La perte de poids est cependant possible. Dans l'étude de l'UKPDS [8] il a été démontré qu'avant tout traitement médicamenteux, c'est-à-dire dans la période de 3 mois ayant précédé la randomisation, on pouvait obtenir grâce à un régime modérément restrictif (1 361 calories/jour) une perte de poids moyenne de l'ordre de 5 kg avec une amélioration notable du taux de l'hémoglobine glyquée qui diminue de 9 à 7 %. Toutefois, les auteurs de l'UKPDS observèrent ultérieurement que la perte de poids ne persistait pas à long terme. Les autres études effectuées avec des programmes de prise en charge diététique variables ont montré des résultats disparates. Dans certaines études, une absence totale de perte de poids a été observée [9] alors que dans d'autres essais d'intervention nutritionnelle, la perte de poids obtenue au 6^e mois (-9 kg) a pu être maintenue à long terme, 6 ans après le début de l'étude [10].

Dans l'ensemble, les résultats sont plutôt négatifs et incitent à proposer des alternatives thérapeutiques aux régimes hypocaloriques traditionnels [7]. Cette

attitude est renforcée par le fait que, toutes choses étant égales par ailleurs, les diabétiques obèses semblent plus résistants à la perte de poids que les obèses non diabétiques [11]. Plusieurs causes peuvent être à l'origine de cette résistance (Fig. 1). La réduction ou la disparition de la glycosurie lorsque la glycémie s'améliore est certainement l'une de ces causes. La deuxième, plus subtile, pourrait être liée à l'augmentation de masse maigre secondaire à la récupération de la capacité de stockage du glucose sous forme de glycogène par la masse maigre, en particulier musculaire, lorsque l'équilibre diabétique s'améliore [12].

Les effets des VLCDs sur les paramètres de l'homéostasie glucidique chez les patients diabétiques obèses

Amélioration de la glycémie

L'amélioration de la glycémie est l'effet le plus tangible et le plus rapidement observable après perte de poids sous VLCDs [13]. Ainsi, une perte de poids corporel de 4 kg après une dizaine de jours de régime à très basse teneur calorique (400 kcal/jour) entraîne une quasi normalisation de la glycémie à jeun (concentration voisine de 1,50 g/l) alors que le taux de départ avant la mise en route du traitement était de 3 g/l [14]. En prolongeant des régimes au delà du 10^e jour, il est possible d'obtenir une perte de poids supplémentaire de 5 à 6 kg mais plus lente sur une période d'un mois. Le gain ultérieur sur la glycémie

reste par contre faible, indiquant que la majeure partie de l'amélioration des paramètres de l'homéostasie glucidique est associée à la perte des premiers kilogrammes [14]. Ce type de résultat a été confirmé par d'autres études [15, 16] qui ont toutefois montré un échappement à long terme. Dans une étude publiée en 1991, Wing *et al.* [16] ont comparé les effets sur les glycémies de 2 types de régimes maintenus sur une période de 72 semaines : (i) un régime hypocalorique classique apportant de 1 200 à 1 500 kcalories/jour et (ii) un régime identique mais comportant entre la 4^e et la 12^e semaine une séquence diététique à très basse teneur calorique (400 kcalories/jour). Les résultats ont montré qu'à la 20^e semaine, la perte de poids et l'amélioration glycémique sont nettement plus marquées avec le régime comportant une séquence à très basse teneur calorique. Au terme du suivi, à la 72^e semaine, on note dans les 2 groupes une remontée du poids et de la glycémie. Cet échappement thérapeutique bien qu'il soit plus évident dans le groupe « régime hypocalorique traditionnel » est également observé dans le groupe « VLCDs ». La perte de poids, comme nous le verrons plus loin améliore les différents paramètres qui contrôlent le métabolisme du glucose : sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et production hépatique du glucose [13]. Il est donc normal qu'elle joue un rôle important dans l'amélioration de la glycémie. Toutefois, les régimes hypocaloriques par eux mêmes et en dehors de toute perte pondérale ont vraisemblablement un effet sur l'amélioration de la glycémie. Depuis de nombreuses

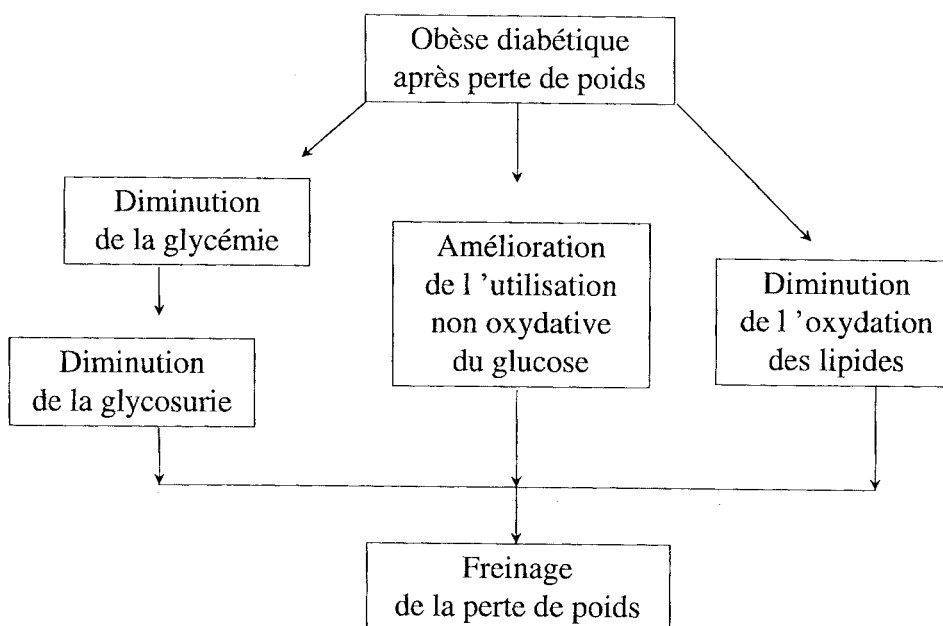


FIG. 1. Principaux mécanismes de la résistance à la perte de poids corporel chez les patients diabétiques de type 2 pléthoriques soumis à un régime de restriction calorique.

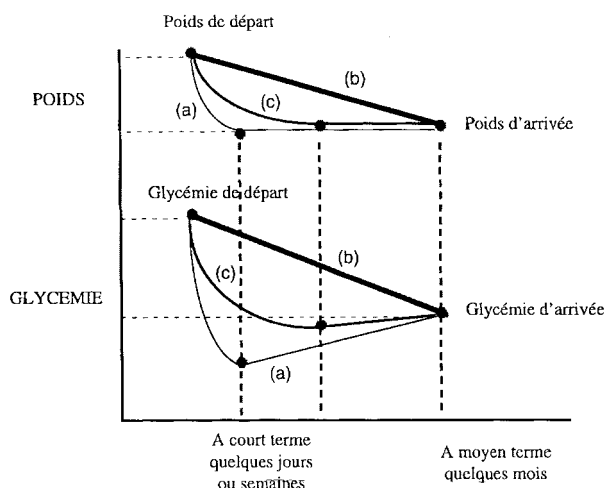


FIG. 2. Influence à court et moyen termes de différentes modalités de perte de poids sur la glycémie de diabétiques de type 2 obèses :
 a) Régimes à très basse teneur calorique (400 kcalories/jour)
 b) Régimes avec restriction calorique modérée
 c) Régimes à teneur calorique intermédiaire.
 Le résultat à moyen terme sur la glycémie est fonction du degré de la perte de poids quelle que soit la méthode qui a été utilisée.

années, existe un débat sur la contribution respective de la perte de poids et de l'effet propre de la restriction calorique sans l'amélioration de la glycémie. La quantification de ces 2 effets est cependant difficile dans la mesure où tout régime de restriction calorique s'accompagne d'une perte de poids. A partir de l'analyse des résultats des différentes études [17, 18], il semble qu'au moins à court terme, 40 à 50 % de l'effet hypoglycémiant des régimes hypocaloriques soient attribuables à la diminution de l'apport calorique proprement dit, ces faits ayant été démontrés pour les régimes à très basses calories avec des apports énergétiques quotidiens compris entre 400 et 800 kcalories. Le reste de l'effet hypoglycémiant, c'est-à-dire 50 à 60 % paraissent liés à la perte de poids. Par contre, le résultat final après plusieurs mois de régime est surtout conditionné par le gradient de perte pondérale quel que soit le régime utilisé pour parvenir à cette perte de poids (Fig. 2) [18]. Ainsi, avec des régimes à très faible teneur calorique qui entraînent une perte de poids rapide, on observe une diminution importante de la glycémie dans les premiers jours ou les premières semaines avec remontée ultérieure dès que la perte de poids se stabilise ou s'arrête [13-18].

Les effets sur les mécanismes qui contrôlent le métabolisme du glucose

Le diabète de type 2 est caractérisé par un état d'insulinorésistance qui porte surtout sur l'utilisation non oxydative du glucose et par une déférence de la production hépatique du glucose [19]. Il a été démontré qu'une perte de poids, à condition qu'elle soit

suffisante, s'accompagne d'une amélioration de l'utilisation du glucose au niveau des tissus périphériques, et d'une diminution de la production hépatique du glucose qui retrouve un niveau normal [20, 21]. Dans une étude récente, Goodpaster *et al.* [22] ont démontré chez des obèses non diabétiques que l'amélioration de l'utilisation du glucose sous VLCDs (800 kcalories/jour) porte surtout sur la composante non oxydative (stockage du glycogène) alors que l'utilisation oxydative ne subit aucune modification. Dans cette même étude, il a été démontré que l'utilisation du glucose au niveau des tissus périphériques est inversement corrélée à la masse du tissu adipeux viscéral. Ces résultats confirment l'importance du rôle joué par le tissu adipeux viscéral dans le phénomène d'insulinorésistance qui est une des caractéristiques commune des obésités androïdes et du diabète sucré de type 2 en surcharge pondérale [19]. Ils sont également en accord avec le fait qu'une corrélation positive entre la diminution de la glycémie à jeun et la perte de tissu adipeux abdominal a été observée chez des patients diabétiques de type 2 obèses, soumis à un régime hypocalorique (1 100 kcalories/jour) [23]. Bien que cette étude n'ait pas été réalisée avec des régimes à très basse teneur calorique, on peut en première approximation considérer que les résultats auraient été similaires avec des VLCDs dans la mesure où il a été établi que des régimes à 800 kcal/jour entraînent une perte de poids significative sur l'ensemble de la masse grasse, avec une diminution portant à la fois sur le tissu adipeux sous cutané et viscéral et comparable en valeur relative sur ces 2 types de tissus [22].

Les effets des VLCDs sur les perturbations lipidiques associées au diabète de type 2

Les dyslipidémies du diabète sucré de type 2 et des syndromes d'insulinorésistance sont en général caractérisés par une hypertriglycéridémie et une diminution du HDL cholestérol [24].

Ces 2 perturbations peuvent dans certains cas être associées à une augmentation du LDL cholestérol, conduisant à une hyperlipidémie combinée [24]. Compte tenu du caractère fortement athérogène de ces dyslipidémies, surtout lorsqu'elles sont associées à un état d'hyperglycémie [25], toutes les mesures diététiques envisagées dans le diabète de type 2 devraient avoir pour objectif de tenter de normaliser les taux de triglycérides, de HDL et de LDL cholestérol [26]. Dans ces conditions, il est encourageant de constater que la plupart des études réalisées avec les VLCDs conduisent à une diminution des triglycérides et du cholestérol plasmatique et à une augmentation du HDL cholestérol [16, 27]. Il convient toutefois de souligner que les résultats bénéfiques sont, comme pour la glycémie, observés à court terme (au bout de quelques semaines) et qu'un échappement survient au-delà [16].

■ LES RÉGIMES À TRÈS BASSE TENEUR CALORIQUE : MODALITÉS D'UTILISATION

Dans le premier chapitre de cet article, nous avons décrit les principes généraux de la prescription des VLCDs. Bien que ces régimes soient efficaces, ils ne peuvent être prescrits que sur des périodes de temps relativement courtes pour initier la perte de poids au démarrage du traitement diététique [3, 28].

L'échappement pondéral à moyen terme et surtout à long terme est l'un des inconvénients majeurs des VLCDs. De plus, ces régimes ont une faible palatabilité et peuvent entraîner des carences, ce qui limite leur utilisation à des programmes diététiques bien établis avec suivi médical méticuleux [3]. Pour minimiser les effets secondaires des VLCDs, certains auteurs ont proposé de les prescrire par intermittence sous forme de courtes séquences entrecoupées par des périodes prolongées de régime hypocalorique traditionnel [29]. Une étude récente [27] réalisée chez des diabétiques de type 2 obèses a permis de comparer l'effet de trois régimes sur une période de 20 semaines. Le premier régime est constitué par une restriction calorique traditionnelle (1 500-1 800 kcal/jour) associée à une thérapie comportementale. Dans les 2 autres schémas nutritionnels, 20 jours sont consacrés à un régime à très basse teneur calorique (400-600 kcal/jour) sur la durée totale (20 semaines) de l'intervention diététique. Dans un premier groupe de patients, les VLCDs sont administrés 1 jour par semaine tandis que dans le 2^e groupe, les VLCDs sont prescrits pendant 5 jours consécutifs, une semaine sur 5. Il convient toutefois de noter que dans les 2 groupes soumis aux VLCDs la 2^e semaine quel que soit le groupe est consacrée pendant 5 jours au régime à très basse teneur calorique. Les résultats de l'étude montrent que la perte de poids est nettement plus marquée dans les 2 groupes « VLCDs » (– 10 kg au bout de 20 semaines) que dans le groupe « traditionnel » (– 5 kg au terme du suivi). L'amélioration des glycémies à jeun est au bout de 3 semaines nettement plus marquée dans les groupes VLCDs (comprise entre – 2 et – 2,5 mmol/l) alors que la diminution de la glycémie reste modeste (aux alentours de – 1 mmol/l) dans le groupe traditionnel. Au terme de l'étude, à la 20^e semaine, les résultats des régimes à très basse teneur calorique restent toutefois un peu décevants puisque la baisse des glycémies est identique à celle qui est observée dans le groupe régime traditionnel : – 2 mmol/l. Toutefois, à la 20^e semaine, le nombre des patients ayant une HbA1c dans la zone normale (HbA1c < 6 %) sont respectivement de 5 % dans le groupe traditionnel, de 25 % dans le groupe VLCD (1 jour/semaine) et de 47 % dans le groupe VLCD (5 jours toutes les 5 semaines) (Fig. 3). Se basant sur cette dernière constatation, les auteurs de l'étude concluent que les séquences de VLCDs à raison de 5 jours par semaine, une semaine toutes les 5 semaines,

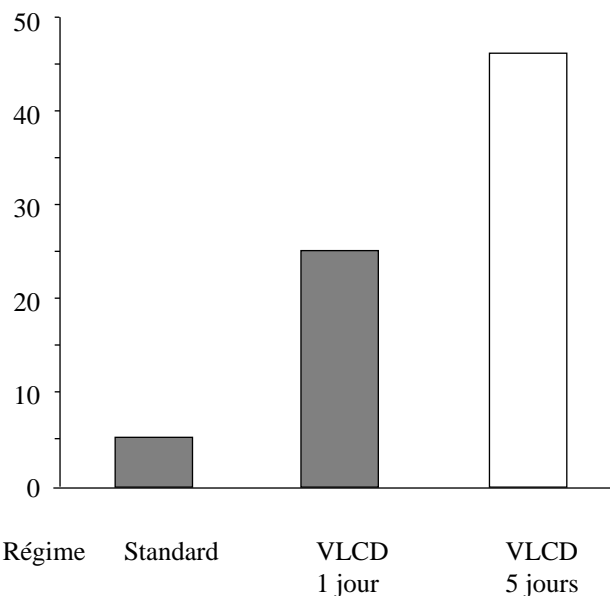


FIG. 3. Pourcentages de patients diabétiques de type 2 en surcharge pondérale ayant normalisé leur HbA1c (taux < 6 %) après 20 semaines de régime

a) Restriction calorique standard (1 500-1 800 kcal/jour)

b) Régimes à très basse teneur calorique (400-600 kcal/jour) : 1 jour par semaine toutes les semaines.

c) Régimes à très basse teneur calorique (400-600 kcal/jour) : 5 jours par semaine, une semaine sur 5.

(D'après la référence 27).

nes, constituent une approche thérapeutique encourageante pour les patients diabétiques obèses. Bien que les auteurs aient jugé leur étude prometteuse aucune conclusion ne peut être portée sur l'effet à long terme des VLCDs administrées sous forme de séquences périodiques. De plus, l'étude ne comporte aucune estimation de la qualité de vie individuelle et sociale des patients inclus dans les 3 groupes.

■ Conclusion

Au terme de cet article, les VLCDs semblent avoir un intérêt comme « starter » pour initier une perte de poids chez un patient diabétique de type 2 obèse. Les résultats à court terme sont relativement spectaculaires en termes de perte de poids et d'amélioration des désordres glycémiques ou lipidiques. Toutefois, les résultats à long terme restent incertains. Les études faites chez les obèses non diabétiques semblent indiquer qu'à 5 ans les résultats en terme de perte de poids ne sont pas meilleurs qu'avec les approches traditionnelles. Quand on sait que les résultats en matière de contrôle glycémique à long terme sont essentiellement conditionnés par le gradient de perte pondérale, il est possible de se poser des questions sur l'opportunité des VLCDs dans la prise en charge à long terme des

patients diabétiques obèses. Bien que nous restions personnellement très réservés vis à vis de l'utilisation des VLCDs, nous voyons dans la pratique de ces régimes un moyen de sensibiliser les patients diabétiques à la diététique, en leur montrant que les mesures nutritionnelles peuvent améliorer de manière significative leur équilibre métabolique. Reste aux malades qui le souhaitent et surtout à ceux qui en ont la volonté, de mettre en œuvre les conseils qui leur sont prodigués par leur médecin. Il convient malheureusement de constater que les VLCDs n'apportent pas de réponse à la proposition de Brillat Savarin, car ces régimes ne sont ni faciles, ni agréables. De plus, ils n'apportent pas de réponse médicale à long terme car il est bien connu que les mesures diététiques doivent toujours s'inscrire dans la durée pour être efficaces.

RÉFÉRENCES

- 1 Monnier L, Avignon A. Diététique et hygiène du diabète de type 2. *Rev Praticien*, 1999, 49, 40-45.
- 2 Monnier L, Colette C, Avignon A, Percheron C, Lapinski H, Boniface H. Le changement dans la prise en charge diététique du diabétique. *Diabetes Metab*, 1998, 24 (suppl 3), 24-34.
- 3 National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Very-low-calorie diets. *JAMA*, 1993, 270, 967-974.
- 4 Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of Clinical Research Trials. *Ann Int Med*, 1993, 119 (suppl), 688-697.
- 5 Foster GD, Wadden TA, Peterson FJ, Letizia KA, Barlett SJ, Connill AM. A controlled comparison of three very-low-calorie diets : effects on weight, body composition and symptoms. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55, 811-817.
- 6 Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by low calorie diet, behavior therapy and their combination : a five- year perspective. *Int J Obes*, 1989, 13 (suppl 2), 39-46.
- 7 Maggio CA, Pi-sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1744-1766.
- 8 UKPDS Group : UK Prospective Diabetes Study 7 : response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 1990, 39, 905-912.
- 9 Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, Schwanebeck U, Julius U. Diabetes Intervention Study : multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*, 1991, 14, 308-317.
- 10 Hadden DR, Blair ALT, Wilson EZ, Boyle DM, Atkinson B, Kennedy AL, Buchanan KD, Merrett JD, Montgomery DAD, Weaver JA. Natural history of diabetes presenting age 40-69 years : a prospective study of the influence of intensive dietary therapy. *Quart J Med*, 1986, 59, 579-598.
- 11 Henry RR, Wiest-kent TA, Scheaffer L, Kolterman OG, Olefsky JM. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*, 1986, 35, 155-164.
- 12 Golay A, Munger R, Felber JP. Obesity and NIDDM : the retrograde regulation concept. *Diabetes Rev*, 1997, 5, 69-82.
- 13 Kelley DE. Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Rev*, 1995, 3, 366-377.
- 14 Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61, 917-925.
- 15 Henry RR, Gumbiner B. Benefits and limitations of very-low-calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabetes Care*, 1991, 14, 802-823.
- 16 Wing RR, Marcus MD, Salata R, Epstein LH, Miaskiewicz S, Blair EH. Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. *Arch Int Med*, 1991, 151, 1334-1340.
- 17 Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsk K, Fitzsimmons M. Relative effects of caloric restriction and weight loss in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77, 1287-1293.
- 18 Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman R. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1994, 17, 30-36.
- 19 De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes : metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev*, 1997, 5, 177-269.
- 20 Laakso M, Uusitupa M, Takala J, Majander H, Reijonen T, Penttila J. Effects of hypocaloric diet and insulin therapy on metabolic control and mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetic subjects. *Metabolism*, 1988, 37, 1092-1100.
- 21 Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanism of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1986, 35, 990-998.
- 22 Goodpaster BH, Kelly DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 1999, 48, 839-847.
- 23 Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21, 687-694.
- 24 Avignon A, Boegner C, Monnier L. Insuline, glucagon, cœur et vaisseaux. In Hormones, Cœur et Vaisseaux. *Editions INSERM (Paris)*, 1997, 319-379.
- 25 Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev*, 1997, 5, 294-315.
- 26 Garg A, Grundy SM. Treatment of dyslipidemia in patients with NIDDM. *Diabetes Rev*, 1995, 3, 433-445.
- 27 Williams KV, Kelley DE, Mullen ML, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21, 2-8.
- 28 Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, Brodows RG, Lockwood DH. The safety and efficacy of a controlled low-energy (« Very-low-calorie ») diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch Int Med*, 1988, 148, 873-877.
- 29 Rössner S. Intermittent vs continuous VLCD therapy in obesity treatment. *Int J Obesity*, 1998, 22, 190-192.