

PREVENTION DU DIABETE DE TYPE 2

M. Chadli-Chaieb, L Chaieb

Service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, CHU Farhat Hached de Sousse.

Le diabète de type 2 est aujourd'hui un problème de santé publique. Il progresse à une allure épidémique à l'échelle mondiale. Les diabétiques ont une espérance de vie raccourcie d'une quinzaine d'années et plus de 75 % d'entre eux décèdent de complications macro-vasculaires.

Au cours des dernières années, plusieurs études d'intervention contrôlées et randomisées ont été menées dans des populations à haut risque de diabète de type 2.

Leur but était de prévenir et/ou de traiter précocement en stabilisant et/ou en faisant régresser le processus évolutif de la maladie.

Les études longitudinales de la sécrétion et de l'action de l'insuline menées chez les indiens Pimas (1), chez des femmes hispaniques ayant un diabète gestationnel et des américaines d'origine ethnique diverse, révèlent que les anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline sont présentes avant le développement du diabète type 2.

La résistance à l'insuline et l'insuffisance de sécrétion insulinaire sont d'installation progressive. Elles précèdent le diagnostic du diabète, et continuent à s'aggraver après sa découverte.

La progression clinique d'une tolérance normale au glucose vers le diabète, passe logiquement par une phase intermédiaire d'intolérance au glucose. La progression peut se faire en quelques années (1,2), mais peut être beaucoup plus longue (3,4). La compréhension de la relation entre la progression clinique basée sur les niveaux glycémiques et la progression biologique appréciée en grande partie sur les besoins insulinaires est cruciale pour la compréhension de la prévention du diabète.

Les études longitudinales menées chez les femmes hispaniques ayant eu un diabète gestationnel (5) révèlent que les changements

glycémiques surviennent à un stade tardif de la progression de la maladie quand la compensation β -cellulaire de l'insulino-résistance est fortement réduite (10- 20 % de la normale).

LA PREVENTION DU DIABETE CHEZ LES PERSONNES A RISQUE :

L'incidence du diabète de type 2 peut être réduite de deux façons :

Par une stabilisation ou même un ralentissement de la détérioration de la fonction β -cellulaire permettant une prévention réelle de la maladie

Par la réduction des niveaux glycémiques, ce qui va masquer la détérioration de la compensation insulinaire pancréatique, et de ce fait ne fera que retarder l'installation d'un diabète patent.

LES INTERVENTIONS INTENSIVES SUR LE MODE DE VIE :

Trois études prospectives ont démontré l'efficacité de la baisse du poids et de l'activité physique sur la réduction du risque du diabète chez les patients avec intolérance au glucose.

Dans la population de Da Qinj en Chine (1997), les interventions diététiques et/ou l'exercice physique suivis pendant 6 ans, diminuaient globalement le risque de diabète de 39 % (6).

Dans l'étude DPS (Diabetes Prevention Study) en Finlande (2001), après 2 ans de suivi, le risque relatif de diabète était diminué de 58 % dans le groupe intervention par rapport au groupe placebo consistant en une perte de poids de 5 % et 2 heures et demi d'activité physique par semaine (7).

Etudes	Intervention	RRR
DaQing Study (6)	Changement du mode de vie	39 %
Diabetes Prevention Study (7)	Changement du mode de vie	58 %
Diabetes Prevention Program (8)	Changement du mode de vie	58 %
Diabetes Prevention Program (8)	Metformin	31 %
Xendos (1)	Orlistat	37 %
STOP-NIDDM (15)	Acarbose	25 %
TRIPOD (12)	Troglitazone	55 %
DREAM (14)	Rosiglitazone	62 %)
RRR = Réduction du risque relatif		

Prévention du diabète type 2 : Résultats des études randomisées et contrôlées

Dans l'étude américaine DPP (Diabetes Prevention Program), le programme, visait une perte de poids de 7 % et 150 minutes d'activité physique par semaine. Après 3,2 années de suivi, l'incidence du diabète était diminuée de 58 % par rapport au groupe témoin. Cette diminution du risque était indépendante de l'âge des sujets, du sexe, du poids et du groupe ethnique (8).

Les auteurs de l'étude DPS ont rapporté récemment les résultats d'observation après la fin de l'étude. Les patients du groupe interventionnel maintiennent un poids relativement plus bas et une activité physique plus élevée que le groupe contrôle et une protection vis-à-vis du diabète, statistiquement significative (9).

Ainsi, la prévention primaire du diabète de type 2 est possible par une intervention non pharmacologique sur le mode de vie.

LES APPROCHES PHARMACOLOGIQUES DE PREVENTION DU DIABETE DE TYPE 2 :

L'étude Xendos (Prévention du diabète par le Xenical) chez les sujets obèses, rapporte que l'orlistat en plus de l'intervention sur le style de vie, augmente la perte initiale de poids et

assure une réduction du risque relatif de diabète de 37 % comparée à l'intervention seulement sur le style de vie seule (10).

Les thiazolidinediones, qui réduisent l'impact de l'excès de la masse grasse sur l'action de l'insuline, pourraient avoir des effets protecteurs sur la cellule- β . Les études ont montré une réduction du risque relatif de diabète de 55 à 62 % (11).

L'étude TRIPOD démontre une réduction de 55 % du risque relatif chez des femmes hispaniques ayant eu un diabète gestationnel. La protection de la fonction cellulaire β persiste 8 mois après l'arrêt du traitement (12).

Dans l'étude PIPOD (13) avec la Pioglitazone, la protection persiste pendant une période additionnelle de 3,5 ans.

Dans ces 2 études, le mécanisme de la prévention semble lié à une réduction des besoins insuliniques résultant d'une amélioration de la résistance insulinique.

L'étude DREAM (14) avec la Rosiglitazone et le Ramipril a confirmé ces résultats. La réduction du risque relatif du diabète sur 4 ans, était de 62 %.

Ces études montrent que les Thiazolidinediones préviennent le diabète en ralentissant la détérioration de la sécrétion insulinique. Cependant, elles ne confèrent pas la même protection chez tous les sujets traités.

La 3^{ème} approche pharmacologique, consiste à réduire l'apport du glucose dans la circulation par la Metformine ou l'Acarbose.

La Metformine dans l'étude DPP (8) et l'Acarbose dans la STOP-NIDDM (15) réduisent respectivement le risque relatif de diabète de 31 et 25 % comparativement au groupe placebo chez les hommes et les femmes avec intolérance au glucose.

Durant les 2 à 4 semaines post-thérapeutiques dans le groupe DPP, le taux de nouveaux cas de diabète était 2 fois plus élevé dans le groupe Metformine que dans le groupe placebo (16).

De même, durant les 3 mois d'observation après l'arrêt du traitement dans la STOP-NIDDM, le taux de nouveaux cas de diabète était de 45 %, plus élevé dans le groupe Acarbose (17). Néanmoins, la proportion de patients diabétiques à la fin du Washout restait plus basse dans le groupe traité. Le traitement par Metformine ou Acarbose n'ont de ce fait que masquer la progression de la maladie, en réduisant les niveaux glycémiques.

L'analyse de l'ensemble des ces études, permet de tirer les conclusions suivantes :

- Les interventions réduisant le poids corporel et la masse adipeuse, et donc l'insulino-résistance induite par l'obésité, agissent sur le processus biologique évolutif aboutissant au diabète de type 2. Comme le montrent, les études TRIPOD et PIPOD, la stabilisation de la fonction β -cellulaire et des niveaux glycémiques chez des sujets à risque de diabète est possible durant des périodes relativement prolongées.
- Cependant, aucune des interventions n'a été pleinement et uniformément efficace dans la prévention du diabète à long terme.

LES IMPLICATIONS CLINIQUES :

Jusqu'à présent, aucun agent pharmacologique n'a été approuvé pour la prévention du diabète aux USA.

Les résultats des études Tripod (18) et Adopt (19) (Diabetes Outcome Progression Trial) indiquent que la stabilisation de la maladie est

possible avec des agents pharmacologiques même après l'installation du diabète.

Ainsi, les interventions sur le mode de vie sont l'approche initiale la plus appropriée chez les individus à haut risque (Intolérance au glucose, antécédents du diabète gestationnel...).

Quand les glycémies atteignant le seuil du diabète, des interventions pharmacologiques destinées à modifier le processus évolutif pourraient y être associées. A l'heure actuelle, les médicaments qui modifient la résistance à l'insuline induite par le tissu adipeux, tels que les thiazolidinediones, ont l'impact le plus important sur la maladie.

Les médicaments qui réduisent l'apport du glucose (Metformine et Acarbose) ne modifient pas la progression de la maladie mais retardent seulement son apparition.

Par ailleurs, toutes les interventions pharmacologiques ont des effets secondaires, dont il faut tenir compte dans toute intervention pharmacologique.

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie progressive. Sa prévention nécessite une modification du processus biologique sous-jacent permettant de retarder ou de réduire le déclin de la compensation béta-cellulaire pancréatique de la résistance insulinique.

Les études récentes d'intervention à court terme, ont réduit l'incidence du diabète chez les sujets à haut risque.

Les interventions sur le mode de vie ou les interventions pharmacologiques réduisant le poids corporel et l'effet de l'excès de tissu adipeux sur la résistance insulinique confèrent la meilleure prévention, par une modification probable du processus évolutif de la maladie.

REFERENCES

1. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE : the natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 1999

- J Clin Invest 1999 ; 104:787-794.
2. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM: the nature course of b-cell function in nondiabetic and diabetic individuals. Diabetes. 2006 ; 55:1114-1120.
 3. Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, Kim C, Kerivan A, Soeldner JS, Martin BC, Warram JH, Kahn CR: Insulin resistance is poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 ; 100:2724-2729.
 4. Haffner SM, Miettineu M, Gaskill SP, Stern MP: Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. Diabetologia. 1996 ; 39:1201-1207
 5. Xiang AH, Wang C, Peterrs RK, Trigo E, Kjos SL, Buchanan TA: Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes 2006 ; 55:1074-1079.
 6. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. Diabetes Care., 1997 ; 20:537-544.
 7. TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 2001, 344(18):1343-1350.
 8. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 ; 346:393-403.
 9. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonin P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Toumilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006 ; 368:1673-1679.
 10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L: XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. Diabetes care 2004 ; 27:155-161.
 11. Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with Troglitazone in the Diabetes Prevention Program. Diabetes. 2005 ; 54:1150-1156.
 12. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Aen SP: <preservation of pancreatic B-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes. 2002 ; 51:2796-2803

13. Xiang A, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan TA: Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006 ; 55:517-522.
14. DREAM Trial Investigators: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368:1096-1105.
15. Chaisson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002 ; 359:2072-2077.
16. Diabetes Prevention Program Research Group: Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003 ; 26:977-980.
17. Chaisson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002 ; 359:2072-2077.
18. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Goico J, Ochoa C, Marroquin A, Tan S, Hodis HN, Azen SP, Buchanan TA: Pharmacological treatment of insulin resistance at two different stages in the evolution of type 2 diabetes: impact on glucose tolerance and β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89:2846-2851.
19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti Giancarlo, the ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006 ; 355:2427-2443.