

ETIOPATHOGÉNIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

F. FÉRY (1), N. PAQUOT (2)

RÉSUMÉ : L'étiopathogénie du diabète de type 2 est complexe et reste imparfaitement connue. Son étiologie est déterminée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. La contribution génétique est importante, de nature polygénique. L'obésité, surtout celle à répartition abdominale, est le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 et près de 80 % des sujets diabétiques présentent un excès pondéral. L'effet diabétogène de l'obésité est lié à sa capacité d'induire ou d'aggraver l'insulinorésistance de ces sujets. La sédentarité croissante des populations industrialisées représente également un facteur favorisant le diabète; car elle majore la résistance à l'insuline. Sur le plan physiopathologique, le développement du diabète de type 2 résulte de la coexistence d'anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Le dysfonctionnement sécrétoire, dont la cause demeure mal comprise, se traduit toujours par une carence relative plus ou moins sévère en insuline. La résistance à l'action de l'insuline s'exerce au niveau du foie (augmentation de la production hépatique de glucose), du muscle squelettique (réduction de l'utilisation musculaire du glucose) et du tissu adipeux (lipolyse exagérée avec élévation des acides gras libres plasmatiques). Les mesures hygiéno-diététiques (réduction pondérale, activité physique régulière) permettent de prévenir ou de retarder l'apparition du diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 – Etiopathogénie – Génétique – Insulinorésistance – Insulinosécrétion – Physiopathologie

ETIOPATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF TYPE 2 DIABETES SUMMARY : Etiopathogenesis of type 2 diabetes is complex and still partially unknown. Its etiology is determined by the interaction of genetic and environmental factors. The genetic contribution is important, but has a polygenic origin. Obesity, especially when fat mass is preferably located in the abdomen, is the main predisposing factor for type 2 diabetes, and almost 80 % of diabetic patients are overweight or obese. The diabetogenic effect of obesity is due to the capacity of excessive fat mass to induce or aggravate insulin resistance. Increasing lack of physical activity is also a contributing factor as it increases insulin resistance. As far as pathophysiology is concerned, the development of type 2 diabetes results from the coexistence of abnormalities of insulin secretion and insulin action. Insulin secretory dysfunction, whose underlying mechanism remains poorly understood, is characterized by a relative defect in circulating insulin levels of variable severity. Resistance to insulin action is located in the liver (increased hepatic glucose production), in the skeletal muscle (decreased muscular glucose uptake) and in the adipose tissue (exaggerated lipolysis with elevated plasma free fatty acids). Changes in life-style habits (weight reduction, regular physical activity) are able to prevent or delay the development of type 2 diabetes.

KEYWORDS : Type 2 diabetes – Etiopathogenesis – Genetics – Insulin resistance – Insulin secretion – Pathophysiology

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est l'affection métabolique la plus répandue dans le monde. Sa prévalence s'accroît de manière exponentielle et, selon les prévisions de l'OMS, plus de 300 millions d'individus seront diabétiques en 2025. Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est une maladie complexe s'inscrivant généralement dans le cadre plus large du syndrome métabolique. Son étiologie est déterminée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Au plan physiopathologique, elle résulte de la combinaison, à des degrés variables, d'anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline, ce qui rend compte de son phénotype hétérogène.

ETIOLOGIE

FACTEURS GÉNÉTIQUES

La contribution génétique à l'étiologie du diabète de type 2 est très importante comme en

témoigne le taux élevé (60-90%) de concordance chez les jumeaux homozygotes et l'agrégation familiale de cette maladie (1). On estime que le risque de développer un diabète est d'environ 30 % si l'on a un parent diabétique et approche les 70 % si les 2 parents sont diabétiques. Une histoire familiale de diabète constitue donc un facteur de risque majeur de développer la maladie. Néanmoins, étant donné la prévalence élevée du diabète de type 2 dans la population générale, il est fort probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, très répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficiles à identifier. La majorité des experts s'accordent, en effet, pour penser qu'il s'agit très vraisemblablement d'une affection polygénique (nécessitant la présence conjointe de plusieurs gènes anormaux pour s'exprimer) et multigénique (pouvant résulter de différentes combinaisons d'anomalies génétiques), ce qui cadre bien avec l'hétérogénéité phénotypique de la maladie. L'étude de la génétique du diabète de type 2 (qualifiée de cauchemar par les généticiens) est particulièrement délicate en raison des caractéristiques propres à cette affection. Celle-ci apparaît à un âge tardif, elle est souvent méconnue, son phénotype est mal défini et, enfin, elle est fortement influencée par des facteurs environnementaux (2).

(1) Professeur. Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles

(2) Agrégé, Professeur de clinique. Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Sart-Tilman, Université de Liège.

L'examen d'un grand nombre de gènes candidats participant à la régulation de la sécrétion d'insuline (GLUT2, glucokinase, ...) ou de son action (récepteur à l'insuline, GLUT4, IRS-1, glycogène synthase,...) a conduit à découvrir quelques formes de diabète monogéniques (les MODYs, par exemple : voir article de J. Gérard dans le même numéro), mais aucun gène particulier intervenant de façon significative dans la forme commune de diabète de type 2 n'a pu être identifié par cette technique. Le screening du génome entier à la recherche de loci liés au phénotype diabétique a permis de localiser plusieurs régions du génome présentant une liaison probable avec le diabète de type 2. Le problème est que la force, et parfois l'existence même, d'une association entre un locus donné et la susceptibilité au diabète varie d'un groupe ethnique à l'autre. Jusqu'à présent, le seul gène de susceptibilité pour le diabète de type 2 ayant été identifié par cette technique est celui codant pour la calpaine 10, une protéase qui semble significativement associée au diabète dans plusieurs populations (3), mais dont le rôle dans l'homéostasie glycémique nécessite encore d'être clarifié.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Il ne fait aucun doute que l'obésité, surtout quand elle a une répartition abdominale, est le principal et le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 (4). Près de 80 % des individus souffrant de ce type de diabète ont un excès pondéral et, dans la quasi totalité des populations, il existe une relation étroite entre la prévalence du diabète et celle de l'obésité (5). La moitié des sujets présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle ou IMC > 40 kg/m²) finissent par devenir diabétiques. L'effet diabéto-gène de l'obésité provient de sa capacité à induire ou à aggraver une insulino-résistance, ce qui impose au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline pour maintenir une glycémie normale. Pourtant, seule une fraction des sujets obèses finissent par devenir diabétiques car, dans la plupart des cas, le pancréas est capable de faire face à cette sollicitation accrue par expansion de sa masse β cellulaire et, peut-être également, par augmentation de l'expression d'enzymes impliquées dans la machinerie insulinosécrétoire (6). L'existence d'une telle adaptation pancréatique au degré d'insulino-résistance, évoquée dès 1981 par Bergman et al. (7), a été largement confirmée par des études ultérieures qui ont démontré que la relation entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion précoce d'insuline était de nature hyperbolique (Fig 1) (8, 9). Il s'agit là d'une notion absolument fondamentale

qui a remis en cause des données anciennes où la sécrétion d'insuline avait été interprétée sans tenir compte du degré d'insulino-résistance. La figure 1 montre, en effet, que, chez des individus normotolérants au glucose, une réponse insulino-génique «normale» peut varier pratiquement du simple au décuple en fonction de la sensibilité à l'insuline. Bien que les mécanismes responsables de cette adaptation soient encore hypothétiques, il semble raisonnable de penser qu'elle est médiée par une élévation très discrète, à peine détectable, de la glycémie (10).

Un deuxième facteur favorisant le diabète est, sans conteste, la sédentarité croissante des populations industrialisées. L'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline et a, notamment pour cette raison, un effet protecteur sur le développement du diabète (11). Il fait d'ailleurs partie intégrante de la prévention et du traitement de la maladie (voir article de JF Gautier dans le même numéro).

En 1992, Hales et Barker (12) ont émis l'hypothèse originale du «phénotype économe» selon laquelle une malnutrition *in utero* et pendant les premiers mois de vie pouvait favoriser l'apparition d'un diabète à l'âge adulte. Dans les années qui ont suivi, plusieurs études de grande envergure ont confirmé l'existence d'une relation inverse entre le poids de naissance et le risque de diabète. En première analyse, ces données ont été interprétées comme traduisant le fait qu'une malnutrition foetale s'accompagnait d'un développement insuffisant de la masse β -pancréatique qui se traduisait par une faible capacité insulinosécrétoire. Cependant, on s'est

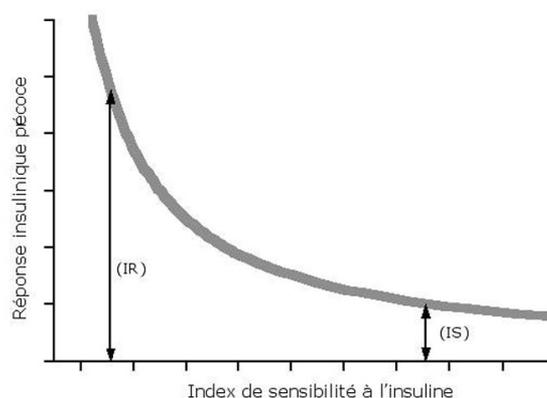


Figure 1 : Relation hyperbolique existant entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline chez des sujets normotolérants. Une amélioration ou une détérioration de l'action de l'insuline est compensée par une réduction ou une augmentation de la sécrétion de sorte que le produit de ces 2 paramètres reste constant. Le maintien d'une tolérance au glucose normale exige une sécrétion d'insuline nettement plus importante chez un individu insulino-résistant (IR) que chez un sujet insulinosensible (IS). Il est donc indispensable de tenir compte de la sensibilité à l'insuline pour interpréter correctement toute anomalie insulinosécrétoire.

rapidement rendu compte qu'un petit poids de naissance était également prédictif d'une insulino-résistance ultérieure. Quoique fort intéressante, cette hypothèse est contestée, car il est également possible que le poids de naissance et la susceptibilité au diabète soient influencés par des facteurs génétiques communs. En faveur de ce dernier concept, il vient d'être montré qu'un polymorphisme commun de la région promotrice du gène de la glucokinase, présent dans 30% de la population, avait un impact faible, mais détectable, à la fois sur le poids de naissance des nouveaux-nés et sur la glycémie maternelle (13).

Enfin, diverses études épidémiologiques prospectives, parmi lesquelles la célèbre NHS «Nurses' Health Study» aux Etats-Unis, suggèrent que la composition du régime alimentaire pourrait jouer un rôle. Une alimentation dont l'index glycémique est élevé, qui est pauvre en fibres et riche en certains acides gras (AG saturés et AG trans désaturés) double le risque de diabète (4). L'analyse globale des résultats de la NHS a abouti à la conclusion que 90% des cas de diabète de type 2 pouvaient être attribués à des facteurs environnementaux (principalement à l'excès pondéral) et pourraient donc être évités par un mode de vie plus sain (4).

INTERACTIONS ENTRE LES FACTEURS GÉNÉTIQUES ET L'ENVIRONNEMENT

L'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux dans la genèse du diabète de type 2 est particulièrement bien illustrée par l'augmentation de la prévalence de la maladie dans certains groupes ethniques bien définis suite à une modification de leur style de vie. C'est le cas, notamment, des indiens Pimas chez lesquels la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 est une des plus élevées au monde. Ces indiens d'Arizona ont connu au début du siècle des périodes de famine ayant décimé une grande partie de leur population. Les survivants vivent maintenant dans des réserves où ils ont accès à une alimentation occidentale riche en calories. Selon la théorie du «génotype économe» (14), l'histoire de l'humanité, en général, et celle des indiens Pimas en particulier, a conduit à la sélection naturelle de gènes favorables à la survie de l'espèce dans des conditions de privation alimentaire qui ont prévalu pendant des siècles. Les individus ayant survécu posséderaient des caractéristiques métaboliques leur permettant de stocker l'énergie plus efficacement et, de ce fait, de mieux résister à la famine. Malheureusement, ces mêmes gènes deviennent un handicap en

période d'abondance, favorisant les maladies de pléthore.

Une des toutes premières études épidémiologiques, réalisée chez les indiens Pimas, a montré que l'incidence du diabète augmentait avec le degré d'obésité, en pente douce s'ils étaient issus de parents non diabétiques, mais de façon nettement plus abrupte si l'un ou les deux parents étaient diabétiques. Le fait d'avoir hérité d'une susceptibilité génétique multiplie par 6 l'incidence du diabète chez les individus dont l'IMC dépasse 35 kg/m², mais ne l'augmente pratiquement pas chez ceux qui arrivent à conserver un IMC < 20-25 kg/m² (15). Les facteurs génétiques et environnementaux ne sont donc pas simplement additifs, mais synergiques. D'un autre côté, cette étude souligne le fait qu'il n'y a pas de fatalité génétique et qu'on peut échapper à la maladie, même avec de «mauvais gènes»

PHYSIOPATHOLOGIE

MÉCANISMES ET CARACTÉRISTIQUES DE L'INSULINORÉSISTANCE

La grande majorité des patients diabétiques de type 2 présentent une résistance plus ou moins sévère à l'action de l'insuline. Cette résistance s'exerce au niveau des 3 principaux tissus cibles de l'hormone : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. En pratique, elle se manifeste par une augmentation de la production hépatique de glucose (principalement à partir de la néoglucogenèse), une diminution des capacités de captation musculaire de glucose (qui est compensée par l'hyperglycémie) et une lipolyse exagérée avec élévation du taux d'acides gras libres plasmatiques.

Un grand nombre d'anomalies biochimiques, affectant différentes étapes de l'action de l'insuline, ont été décrites dans le diabète de type 2, tant *in vivo* qu'*in vitro*, mais on s'est progressivement rendu compte que, dans la grande majorité des cas, il s'agissait d'anomalies acquises, secondaires aux perturbations de l'environnement métabolique et non primaires, causales de la maladie. Au moyen de la spectroscopie RMN permettant d'étudier les voies métaboliques *in vivo*, l'équipe de Shulman a élégamment démontré qu'au niveau du muscle, le transport du glucose vers l'intérieur des cellules, c'est-à-dire la toute première étape de l'utilisation du glucose, était déjà profondément diminuée chez des sujets avec tolérance au glucose normale nés de parents diabétiques de type 2 (16). La présence de cette anomalie avant l'apparition du

diabète permettait donc de penser que le défaut de transport était bien un déficit primaire. Rappelons cependant que la quantité de protéines assurant le transport de glucose (GLUT4) est tout à fait normale chez les patients diabétiques et leurs descendants (17). Actuellement, on pense plutôt que cette anomalie de transport serait secondaire au contenu anormalement élevé en triglycérides intra-musculaires, très fréquemment retrouvé chez ces sujets «prédiabétiques» et qui est significativement corrélé à leur degré d'insulinorésistance (18). Cette anomalie de composition musculaire a été attribuée à une dysfonction du métabolisme mitochondrial des acides gras qui, mal oxydés, s'accumuleraient dans les myocytes (19). Le même mécanisme est d'ailleurs évoqué pour expliquer l'insulinorésistance du sujet âgé (20).

Parallèlement à ces investigations biochimiques et métaboliques, beaucoup d'efforts ont été déployés ces 20 dernières années pour tenter de localiser, dans la cascade de signalisation de l'insuline (récepteur insulinaire, transporteurs de glucose, effecteurs de la transmission du signal, enzymes impliquées dans le métabolisme intracellulaire du glucose, ...), une anomalie génétique responsable de l'insulinorésistance, mais rien de concluant n'en est sorti jusqu'à présent. Pourtant, plusieurs études ont démontré, de façon convaincante, que 40 à 60 % de la sensibilité à l'insuline étaient génétiquement déterminés (9, 21-23), tandis que le degré d'obésité, le morphotype et l'aptitude physique rendent compte, pour leur part, d'environ 35% de la variabilité inter-individuelle. Un point intéressant, confirmé par toutes les études de cohortes, est que l'obésité atténue cette variabilité de l'action de l'insuline et qu'au delà d'un IMC de 30-35 kg/m², pratiquement tous les individus développent un certain degré d'insulinorésistance.

Les mécanismes responsables de l'insulinorésistance associée à l'obésité sont multiples. On sait que les acides gras libres, dont les taux sont élevés dans l'obésité, s'accumulent dans les myocytes où ils interfèrent avec la signalisation de l'insuline en réduisant l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase), molécule reconnue comme essentielle pour assurer la pénétration intracellulaire du glucose par translocation des transporteurs GLUT4 (24). De la même manière, le contenu du foie en triglycérides est inversement corrélé avec l'insulinosensibilité hépatique (25). En outre, une série d'adipokines sécrétées par les adipocytes au prorata de la masse adipeuse diminuent l'action de l'insuline. C'est, par exemple, le cas du TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) et de la résistine. Par contre,

l'adiponectine, une autre adipocytokine favorisant la sensibilité à l'insuline, est diminuée, ce qui peut contribuer au développement du diabète de type 2 (voir article de N. Paquot et L. Tappy dans le même numéro). Un troisième facteur incriminé est celui d'un ralentissement du passage transcapillaire de l'insuline lié à une raréfaction de la densité des capillaires musculaires chez les personnes obèses et/ou à une dysfonction endothéliale avec réduction de la vasodilatation post-prandiale physiologique (26).

Une fois le diabète installé, l'hyperglycémie contribue à aggraver l'insulinorésistance en activant la voie de l'hexosamine dont le produit final se lie par glycation à des protéines impliquées dans la transmission du signal insulinaire (voir article de J. O. Defraigne dans le même numéro).

MÉCANISMES ET CARACTÉRISTIQUES DU DÉFICIT INSULINOSÉCRÉTOIRE

Bien qu'en valeur absolue, la concentration d'insuline puisse être normale ou parfois même élevée, il y a toujours, dans le diabète de type 2, une carence relative en insuline compte tenu de l'hyperglycémie. En d'autres termes, la concentration d'insuline est plus basse qu'elle ne le serait chez un individu non diabétique dont on aurait artificiellement élevé la glycémie à un niveau comparable.

À côté de cette anomalie fondamentale, il existe une série de dysfonctionnements plus subtils de la fonction β insulaire. La pulsatilité spontanée de la sécrétion d'insuline est altérée, tant dans sa composante rapide de quelques minutes que dans ses oscillations plus lentes ou ultradiennes (27). La réponse insulinaire précoce induite par l'injection i.v. d'un bolus de glucose est complètement abolie alors que la réponse à des stimuli non glucosés (acides aminés, glucagon, ...) est souvent normale en valeur absolue, ce qui a conduit jadis à penser que le déficit sécrétoire était spécifique pour le glucose (28). On sait maintenant que cette interprétation est erronée, car l'hyperglycémie ambiante potentialise l'action insulinosécrétoire des autres sécrétagogues. Cette action potentiatrice est fortement diminuée dans le diabète de type 2 (29). Enfin, la proportion d'insuline sécrétée sous forme de proinsuline, qui est normalement très faible chez les sujets normaux, s'accroît parallèlement à la sévérité du diabète, ce que l'on attribue généralement à une maturation insuffisante du processus sécrétoire en raison de l'hyperstimulation des cellules β par l'hyperglycémie (30). Il pourrait néanmoins s'agir d'un défaut intrinsèque à la cellule β car le rapport proinsu-

line/insuline n'est modifié ni dans des situations d'insulinorésistance en l'absence d'hyperglycémie (30), ni par une perfusion prolongée de glucose chez des sujets normaux (31), deux situations qui provoquent également une hyperstimulation des cellules β .

Lors d'un repas ou d'une surcharge orale en glucose, la réponse insulínique initiale (pic insulínique précoce) est insuffisante alors que l'amplitude de la réponse tardive est mieux conservée, car le stimulus hyperglycémique plus marqué permet de compenser le déficit sécrétoire.

Les anomalies de la sécrétion d'insuline apparaissent très tôt dans l'évolution de la maladie. Elles sont déjà apparentes chez des individus normoglycémiques prédisposés à développer un diabète tels que des apparentés au premier degré de patients diabétiques de type 2 (32) ou, encore, des femmes avec antécédent de diabète gestationnel (33). En réalité, la sensibilité des cellules β au glucose diminue proportionnellement à l'élévation glycémique avant même que celle-ci ne soit considérée comme pathologique (34). Au moment du diagnostic de diabète, la fonction insulinosécrétoire est déjà réduite d'environ 50% et continue à décroître par la suite, indépendamment du traitement (35).

Si l'existence d'un dysfonctionnement β sécrétoire ne fait plus aucun doute, sa nature, anatomique ou fonctionnelle reste mal comprise. La masse des cellules β , qui est un déterminant important de la capacité insulinosécrétoire, est diminuée (de 20 à 60% selon les études) chez des patients diabétiques de type 2 par comparaison à des sujets non diabétiques appariés pour le degré d'obésité (36). On sait maintenant que notre capital β -cellulaire est maintenu par la formation continue de nouveaux îlots à partir des cellules ductales (néogenèse) et, dans une moindre mesure chez l'homme, par la réplication des cellules β qui, ensemble, compensent la perte cellulaire par apoptose. D'après les études les plus récentes, un consensus semble se dégager pour penser que, dans le diabète de type 2, les voies de régénération des cellules β par néogenèse ou réplication sont intactes, mais qu'en revanche, les phénomènes d'apoptose sont accélérés (multipliés par un facteur de 3 à 10) (37). Parmi les très nombreux facteurs suspectés de participer à cette apoptose accélérée, l'IAPP («Islet Amyloid Polypeptide» ou amyline) paraît un bon candidat. Il s'agit d'un peptide cosécrété par les cellules β avec l'insuline qui s'accumule dans les îlots sous forme de dépôts amyloïdes, détectables à l'autopsie chez plus de 90% des patients diabétiques de type 2. Des souris trans-

fectées avec le gène humain de l'amyline développent, si elles deviennent obèses, un diabète spontané caractérisé par une diminution de la masse β -cellulaire liée à une apoptose accélérée (38). Fait important, ces dépôts apparaissent dans des situations de stimulation excessive des cellules β , mais avant le diabète dont ils ne sont donc pas simplement une conséquence.

Un deuxième facteur dont la toxicité est bien documentée *in vitro* est l'accumulation d'acides gras dans les cellules β qui activent, via divers mécanismes, des voies pro-apoptotiques (concept de lipotoxicité).

Une dernière explication, qui n'est valable qu'une fois la maladie installée, est celle d'un effet toxique direct de l'hyperglycémie chronique sur la cellule β . Il a, en effet, été amplement démontré, chez l'animal et chez l'homme, que l'hyperglycémie chronique est capable d'aggraver, et même d'induire, des anomalies non seulement, comme mentionné plus haut, de l'action de l'insuline, mais également de sa sécrétion. C'est ce qu'on appelle le phénomène de glucotoxicité. Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie exerce un effet nocif sur la cellule β sont complexes et multiples faisant, entre autres, intervenir un stress oxydatif (voir article de J. O. Defraigne dans le même numéro), une augmentation de la production de cytokines et de l'expression d'IAPP (38, 39).

RELATIONS ENTRE LE DÉFICIT INSULINOSÉCRÉTOIRE ET L'INSULINORÉSISTANCE

Dans l'immense majorité des cas de diabète avéré, les anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline évoquées ci-dessus coexistent, mais on pourrait concevoir que l'une d'entre-elles soit l'anomalie primaire - causale de la maladie - et que la deuxième n'apparaisse que secondairement, par le biais d'une glucotoxicité par exemple. La question de savoir laquelle de ces deux anomalies pourrait être l'anomalie primaire a suscité de vives controverses qui ne sont toujours pas entièrement résolues. Les nombreuses études réalisées chez des individus non diabétiques, mais à haut risque de le devenir (apparentés au premier degré de patients diabétiques ou appartenant à des populations dans lesquelles la prévalence du diabète est très élevée), n'ont pas apporté de réponse univoque. Dans certains cas, c'est le déficit insulinosécrétoire qui est détecté en premier lieu alors que dans d'autres, le degré d'insulinorésistance apparaît comme l'élément le plus prédictif du développement ultérieur d'un diabète. Le plus souvent, une altération mineure de ces deux processus est déjà détectée chez les sujets normotolérants qui

deviendront diabétiques. Quoiqu'il en soit, ce débat est quelque peu dépassé dans la mesure où il est de plus en plus clair que le diabète de type 2 est une affection hétérogène dans laquelle on regroupe, faute de mieux pour l'instant, des maladies d'étiologies diverses caractérisées par une insulino-résistance et une insulino-pénie de degrés variables.

Il est en fait probable, et cette hypothèse est de plus en plus étayée par des arguments expérimentaux, que la présence d'une seule anomalie ne suffit pas et que le développement d'un diabète nécessite la coexistence des deux anomalies dès le départ. On sait, par exemple, que des sujets dont la capacité sécrétoire est réduite, soit génétiquement, soit par atteinte mécanique (pancréatite chronique, pancréatectomie partielle, ..), ne deviennent pas nécessairement diabétiques s'ils sont très insulinosensibles. Inversement, comme mentionné plus haut, la majorité des sujets obèses, même ceux présentant une insulino-résistance sévère, parviennent à maintenir une glycémie normale ou quasi normale au prix d'une hypersécrétion d'insuline (voir Fig. 1). Suite à l'observation inattendue que des souris dont le gène du récepteur insulinique avait été spécifiquement invalidé au niveau des cellules β développaient un déficit insulinosécrétoire et une intolérance au glucose, une théorie uniciste de la pathogénie du diabète de type 2 a été avancée (40). Selon cette théorie une anomalie génétique dans le «signaling» de l'insuline pourrait

être responsable à la fois de l'insulino-résistance périphérique et du déficit sécrétoire. Néanmoins, rien ne prouve que cela soit valable dans le diabète humain puisqu'au contraire, dans la majorité des cas, l'insulino-résistance s'accompagne d'une hypersécrétion d'insuline (*vide supra*), y compris dans les très rares cas de mutation du récepteur insulinique (41).

HISTOIRE NATURELLE

Indépendamment du *primum movens*, des études transversales (34) et longitudinales (42) ont montré que l'évolution d'une tolérance au glucose normale vers un diabète passe par un stade d'intolérance au glucose au cours duquel la glycémie n'atteint pas encore une valeur considérée comme diabétique, mais n'est plus strictement normale (Fig. 2). A ce stade, l'insulinémie basale ou postprandiale est généralement élevée en valeur absolue, mais insuffisante par rapport au niveau glycémique concomitant. La réponse insulinique précoce et la sensibilité des cellules β au glucose sont, en revanche déjà significativement diminuées. Par rapport à des sujets normotolérants appariés pour l'âge et l'IMC, les patients intolérants au glucose sont plus insulino-résistants. Le passage d'une intolérance au glucose vers le diabète est marqué par une détérioration supplémentaire, quoique modeste, de la réponse insulinique précoce et de la sensibilité à l'insuline et par une chute brutale de la sécrétion basale et post-prandiale d'insuline. D'un

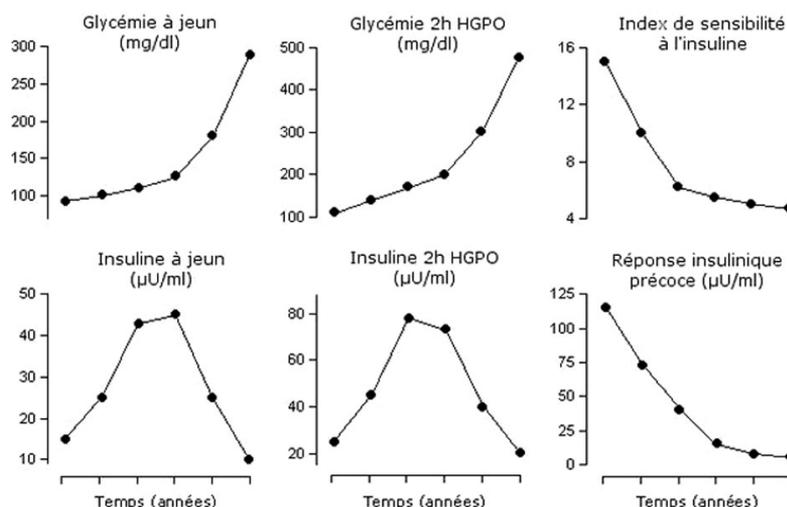


Figure 2 : Histoire naturelle du diabète de type 2 : Lors de la transition d'une tolérance au glucose normale vers une intolérance au glucose, la sécrétion d'insuline augmente progressivement de manière à compenser l'hyperglycémie basale et postprandiale. En revanche, la réponse insulinique précoce et la sensibilité à l'insuline diminuent de façon abrupte et sont déjà très altérées au moment de l'apparition du diabète.

Le passage d'une intolérance au glucose vers le diabète se caractérise par une réduction supplémentaire de la réponse insulinique précoce et de la sensibilité à l'insuline, mais surtout par une chute brutale de la sécrétion d'insuline basale et post-prandiale.

La cinétique temporelle de ces différents paramètres démontre clairement que s'il n'y a pas de démarcation nette entre une tolérance au glucose normale et une intolérance au glucose qui s'inscrivent dans un processus continu, l'installation du diabète constitue une véritable rupture de la boucle de régulation physiologique entre la glycémie et l'insulinémie.

HGPO : épreuve d'hyperglycémie par voie orale (75 g de glucose).

point de vue mécanistique, on peut définir l'apparition du diabète comme le moment où la sécrétion d'insuline n'est plus capable de compenser la résistance à l'hormone. Une fois installé, le diabète de type 2 a tendance à s'aggraver au cours du temps de manière plus ou moins rapide selon les cas. La chute progressive de l'insulinémie face à une élévation de la glycémie observée dans toutes les études longitudinales plaide en faveur d'un "épuisement pancréatique".

Les élévations chroniques de la glycémie et des acides gras libres qui sont la conséquence du déficit insulinosécrétoire et de l'insulinorésistance sont susceptibles de majorer ces deux anomalies par des mécanismes complexes impliquant notamment la voie de la glucosamine pour l'hyperglycémie et une accumulation de triglycérides au niveau des muscles et des cellules β pour les acides gras (*vide supra*). Ces processus, appelés respectivement phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, conduisent à des cercles vicieux qui jouent certainement un rôle dans l'aggravation progressive de la maladie.

CONCLUSION

Malgré un énorme investissement des chercheurs pour tenter d'élucider son étiopathogénie, le diabète de type 2 reste une maladie mystérieuse. Les hypothèses concernant les mécanismes responsables des anomalies de l'action et de la sécrétion d'insuline sont en perpétuelle évolution et on estime que moins de 15% du déterminisme génétique de la maladie ont été identifiés jusqu'à présent. Le seul point dont on soit à peu près certain est que, dans l'immense majorité des cas, même sur un terrain génétique défavorable, le diabète de type 2 peut être prévenu, atténué ou retardé par des mesures hygiéno-diététiques simples (voir article de Scheen et Giet dans le même numéro).

BIBLIOGRAPHIE

1. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H.— Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance—a population-based twin study. *Diabetologia*, 1999, **42**, 139-145.
2. O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ.— Genetic factors in type 2 diabetes : the end of the beginning ? *Science*, 2005, **307**, 370-373.
3. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al.— Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 2000, **26**, 163-175.
4. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al.— Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 790-797.
5. West KM, Kalbfleisch JM.— Influence of nutritional factors on prevalence of diabetes. *Diabetes*, 1971, **20**, 99-108.
6. Bell GI, Polonsky KS.— Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function. *Nature*, 2001, **414**, 788-791.
7. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C.— Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*, 1981, **68**, 1456-1467.
8. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al.— Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*, 1993, **42**, 1663-1672.
9. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, et al.— Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest*, 1996, **98**, 1195-1209.
10. Stumvoll M, Tataranni PA, Stefan N, et al.— Glucose allostasis. *Diabetes*, 2003, **52**, 903-909.
11. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al.— Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*, 1999, **282**, 1433-1439.
12. Hales CN, Barker DJ.— Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992, **35**, 595-601.
13. Weedon MN, Frayling TM, Shields B, et al.— Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene. *Diabetes*, 2005, **54**, 576-581.
14. Neel JV.— Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*, 1962, **14**, 353-362.
15. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH.— Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol*, 1981, **113**, 144-156.
16. Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al.— Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**, 983-987.
17. Shepherd PR, Kahn BB.— Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 248-257.
18. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, et al.— Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes*, 1999, **48**, 1600-1606.
19. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al.— Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 664-667.
20. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al.— Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*, 2003, **300**, 1140-1142.
21. Lillioja S, Mott DM, Zawadzki JK, et al.— In vivo insulin action is familial characteristic in nondiabetic Pima Indians. *Diabetes*, 1987, **36**, 1329-1335.

22. Martin BC, Warram JH, Rosner B, et al.— Familial clustering of insulin sensitivity. *Diabetes*, 1992, **41**, 850-854.
23. Poulsen P, Levin K, Petersen I, et al.— Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes*, 2005, **54**, 275-283.
24. Shulman GI.— Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000, **106**, 171-176.
25. Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, et al.— Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2000, **49**, 749-758.
26. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD.— Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1992, **41**, 1076-1083.
27. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR.— Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*, 1988, **318**, 1225-1230.
28. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr.— Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med*, 1981, **70**, 579-588.
29. Ward WK, Bolgiano DC, McKnight B, et al.— Diminished B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1984, **74**, 1318-1328.
30. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, et al.— Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, **70**, 1247-1253.
31. Nauck MA, Siegel EG, Creutzfeldt W.— Prolonged maximal stimulation of insulin secretion in healthy subjects does not provoke preferential release of proinsulin. *Pancreas*, 1991, **6**, 645-652.
32. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al.— Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 520-527.
33. Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, et al.— Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes*, 1995, **44**, 506-512.
34. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al.— Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 493-500.
35. U.K. Prospective Diabetes Study Group.— U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*, 1995, **44**, 1249-1258.
36. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al.— β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, **52**, 102-110.
37. Rhodes CJ.— Type 2 diabetes—a matter of beta-cell life and death? *Science*, 2005, **307**, 380-384.
38. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE.— Islet amyloid: A critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 3629-3643.
39. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, et al.— Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*, 2002, **110**, 851-860.
40. Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, et al.— Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell*, 1999, **96**, 329-339.
41. Elders MJ, Schedewie HK, Olefsky J, et al.— Endocrine-metabolic relationships in patients with leprechaunism. *J Natl Med Assoc*, 1982, **74**, 1195-1210.
42. 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. *J Clin Invest*, 1999, **104**, 787-794.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. F. Féry, Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles