

Réactivité glycémique et évolution pondérale des rats soumis à de diètes locales hypercaloriques

René KAMGANG^{*1}, Rostand MBOUMI YOUNBI¹, G. Patrice R. MENGUE N'DILLÉ¹,
Jeanne YONKEU NGOGANG².

¹GEMS, Laboratoire de Physiologie animale Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I – Cameroun.

²Laboratoire de Biochimie, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I - Cameroun.

ABSTRACT

With the aim of setting up an animal model of type II diabetes mellitus, male and female rats were fed with 2 local diets: a hypercaloric-sucrose diet (HSD: 70-75 % carbohydrates) and a hypercaloric-fat diet (HFD: 50-55 % lipids). In addition, animals received once a week, D-glucose (i.p.) and sucrose (p.o.). During 4 month-diets, weight variations, glycemic reactivity, food and water intakes were evaluated. Compared to animals ND, fed with laboratory normal diets, significant weight gain ($p < 0.01$) was observed in male HSD and HFD by the fourth month of diet. Female weight gain decreased on the 2nd (HSD, -18 %, $p < 0.05$) and 3rd (HFD -35 %, $p < 0.05$) months, but increased in the 1st and 4th months. Notable increase of fasting plasma glucose was observed in test rats ($p < 0.01$) and much more remarkably during the former 3 months in HFD than in HSD. By the 4th month the glycaemia was more elevated in HSD than in HFD. From the second month of diet the fasting glycaemia of all male test rats was > 1.26 g/L whereas all female test rats became diabetic by the month four. Food intake has significantly decreased in all test groups ($p < 0.01$), when HSD water intake markedly increased ($p < 0.01$). After 4 months of dietary treatment, an oral glucose tolerance test showed a significant increase in plasma glucose levels after 2-3 h of glucose challenge in all test groups except female HSD. These results suggest that the above hypercaloric-sucrose and hypercaloric-fat local diets might have, irrespective of sex, diabetogenic effect with heightened susceptibility for male.

Key words: Glucose tolerance, Hypercaloric diets, Obesity, Male rat, Female rat, Type II diabetes mellitus.

RÉSUMÉ

Dans l'objectif de mettre sur pied un modèle animal diabétique de type II, nous avons utilisé deux diètes composées d'aliments locaux : une diète hypercalorique sucrée (HSD : 70-75 % de glucides) et une diète hypercalorique grasse (HFD : 50-55 % de lipides). Des rats wistar mâles et femelles ont été soumis pendant quatre mois à ces diètes et recevaient en plus du D-glucose et du sucrose. Pendant la diète, l'évolution pondérale, la réactivité glycémique et les prises alimentaire et hydrique de ces animaux ont été évaluées. Par rapport aux animaux ND, recevant la diète normale du laboratoire, les rats mâles ont présenté chez HSD et HFD de hausses pondérales très significatives ($p < 0,01$) au quatrième mois. Les femelles ont une évolution pondérale vagabonde avec des valeurs négatives au deuxième (HSD, -17,6 % $p < 0,05$ vs ND) et troisième (HFD, -35 % $p < 0,01$ vs ND) mois, et positives aux premier et quatrième mois. Les glycémies à jeun des rats essais sont élevées ($p < 0,01$), plus marquée chez HFD que chez HSD les trois premiers mois. Au quatrième mois, la glycémie chez HSD paraît plus élevée que chez HFD. Dans les groupes essais, tous les mâles ont une glycémie $> 1,26$ g/L dès le deuxième mois de diète alors que toutes les femelles ne deviennent diabétiques qu'au quatrième mois. La prise alimentaire baisse chez tous les animaux essais de façon très remarquable : HSD $p < 0,05$ et HFD $p < 0,01$, alors que la prise hydrique augmente nettement chez HSD ($p < 0,01$). Après 4 mois, la glycémie du test de tolérance au glucose reste élevée au-delà de la deuxième heure sauf chez les rates HSD. Ces résultats montrent que nos diètes locales hypercaloriques grasse et sucrée pourraient avoir, indépendamment du sexe, un effet diabétogène avec une susceptibilité plus accrue chez le mâle.

Mots clés : Diabète de type II, Diètes hypercaloriques, Obésité, Rat, Rate, Tolérance au glucose.

*Correspondance : GEMS, Laboratoire de Physiologie animale, Université de Yaoundé I, B.P. 8127 Yaoundé – Cameroun. E-Mail : gemskrui@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le diabète est une affection qui se caractérise par une hyperglycémie chronique. La prévalence actuelle de 2% en milieu urbain camerounais pourrait atteindre 6% en 2025 (King et al., 1998). D'après de nombreux travaux (Barnard et al., 1998 ; Pagliassotti et al., 2000) réalisés sur des diètes de pays occidentaux, les sucres rapides, les graisses saturées associées à la sédentarité seraient des facteurs hautement diabéto-gènes. En Afrique, la consommation excessive de manioc ou une alimentation hypoprotidique serait aussi impliquée dans l'étiologie du diabète tropical ou forme spécifique liée à la malnutrition (Ranivontsoariny et al., 2001 ; Ducorps et al., 1996). En raison de la forte prévalence de l'obésité et du diabète rencontrés chez les sujets originaires de la province de l'Ouest Cameroun (Etoundi et al., 2001 ; Ducorps et al., 1997) nous avons conçu deux diètes dont les compositions se rapprochent de celles rencontrées dans cette province, dans le but de mettre sur pied un modèle animal ayant une susceptibilité accrue au diabète. L'un des régimes est enrichi essentiellement en sucre (Diète Hypercalorique sucrée, HSD) et l'autre en huile de palme et manioc (Diète hypercalorique Grasse, HFD). Ce modèle animal serait à la fois un outil pour l'étude de la physiopathologie du diabète et les essais thérapeutiques. Dans ce travail, nous avons évalué certains paramètres prédictifs du diabète : la réactivité glycémique, l'évolution pondérale et les prises alimentaire et hydrique, de rats mâles et femelles soumis à ces deux diètes.

MATERIEL ET METHODES

Animaux

Des rats et rates wistar rats (~100 g, 18 pour chaque sexe) âgés de 3 semaines élevés dans l'animalerie de notre laboratoire ont été rangés dans des cages (3 rats/cage, les mâles étant séparés des femelles). Ils ont été soumis pendant 5 semaines à une diète normale (ND) dite standard (Tableau 1) leur permettant ainsi de s'acclimater et d'atteindre l'âge

adulte.

Protocole de nutrition

Ces rats âgés de 2 mois (~170 g) ont été repartis au hasard dans les différents groupes diététiques (tableau 1) : Diète Normale (ND), Diète Hypercalorique Sucrée (HSD), Diète Hypercalorique Grasse (HFD). En plus de ces aliments et eau servis *ad libitum*, les rats HSD et HFD ont reçu pendant 4 mois de diète une dose hebdomadaire de D-glucose (0,8 g/kg i.p.) et du sucrose (4 g/kg p.o.) après un jeun de 8 heures. Tous ces aliments sont obtenus à partir du marché local et auprès de la Société de Distribution des Produits d'Elevage au Cameroun (SODIPEC).

Evolution pondérale, glycémie à jeun et comportement alimentaire

Pendant les 4 mois d'expérimentation, le poids corporel a été évalué une fois par semaine, la diminution du poids des aliments et du volume d'eau servis est mesurée tous les 2 jours. La glycémie après 16 h de jeun est évaluée une fois par mois, par la méthode du Glucose Oxydase à l'aide de Kit (Human GNB, WIESPADEN, Allemagne), à partir des échantillons de sang (0,5 mL) prélevés au niveau de la veine caudale.

Test de tolérance au glucose

Au bout de 4 mois, les rats ont été soumis après un jeun de 15 heures au test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : le D-glucose anhydre est administré *per os* (3 g/kg). La glycémie est mesurée avant administration, puis toutes les heures pendant 4 heures à partir du sérum des échantillons de sang (0,5 mL) prélevés au niveau de la veine caudale.

Expression des résultats

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne X affectée de l'erreur standard sur la moyenne (ESM) dans des figures : $X \pm \text{ESM}$. Les prises alimentaire et hydrique sont les moyennes mensuelles par rat, des

Tableau 1 : Composition des différents régimes alimentaires (exprimé en g/1000 g de repas). ND : diète normale (ou standard), HSD : diète hypercalorique sucrée, HFD : diète hypercalorique grasse.

Aliments Diètes	Maïs	Blé	Soja	Farine de poisson	7 Saccharose	Huile de palme	Farine d'os	Tourteau de palmiste	manioc	Complexe de vitamines	Energie kcal/kg
ND	250	400	150	100			10	80		10	3400
HSD	290	200	100	30	200	60	10		100	10	4300
HFD	80	110	280	30	50	200	20		220	10	4730

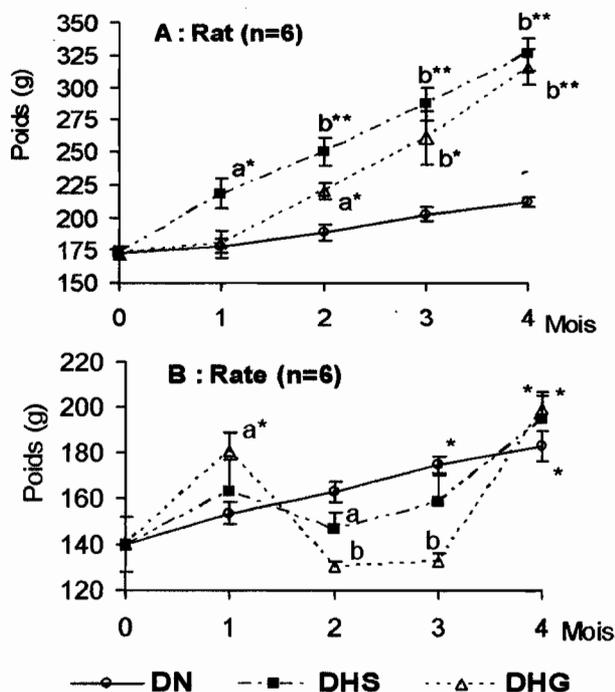


Fig. 1 : Poids A : des rats, B : des rates, au cours des 4 mois d'expérimentation. ND : diète normale ; HSD : diète hypercalorique sucrée ; HFD : diète hypercalorique grasse. Différence significative : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ par rapport à la valeur initiale ; ^a $p < 0,05$ et ^b $p < 0,01$ par rapport à ND.

valeurs de chaque lot tous les jours. Lorsque cela a été nécessaire, nous avons calculé le coefficient de corrélation par le test de Pearson. L'analyse statistique des résultats s'est faite grâce au test non paramétrique U de Mann et Whitney.

RESULTATS

Evolution pondérale

Comparativement au Groupe ND, les mâles HSD, ont présenté une hausse pondérale de 23% ($p < 0,05$) dès le premier mois (figure 1A) avec au quatrième mois une variation de +55 % ($p < 0,01$). L'évolution pondérale des HFD est moins marquée les deux premiers mois, mais au quatrième mois, elle est élevée de manière significative (+49 %, $p < 0,01$). Les femelles, comparativement au ND, ont présenté des fluctuations pondérales avec de hausses le 1^{er} mois (+18% $p < 0,05$ pour HFD), et de baisses remarquables aux 2^{ème} et 3^{ème} mois (-12 % $p < 0,05$ pour HSD, -21 % $p < 0,01$ pour HFD). Au quatrième mois, leurs poids sont comparables à ceux des rates du groupe ND (figure 1B).

Glycémie à jeun

Chez les rats témoins, la glycémie à jeun croît progressivement et significativement avec l'âge (figure 2). Après le premier mois de traitement diététique,

indépendamment du sexe, la glycémie à jeun est élevée de manière significative, dans les groupes essais comparativement au groupe ND. Pendant les 3 premiers mois du traitement diététique, la glycémie à jeun augmente de façon plus marquée chez HFD que chez HSD. Mais au quatrième mois la glycémie chez HSD a évolué plus vite que chez HFD : chez les femelles +154 % ($p < 0,01$) pour HSD vs +117 % ($p < 0,01$) pour HFD ; chez les mâles +145 % ($p < 0,01$) pour HSD vs +132 % ($p < 0,01$) pour HFD. Dans les groupes essais, tous les mâles présentent des glycémies supérieures à 1,26 g/L dès le deuxième mois, et ce quatrième mois les glycémies à jeun de tous les rats, indépendamment du sexe, sont supérieures à 1,40 g/L (figure 2A et 2B).

Test de tolérance au glucose

Une heure après la charge orale de glucose, la glycémie s'est élevée de manière significative dans tous les groupes ($p < 0,05$ pour ND, $p < 0,01$ pour HSD et HFD). A la 2^e et 3^e heure, la glycémie des rats

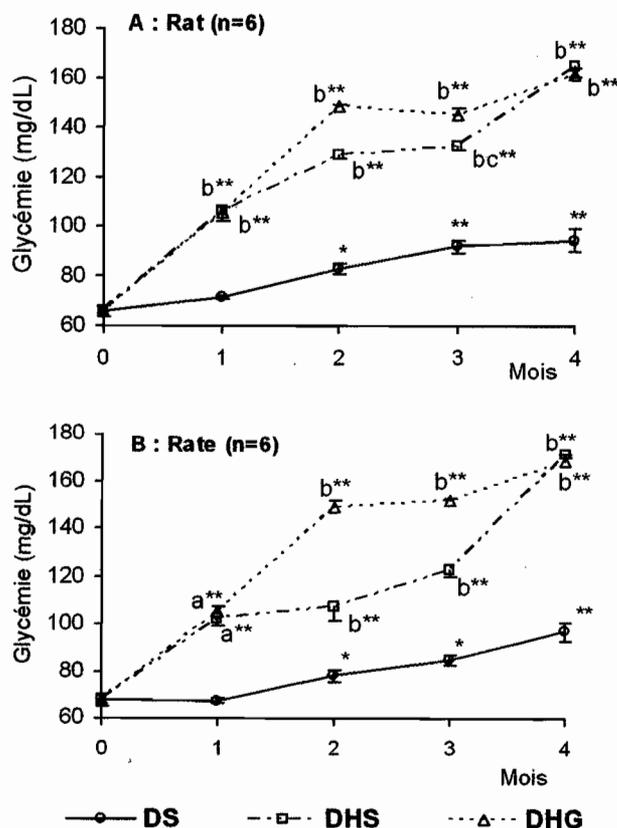


Fig. 2 : Glycémie à jeun A : des rats, B : des rates, au cours des 4 mois d'expérimentation. ND : diète normale ; HSD : diète hypercalorique sucrée ; HFD : diète hypercalorique grasse. Différence significative : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ par rapport à la valeur initiale ; ^a $p < 0,05$ et ^b $p < 0,01$ par rapport à ND ; ^p $p < 0,05$ par rapport à la femelle.

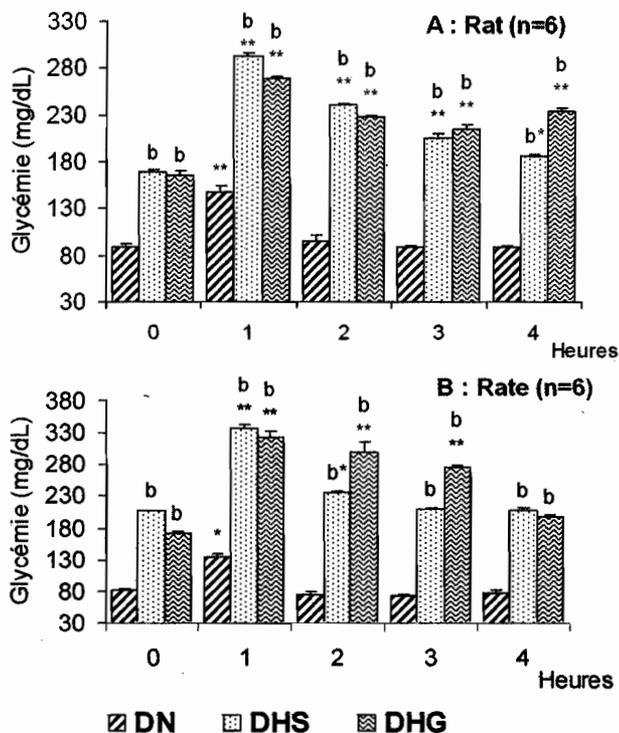


Fig. 3 : Evolution de la glycémie au cours du test de tolérance au glucose après 4 mois d'expérimentation. A : rats, B : rates. ND : diète normale ; HSD : diète hypercalorique sucrée ; HFD : diète hypercalorique grasse. Différence significative : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ par rapport à la valeur initiale ; ^b $p < 0,01$ par rapport à ND.

des groupes essais restent significativement élevée (> 2 g/L) et persiste à la 4^e heure dans le groupe HFD (figure 3A). Chez les femelles, l'élévation de la glycémie persiste jusqu'à la 3^e heure dans le groupe HFD ($p < 0,01$) alors qu'elle revient à la valeur initiale dès la 2^e heure dans le groupe HSD (figure 3B). Globalement, dans les groupes essais, en dehors de la glycémie élevée aux 3 premières heures chez les femelles HFD, la tolérance glucidique est apparemment plus altérée chez les mâles.

Prises alimentaire et hydrique

Chez tous les animaux essais, il y a baisse de la prise d'aliment dès leur mise sous diète hypercalorique : respectivement -29 % ($p < 0,05$) et -58 % ($p < 0,01$) au premier mois, chez les rats des lots HSD et HFD (Fig. 4). La prise hydrique a augmenté chez HSD et tend à baisser chez HFD (Fig. 5). Après 4 mois de diète, la prise alimentaire est demeurée remarquablement basse : lot HSD $p < 0,05$ et HFD $p < 0,01$; la prise d'eau tend à augmenter chez HFD et est nettement élevée chez HSD ($p < 0,01$).

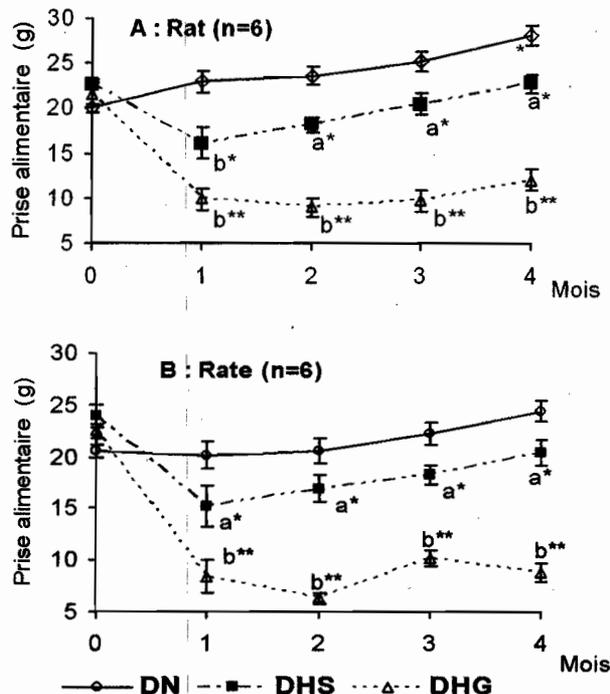


Fig. 4 : Prise alimentaire (g/rat/jour) A : des rats, B : des rates, au cours des 4 mois d'expérimentation. ND : diète normale ; HSD : diète hypercalorique sucrée ; HFD : diète hypercalorique grasse. Différence significative : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ par rapport à la valeur initiale ; ^a $p < 0,05$ et ^b $p < 0,01$ par rapport à ND.

DISCUSSION

Tout au long des quatre mois de traitement diététique, nous avons noté des effets remarquables des deux diètes sur la glycémie et l'évolution pondérale. Ces effets se sont traduits dès le deuxième mois par la survenue d'un état diabétique et d'une obésité chez les mâles soumis à la diète hypercalorique sucrée (HSD). L'hyperglycémie se développe cependant plus rapidement chez les rats soumis à la diète hypercalorique grasse (HFD). L'élévation significative de la glycémie à jeun dès le premier mois serait la résultante du passage d'une diète normale (ND) à des diètes hypercaloriques enrichies en sucres rapides et lipides, car ces deux constituants alimentaires sont susceptibles d'inonder le courant sanguin en glucose soit par modification de la qualité de l'insulinosécrétion, soit par stimulation de la production hépatique du glucose. Il est aussi connu qu'une carence en protéine et les cyanides contenus dans le manioc cumulent leurs effets pour accroître les atteintes pancréatiques et sont aussi associées à un déficit insulinosécrétoire avec altération de la tolérance au glucose (Ranivontsoariny et al., 2001). En réalité, pour des glycémies à jeun en permanence supérieures à 1,4 g/L le test HGPO serait

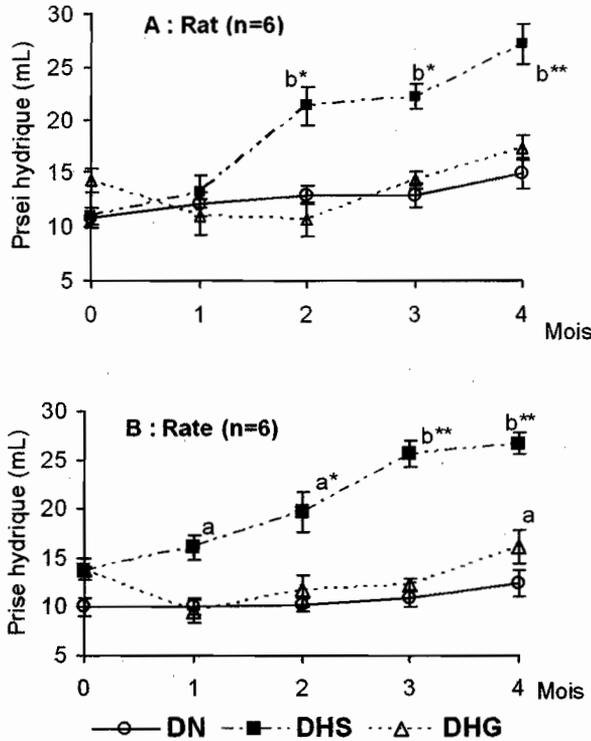


Fig. 5 : Prise d'eau (mL/rat/jour) A : des rats, B : des rates, au cours des 4 mois d'expérimentation. ND : diète normale ; HSD : diète hypercalorique sucrée ; HFD : diète hypercalorique grasse. Différence significative : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ par rapport à la valeur initiale ; ^a $p < 0,05$ et ^b $p < 0,01$ par rapport à ND.

inutile pour diagnostiquer le diabète sucré, mais ce test est important pour détecter une IHC associée à un état d'insulinorésistance. Le test de tolérance au glucose réalisé au quatrième mois indique que tous les animaux sont intolérants aux hydrates de carbone (IHC) hormis les femelles du groupe HSD malgré leur hyperglycémie à jeun. Cet état qui traduit une altération de la capacité de l'insuline à stimuler la captation du glucose est moins marquée dans le groupe HSD en dépit de la richesse de régime en sucrose. Cette altération de l'action de l'insuline pourrait être attribuée à l'influence profonde des graisses de nos diètes, qui diminuent la sensibilité périphérique à l'insuline (Avignon et al., 1997 ; Barnard et al., 1998 ; Pagliassotti et al., 2000). Dans cette étude au bout de quatre mois, l'IHC est fortement associée à un gain pondéral très important ($r = 0,82$) qui serait la conséquence de la richesse de l'huile de palme en acides gras essentiels ou à la survenue de l'état d'insulinorésistance et de l'hyperinsulinisme consécutif probable. De plus, l'association de l'huile de palme et du sucrose dans nos diètes et les divers traitements au sucrose et au D-glucose sont de nature à favoriser un hyperinsulinisme

qui pourrait à son tour par activation de la lipoprotéine lipase favoriser le stockage des graisses (Grimaldi et al., 1998 ; Berger et Barnard, 1999). Comme cela avait été déjà constaté chez d'autres rats (Reaven et al., 1979), l'adaptation aux diètes hypercaloriques s'est faite de façon progressive, d'où les faibles prises alimentaires observées dans les groupes essais. Chez HFD, la digestibilité ne serait pas normale puisque nous avons observé la présence d'huile de palme dans les fèces de ces rats. Ces diètes, par leur capacité à inonder le courant sanguin en particules osmotiquement actives, pourraient expliquer les prises hydriques significativement élevées observées dans certains groupes essais et le parallèle entre les prises alimentaire et hydrique. Dans le profil pondéral, le gain linéaire de poids observé chez les mâles pourrait être attribué à l'action insulino-sensibilisateur des androgènes, dont la testostérone, sur les tissus périphériques (Simon et al., 1996) ; alors que chez les femelles, l'oscillation de l'évolution pondérale qui est un facteur de risques cardiovasculaires (Jerrery et al., 1992), serait liée à l'adaptation métabolique de ces animaux par l'effet protecteur des oestrogènes sur l'obésité (Isler et al., 1992). Aux 3^{ème} et 4^{ème} mois, l'augmentation des gains pondéraux tant chez le rat que chez la rate et la tendance à l'augmentation des prises alimentaires, semblent bien traduire et refléter l'adaptation à ces diètes hypercaloriques.

De nombreux travaux basés sur la mise sur pied de modèles animaux diabétiques (Scott et al., 2000 ; Murali et al., 2002 ; Zhang et al., 2003) considèrent les glycémies supérieures à 1,20 g/L comme étant diabétiques ; d'après l'OMS, une glycémie supérieure à 1,26 g/L est diabétique indépendamment du sexe. Ainsi, nous pouvons affirmer qu'au bout de quatre mois de traitement diététique, les rats traités sont tous diabétiques indépendamment du sexe avec une grande susceptibilité chez le mâle.

L'IHC, la surcharge pondérale, l'hyperglycémie chronique à jeun, observées chez ces rats sont des caractéristiques connus de l'insulino-résistance et des faits majeurs du diabète de type 2 (Avignon et al., 1997). Mais ces caractères (insulino-résistance et diabète de type 2) ne pourront être attribués à ce modèle animal qu'après le dosage de l'insuline ou l'évaluation de l'action de l'insuline. De ce qui précède, avec des gains de poids lents et «vagabonds» au cours de l'expérimentation et des glycémies à jeun élevées, il apparaît que les femelles utilisées dans cette étude seraient aussi susceptibles aux effets diabéto-gènes de ces régimes hypercaloriques. Une sensibilité ou une susceptibilité qui les rapproche des rates Fischer qui, soumises à une diète

hypercalorique, présentent une IHC associée à une insulino-résistance, un hyperinsulinisme, une obésité, et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (Barnard et al., 1998 ; Berger et Barnard, 1999 ; Roberts et al., 2002). Ces caractéristiques observées chez les rates Fischer confortent la nécessité d'évaluer les paramètres sus-cités chez nos animaux mâles et femelles et surtout de poursuivre l'étude sur des périodes plus longues : 6, 12, 18 mois, afin d'évaluer l'évolution de différents paramètres du diabète et des risques cardiovasculaires.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'Université de Yaoundé I pour son appui avec le Fonds FUAR.

RÉFÉRENCES

Avignon A, Boegner C, Monnier L (1997). Insuline, glucagon, cœur et vaisseaux. In : Hittinger L, Berthezène F, Castaigne A, Dubois-Randé JL, Plouin PF (éds). *Hormones, cœur et vaisseaux*. Editions INSERM, Paris, 319 – 379.

Barnard RJ, Roberts CK, Varon SM, Berger JJ (1998). Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 84(4), 1311-1315.

Berger JJ, and Barnard RJ (1999). Effect of diet on fat cell size and hormone-sensitive lipase activity. *The American Physiological Society* 227 – 232.

Ducorps M, Ndong W, Jupkwo B, Belmejdoub G, Thiolet C (1996). Etude du diabète au Cameroun. Les difficultés de classification en Afrique. *Med Trop* 56, 264-270.

Ducorps M, Ndong W, Jupkwo B, Belmejdoub G, Poirier JM, Mayaudon H, Bauduceau B (1997). Epidemiological aspects of diabetes in Cameroon. What is the role of Tropical Diabetes? *Diabetes and Metabolism* 23, 61-67.

Etoundi Ngoa LS, Longo F, Melaman Sego F, Temgoua Takam S, Bopelet M (2001) Obésité, hypertension artérielle et diabète dans une population de femmes rurales de l'Ouest du Cameroun. *Médecine d'Afrique Noire* 48 (10), 391 – 393.

Grimaldi A, Cornet P, Masseboeuf N, Popelier M, Sachon C (1998). Guide Pratique du diabète, Mimi Editions pp 8-80, 162-288.

Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM (1992). Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet* 339, 702-707.

Jerrery RW, Wing RR, French SA (1992). Weight cycling and cardiovascular risk factors in obese men and women. *Am J Clin Nutr* 55, 644-644.

King H, Aubert RE, Herman WH (1998). Global Burden

of Diabetes 1995-2025. *Diabetes care* 21(9), 1414-1431.

Murali BU, Padhyoyo UM, Goyal RK (2002). Effect of chronic treatment with *enicostemma littorale* in non-insulin dependent diabetic (NIDDM) rats. *Journal of ethnopharmacology* 81, 199-204.

Pagliassotti MJ, Gales EC, Podolin DA, Yurin W, Morin CL (2000). Developmental stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. *Am J Physiol. Regulatory Integrative. Comp Physiol* 278, R66-R73.

Ranivontsarivony M, Noronavalona A, Raharison N et Rajoana HR (2001). Le manioc est-il un facteur diabétogène ? A propos d'un gros mangeur de manioc cru. *Clinique*, 312-314.

Reaven GM, Riser TR, Ida Chen Y-D, Reaven EP (1979) Characterization of a model of dietary-induced hypertriglyceridemia in young nonobese rats. *Journal of Lipid research* 20, 371 – 378.

Roberts CK, JJ Berger and Barnard J (2002). Long term effects of diet on leptin, energy intake, and activity in a model of diet-induced obesity. *J appl Physiol* 93, 887-893

Scott HC, Shelton J, White CR, Micheal WJ (2000). Elevated sympathetic activity contributes to hypertension and salt sensitivity in diabetic obese Zucker rats. *Hypertension* 35 (part 2), 403-408.

Simon D, Charles MA, Nahoul K, Gouault M, Lemort N, Thibault N, Joubert E, Eschwege E (1996). Androgen therapy improves insulin sensibility in healthy men with low plasma total testosterone. *Diabetes* 45 (suppl 2), 232A.

Zhang Fanglin, Chuan Zhong Ye, Guo Li, Wei Ding, Wenzhong Zhou, Hongda Zhu, Gong Chen, Tianhong Luo, Min Guang, Youping Liu, Di Zang, Sheng Zheng, Jialin Yang, Yanyun Gu, Xiaoyan Xie and Min Luo (2003). The rat model of type 2 diabetic mellitus and its glycometabolism characters. *Anim* 52 (5), 401-407.

Received: 15/03/2005

Accepted: 30/12/2006