

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES ET CARENCES NUTRITIONNELLES LIÉES À UNE CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL

DE FLINES J (1), SCHEEN AJ (2), PAQUOT N (3)

RÉSUMÉ : Cet article envisage les diverses perturbations métaboliques liées à la consommation chronique d'alcool, dont les troubles du métabolisme du glucose, des lipides et de l'acide urique, mais aussi les répercussions sur le statut nutritionnel. En effet, l'éthylisme chronique peut avoir différentes conséquences sur l'état nutritionnel du patient : le surpoids et l'obésité, d'une part, la dénutrition protéino-calorique, d'autre part. Nous examinerons également les carences en vitamines et en oligoéléments souvent observées chez les personnes éthyliques chroniques, carences susceptibles d'aggraver les complications somatiques rencontrées.

MOTS-CLÉS : *Alcool - Carence vitaminique - Diabète - Dyslipidémie - Hyperuricémie - Malnutrition - Obésité*

METABOLIC COMPLICATIONS AND NUTRITIONAL DEFICIENCIES RELATED TO EXCESSIVE ALCOHOL CONSUMPTION

SUMMARY : Metabolic disturbances associated with chronic alcohol consumption, among which those affecting glucose regulation, lipid profile, uric acid and nutritional status, are described. In fact, alcohol abuse can lead to overweight and obesity, but also to protein-caloric malnutrition. Finally, we will discuss concerns about vitamin and mineral deficiencies that may be observed in alcoholic people and can contribute to aggravate somatic complications.

KEYWORDS : *Alcohol - Diabetes - Dyslipidaemia - Hyperuricaemia - Malnutrition - Obesity - Vitamin deficiency*

INTRODUCTION

L'alcoolisme fait partie des addictions les plus communément observées dans la population. Il est associé à une multitude de complications somatiques, touchant quasi tous les systèmes, ainsi que nous l'avons rapporté dans un article de revue précédent (1).

Une consommation modérée d'alcool peut potentiellement avoir des effets bénéfiques sur la santé (notamment sur la réduction du risque des maladies cardio- et cérébro-vasculaires) (2). Toutefois, il faut rester prudent car les répercussions somatiques de la consommation d'alcool (même modérée) sont très variables d'un individu à l'autre. Une consommation excessive d'alcool a, quant à elle, démontré une augmentation significative de la morbi-mortalité. Dans le présent article, nous focalisons notre analyse sur les complications métaboliques et nutritionnelles associées à une consommation chronique d'alcool excessive (Figure 1). Les divers effets sur le plan métabolique et nutritionnel peuvent expliquer les relations complexes entre alcool et maladies cardiovasculaires, discutées dans un autre article de ce numéro (2).

EFFETS SUR L'ÉTAT NUTRITIONNEL

A) ALCOOL ET OBÉSITÉ

La consommation d'alcool a une grande influence sur les apports alimentaires et l'état nutritionnel d'un sujet. Tout d'abord, l'alcool représente une source d'énergie importante (7,1 kcal/g). Par ailleurs, la consommation excessive d'alcool modifie de façon significative les apports nutritionnels (3); par exemple, les consommateurs d'alcool dans les pays industrialisés consomment plus de viande que la moyenne et moins de produits laitiers, de fruits et de céréales.

Concernant le poids corporel, les données scientifiques sont parfois contradictoires (4). Certaines études montrent une relation positive entre la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle : la consommation d'alcool est alors associée à un poids plus élevé ou à d'autres mesures de l'adiposité, notamment abdominale. Par contre, d'autres travaux n'ont pas trouvé de relation, ou, même, une relation inverse, à savoir qu'une consommation élevée d'alcool est associée à un poids plus faible. Cette dernière observation peut apparaître surprenante, mais elle peut être facilement expliquée par la diminution des apports protéino-énergétiques en lien avec la consommation d'alcool excessive. On considère que jusque 20 g d'alcool par jour, soit l'équivalent de deux verres d'alcool quels qu'ils soient (1 verre = 25 cl de bière à 3° ou 12,5 cl de

(1) Chef de Clinique (2) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université (3) Chargé de Cours, Liège Université, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

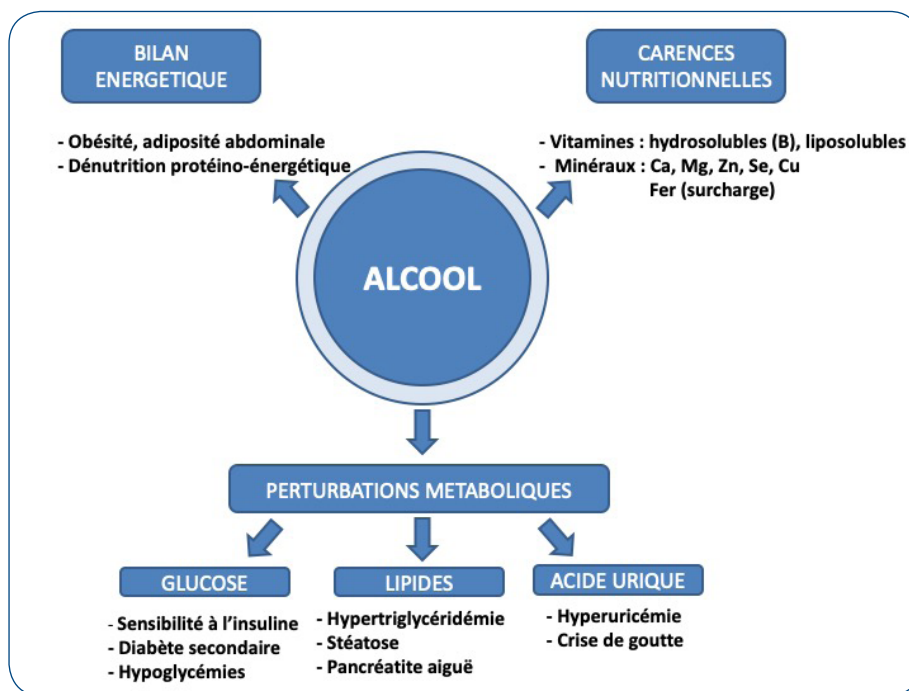


Figure 1. Illustration des perturbations métaboliques et nutritionnelles associées à une consommation excessive chronique d'alcool.

vin à 12° ou 3 cl d'alcool «fort»), l'apport énergétique lié à l'alcool est additionné à celui apporté par les autres sources alimentaires. De plus, l'alcool consommé avant ou pendant le repas tend à accroître les *ingesta*, probablement en augmentant l'effet «plaisir» de l'alimentation, ce qui favorise le surpoids et l'obésité. Ces données pourraient rendre compte du fait que l'alcool constitue un facteur de risque d'obésité. Cependant, certaines études épidémiologiques montrent, au contraire, qu'une consommation modérée d'alcool protégerait contre l'obésité, en particulier chez les femmes. Quoi qu'il en soit, des apports élevés d'alcool, en l'absence de dépendance alcoolique, augmentent le risque d'obésité, comme par exemple chez les adeptes réguliers du «binge drinking» (4).

B) ALCOOL ET DÉNUTRITION PROTÉINO-ÉNERGÉTIQUE

L'alcoolisme est considéré comme l'une des causes principales de malnutrition dans les sociétés occidentales (3). Une consommation excessive et régulière d'alcool influence, de manière considérable et négative, le statut nutritionnel de l'individu et aggrave des défaillances d'organes (5). Un apport excessif d'alcool, comme on le voit chez les individus éthyliques chroniques, peut contribuer, par lui-même, à la malnutrition. En effet, l'apport énergétique lié à l'alcool représente souvent plus de 50 % de l'apport énergétique journalier de ces sujets, ce qui peut entraîner un déficit protéino-énergétique

majeur. De plus, les aspects socio-économiques jouent également un rôle important. En effet, un apport alimentaire quantitativement et qualitativement insuffisant est le plus souvent observé dans les groupes les plus défavorisés.

L'alcoolisme chronique peut aussi aboutir à une malnutrition secondaire à une malabsorption ou une maldigestion en relation avec différentes atteintes d'organes du système digestif (altération de la fonction intestinale, pancréatique et hépatique) (6). Par exemple, un apport élevé d'alcool peut retarder la vidange gastrique et accélérer le transit au niveau de l'intestin grêle par un effet de toxicité de l'alcool sur les cellules intestinales. L'atteinte de l'épithélium intestinal peut entraver l'absorption des nutriments à partir de la lumière digestive. Par ailleurs, le rôle toxique de l'alcool sur le fonctionnement hépatique, notamment la production des sels biliaires, et sur la fonction pancréatique exocrine peut également causer une malabsorption des graisses (stéatorrhée), ce qui favorise la dénutrition (6). Les fonctions hépatiques contribuent aussi, de manière déterminante, à la mise en réserve et au métabolisme des nombreux micronutriments. Une dysfonction des hépatocytes peut donc aboutir à une malnutrition sélective.

Sur le plan clinique, la dénutrition protéino-calorique se marque, essentiellement, par la perte de poids, la diminution de la masse musculaire (6) et l'apparition d'œdème de carence (dans les formes sévères). Sur le plan biolo-

gique, la diminution des taux plasmatiques de protéines et d'albumine est un signe classique de dénutrition. Cependant, cette anomalie apparaît uniquement chez les patients présentant une dysfonction hépatique sévère, secondaire à une consommation excessive chronique d'alcool (7).

C) ALCOOL ET CARENCES VITAMINIQUES

De manière générale, l'alcoolisme chronique est associé à un déficit en vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B, essentiellement), mais également en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K). La sévérité des carences vitaminiques est, bien entendu, en lien avec la quantité d'alcool consommée. Les carences sont également plus marquées chez les personnes avec un statut social précaire, notamment les personnes «sans-abri» (8). Les carences vitaminiques sont la conséquence d'un déficit d'apport via l'alimentation, d'une diminution de l'absorption au niveau digestif secondaire à l'effet toxique de l'alcool sur les cellules intestinales, ou d'une altération du métabolisme hépatique. En effet, les fonctions hépatiques contribuent, de manière déterminante, à la mise en réserve et au métabolisme de nombreux micronutriments. Une dysfonction des hépatocytes peut donc aboutir à l'apparition de carences vitaminiques et en oligoéléments.

L'éthylisme chronique représente la cause principale de déficit en acide folique (vitamine B9) aux Etats-Unis, en interférant à différents niveaux du métabolisme des folates. Une anémie mégaloblastique, due au déficit en acide folique, est observée chez près d'un tiers des personnes alcooliques. Le déficit en thiamine (vitamine B1) est commun dans l'éthylisme chronique, surtout en présence d'une atteinte hépatique. Il est lié à des apports alimentaires réduits et une malabsorption de la vitamine au niveau digestif. Il faut également penser au risque de déficit en thiamine en cas d'apports accrus en glucose. En effet, le glucose utilise les réserves en thiamine comme cofacteur pour son métabolisme cellulaire et peut précipiter l'apparition d'une carence en vitamine B1. Dès lors, une administration systématique de vitamine B1 chez une personne avec un éthylisme chronique, *a fortiori* si elle est dénutrie, doit être la règle. Les manifestations cliniques du déficit en vitamine B1 sont, essentiellement, neurologiques (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, voire syndrome de Korsakoff, irréversible), caractérisées par une altération de l'état de conscience pouvant aller jusqu'au coma, mais peuvent aussi consister en une cardiomyopathie (1). Ces pathologies nécessitent

l'instauration urgente d'un traitement de supplémentation approprié par voie intraveineuse en milieu hospitalier (9). Un déficit en pyridoxine (vitamine B6) est observé chez près de 50 % des consommateurs excessifs d'alcool et contribue à la pathogénie des atteintes hépatiques liées à l'alcool. Concernant la vitamine B12, un déficit n'est habituellement pas observé en raison d'une capacité d'absorption élevée, en particulier lorsque l'apport est faible.

De manière générale, il est également conseillé de réaliser un suivi biologique régulier des vitamines liposolubles afin d'instaurer une supplémentation en cas d'apparition d'une carence. Les carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K) apparaissent plus tardivement que celles des vitamines hydrosolubles, soit chez les patients qui présentent une pancréatite chronique associée à l'éthylisme chronique, entraînant une stéatorrhée, soit chez les patients qui présentent une atteinte hépatique secondaire à leur consommation excessive d'alcool. Dans ce contexte, la supplémentation en vitamines liposolubles n'est pas recommandée en première intention; cependant, un suivi biologique doit être instauré dès que le patient présente une dysfonction d'organe afin de ne pas méconnaître l'apparition d'une carence qui mériterait alors une supplémentation (10).

D) ALCOOL ET MINÉRAUX

Le statut nutritionnel en minéraux est également perturbé dans l'alcoolisme chronique (11). Des déficits en magnésium, en calcium (conduisant à une diminution de la minéralisation osseuse), en zinc ou encore en sélénium (avec réduction des capacités anti-oxydantes) sont souvent rapportés. Concernant le fer, les patients souffrant d'éthylisme chronique en accumulent souvent des quantités importantes au niveau hépatique, ainsi qu'en témoigne un taux de ferritine élevé (11). Cette accumulation résulte d'une inhibition par l'alcool du gène codant pour l'hepcidine, une protéine inhibant l'absorption intestinale du fer. Dès lors, un éventuel déficit en fer doit faire suspecter des pertes sanguines occultes liées aux différentes atteintes gastro-intestinales observées chez les patients alcooliques (dont des varices oesophagiennes ou des ulcères). Plus rarement, les patients alcooliques développent également des carences en cuivre qui peuvent entraîner des répercussions neurologiques (myélonuropathie).

EFFETS SUR LE MÉTABOLISME DU GLUCOSE

A) ALCOOL ET DIABÈTE DE TYPE 2

D'une façon générale, les études montrent qu'une consommation importante d'alcool est un facteur aggravant pour le développement du diabète de type 2 alors qu'une consommation légère à modérée est un facteur protecteur. Les résultats d'une méta-analyse de 2009 vont tout à fait dans ce sens (12), comme discuté dans un article précédent (13). Par contre une méta-analyse plus récente (publiée en 2016), reprenant 26 études de cohorte pour un total de 706.716 sujets, conclut qu'une consommation légère (0-12 g/jour) à modérée (12-24 g/jour) est associée à un risque diminué de développer un diabète type 2, mais qu'une consommation d'alcool plus importante (> 24 g/jour) n'induit que peu d'effet, voire pas d'effet, sur l'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 (14). Ainsi, les différents travaux étudiant l'effet d'une consommation régulière d'alcool sur le risque de développer un diabète de type 2 divergent quant à leurs résultats. Ceci est, en partie, la conséquence d'une variabilité interindividuelle très grande par rapport aux répercussions cliniques de l'alcool.

L'effet de l'alcool sur le métabolisme pourrait être lié à son action sur la sensibilité à l'insuline (13). A dose modérée, l'alcool pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline, tandis qu'à dose plus élevée, il l'altère, en partie probablement en favorisant une distribution abdominale du tissu adipeux, elle-même responsable de l'apparition d'un syndrome métabolique (15). Toutes les études ne sont cependant pas concordantes de ce point de vue (13). Par ailleurs, des fractions non alcooliques du vin rouge (par exemple, les polyphénols) pourraient également améliorer la sensibilité à l'insuline (16). Rappelons que les polyphénols, par leurs propriétés anti-oxydantes, ont été également impliqués dans la protection cardiovasculaire attribuée au vin rouge, comme discuté par ailleurs (2). Une étude européenne et américaine n'a cependant pas montré de différences entre prise d'alcool et diabète en fonction d'une consommation de vin, de bière ou de spiritueux (17).

Enfin, une consommation excessive et prolongée d'alcool favorise l'apparition de dysfonctionnement au niveau de certains organes, notamment le foie et le pancréas. La cirrhose s'accompagne souvent d'un diabète, avec une propension à l'hyperglycémie post-prandiale,

surtout lorsqu'il existe des shunts "porto-caves". Les effets toxiques de l'alcool sur le pancréas sont responsables d'une destruction progressive du parenchyme pancréatique (pancréatite chronique). Cette atteinte d'organe peut conduire à la survenue d'un diabète secondaire à l'insuffisance pancréatique endocrine qui accompagne généralement le déficit exocrine. Ce diabète requiert souvent un traitement par insuline, mais il faut se méfier du risque d'hypoglycémie compte tenu d'une carence en glucagon également présente.

B) ALCOOL ET RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE

Une intoxication alcoolique aiguë peut provoquer une hypoglycémie chez le sujet sain à jeun et celle-ci peut se révéler sévère chez des sujets avec une fonction hépatique altérée et/ou dénutris. Le mécanisme qui explique l'hypoglycémie est le suivant : l'alcool est oxydé par l'alcool déshydrogénase (ADH) en acétaldéhyde puis en acétate par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH). Ces étapes nécessitent la réduction du NAD⁺ en NADH (18). Or, la gluconéogenèse à partir du lactate, qui représente le principal contributeur à cette voie métabolique, exige une quantité suffisante de NAD⁺. Dès lors, un sujet à jeun en intoxication alcoolique aiguë se trouve dans l'incapacité de produire suffisamment de glucose par la voie de la gluconéogenèse.

Chez le patient avec un diabète de type 1 traité par insuline, l'alcool est susceptible d'induire des hypoglycémies redoutables. Les mécanismes en sont multiples (inhibition de la gluconéogenèse, réduction de la sécrétion d'hormone de croissance, diminution de la production d'acides gras non estérifiés à partir du tissu adipeux).

Enfin, la consommation d'alcool pourrait également favoriser la survenue d'hypoglycémies réactionnelles. Celles-ci s'expliquent par une sécrétion exagérée d'insuline, en particulier lorsque la boisson contient une association d'alcool et de sucres simples (saccharose, fructose) (13).

EFFETS SUR LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE

L'éthylisme chronique entraîne des répercussions sur le métabolisme des triglycérides essentiellement (18). Les mécanismes biochimiques à l'origine de cette perturbation métabolique sont l'inhibition de l'oxydation des acides gras secondaire à la consommation d'alcool. Celle-ci conduit à augmenter l'estérification

des acides gras en triacylglycérols. En outre, l'éthanol accroît la lipogenèse et la synthèse de cholestérol à partir de l'acétyl-CoA (18). L'alcool entraîne donc une hypertriglycéridémie via une augmentation de la production hépatique de VLDL. Le cholestérol HDL est généralement augmenté. Il s'agit donc d'une des rares situations où l'on observe une élévation conjointe des triglycérides et du cholestérol HDL, puisque les concentrations plasmatiques de ces deux paramètres évoluent, habituellement, de façon inverse (notamment dans les situations d'insulinorésistance, dont le syndrome métabolique et le diabète de type 2) (19). Le niveau d'hypertriglycéridémie atteint peut être très variable car, pour une consommation d'alcool donnée, il existe une diversité de réponse interindividuelle importante, d'origine génétique (19). Différentes études ont montré que c'est bien la consommation d'alcool, et non le type d'alcool, qui favorise le développement de l'hypertriglycéridémie, sans différence entre la consommation de vin, de bière ou de spiritueux. Par ailleurs, la consommation d'alcool augmente la triglycéridémie à jeun mais aussi en postprandial, indépendamment de la quantité de lipides contenus dans le repas (20). Un sevrage entraîne, généralement, une chute drastique des taux de triglycérides en quelques jours. L'hypertriglycéridémie secondaire à la consommation d'alcool est une cause fréquente de pancréatite. Au vu des comorbidités, parfois sévères, associées à la pancréatite aiguë, il est important de corriger cette anomalie métabolique (21). Chez les sujets présentant une dyslipidémie familiale, la stimulation par l'alcool de la synthèse des triacylglycérols peut engendrer des niveaux plasmatiques particulièrement élevés (> 50 g/l), avec un risque de pancréatite aiguë très élevé dans cette situation (19).

EFFETS SUR LE MÉTABOLISME DE L'ACIDE URIQUE

La crise de goutte est la plus fréquente cause d'arthrite et elle est directement corrélée à l'hyperuricémie. L'association entre la consommation d'alcool et le risque de crise de goutte est rapportée depuis de nombreuses années, aussi bien dans le cas d'une consommation d'alcool épisodique que chronique (22). L'hyperuricémie qui accompagne la prise d'alcool est, avant tout, liée à une diminution de l'excrétion rénale des urates. Une étude menée en 2013 sur 724 patients a montré que le risque de développer une crise de goutte était corrélé à la quantité d'alcool ingérée et cela, quel que soit le type d'alcool

consommé. Le risque de crise de goutte était déjà présent pour des consommations modérées d'alcool (1-2 verres/jour). Il faut noter que, dans cette étude, la moitié des patients étaient traités par un médicament hypo-uricémiant (majoritairement l'allopurinol) (16). D'autres études ont montré que le risque de crise de goutte était plus important en cas de consommation de bière et de spiritueux, par rapport à la consommation de vin (23).

CONCLUSION

La consommation d'alcool a des répercussions négatives sur le métabolisme (Figure 1). Les conséquences cliniques et biologiques apparaissent plus ou moins rapidement, en fonction du niveau de consommation d'alcool, mais surtout de la sensibilité individuelle de chaque patient. Dans un premier temps, les répercussions cliniques et biologiques sont caractérisées, essentiellement, par la survenue d'un syndrome métabolique : dyslipidémie, dysglycémie, hyperuricémie, anomalies associées ou non avec un surpoids ou une obésité (souvent à prédominance abdominale). Dans un second temps, si la situation s'aggrave, le patient développe une symptomatologie en lien avec la survenue d'insuffisance d'organes tels que l'insuffisance pancréatique, hépatique et digestive, déficits responsables, notamment, d'une dénutrition protéino-calorique, de carences en vitamines et en oligoéléments, voire d'un diabète secondaire. Aborder la problématique de la consommation d'alcool en consultation est donc un élément clé de la prise en charge globale du patient par rapport aux complications métaboliques et nutritionnelles engendrées par l'alcool sur le long cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paquot N, De Flines J, Scheen AJ.— L'alcoolisme, un modèle d'addiction aux complications somatiques multiples. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 272-280.
2. Scheen AJ.— L'alcool, facteur protecteur ou facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires? *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 314-320.
3. Kwok A, Dordevic AL, Paton G, et al.— Effect of alcohol consumption on food energy intake : a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*, 2019, **121**, 481-495.
4. Yeomans MR.— Alcohol, appetite and energy balance : is alcohol intake a risk factor for obesity? *Physiol Behav*, 2010, **100**, 82-89.

5. Barve S, Chen SY, Kirpich I, et al.— Development, prevention, and treatment of alcohol-induced organ injury : the role of nutrition. *Alcohol Res*, 2017, **38**, 289-302.
6. De Flines J, Louis E, Paquot N.— Exploration d'un syndrome de malabsorption digestive. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 526-532.
7. McClain CJ, Barve SS, Barve A, et al.— Alcoholic liver disease and malnutrition. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, **35**, 815-820.
8. Ijaz S, Jackson J, Thorley H, et al.— Nutritional deficiencies in homeless persons with problematic drinking : a systematic review. *Int J Equity Health*, 2017, **16**, 71.
9. Dervaux A, Laqueille X.— Le traitement par thiamine (vitamine B1) dans l'alcoolodépendance. *Presse Med*, 2017, **46**, 165-171.
10. Leevy CM, Moroianu SA.— Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*, 2005, **9**, 67-81.
11. Grochowski C, Blicharska E, Baj J, et al.— Serum iron, magnesium, copper, and manganese levels in alcoholism : a systematic review. *Molecules*, 2019, **24**, doi : 10.3390.
12. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al.— Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 2123-2132.
13. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 501-507.
14. Li XH, Yu FF, Zhou YH, et al.— Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes : a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2016, **103**, 818-829.
15. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, et al.— Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **287**, 2559-2562.
16. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, et al.— Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile : a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 2013, **32**, 200-206.
17. Sluik D, Jankovic N, Hughes M, et al.— Alcoholic beverage preference and diabetes incidence across Europe : the Consortium on Health and Ageing Network of Cohorts in Europe and the United States (CHANCES) project. *Eur J Clin Nutr*, 2017, **71**, 659-668.
18. Paquot N.— Métabolisme de l'alcool. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 265-267.
19. Scheen AJ, Wallemacq C, De Flines J, et al.— Prise en charge d'une hypertriglycémie. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 167-172.
20. Van de Wiel A.— The effect of alcohol on postprandial and fasting triglycerides. *Int J Vasc Med*, 2012, **2012**, 862504.
21. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG.— Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*, 2016, **176**, 1834-1842.
22. Neogi T, Chen C, Niu J, et al.— Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks : an internet-based case-crossover study. *Am J Med*, 2014, **127**, 311-318.
23. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al.— Alcohol intake and risk of incident gout in men : a prospective study. *Lancet*, 2004, **363**, 1277-1281.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Jenny De Flines, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : jenny.deflines@chuliege.be