

# INFLUENCE DU POIDS CORPOREL SUR L'HISTOIRE NATURELLE ET LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES DU DIABÈTE DE TYPE 1

M. FRANCK (1), N. PAQUOT (2), A.J. SCHEEN (3)

**RESUME :** L'obésité, dont la prévalence est croissante dans les pays industrialisés, est bien connue comme facteur de risque majeur de développer un diabète de type 2. Par contre, le rôle de l'excès de masse grasse dans l'histoire naturelle du diabète de type 1 et dans le choix des approches thérapeutiques est beaucoup moins bien documenté et, sans doute, trop souvent négligé. Nous envisagerons plus particulièrement : 1) le rôle d'«accélérateur» de l'obésité sur la survenue d'un DT1 chez les sujets jeunes prédisposés; 2) la difficulté du diagnostic en présence d'un diabète «hybride» ou double, combinant déficit insulinosécrétoire et insulino-résistance; 3) la difficulté de gérer simultanément poids corporel et bon contrôle glycémique, notamment chez la jeune femme ou à l'adolescence; 4) les effets néfastes possibles de l'insulinothérapie intensive sur le poids corporel et sur certains marqueurs du syndrome métabolique; 5) le moins bon pronostic en termes de morbi-mortalité cardio-vasculaire des patients DT1 obèses; 6) le rôle possible de certains médicaments comme adjuvants à l'insulinothérapie chez le patient DT1 obèse insulino-résistant; et enfin 7) l'apport éventuel de la chirurgie bariatrique dans certains cas bien sélectionnés de patients DT1 présentant une obésité sévère.

**MOTS-CLÉS :** *Auto-immunité - Diabète double - Diabète de type 1 - Diabète de type 2 - Indice de masse corporelle - Obésité - Syndrome métabolique*

**INFLUENCE OF BODY WEIGHT ON THE NATURAL HISTORY AND THE THERAPEUTIC APPROACHES OF TYPE 1 DIABETES**  
**SUMMARY :** Obesity, whose prevalence is increasing in industrialized countries, is recognized as a major risk factor for the development of type 2 diabetes. In contrast, the role of excess adiposity in the natural history of type 1 diabetes (T1DM) and its impact on therapeutic approaches are by far less known and most probably largely underestimated. The following items will be most particularly considered : 1) the accelerator role of obesity in the development of T1DM in young predisposed individuals; 2) the difficult diagnosis in presence of hybrid or double diabetes combining insulin secretory defect and insulin resistance; 3) the problem of managing both body weight and glucose control, especially in young females and adolescents; 4) the possible deleterious effects of intensive insulin therapy on body weight and some markers of the metabolic syndrome; 5) the worse cardiovascular prognosis of T1DM patients when obesity is present; 6) the possible role of other medications as adjunct therapy to insulin in insulin resistant obese T1DM patients; and finally 7) the expected benefit of bariatric surgery in some well selected T1DM patients with severe obesity.

**KEYWORDS :** *Autoimmunity - Body mass index - Double diabetes - Metabolic syndrome - Obesity - Type 1 diabetes - Type 2 diabetes*

## INTRODUCTION

Le rôle de l'obésité dans la pathogénie et la physiopathologie du diabète de type 2 (DT2) est bien connu et largement documenté. L'obésité est un facteur majeur d'insulino-résistance, en particulier lorsque l'adiposité présente une distribution abdominale (1). Le diabète de type 1 (DT1), quant à lui, est associé à des processus auto-immuns altérant la fonction et la survie des cellules  $\beta$ , d'où l'évolution plus ou moins rapide vers une diminution, puis un tarissement de la sécrétion insulinaire. Les patients atteints d'un DT1 inaugural sont fréquemment décrits comme des patients minces («diabète maigre»), avec une histoire clinique de perte de poids, parfois importante, précédant le diagnostic et le début de l'insulinothérapie. Dès lors, l'implication de

l'obésité est beaucoup moins évidente dans ce type de diabète.

Cependant, la prévalence croissante de l'obésité au niveau de la population générale, y compris chez les sujets jeunes, fait que l'on rencontre de plus en plus de patients adolescents obèses et diabétiques, qu'ils soient DT1 ou DT2, ou encore avec un diabète hybride ou double (2). Par ailleurs, l'insulinothérapie intensive, préconisée dans le traitement du DT1 pour éviter les complications angiopathiques, peut conduire à une prise pondérale exagérée, de telle sorte qu'il est de moins en moins rare de rencontrer des patients DT1 obèses.

Le but de cet article est de discuter l'influence de l'obésité sur l'histoire naturelle et sur l'impact des approches thérapeutiques du DT1. Nous envisagerons successivement : 1) le rôle d'«accélérateur» de l'obésité sur la survenue d'un DT1 chez les sujets jeunes confrontés à une agression auto-immune contre les cellules  $\beta$ ; 2) la problématique du diagnostic en présence d'un diabète combinant déficit insulinosécrétoire et insulino-résistance; 3) la difficulté de gérer simultanément poids corporel et bon contrôle

(1) Assistante, (2) Professeur de Clinique, Agrégé, Chef de Service Associé, (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

glycémique, notamment à l'adolescence; 4) les effets parfois «pervers» de l'insulinothérapie intensive sur le poids corporel et sur certains marqueurs du syndrome métabolique; 5) l'éventuel moins bon pronostic des patients DT1 en présence d'une obésité; 6) le rôle adjuvant possible de certains médicaments visant à améliorer la sensibilité à l'insuline et/ou à favoriser une perte pondérale; et enfin 7) l'apport éventuel de la chirurgie bariatrique chez le patient DT1 présentant une obésité sévère réfractaire.

### INFLUENCE DE L'OBÉSITÉ SUR LA SURVENUE ACCÉLÉRÉE D'UN DT1

Il a été démontré que les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé ont une tendance à développer un DT1 à un âge plus précoce (3, 4). Cette relation inverse entre l'IMC et l'âge du début du diabète est particulièrement présente chez des patients qui ont une fonction des cellules  $\beta$  compromise (déterminée par des taux de peptide-C réduits) (5). Cela pourrait s'expliquer par une décompensation plus rapide de cellules  $\beta$  déjà «fragilisées». En effet, l'obésité, facteur d'insulinorésistance, va accroître les besoins insuliniques et le stress imposé à ces cellules. Celles-ci sont incapables de faire face à cette demande métabolique accrue et seraient d'autant plus vulnérables vis-à-vis de l'agression auto-immune. L'augmentation de l'obésité chez les sujets jeunes pourrait donc expliquer, au moins partiellement, l'incidence croissante du DT1. L'excès de poids agirait comme un «facteur accélérateur», précipitant à un âge plus jeune l'apparition du DT1, par ailleurs induit par d'autres facteurs auto-immuns préexistants (Fig. 1) (5). Cette hypothèse concorde avec l'incidence belge du DT1, qui apparaît accrue chez des populations plus jeunes, avant l'âge de 15 ans, alors que l'incidence du DT1 entre 15 et 40 ans semble plutôt diminuer, comme l'a montré une étude du Registre Belge du Diabète (6). L'IMC représenterait donc un potentiel facteur de risque modifiable du DT1, sur lequel il serait sans doute opportun d'agir, compte tenu de la prévalence croissante de l'obésité chez les sujets jeunes (3).

En plus du poids, la taille jouerait également un rôle favorisant. En effet, les enfants obèses grandissent plus rapidement en raison de l'hyperinsulinisme compensateur induit par l'insulinorésistance. On sait également que l'insuline peut agir comme facteur de croissance et une croissance rapide dans l'enfance semble être un facteur de risque de développer un DT1 et ce, même indépendamment du poids corporel (7).

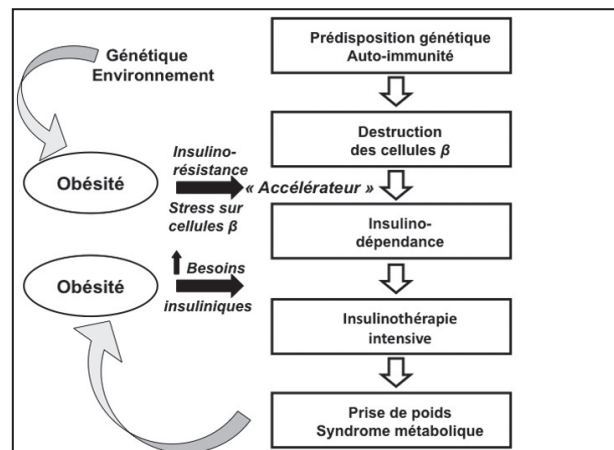


Figure 1. Illustration du rôle de l'obésité dans l'histoire naturelle du diabète de type 1.

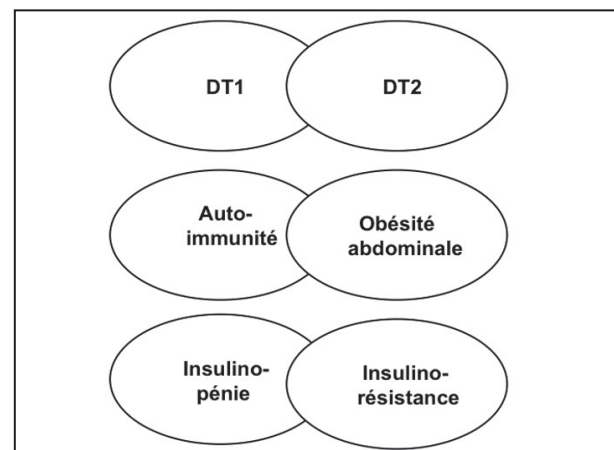


Figure 2. Illustration du chevauchement possible entre les caractéristiques du diabète de type 1 (DT1) et du diabète de type 2 (DT2).

### LE DIABÈTE «HYBRIDE» OU DOUBLE

L'association d'une insulinorésistance (typique du DT2) et d'un processus auto-immun altérant l'insulinosécrétion (typique du DT1) permet d'évoquer une forme de diabète «hybride» ou double qui serait une entité à part (Fig. 2) (2, 8). Cette forme survient chez des patients jeunes avec un phénotype d'obésité. Ils sont initialement diagnostiqués comme DT2 étant donné leur corpulence et leur indépendance initiale vis-à-vis de l'insulinothérapie. En effet, au début de la maladie, un contrôle glycémique correct peut généralement être obtenu sous anti-diabétiques oraux seuls. La recherche d'auto-anticorps (rarement réalisée à vrai dire) s'avère, néanmoins, positive, témoignant de phénomènes d'auto-immunisation silencieux sous-jacents. Ces patients vont évoluer progressivement vers une insulino-dépendance, mais de façon plus rapide que la lente insulinorequérance survenant habituellement chez un patient DT2. Ils néces-

sitent, après quelques années, mais parfois déjà après quelques mois, le passage à l'insulinothérapie (8, 9).

En évoquant ces formes de diabète d'étiologie double, il est difficile de ne pas évoquer le diabète de type LADA ou «Latent Autoimmune Diabetes in Adults», appelé par certains diabète de type 1,5. Il s'agit d'une forme de DT1 à évolution lente, mais pouvant être considérée comme un DT2 au moment du diagnostic. Ces patients peuvent, en effet, se passer initialement d'une insulinothérapie, mais évolueront lentement vers une insulindépendance. Cependant, contrairement aux personnes avec un diabète «hybride», ces patients ne présentent généralement pas un IMC accru, bien au contraire, celui-ci se situant plutôt en dessous de 25 kg/m<sup>2</sup>. Le LADA survient chez des patients plus âgés, bien souvent après 35 ans (10), même si des cas ont été aussi rapportés chez des sujets plus jeunes (LADY ou «Latent Autoimmune Diabetes in Youth») (8).

On comprend que le diagnostic initial chez un patient diabétique obèse ne soit pas aisé au vu de ces étiologies intriquées. Certains auteurs développent même une théorie proposant de rassembler les deux types de diabète DT1 et DT2 en une seule entité (11), puisqu'un déficit de sécrétion insulinaire des cellules  $\beta$  au stade final constitue l'issue commune aux différents types de diabète. La progression vers ce stade dépendrait de trois «accélérateurs» : la constitution ou la prédisposition de l'individu (génétique ou programmée *in utero*), l'insulinorésistance (aggravée par l'obésité) et les phénomènes auto-immuns. Ces trois facteurs interviendraient en proportions différentes, selon les individus, déterminant un délai plus ou moins long vers la survenue progressive de l'insulinorésistance ou de l'insulindépendance. Selon cette théorie, l'insulinorésistance joue un rôle significatif aussi bien pour le développement du DT1 que pour le DT2, en favorisant la perte fonctionnelle et anatomique des cellules  $\beta$  (12, 13). L'excès de poids serait, dès lors, le lien entre les deux types de diabète, expliquant leur progression parallèle depuis une vingtaine d'années et leur apparition à un âge de plus en plus précoce en raison de la prévalence croissante de l'obésité dans notre société (14). Cette théorie est, cependant, contestée. Il faut rappeler, en effet, que l'influence de l'IMC sur la survenue du DT1 ne semble jouer un rôle que chez des patients dont la fonction des cellules  $\beta$  est déjà compromise par des phénomènes d'auto-immunité dont l'origine n'apparaît pas clairement, mais, en l'occurrence, ne paraît pas être induite par un excès d'adiposité (15).

## CRAINTE DE L'OBÉSITÉ ET MAUVAIS CONTRÔLE GLYCÉMIQUE À L'ADOLESCENCE

Les patients DT1, particulièrement les jeunes femmes, sont plus à risque de développer des troubles du comportement alimentaire. Ceux-ci concernent la boulimie et l'association anorexie - boulimie, mais pas l'anorexie seule dont la prévalence ne semble pas significativement plus élevée chez les patientes DT1 (16). De plus, l'observance au traitement insulinaire est généralement moins bonne chez ces patientes, en particulier les adolescentes. En effet, on observe fréquemment des oublis volontaires ou des réductions de doses d'insuline chez ces jeunes femmes qui voient, dans l'insulinothérapie intensive, un risque de prise pondérale (17). Ce trouble du comportement, aussi nommé «diaboulimie», est, pour elles, un moyen de garder un contrôle sur la prise de poids. L'importance de cette problématique s'explique par le fait que l'apparition du DT1 se produit pendant la période d'adolescence, moment où la représentation de l'image corporelle se modifie. Le taux d'insatisfaction de l'image corporelle dans cette population de jeunes patientes diabétiques est d'autant plus important que l'IMC est élevé. Malheureusement, ces troubles du comportement alimentaire s'associent à un moins bon contrôle glycémique, à un taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) plus élevé (18), à la survenue d'épisodes plus fréquents d'acidocétose, à des complications plus importantes au long terme, principalement la rétinopathie (19), et même à un risque de mortalité plus élevé (20). Très souvent, le diabétologue devra collaborer avec une équipe pluridisciplinaire impliquant diététicien, psychologue ou psychiatre, pour tenter de remédier à cette problématique délicate (21).

## INFLUENCE D'UNE INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE SUR L'IMC ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

Dans le DT1, l'étude DCCT («Diabetes Control and Complications Trial») est toujours considérée comme la grande étude de référence. Dans cet essai clinique prospectif, une insulinothérapie intensive, abaissant le taux de l'HbA<sub>1c</sub> de 9 à 7 %, a réduit les complications de microangiopathie d'environ 50 %, mais au prix d'un risque hypoglycémique multiplié jusqu'à trois fois (22). Une autre complication, moins connue, de cette prise en charge intensive est une augmentation du poids corporel, associée au risque de développer un syndrome métabolique (Fig. 1). En effet, il existe, dès la première année de traitement, une prise de poids de 5,1 kg pour

le groupe traité par l'insulinothérapie intensive, *versus* 2,4 kg pour le groupe traité par une insulinothérapie conventionnelle. Dans cette étude américaine, la prévalence de l'obésité est estimée à 33,1 % dans le groupe «intensif» alors qu'elle s'élevait à 19,1 % dans le groupe «conventionnel» (23). La prise de poids est en relation avec la baisse de l'HbA<sub>1c</sub> et résulte de la diminution de la glycosurie associée au meilleur contrôle métabolique; elle est d'autant plus importante chez les femmes qui ont un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> élevé et elle constitue un facteur important de moins bonne observance thérapeutique.

L'insulinothérapie intensive a également un effet néfaste sur les marqueurs du syndrome métabolique, en particulier sur le profil lipidique et la pression artérielle. Les taux de triglycérides et de cholestérol (total et LDL) sont plus élevés, combinés à une concentration de cholestérol HDL diminuée, chez les DT1 du groupe «insulinothérapie intensive», surtout s'il existe une prise de poids. Une élévation de la pression artérielle systolique a également été rapportée (24). Ainsi, si l'insulinothérapie intensive permet un meilleur contrôle glycémique (baisse marquée du taux de l'HbA<sub>1c</sub>), et donc une diminution des complications microangiopathiques (21), elle peut provoquer des changements métaboliques qui sont susceptibles, en théorie, d'augmenter à terme le risque d'athérosclérose et de macroangiopathie telles que les coronaropathies. En pratique, cependant, cela ne semble pas être le cas, comme discuté ci-dessous.

#### **INFLUENCE DE L'OBÉSITÉ SUR LE PRONOSTIC CARDIO-VASCULAIRE DU DT1**

La présence d'une obésité abdominale, composante centrale du syndrome métabolique, est associée à divers facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, inflammation silencieuse, ...), susceptibles de conduire à une athérosclérose accélérée. Cette problématique est bien connue chez les patients obèses, DT2 ou non diabétiques, qui sont exposés à un risque accru de complications macrovasculaires (1). Par ailleurs, le DT1, à lui seul, apparaît aussi comme un facteur de risque dans la survenue d'une athérosclérose accélérée et de maladies cardio-vasculaires. Chez le patient DT1, cependant, ces complications sont essentiellement observées en présence d'une néphropathie (présence d'une microalbuminurie et, surtout, d'une protéinurie), qui semble être le facteur le plus important de risque cardio-vasculaire dans cette population (25). Le cumul de ces deux types de risque, obésité abdominale et DT1, présente des

potentialités néfastes. Effectivement, la présence d'un syndrome métabolique chez un DT1 favoriserait la survenue de complications vasculaires. Cependant, ce risque serait inférieur à celui exercé par la néphropathie (24) et par l'existence d'une insulino-résistance bien objectivée (26), qui s'avèrent être des facteurs de risque cardio-vasculaire particulièrement importants. L'obésité pourrait aggraver l'insulino-résistance inhérente au DT1 (quoique longtemps méconnue et négligée). Cette dernière a été démontrée, dans des travaux récents, chez des jeunes adolescents DT1, même en l'absence d'obésité (27). Cette étude a montré une altération des fonctions cardio-pulmonaires chez ces adolescents DT1 insulino-résistants, aboutissant à une moins bonne condition physique (27) dont on connaît les effets délétères pour la santé, notamment en termes de pronostic cardio-vasculaire à long terme (28).

Comme déjà mentionné, l'étude DCCT a montré que l'insulinothérapie intensive chez le patient DT1 pouvait faire prendre du poids, augmenter la pression artérielle et entraîner certains troubles lipidiques (23, 24). On peut donc légitimement s'interroger sur les conséquences à long terme de ces perturbations. Les données disponibles sont cependant rassurantes puisque le suivi à long terme (17 ans) de cette étude DCCT a montré une réduction, et non une augmentation, des complications cardio-vasculaires chez les patients DT1 qui avaient bénéficié de l'insulinothérapie intensive (29). Cette analyse n'a cependant pas été réalisée spécifiquement chez les patients DT1 qui seraient devenus obèses sous insulinothérapie intensive et, dans ces conditions, on ne peut pas préjuger du devenir à long terme de patients DT1 obèses. Dans une étude australienne étudiant la mortalité d'origine cardio-vasculaire chez des patients DT1 avec un recul de 10 à 13 ans, il apparaît que les patients décédés sont très significativement plus obèses que les patients toujours en vie (IMC : 30,1 *versus* 25,7kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), ce qui plaide pour une contribution non négligeable de l'obésité et des facteurs de risque métabolique qui l'accompagnent (30).

Compte tenu de la relation bien connue entre la survenue des complications diabétiques et la durée de la maladie, si on adhère à l'hypothèse «accélétratrice» de l'excès d'adiposité sur le début de survenue du DT1 (3-5), l'obésité pourrait également contribuer à la survenue de complications plus précoces dans l'histoire naturelle du DT1. Enfin, la problématique des troubles du comportement alimentaire chez les patientes

DT1 obèses et son effet néfaste sur la mortalité a déjà été évoquée (20).

#### ADJUVANTS À L'INSULINOTHÉRAPIE CHEZ LE DT1 EN SURPOIDS

Bien que les antidiabétiques oraux ne soient généralement pas utilisés dans le traitement du DT1, il paraît logique, chez les patients DT1 en surpoids ou obèses, de se questionner sur l'intérêt d'une thérapeutique «hybride» ou double. On pourrait ainsi agir sur le déficit insulinaire via l'insulinothérapie intensive et sur l'insulinorésistance via certains antidiabétiques aux propriétés insulino-sensibilisatrices. Ces mesures pharmacologiques devraient être envisagées uniquement en complément des mesures hygiéno-diététiques, bien entendu première étape indispensable pour obtenir une perte de poids.

La metformine est le traitement pharmacologique de premier choix chez le patient DT2 et a été particulièrement bien validée chez le patient DT2 obèse; elle est le seul agent antidiabétique oral actuel qui soit associé à une légère perte pondérale. Chez le patient DT1, l'ajout de metformine peut également s'avérer efficace, en réduisant le taux d'HbA<sub>1c</sub>, tout en diminuant les besoins insulinaires de plus ou moins 10 % (31), et en abaissant les concentrations de cholestérol total et LDL, dans un contexte d'une perte de poids modérée (32). Ce traitement a été proposé en complément de l'insulinothérapie chez les patients DT1 obèses, avec un besoin insulinaire important (plus d'une unité/kg/jour), mais cette indication reste discutée. Il n'y a, en tout cas, pas d'évidence en faveur d'un bénéfice de la metformine sur le plan cardio-vasculaire à long terme chez le patient DT1 obèse, alors que semblable démonstration a été apportée chez le patient DT2 obèse.

Les thiazolidinediones, antidiabétiques oraux utilisés dans le DT2, ont également été testées comme agents insulinosensibilisateurs dans le DT1 avec des résultats divergents. Une étude a montré que l'ajout de la rosiglitazone (retirée du marché en Belgique) à l'insulinothérapie permet de réduire les doses insulinaires chez les patients DT1 avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (33), tandis qu'une autre étude n'a pas rapporté d'effet favorable de l'ajout de la pioglitazone à l'insulinothérapie, que ce soit en termes de réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> ou des doses quotidiennes d'insuline (34). En général, les glitazones présentent le désavantage de favoriser une prise pondérale (augmentation du tissu adipeux sous-cutané), qui serait mal vécue dans ce contexte d'obésité, et ont, par ailleurs, d'autres inconvénients dont

un risque accru de fractures périphériques. Elles ne semblent donc pas promises à un grand avenir dans cette indication.

Enfin, l'utilisation des nouveaux médicaments à effet incrétine, ciblant le « glucagon-like peptide-1 » (GLP-1) (35), pourrait éventuellement être envisagée chez le patient DT1 obèse insulinorésistant. En présence d'une obésité, les agonistes du récepteur au GLP-1, tels que l'exénatide et le liraglutide, pourraient s'avérer plus intéressants que les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (gliptines). En effet, chez le patient DT2 (en surpoids ou obèse), ces médicaments ont montré leur capacité à faire perdre du poids (tout comme, d'ailleurs, chez le sujet obèse non diabétique), alors que les gliptines sont généralement considérées comme exerçant un effet neutre sur le plan pondéral. Deux études préliminaires ont montré que les agonistes des récepteurs au GLP-1, administrés avec l'insuline chez des patients DT1, entraînaient une réduction du taux de l'HbA<sub>1c</sub> et des besoins insulinaires (36, 37). Une autre étude pilote récente a aussi mis en évidence que la sitagliptine était également capable d'améliorer le contrôle glycémique de patients DT1 en surpoids (IMC aux environs de 27 kg/m<sup>2</sup>), tout en réduisant les besoins prandiaux en insuline via des mécanismes qui doivent encore être précisés (38). Ces résultats doivent, cependant, être confirmés dans des travaux de plus grande envergure avant que les médicaments à effet incrétine puissent revendiquer une indication spécifique, chez le patient DT1 obèse, comme traitement adjuvant à une insulinothérapie bien conduite.

#### PLACE DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE CHEZ LE DT1 OBÈSE

Alors que les techniques chirurgicales bariatriques prennent de l'ampleur dans le traitement du DT2, par leur effet sur la perte de poids et sur le contrôle glycémique via l'intervention de nombreuses hormones digestives (39), leur impact chez le patient DT1 obèse est beaucoup moins bien connu. En fait, peu de patients DT1 obèses ont bénéficié de cette approche. Cependant, il semble que, dans les rares cas rapportés, la technique chirurgicale de dérivation («bypass») gastrique permette non seulement une perte de poids, mais aussi un meilleur contrôle glycémique avec une réduction marquée du taux de l'HbA<sub>1c</sub> et des besoins insulinaires (40). On peut aisément comprendre, en effet, que la perte de poids, généralement massive (quelques dizaines de kilos), liée à cette option chirurgicale, s'accompagne d'une réduction de l'insu-

linorésistance présente chez ces patients DT1 obèses, comme dans le DT2. Par contre, l'amélioration de l'insulinosécrétion rapportée chez le patient DT2 (notamment, par un effet incrétine via une stimulation de la sécrétion de GLP-1) (39) n'est bien évidemment pas observée chez le patient DT1 dont les cellules  $\beta$  ont été préalablement détruites par les phénomènes auto-immuns décrits ci-dessus. Cette technique chirurgicale pourrait également avoir un effet bénéfique de prévention cardio-vasculaire, par diminution de facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, chez le patient DT1 obèse comme chez le patient DT2 (41).

Certains auteurs invoquent même un rôle de protection des cellules  $\beta$ , du fait du meilleur contrôle glycémique, si cette chirurgie est réalisée à un stade très précoce du DT1 avant la destruction complète de ces cellules, en diminuant le stress imposé à ces dernières (42). Cependant, il s'agit là d'une simple hypothèse de travail qui demande confirmation avant de pouvoir envisager pareille solution, par exemple chez un sujet jeune avec obésité majeure et présence de marqueurs d'autoimmunité contre les cellules  $\beta$ . La circonspection est d'autant plus de mise qu'en cas de diabète LADA (avec donc un contexte auto-immun), la réponse métabolique au by-pass semble être moins spectaculaire, avec une absence de rémission du diabète par comparaison à la rémission souvent observée chez le patient obèse avec un DT2 récemment diagnostiqué (43).

## CONCLUSION

L'impact de l'obésité chez les adolescents joue un rôle non seulement sur l'incidence du DT2, mais également sur celle du DT1. La maladie se développe à un âge plus précoce chez des personnes aux cellules  $\beta$  fragilisées, ne pouvant faire face à la demande métabolique accrue liée à l'obésité. Etant donné l'augmentation de l'incidence de l'obésité chez les patients jeunes, nous pourrions être confrontés à de plus en plus de patients obèses DT1 dans le futur. Ceci devrait amener à revoir la classification du diabète, avec une vue moins dichotomique, et à être vigilants face à certaines formes de diabète où insulino-résistance et déficit insulinosécrétoire coexistent, rendant le diagnostic plus difficile («diabète hybride») (Fig. 2). La coexistence d'une obésité (surtout abdominale) et d'un DT1 augmente également le risque de complications cardio-vasculaires et rend la prise en charge moins aisée. Il existe, en effet, souvent un cercle vicieux où l'obtention d'un très bon contrôle

glycémique a tendance à favoriser la prise pondérale qui, elle-même, impose une augmentation des besoins insuliniques et ainsi de suite (Fig. 1). Pour contrer ce phénomène, outre un respect strict des mesures hygiéno-diététiques (pas toujours facile, en pratique), le recours à d'autres alternatives thérapeutiques pourrait être envisagé. Certaines s'avèrent prometteuses (metformine, voire, sans doute plus efficaces, agonistes des récepteurs au GLP-1 et dérivation digestive). Elles doivent cependant être mieux validées pour pouvoir être considérées comme une solution d'avenir à cette problématique souvent difficile à gérer, celle d'un patient DT1 obèse.

Au vu de la prévalence croissante de l'obésité, il apparaît que les mesures préventives pour éviter une prise de poids excessive chez les sujets jeunes, en général, et limiter la prise de poids chez les jeunes patients DT1, en particulier, doivent être mises en avant de la scène. Le projet pilote en cours EDUDORA<sup>2</sup> («EDUCation thérapeutique et préventive face au Diabète et à l'Obésité à Risque chez l'Adulte et l'Adolescent») s'inscrit dans cette dynamique pour ce qui concerne son versant consacré à l'adolescent. Les objectifs principaux de ce projet novateur, transfrontalier (Wallonie – Luxembourg – Lorraine), ont déjà été brièvement présentés dans la revue (44).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
2. Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E.— Double diabetes : a mixture of type 1 and type 2 diabetes in youth. *Endocr Dev*, 2009, **14**, 151-166.
3. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, et al.— Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2865-2870.
4. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, et al.— Association between childhood obesity and subsequent type 1 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Med*, 2010, **28**, 10-18.
5. Dabelea D, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, et al.— Testing the accelerator hypothesis: body size,  $\beta$ -cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 290-294.
6. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, et al.— The incidence of type 1 diabetes in the age Group 0-39 years has not increased in Antwerpen between 1989 and 2000. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 840-846.
7. Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG, et al., and Childhood Diabetes in Finland Study Group.— Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 1755-1760.
8. Badaru A, Pihoker C.— Type 2 diabetes in childhood: clinical characteristics and role of  $\beta$ -cell autoimmunity. *Curr Diab Rep*, 2012, **12**, 75-81.

9. Zeitler P.— Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 5163-5170.
10. Nambam B, Aggarwal S, Jain A.— Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes*, 2010, **1**, 111-115.
11. Gale E.A.M.— Declassifying diabetes. *Diabetologia*, 2006, **49**, 1989-1995.
12. Wikin TJ.— Changing perspectives in diabetes : their impact on its classification. *Diabetologia*, 2007, **50**, 1587-1592.
13. Wilkin TJ.— The convergence of type 1 and type 2 diabetes in childhood, the accelerator hypothesis. *Pediatr Diabetes*, 2012, **13**, 327-332.
14. Wilkin TJ.— The accelerator hypothesis : weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2001, **44**, 914-922.
15. Gale EAM.— To boldly go-or to go too boldly? The accelerator hypothesis revisited. *Diabetologia*, 2007, **50**, 1571-1575.
16. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, et al.— Eating disorders in patients with type 1 diabetes : a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2005, **28**, 417-419.
17. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al.— Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care*, 1994, **17**, 1178-1185.
18. Meltzer LJ, Bennett Johnson S, Prine JM, et al.— Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 678-682.
19. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, et al.— Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 1849-1854.
20. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, et al.— Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2008, **31**, 415-419.
21. Larranaga A, Docet MF, Garcia-Mayor RV.— Disordered eating behaviors in type diabetic patients. *World J Diabetes*, 2011, **2**, 189-195.
22. The DCCT Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
23. The DCCT Research Group.— Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 1988, **11**, 567-573.
24. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, et al.— Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure. Results from the DCCT. *JAMA*, 1998, **280**, 140-146.
25. Thorn ML, Forsblom C, Wadén J, et al. for the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study Group.— Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 950-952.
26. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL.— Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in Type 1 diabetes: “Double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 707-712.
27. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, et al.— Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 513-521.
28. Esser N, Paquot N, Scheen AJ.— «Fitness» versus «fatness» : impacts cardio-métaboliques respectifs aux différents âges de la vie. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 199-205.
29. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.— Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med*, 2005, **353**, 2643-2653.
30. Davis TME, Bruce DG, Davis WA.— Prevalence and prognostic implications of the metabolic syndrome in community-based patients with type 1 diabetes : the Fremantle diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, **78**, 412-417.
31. Abdelghaffar S, Attia AM.— Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, **21**(1), CD006691.
32. Vella S, Buetow L, Royle P, et al.— The use of metformin in type 1 diabetes : a systematic review of efficacy. *Diabetologia*, 2010, **53**, 809-820.
33. Strowig SM, Raskin P.— The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1562-1567.
34. Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, et al.— Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatrics*, 2006, **149**, 845-849.
35. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
36. Sheffield CA, Kane MP, Busch RS.— Off-label use of exenatide for the management of insulin-resistant type 1 diabetes mellitus in an obese patient with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*, 2007, **27**, 1449-1455.
37. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, et al.— Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2011, **165**, 77-84.
38. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, et al.— Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes : a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med*, 2011, **28**, 1176-1181.
39. Scheen AJ, DeFlines J, Paquot N, et al.— La chirurgie métabolique, vers une (r)évolution de la chirurgie bariatrique? *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 183-190.
40. De Flines J, Franck M, Rorive M, et al.— Chirurgie métabolique : une place croissante dans le traitement du diabète. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, sous presse.
41. Czupryniak L, Wiszniewski M, Szymanski D, et al. - Long-term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients. *Obes Surg*, 2010, **20**, 506-508.
42. Hussain A, Mahmood H, EL-Hasani S, et al.— Can Roux-en-Y gastric bypass provide a lifelong solution for diabetes mellitus? *Can J Surg*, 2009, **52**, 269-275.
43. Deitel M.— Slow-progression, autoimmune, type 1 diabetes in adults : a cause of failure of resolution of diabetes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2009, **5**, 705-706.
44. Scheen AJ, Bourguignon JP, Guillaume M.— L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut d'observance. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 250-255.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.