

OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2

M. RORIVE (1), M.R. LETIEXHE (2), A.J. SCHEEN (3), O. ZIEGLER (4)

RÉSUMÉ : L'obésité est de plus en plus considérée comme une maladie épidémique, associée à de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire dont le diabète de type 2, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle. L'insulinorésistance semble jouer un rôle clé dans cette problématique. A côté du terrain génétique, l'obésité, en particulier celle à composante abdominale, est le facteur de risque le plus important pour le développement d'un diabète de type 2. La prise en charge d'un patient obèse diabétique doit débuter avec les mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire et exercice physique), éventuellement avec un soutien psychologique. En cas de succès insuffisant, le recours à une approche pharmacologique complémentaire doit être envisagé. La pharmacothérapie peut faire appel à des médicaments favorisant la perte pondérale (orlistat, sibutramine, peut-être rimonabant) et/ou à des antidiabétiques oraux ciblant préférentiellement l'insulinorésistance (metformine, glitazones, acarbose). En cas d'obésité sévère ou extrême compliquée d'un diabète de type 2 réfractaire au traitement médical, la chirurgie bariatrique, bien conduite, s'avère souvent être la seule méthode capable d'entraîner une perte pondérale importante et durable, avec une amélioration substantielle du contrôle métabolique et du pronostic global.

MOTS-CLÉS : *Obésité – Insulinorésistance – Diabète – Chirurgie bariatrique*

INTRODUCTION

L'obésité prend la forme d'une véritable épidémie mondiale ! (1) Le phénomène a débuté aux Etats-Unis et touche, à présent, tous les continents, y compris l'Europe. On note partout une augmentation de la prévalence de l'excès de poids (environ 50 % des individus dans beaucoup de pays), de l'obésité avérée (15 à 25 % des personnes) et même de l'obésité extrême (cette dernière, surtout aux Etats-Unis, tant qu'à présent). La problématique pondérale affecte les adultes des deux sexes, surtout dans les milieux économiquement défavorisés, mais également les enfants et les adolescents. L'augmentation de la prévalence de l'obésité explique celle du diabète de type 2. On parle même de «diabésité». Le nombre de patients diabétiques devrait doubler pour atteindre, en 2030, plus de 350 millions d'individus dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé, ce qui a motivé récemment une grande campagne de sen-

(1) Résidente Spécialiste (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Centre de l'Obésité, CHU Ourthe-Ambève, Esneux et Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège (4) Professeur, Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Maladies de la Nutrition, CHU de Nancy, Hôpital Jeanne d'Arc, Toul, France ; Titulaire de la Chaire Danone à l'Université de Liège (2004-2005)

OBSIDITY AND TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Obesity is an epidemic disease associated with numerous cardiovascular risk factors as diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension. Insulin resistance seems to be an important promoter for the development of most of these abnormalities. Besides genetic background, obesity, especially abdominal adiposity, is by far the most important factor for the development of type 2 diabetes. The treatment of a diabetic obese subject begins with diet and regular physical activity, eventually with a psychological support. In case of failure of such lifestyle approach alone, addition of drug therapy should be considered. It may include pharmacological agents able to promote weight loss (orlistat, sibutramine, possibly rimonabant) and/or antihyperglycaemic compounds capable of reducing insulin resistance (metformin, glitazones, acarbose). In case of severe/morbid obesity complicated with type 2 diabetes not well controlled with medical means, bariatric surgery is the only treatment that can induce an important and sustained weight loss, associated with marked improvement of metabolic control and amelioration of overall prognosis.

KEYWORDS : *Obesity – Insulin resistance – Diabetes – Bariatric surgery*

sibilisation de la part de l'International Diabetes Federation et de l'International Association for the Study of Obesity (2).

Obésité et diabète de type 2 ont un dénominateur commun : celui de la «mal bouffe» associée à une trop grande sédentarité. Bien que notre physiologie soit restée la même depuis plus de 50.000 ans, nous avons complètement transformé notre environnement. De chasseur-cueilleur, l'homme est d'abord devenu éleveur-cultivateur pour finalement devenir un consommateur-accumulateur ! Au cours du siècle passé spécialement, la technologie a annihilé l'exercice physique au quotidien chez la plupart d'entre nous. Au même moment, les rayons des supermarchés se sont remplis de denrées alimentaires bon marché, produites en grande quantité, de bon goût et riches en calories, voire sciemment manipulées pour entretenir l'envie des consommateurs. Une vie trop sédentaire (génération télévision, GSM, Internet, jeux vidéo) s'est ainsi associée à une alimentation riche en lipides et sucres raffinés, surtout présents dans les sodas («génération Mac Donald's») (3,4).

Les enfants et adolescents sont aujourd'hui les principales victimes de ce mode de vie (5). S'il apparaît que la cause de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent est semblable à celle de l'adulte (plus d'énergie entrant que d'énergie utilisée), plusieurs observations suggèrent diverses influences maternelles, lors de la période fœtale et durant la première année de la vie, sur le risque de développer ultérieurement

une obésité et un diabète de type 2. D'importantes mesures préventives doivent être prises chez la femme durant la grossesse avec deux objectifs essentiels : 1) limiter une prise pondérale excessive et de réduire la prévalence du diabète gestationnel; et 2) éviter une malnutrition intra-utérine susceptible de favoriser le phénotype d'épargne (facilitant la mise en réserve en période d'abondance et prédisposant à l'obésité) et un sous-développement de la masse de cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (conduisant au diabète de type 2) (voir plus loin). Il faut également encourager l'allaitement maternel (moins riche en protéines) qui semble jouer un rôle dans la réduction du risque ultérieur de développer un excès pondéral. En raison de la présence d'une obésité de plus en plus précoce et de plus en plus sévère, la prévalence du diabète de type 2 pourrait augmenter chez les enfants et adolescents (comme aux Etats-Unis), population classiquement touchée de façon préférentielle par le diabète de type 1. Si l'on tient compte du fait que les complications relatives au diabète sucré dépendent non seulement de la qualité de l'équilibration, mais aussi de la durée de la maladie, il faut craindre le risque de voir ces complications débiter de plus en plus tôt, et notamment chez l'adulte jeune, avec toutes les conséquences que l'on peut imaginer. En terme de coût, ce sont des milliards d'Euros qui vont devoir être dépensés pour la prise en charge des complications liées à l'obésité et au diabète de type 2 dans les prochaines décennies.

1) OBÉSITÉ : FACTEUR DE RISQUE DE MORBI-MORTALITÉ

L'obésité se définit par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), selon la formule bien connue «poids/taille²», exprimé en kg/m² (6) La surcharge pondérale concerne les valeurs comprises entre 25-29,9 kg/m² et l'obésité est définie pour des valeurs égales ou supérieures à 30 kg/m² : obésité modérée (30-34,9), sévère (35-39,9) et extrême ou massive (≥ 40 kg/m²). Outre la sévérité de l'excès de poids, le type de répartition de la masse grasse corporelle joue un rôle important, en particulier, l'accumulation de la graisse au niveau intra-abdominal. Le risque de maladie cardio-vasculaire est majoré majoré pour un tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme, et considérablement accru pour des valeurs supérieures à 88 cm et 102 cm, respectivement. En effet, une telle répartition s'associe à de multiples pathologies telles que diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie et troubles de la coagulation et de l'agrégation pla-

quettaire, syndrome d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil, etc (6,7).

La prévalence des pathologies cardio-vasculaires (angor, infarctus du myocarde, décompensation cardiaque, accident vasculaire cérébral, ...) est nettement augmentée chez l'individu obèse par comparaison à une population de référence de poids normal (8). Par ailleurs, le sujet obèse diabétique a 2 à 4 fois plus de risque de présenter une complication vasculaire par rapport au sujet non diabétique et au moins deux tiers de ces patients vont décéder d'une maladie cardio-vasculaire. Ce constat s'explique par le fréquent cumul de plusieurs facteurs de risque chez l'individu obèse, en particulier si coexiste un diabète de type 2. Même en l'absence de diabète, l'hyperinsulinisme, en compensation de l'insulinorésistance, va jouer un rôle majeur dans l'installation et la sévérité des troubles métaboliques. Par exemple, l'hyperinsulinisme favorise la réabsorption tubulaire du sodium et l'activation sympathique, contribuant à augmenter la pression artérielle. L'insulinorésistance hépatique, quant à elle, favorise la dyslipidémie métabolique (hypertriglycéridémie avec hypoHDLémie) et les troubles de la tolérance au glucose. Tous les facteurs de risque doivent être recherchés chez le sujet obèse et traités par une approche intégrée multi-risques (9). Il conviendra plus particulièrement de cibler le syndrome métabolique «athérogène», lié à l'hyperinsulinisme et à l'insulino-résistance : obésité abdominale (viscérale ou centrale), hypertriglycéridémie, taux bas de cholestérol HDL, diminution de tolérance au glucose ou diabète de type 2.

Il existe une diminution de l'espérance de vie de plus de 12 ans, en moyenne, chez les sujets obèses par rapport aux individus eutrophiés (8). L'espérance de vie diminue avec l'augmentation de l'IMC. Les raisons sont nombreuses et diverses. Hormis l'augmentation de la prévalence des maladies vasculaires déjà citée, mentionnons les cancers, notamment hormono-dépendants (sein, ovaire, côlon, ...), les infections et insuffisances respiratoires, les complications hépato-biliaires, les thrombophlébites compliquées ou non d'embolie pulmonaire, une augmentation de la morbi-mortalité per- et post-opératoires, etc.

La prise en charge du sujet obèse doit se faire comme celle d'un individu poly-pathologique, avec toute la complexité que cela comporte sur le plan thérapeutique. C'est particulièrement le cas lorsque l'obésité se complique d'un diabète de type 2 (10).

2) OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2

Le terme de «diabésité» est aujourd'hui utilisé pour définir l'augmentation de la prévalence du diabète en regard de celle de l'obésité. Si l'origine génétique du diabète de type 2 est bien établie (et facilement démontrée par la présence d'antécédents familiaux), ses fondements moléculaires restent encore largement méconnus. Outre cette composante génétique, c'est tout ce qui touche le poids corporel qui représente, de loin, le facteur de risque le plus important de développement d'un diabète de type 2 : un IMC élevé (supérieur à 35 kg/m², quelle que soit la distribution de la masse grasse), un tour de taille accru (en présence d'un simple excès pondéral ou d'une obésité modérée), une longue durée d'excès pondéral et/ou un gain de poids rapide sont parmi les facteurs principaux favorisant l'insulinorésistance, la décompensation de la cellule B et la détérioration de la tolérance au glucose (11,12).

La leptine, sécrétée par les adipocytes, est un composant essentiel dans la régulation du poids corporel, au moins chez les rongeurs (13). Elle joue un rôle dans le contrôle de l'ingestion de la nourriture et dans les dépenses énergétiques, via divers neuropeptides de l'hypothalamus. Outre son action sur le système nerveux central, la leptine a une action périphérique comme en témoigne la présence de récepteurs dans divers organes : foie, muscles, gonades, ... Les concentrations en leptine augmentent avec l'obésité et tendent à diminuer avec l'amaigrissement. La leptine est donc un reflet de la quantité de masse grasse corporelle. Leptinorésistance et insulinorésistance sont très souvent associées. Le rôle de l'hyperleptinémie dans la genèse du diabète de type 2 chez le sujet obèse reste cependant mal précisé. Par contre, d'autres adipocytokines paraissent jouer un rôle déterminant, notamment le TNF- α (adipokine contribuant à l'insulinorésistance et dont l'expression est augmentée dans le tissu adipeux et le muscle du sujet obèse insulinorésistant) et la diminution de l'adiponectine (adipokine insulinosensibilisatrice dont les taux sont diminués chez le sujet obèse et augmentent après amaigrissement) (13).

Le diabète de type 2 s'installe progressivement dans l'histoire de l'individu obèse (11,14) (Fig. 1). La présence d'antécédents familiaux contribue à l'apparition, plus ou moins précoce, de l'intolérance au glucose. L'obésité, spécialement celle caractérisée par une adiposité intra-abdominale, est associée à une augmentation des concentrations des acides gras libres circulants qui exercent un effet négatif sur la sensibilité à l'insu-

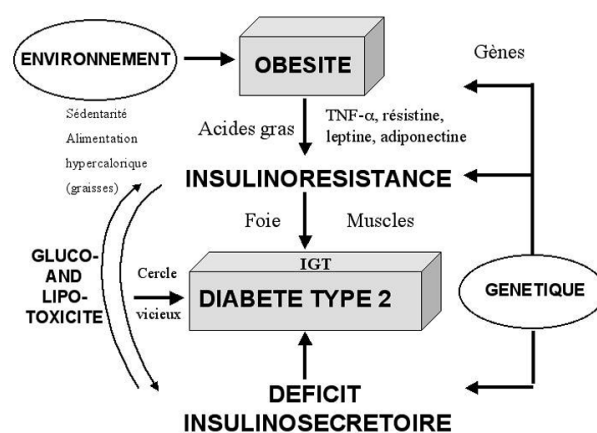


Fig. 1 : Illustration des mécanismes liant l'obésité au diabète de type 2, en passant par la diminution de la tolérance au glucose (IGT). Le diabète de type 2 est une maladie évolutive à la suite de cercles vicioux impliquant la glucotoxicité et la lipotoxicité.

line au niveau de plusieurs tissus dont le muscle et le foie. Les acides gras libres augmentent la synthèse hépatique du glucose en stimulant la néoglucogénèse, ils diminuent l'extraction de l'insuline et augmentent la production des VLDL par le foie. La résistance à l'insuline passe inaperçue au début et ne sera diagnostiquée que par la présence d'un hyperinsulinisme, d'abord en post-prandial, puis à l'état basal.

Le diabète de type 2 apparaît lorsque la sécrétion pancréatique d'insuline devient insuffisante par rapport à la résistance des tissus cibles pour obtenir la normoglycémie (11,14). Le défaut de l'insulinosécrétion pourrait être génétiquement déterminé ou secondaire à une malnutrition pendant la période fœtale. Quoi qu'il en soit, ce défaut s'aggrave avec le temps. Cette aggravation peut résulter de phénomènes d'apoptose des cellules B des îlots de Langerhans, conduisant à une perte progressive du nombre de cellules B, ou de troubles fonctionnels des cellules B résiduelles, conséquence de l'effet toxique de l'hyperglycémie (concept de glucotoxicité) et des acides gras libres (concept de lipotoxicité) (Fig. 1).

Ainsi, en l'absence de toute mesure diététique et/ou pharmacologique qui aurait pour objectif la réduction de l'insulinorésistance, les valeurs glycémiques, notamment post-prandiales, s'élèvent chez les sujets prédisposés et conduisent progressivement à l'intolérance, puis au diabète de type 2 lorsque survient une insulinopénie relative, témoin de la décompensation de la cellule B (11,14).

3. PRISE EN CHARGE DU PATIENT OBÈSE DIABÉTIQUE

La plupart des études réalisées chez le sujet obèse, diabétique ou non, démontrent qu'un amaigrissement, même modeste (5-10 % du poids initial), contribue à réduire l'insulinorésistance et à améliorer l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire. La courbe morbidité-mortalité en fonction de l'IMC est une courbe hyperbolique : dès lors, perdre relativement peu de poids permet déjà de gagner beaucoup en terme de morbidité-mortalité, notamment chez les individus avec obésité sévère. Ce point positif s'explique par le fait qu'une perte pondérale, même modérée, s'accompagne d'une mobilisation privilégiée de la masse grasse intra-abdominale (une perte de 10 % du poids initial aboutirait à une réduction de 30 % de la graisse péri-viscérale) (7). Cet effet contribue à fortement améliorer la tolérance du glucose, grâce à une augmentation de l'utilisation musculaire du glucose et à une inhibition de sa production splanchnique. Cependant, si un amaigrissement, même modéré, peut contribuer à une telle amélioration métabolique, parfois spectaculaire, la principale difficulté réside dans le maintien de la perte pondérale au long cours, tout particulièrement chez le sujet diabétique (6).

A. MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

La base du traitement du sujet obèse diabétique repose sur une correction du déséquilibre entre les apports alimentaires et les dépenses énergétiques (6). En première intention, on conseille la pratique régulière d'une activité physique douce telle que la marche, la natation ou la gymnastique adaptée, sans contraintes sur le système locomoteur (15). L'hygiène alimentaire consiste à réduire quantitativement, dans un premier temps de 500 à 1000 Kcal, les apports quotidiens moyens du sujet et de mieux répartir les repas sur la journée. Une intervention qualitative sur les nutriments sera également utile, en réduisant les aliments riches en glucides à index glycémique élevé et en lipides saturés et en augmentant la ration des glucides complexes, des protéines (plus satiétogènes) et des fibres (légumes et fruits) (16).

Une évaluation et une prise en charge psychologique seront proposées afin de détecter les prises pondérales réactionnelles, par exemple à un deuil, à une dépression, à la perte d'emploi..., et afin de soutenir le sujet dans ses efforts hygiéno-diététiques. Il est important de bien comprendre les raisons de l'embonpoint, mais également de travailler les motivations du patient en phase d'amaigrissement. La prise en

charge d'un patient obèse, *a fortiori* diabétique, requiert donc le plus souvent une prise en charge multidisciplinaire impliquant médecin, diététicien, kinésithérapeute, psychologue, ... (17).

Les régimes à très basses calories (diètes protéinées) peuvent s'avérer utiles chez certains patients résistant aux mesures hygiéno-diététiques classiques (18). Elles permettent d'obtenir une perte pondérale rapide, accompagnée d'une amélioration spectaculaire de l'équilibration glycémique. Au vu de ces résultats, le patient obèse diabétique peut aisément objectiver le lien étroit existant entre apport calorique, régulation pondérale et contrôle glycémique. Ces diètes peuvent donc avoir une valeur éducative, mais elles ont aussi leurs limites et leurs contre-indications (18). Elles doivent s'inscrire dans une prise en charge globale visant à une véritable éducation du patient obèse diabétique vis-à-vis des mesures hygiéno-diététiques.

B. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Le traitement pharmacologique doit être considéré comme une aide complémentaire au régime (6,10). Il comprend soit des médicaments susceptibles de favoriser la perte pondérale, soit des médicaments capables d'améliorer le métabolisme glucidique (idéalement sans favoriser une prise pondérale). Les traitements disponibles actuellement sont l'orlistat, inhibiteur de la lipase intestinale, et la sibutramine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le rimonabant, inhibiteur sélectif des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes, est actuellement en phase finale de développement et paraît particulièrement prometteur sur le plan métabolique. L'effet sur le poids des antidiabétiques oraux peut constituer un argument pour la sélection de l'agent pharmacologique chez un sujet obèse diabétique de type 2. En effet, plusieurs médicaments ont tendance à favoriser une prise de poids. C'est le cas des insulinosécrétagogues (sulfonylurées) et des nouveaux insulinosensibilisateurs que sont les thiazolidinediones (glitazones). Par contre, les biguanides (metformine) et les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales (acarbose) feraient plutôt perdre un peu de poids.

a) Médicaments favorisant l'amaigrissement

Les médicaments anti-obésité ont un intérêt potentiel dans le traitement du diabète de type 2 (10,19). Contrairement aux médicaments anciens, les nouveaux médicaments développés pour le traitement de l'obésité ont fait l'objet d'études contrôlées bien conduites, portant sur 1-2 années de suivi. Hélas, beaucoup de ces

essais cliniques ont été grevés d'un taux de perdus de vue non négligeables, de telle sorte que le nombre de patients en fin d'étude est souvent largement moindre que lors du recrutement initial. Par ailleurs, tous ces travaux ont démontré que la perte pondérale obtenue chez les patients obèses diabétiques est plus faible que celle enregistrée chez des sujets obèses non diabétiques. La différence s'explique, sans doute, par un effet contre-productif sur la perte pondérale de l'amélioration glycémique qui suit l'amaigrissement et qui contribue à réduire la glycosurie et donc la fuite calorique.

- Orlistat

L'orlistat (Xenical®), inhibiteur de la lipase intestinale, diminue, d'environ 30 %, l'absorption des graisses ingérées. La posologie usuelle est de 120 mg, trois fois par jour. Une perte de poids significative est observée en association avec un régime alimentaire équilibré réduit de 500-600 kcal par rapport aux apports caloriques antérieurs. A cet amaigrissement s'associent une réduction de l'hyperinsulinisme, une amélioration de la tolérance glucidique et une réduction du cholestérol partiellement indépendante de la perte pondérale (20). Une analyse rétrospective des études concernant l'orlistat dans une population de sujets obèses non diabétiques démontre un retour plus important à une tolérance glucidique normale et une réduction significative du nombre de sujets passant d'une tolérance glucidique normale à une tolérance diminuée (21). L'étude Xendos («Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects») (22), d'une durée de 4 ans chez des sujets ayant un IMC moyen de plus de 30 kg/m², a confirmé l'effet favorable de l'orlistat sur l'apparition du diabète de type 2 chez des sujets obèses non diabétiques, avec ou non une intolérance au glucose à l'inclusion (réduction du risque relatif de 37 %).

Si on compare le bénéfice dans une population de sujets obèses diabétiques ayant un IMC supérieur à 27 kg/m² sous régime fractionné et orlistat *versus* placebo, on observe une perte pondérale complémentaire de 1,7 à 2,9 kg, une diminution de la glycémie à jeun de 0,55 à 1,30 mmol/l et une réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,29 à 0,5 %, selon les études considérées (19).

- Sibutramine

La sibutramine (Reductil®), inhibiteur de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine, permet d'augmenter la satiété et de stimuler, quelque peu, la thermogénèse. Diverses études ont montré que la sibutramine, à la dose de 10 à 15 mg par jour, favorise la perte

pondérale et le maintien de celle-ci chez le sujet obèse, tout en améliorant le taux de cholestérol HDL et la tolérance au glucose (23). Par contre, ce médicament stimule légèrement l'activité sympathique ainsi qu'en témoignent la faible augmentation de la fréquence cardiaque de repos et de la pression artérielle (19).

L'amaigrissement obtenu avec la sibutramine contribue à améliorer le métabolisme glucidique chez le sujet obèse diabétique de type 2 (24). L'amélioration de la valeur de l'HbA_{1c} sous sibutramine est corrélée avec l'importance de la perte pondérale obtenue (19). L'étude SCOUT («Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study») est la première étude de morbidité-mortalité visant à évaluer les bénéfices potentiels de la prise en charge de l'obésité (en l'occurrence avec la sibutramine) chez des patients en surcharge pondérale ou obèses et présentant des risques cardio-vasculaires importants. Elle devrait également apporter des informations sur la possibilité de retarder l'apparition du diabète chez des sujets obèses non diabétiques (moitié de la population de l'étude) et d'améliorer la qualité de l'équilibration glycémique chez les sujets obèses diabétiques (autre moitié de la population de l'étude) grâce à la perte de poids favorisée par la sibutramine.

- Rimonabant

Le rimonabant (Acomplia®) appartient à une nouvelle classe de médicaments appelée antagonistes des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes. Ce médicament permet d'obtenir un amaigrissement significatif, avec une diminution de l'adiposité abdominale, et a une action favorable sur le métabolisme des adipocytes avec une augmentation de l'adiponectine. Il en résulte une amélioration de la résistance à l'insuline, une diminution des triglycérides et une augmentation du cholestérol HDL, et donc une réduction importante de la prévalence du syndrome métabolique. Les effets favorables du rimonabant ont été retrouvés de façon consistante dans toutes les études du programme RIO («Rimonabant In Obesity») : RIO-Europe, RIO-United States et RIO-Lipids (25). Les résultats de l'étude RIO-Diabetes seront présentés au prochain congrès de l'American Diabetes Association en juin 2005. Il s'agit d'un essai clinique contrôlé *versus* placebo, spécifiquement réalisé chez des patients en surcharge pondérale ou obèses avec un diabète de type 2 traité par metformine ou par sulfamides en monothérapie. Si les résultats favorables sont confirmés dans cette population, le rimonabant pourrait s'avérer particulièrement intéressant pour le traitement des

sujets obèses diabétiques qui présentent une haute prévalence de syndrome métabolique et sont exposés à un risque élevé de maladies cardio-vasculaires.

- *Glucagon-like peptide-1*

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une hormone intestinale dont les effets sont de mieux en mieux connus. Cette hormone ralentit la vidange gastrique et a des effets satiétogènes, conduisant à une certaine perte de poids. Par ailleurs, elle sensibilise la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas à l'hyperglycémie (effet «incrétine») et stimule la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante, corrigeant ainsi l'hyperglycémie sans favoriser le risque d'hypoglycémie. Ce double effet, sur le poids et sur le contrôle glycémique, rend cette approche particulièrement attractive chez le patient obèse diabétique de type 2 (26). L'effet de type GLP-1 peut être reproduit soit par l'administration sous-cutanée d'analogues de longue durée d'action (exénatide), soit par l'administration orale d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV, l'enzyme de dégradation du GLP-1 endogène. Les résultats obtenus dans les études de phase II et de phase III paraissent particulièrement prometteurs.

b) *Antidiabétiques oraux*

Le sujet obèse avec un diabète de type 2 est caractérisé par une insulino-résistance. Il est donc logique de privilégier un médicament qui améliore la sensibilité à l'insuline ou, à tout le moins, qui réduit les besoins en insuline et le stress sur la cellule B (10). La metformine agit essentiellement en diminuant la production hépatique de glucose et l'acarbose en limitant l'hyperglycémie post-prandiale. Les thiazolidinediones ou glitazones améliorent globalement la sensibilité à l'insuline, leur cible principale étant l'adipocyte. A ce titre, elles stimulent l'adipogenèse (heureusement plutôt sous-cutanée qu'intra-abdominale) et ont tendance à faire prendre un peu de poids. Les insulinosécrétagogues doivent plutôt être réservés en seconde intention chez le sujet obèse diabétique, quand apparaît un déficit conséquent de la sécrétion d'insuline.

- *Metformine*

La metformine (Glucophage®, Metformax®) est considérée comme l'antidiabétique oral de premier choix chez le sujet obèse diabétique, en l'absence de contre-indication spécifique (notamment l'insuffisance rénale) (10,27). Elle corrige l'hyperglycémie, sans risque significatif d'hypoglycémie. De plus, de tous les antidiabétiques oraux, la metformine (avec l'acarbose) est

la seule à ne pas favoriser une prise pondérale. Enfin, dans la grande étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study»), la metformine a été le seul traitement anti-diabétique capable d'améliorer significativement le pronostic cardio-vasculaire des patients diabétiques de type 2 (28).

Chez l'adolescent obèse avec une histoire familiale de diabète de type 2, la metformine a bien démontré sa capacité à réduire l'élévation de la glycémie post-prandiale, les concentrations en insuline et à modérer la prise de poids (29). Chez les sujets en surpoids avec une diminution de la tolérance au glucose, le «Diabetes Prevention Program» a montré que la metformine réduit de 31 % le risque de progression vers un diabète de type 2 (30). L'effet protecteur de la metformine s'est révélé particulièrement marqué chez les sujets les plus jeunes, les plus obèses et les plus dysglycémiques («impaired fasting glucose») à l'entrée dans l'étude.

- *Thiazolidinediones*

Les thiazolidinediones (rosiglitazone, Avandia®; pioglitazone, Actos®) se lient à des récepteurs nucléaires, les PPAR- γ (Peroxisomes Proliferator Activated Receptor), et jouent un rôle régulateur sur l'expression de certains gènes en contrôlant leur transcription (27). Les glitazones diminuent la glycémie post-prandiale et post-absorptive et réduisent l'insulinémie chez le patient diabétique de type 2. Elles ont également été utilisées avec succès pour traiter l'insulino-résistance des sujets obèses non diabétiques, des sujets pré-diabétiques, des sujets intolérants au glucose et des femmes présentant un syndrome des ovaires micropolykystiques. L'efficacité anti-hyperglycémiant des glitazones semble être proportionnelle à l'insulino-résistance initiale du sujet, et notamment à l'importance de l'excès de poids initial. Les glitazones présentent cependant le désavantage de favoriser une certaine prise pondérale (stimulation de l'adipogenèse et certaine rétention hydrique) (31). Plusieurs études ont cependant montré que le gain de masse grasse se limitait à la graisse sous-cutanée, alors que l'adiposité intra-abdominale était soit inchangée, soit même diminuée. C'est sans doute pour cette raison que le gain de poids observé ne semble pas entraver le bénéfice métabolique, notamment en termes d'amélioration du contrôle glycémique. Les glitazones pourraient aussi exercer un effet protecteur sur les cellules B pancréatiques (effet anti-apoptotique), ce qui pourrait retarder l'échappement glycémique habituellement observé avec les autres antidiabétiques (27). Enfin, les glitazones

pourraient également exercer une action protectrice cardio-vasculaire, intéressante au vu de la forte prévalence de complications cardio-vasculaires dans la population obèse avec diabète de type 2 (27). A cet égard, les résultats de l'étude PROACTIVE avec la pioglitazone sont attendus avec intérêt (disponibles en septembre 2005).

- *Acarbose*

L'acarbose (Glucobay®) a été étudié dans la grande étude STOP-NIDDM (32,33). Il a montré son efficacité à réduire l'incidence de diabète de type 2 (- 25 %) chez des sujets intolérants au glucose, dont la plupart présentaient un surpoids pondéral ou une obésité (32). Dans cette même étude, l'acarbose a corrigé certains facteurs de risque cardio-vasculaire et permis de réduire significativement (d'environ 50 % !) l'incidence de complications comme l'infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux (33). Chez le patient obèse diabétique de type 2, une méta-analyse récente de 7 essais contrôlés a montré une amélioration du contrôle glycémique et une réduction significative de l'incidence d'infarctus du myocarde avec un traitement par acarbose en comparaison avec un placebo (34). Cet effet favorable pourrait s'expliquer par une amélioration de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie post-prandiales, contribuant au stress oxydatif.

- *Insulinosécrétagogues*

Les insulinosécrétagogues (sulfonylurées, glinides) sont habituellement réservés en seconde intention chez le sujet obèse, le plus souvent en combinaison avec la metformine, plus rarement avec une glitazone (10). Ils doivent être introduits lorsque la glycémie reste élevée sous doses appropriées de l'insulinosensibilisateur. Cette hyperglycémie résiduelle témoigne d'une défaillance de la cellule B qui peut alors être stimulée, indépendamment du glucose, par des médicaments qui vont fermer directement les canaux potassiques. Outre le risque hypoglycémique, l'effet indésirable principal consiste en une prise de poids qui doit être prévenue par un renforcement des mesures hygiéno-diététiques. Comme déjà signalé, les analogues du GLP-1 présentent, à cet égard, des avantages incontestables, mais l'utilisation de ces nouvelles molécules pourrait être limitée par leur coût (26).

C. LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

L'obésité extrême ou morbide, volontiers compliquée de diabète, d'hypertension artérielle, du syndrome apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS), d'insuffisance respiratoire, de dyslipidémie, ..., se montre générale-

ment réfractaire aux mesures diététiques classiques et/ou médicamenteuses, mais peut répondre favorablement à la chirurgie bariatrique. D'un point de vue métabolique, nous avons montré que l'amaigrissement obtenu après gastroplastie corrige l'insulinorésistance de sujets obèses non diabétiques (35), réduit de façon considérable la prévalence des marqueurs du syndrome métabolique (36) et améliore remarquablement le contrôle glycémique des patients obèses diabétiques de type 2 (37).

Une méta-analyse récente (38) a repris les articles publiés entre 1990 et 2003 afin de déterminer l'impact de la chirurgie bariatrique sur la perte de poids, la mortalité opératoire et les 4 facteurs principaux de co-morbidité (diabète, hypertension, dyslipidémie et SAHOS). La plupart des études sont réalisées en comparaison avec un traitement médical classique. Seul le bras chirurgical permet un amaigrissement significatif ainsi que l'amélioration, voire la résolution, des facteurs de co-morbidité à court et à long terme. Selon cette méta-analyse, le diabète serait disparu dans 77 % des cas et au moins partiellement amélioré chez 86 % des patients obèses opérés. Ces résultats ont été confirmés dans une nouvelle méta-analyse publiée tout récemment (39).

Une grande étude prospective, la «Swedish Obese Subjects» (SOS) Study (40), a comparé également la thérapie conventionnelle à la chirurgie bariatrique dans une vaste cohorte de patients. En comparaison avec l'approche médicale conventionnelle, la chirurgie bariatrique s'avère être le meilleur choix thérapeutique de l'obésité morbide, tant par le bénéfice pondéral obtenu que par la réduction des facteurs de risque, notamment du diabète de type 2. Globalement, sur les 10 ans de suivi, la glycémie augmente de 18,7 % dans le groupe médical alors qu'elle diminue de 2,5 % dans le groupe chirurgical ($p < 0,001$). Le taux de disparition d'un diabète sucré pré-existant est plus élevé 10 ans après la chirurgie que sous traitement conventionnel alors que l'incidence de nouveaux cas de diabète est plus faible dans le groupe opéré que dans le groupe suivi de façon conventionnelle. Les résultats de cette remarquable étude ont été analysés en détail dans un article récent de la revue (41).

Chez les patients avec obésité sévère à extrême et un diabète de type 2 difficile à contrôler médicalement, la solution chirurgicale paraît représenter une solution de choix (10,37). L'amaigrissement observé de façon durable s'accompagne d'une diminution spectaculaire (parfois une normalisation) des taux d'HbA_{1c}, tout en permettant un allègement substantiel du traitement

antidiabétique (et parfois sa suppression). Il semble que le recours à la technique de dérivation gastrique («bypass» gastrique) plutôt qu'à la simple gastroplastie offrirait des avantages dans cette population obèse diabétique (38), par un effet propre sur certaines hormones digestives (42).

La chirurgie bariatrique est une solution efficace qui peut être proposée à l'individu obèse diabétique en tenant compte du risque opératoire non négligeable. Elle ne peut cependant s'envisager que dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, avant, pendant et après l'intervention (42). Enfin, il faut remarquer que nous ne disposons pas encore d'études prospectives permettant de confirmer le bénéfice d'un amaigrissement significatif à long terme en terme de mortalité ou même de morbidité (incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, voire de cancer). Cependant, une étude observationnelle de cohorte canadienne récente a montré une réduction de la mortalité de 89 % (RR = 0,11 ; IC 95% 0,04-0,27 ; $p < 0,001$) chez des sujets avec obésité massive opérés par comparaison à des sujets non opérés (43).

CONCLUSION

La prévalence du diabète de type 2 est directement liée à celle de l'obésité. L'épidémie de «diabésité» nécessite une véritable prise de conscience sur le plan politique et une prise en charge énergique d'un point de vue médical. La résistance à l'insuline est l'élément clé qui relie l'obésité au diabète. Quelle que soit la méthode utilisée comme les mesures hygiéno-diététiques, les régimes protéinés à basses calories, les agents pharmacologiques ou la chirurgie, tout amaigrissement, même modéré, conduit à une réduction de l'incidence de diabète de type 2 et à une amélioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 obèses. Si, par ces différentes mesures, aucun bénéfice pondéral suffisant n'a pu être obtenu ou maintenu, le traitement doit débuter en ciblant l'insulinorésistance. La metformine paraît être l'antidiabétique oral de premier choix dans cette population, mais elle devra, tôt ou tard, être associée à d'autres antidiabétiques oraux, voire à l'insuline.

La prise en charge d'un individu obèse diabétique de type 2 doit, si possible, faire appel à une équipe multidisciplinaire composée d'un médecin, d'un diététicien, d'un psychologue. Cette évaluation permet, avant tout, de mieux comprendre les mécanismes responsables de l'excès pondéral. Le patient doit apprendre à

mieux équilibrer ses apports énergétiques tant sur le plan quantitatif que qualitatif. La reprise d'une activité physique privilégiant l'endurance conduit également à une réduction de l'insulinorésistance et doit donc être privilégiée lors de toute prise en charge. Mais la lutte contre l'obésité morbide est malheureusement très difficile. Seule la chirurgie bariatrique a permis de démontrer, dans ce cas, un bénéfice au long court à la fois sur le poids et sur les facteurs de risque associés, notamment le diabète.

L'obésité est une maladie chronique qui continue à se répandre dans le monde et est intriquée à de nombreux facteurs biologiques, psychologiques, socio-culturels et environnementaux. La prévention est le seul moyen de lutter contre cette épidémie qui n'est jamais que la résultante d'enjeux économiques ou sociologiques vis-à-vis desquels les médecins sont souvent bien impuissants. Plutôt que de devoir consacrer des sommes considérables pour le traitement des complications liées à l'obésité et au diabète de type 2, il vaudrait sans doute beaucoup mieux investir cet argent dans de véritables stratégies de prévention, en particulier chez les jeunes.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liege*, 1999, **54**, 87-94.
2. International Diabetes Federation & International Association for the Study of Obesity.— *Diabetes and obesity*. Time to act. 2004, 58 p.
3. Lemonick MD.— How we grew so big. *Times*, 2004, August **9**, 41-51.
4. Block G.— Food contributing to energy intake in the U.S : data from NHANES III and NHANES 1999-2000. *J Food Compos Anal*, 2004, **17**, 439-447.
5. Deckelbaum RJ, Williams CL— Childhood obesity : The health issue. *Obesity Res*, 2001, **9** (Suppl 4), 239S-243S.
6. Basdevant A, Laville M, Ziegler O.— Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités. *Diab Metab*, 1998, **24** (Suppl 2) : 1-48.
7. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D.— Treatment of obesity : need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*, 2001, **322**, 716-720
8. Troiano RP, Frongillo EA, Sobal J, et al.— The relationship between bodyweight and mortality : quantitative analyses of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, **20**, 63-75
9. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
10. Scheen AJ.— Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.

11. Scheen AJ.— From obesity to diabetes. Why, when and who ? *Acta Clin Belg*, 2000, **55**, 9-15.
12. Hu F, 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.
13. Paquot N, Tappy L.— Les adipocytokines : lien entre obésité, diabète de type 2 et athérosclérose ?. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 369-373.
14. Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
15. Gautier JF.— Activité physique et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 395-401.
16. Paquot N.— Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 391-394.
17. Scheen AJ, Rorive M, Letiexhe M, et al.— Comment je traite... Un sujet obèse par une approche multidisciplinaire : l'exemple du Centre de l'Obésité du CHU Ourthe-Amblève. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 474-479.
18. Scheen AJ.— Intérêts et limites de la diète protéique chez le patient obèse diabétique de type 2. *Ann Endocrinol*, 1999, **60**, 443-450.
19. Scheen AJ, Ernest Ph.— Antiobesity treatment in type 2 diabetes : results of clinical trials with orlistat and sibutramine. *Diabetes Metab*, 2002, **28**, 437-445.
20. Keating GM, Jarvis B.— Orlistat in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2001, **61**, 2107-2119.
21. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al.— Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 1321-1326.
22. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L.— Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 155-161.
23. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. for the Storm Study Group.— Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss : A randomised trial. *Lancet*, 2000, **356**, 2119-2125.
24. Van Gaal LF, Pfeiffer FW.— The importance of obesity in diabetes and its treatment with sibutramine. *Int J Obesity*, 2001, **25** (Suppl 4), S24-28.
25. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al.— Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients : 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005, **365**, 1389-1397.
26. Gautier J-F et al.— Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2005, **31**, in press.
27. Scheen AJ, Paquot N.— Les insulinosensibilisateurs. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 409-413.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
29. Freemark M, Bursley D.— The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*, 2001, **107**, 1-7.
30. 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.
31. Scheen AJ.— Glitazones et prise de poids. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, 1S41-1S44.
32. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group.— Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2072-2077.
33. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al, for the STOP-NIDDM Trial Research Group.— Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA*, 2003, **290**, 486-494.
34. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al.— Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients : meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 10-16.
35. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, et al.— Postgastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, **80**, 364-369.
36. Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, et al.— Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab*, 1998, **24**, 355-361.
37. Scheen AJ.— Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 1998, **23**, 116-123.
38. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al.— Bariatric surgery : a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004, **292**, 1724-1737.
39. Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, et al.— Meta-analysis : surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*, 2005, **142**, 547-559.
40. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al for the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group.— Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2683-2693.
41. Scheen AJ, Letiexhe M, Rorive M, et al.— Chirurgie bariatrique : les résultats à 10 ans de la « Swedish Obese Subjects Study ». *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 121-125.
42. Scheen AJ.— Place de la chirurgie bariatrique dans le traitement de l'obésité. In : *Traité de Diabétologie* (Ed : Grimaldi A.), Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, France, 2005, 368-375.
43. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al.— Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*, 2004, **240**, 416-423.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. M. Rorive, Centre de l'Obésité, CHU Ourthe-Amblève, Esneux.