

TABAGISME, INSULINORÉSISTANCE ET DIABÈTE DE TYPE 2

D. MAGIS (1), I. GERONOOZ (2), A.J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : Le tabagisme est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. Il est associé à des anomalies de la fonction endothéliale et du métabolisme lipidique semblables à celles retrouvées dans le syndrome métabolique lié à l'insulinorésistance. Des études ont cherché à démontrer un lien entre tabagisme et insulinorésistance, puis entre tabagisme et diabète de type 2. Bien que leurs résultats ne soient pas tous concordants, le fait de fumer semble effectivement être associé à une diminution de la sensibilité à l'insuline, proportionnelle à l'intensité de la consommation de cigarettes. Les méthodes de consommation alternatives de la nicotine (patch, chewing-gum...) paraissent aussi engendrer une certaine insulinorésistance, même si celle-ci est moindre. Le sevrage tabagique s'accompagne d'un retour progressif à la normale de la sensibilité à l'insuline, tout au moins en l'absence de prise de poids importante. Plusieurs grandes études épidémiologiques récentes ont démontré que le tabagisme augmente le risque relatif de diabète de type 2, d'un facteur allant de 1,5 à 3 environ. Enfin, chez les patients diabétiques de type 2 avérés, le tabagisme a un effet délétère sur le contrôle métabolique et les complications à long terme de la maladie, en partie en renforçant les composantes du syndrome d'insulinorésistance. Ces observations représentent un argument supplémentaire pour promouvoir l'arrêt du tabagisme dans la population générale et, plus particulièrement, dans celle à risque de développer un diabète de type 2, ainsi que chez tous les patients diabétiques.

SMOKING, INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Smoking is a major risk factor for cardiovascular disease. It is associated with endothelial dysfunction and lipid disorders similar to those found in the insulin resistance syndrome. Studies have thus tried to demonstrate a relationship between smoking and insulin resistance, and between smoking and type 2 diabetes mellitus. Even if their results may sometimes differ, smoking does seem to be associated with an impaired insulin sensitivity that is proportional to tobacco consumption. Nicotine replacement therapies seem also to generate a certain, though lower, degree of insulin resistance. If there is no major weight gain after smoking cessation, the latter is accompanied by a progressive return to normal insulin sensitivity. Several large epidemiological studies recently demonstrated that smoking could increase the risk of type 2 diabetes mellitus, with a relative risk between 1.5 and 3.0. Finally, among type 2 diabetic patients, smoking has a harmful effect on metabolic control and long-term complications of the disease, at least partially by increasing the components of the insulin resistance syndrome. All these observations represent further argument to promote smoking cessation in the general population, and more particularly in individuals at risk to develop type 2 diabetes, as well as in the diabetic population.

KEYWORDS : Cardiovascular risk - Diabetes - Insulin resistance - Nicotine - Smoking

INTRODUCTION

Il est bien connu que le tabagisme est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. De nombreuses études ont ainsi démontré que le fait de fumer augmente le risque d'infarctus du myocarde, de pathologie coronarienne (angor, mort subite, ...) et de maladies cardio-vasculaires en général (1). La démonstration a notamment été apportée dans une grande étude réalisée en Grande-Bretagne chez près de 35.000 médecins de sexe masculin dans laquelle le risque des fumeurs s'est révélé multiplié par 2 à 3 par rapport aux non fumeurs (2). Bien que l'on ait identifié de multiples actions pharmacologiques potentiellement néfastes des composants du tabac (nicotine, monoxyde de carbone, ...), la manière dont ce dernier exerce ses effets pathogènes reste encore imparfaitement connue. Elle pourrait résulter de troubles métaboliques, notamment associés à une diminution de la sensibilité à l'insuline (3, 4).

La résistance à l'insuline est définie par une diminution de la capacité de l'hormone à stimuler le transport de glucose dans les cellules (5). Elle représente, avec le déficit insulinosécrétoire, une des deux anomalies de base conduisant au diabète de type 2. L'insulinorésistance est aussi considérée comme le pilier du syndrome plurimétabolique, encore appelé syndrome X (6). Fortement associée à une adiposité abdominale (viscérale), elle s'accompagne le plus souvent d'un hyperinsulinisme réactionnel et provoque des effets délétères sur le métabolisme lipidique (7). En effet, l'insuline exerce une puissante activité anti-lipolytique et diminue les taux d'acides gras libres; elle influence aussi la synthèse et la dégradation des VLDL produites par le foie. L'insulinorésistance engendre secondairement une augmentation des concentrations des acides gras libres et des triglycérides plasmatiques et une diminution du taux de cholestérol HDL. Par ailleurs, des études récentes ont montré que l'insulinorésistance et le diabète de type 2 étaient associés à une perturbation de la fonction endothéliale et à une élévation des marqueurs inflammatoires (8, 9). Toutes ces modifications en relation avec l'insulinorésistance font que cette dernière est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur (6).

(1) Etudiante en 3^{ème} Doctorat.

(2) Assistante, (3) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

Les individus fumeurs chroniques ont aussi des taux plus bas de cholestérol HDL et des taux plus élevés de triglycérides et de fibrinogène (10, 11). Partant de ces constatations, des études récentes ont cherché à savoir si le tabagisme était associé à une diminution de la sensibilité à l'insuline, voire à un risque accru de diabète de type 2. Si tel est le cas, ce mécanisme pourrait être une des explications des pathologies cardiovasculaires accrues chez le fumeur. Dans cet article, nous commenterons les différentes études relatives aux répercussions métaboliques du tabagisme. Nous les avons catégorisées selon qu'elles s'intéressaient à l'insulinorésistance proprement dite ou au risque de développer un diabète de type 2. Par ailleurs, il nous a paru important de distinguer les effets aigus de la consommation de cigarettes des effets chroniques du tabagisme, les particularités liées au mode de consommation, enfin la réversibilité des anomalies après sevrage. Nous terminerons cette revue en analysant les conséquences du tabagisme chez les patients diabétiques de type 2 avérés.

RELATION ENTRE TABAGISME ET INSULINORÉSISTANCE

Les auteurs font habituellement la distinction entre les effets "aigus" de la cigarette et les effets "chroniques" du tabagisme, selon que les sujets fument ou non durant la période de collecte des échantillons sanguins sur lesquels les analyses sont réalisées. Les mesures des différents paramètres biologiques sont effectuées à jeun, puis répétées à divers intervalles de temps lors d'une épreuve de stimulation qui varie selon les équipes; la plus utilisée et la plus précise des épreuves de mesure de la sensibilité à l'insuline est le "clamp" euglycémique hyperinsulinique (5).

Effets aigus

Dans les études portant sur les effets aigus de la cigarette, le nombre de cigarettes fumées par heure durant le test est imposé. Les sujets étudiés peuvent être des fumeurs chroniques ou des non fumeurs, tous bien portants. La plupart des études ont montré que le fait de fumer diminue l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose (4, 12). Certaines études n'ont pas mis en évidence d'insulinorésistance aiguë, notamment Helve et coll. (13), mais ces derniers ont étudié l'action de l'insuline au cours d'une épreuve de clamp relativement courte, de 2 heures seulement, et chez des patients diabétiques de type 1.

Le fait de fumer induit une hyperactivation sympathique qui est responsable d'une augmentation du pouls et de la pression artérielle (4, 14). Les concentrations en catécholamines circulantes (notamment en noradrénaline) sont plus élevées durant la consommation de cigarettes, tant chez les fumeurs habituels que chez les non fumeurs (15). Or, les catécholamines sont des antagonistes puissants de l'insuline, et peuvent induire un état d'insulinorésistance tel que celui mis en évidence dans ces études. Cet effet est lié, en partie, à une augmentation du taux d'AMPC intracellulaire qui diminue le fonctionnement de protéines impliquées dans le processus de signalisation et l'action de l'insuline, comme par exemple le récepteur à l'insuline ou la protéine de transport du glucose GLUT 4 (3). Par ailleurs, Attvall et coll. (12) ont mis en évidence une augmentation significative d'une autre hormone de la contre-régulation glycémique durant la consommation de cigarettes, l'hormone de croissance (GH), confirmant ainsi les observations d'une étude plus ancienne (16).

Effets chroniques

Les effets chroniques du tabagisme sont étudiés chez les fumeurs après une nuit, voire 48 heures d'abstinence, selon les études. Les résultats obtenus dans les différentes populations sont ajustés au moins pour l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC), et certaines études font également un ajustement pour la consommation d'alcool, l'activité physique et/ou les antécédents familiaux de diabète. Sans ces corrections, un biais risquerait d'être introduit étant donné que les fumeurs consomment généralement plus d'alcool et ont un IMC inférieur à celui des non fumeurs.

Les individus, par ailleurs sains, qui fument de façon chronique montrent un certain degré d'insulinorésistance, accompagné de différentes manifestations du syndrome métabolique : augmentation préférentielle de la graisse viscérale, élévation des concentrations d'insuline (hyperinsulinémie à jeun et postprandiale), de triglycérides, de fibrinogène, de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1), de cholestérol total et VLDL, abaissement du taux de cholestérol HDL (10, 11, 17-20). Le degré d'insulinorésistance et les perturbations métaboliques associées sont liés aux habitudes des fumeurs : les "gros" fumeurs (consommation journalière de nicotine élevée) sont davantage insulinorésistants et ont un profil de risque lié au syndrome d'insulinorésistance plus prononcé que les fumeurs "légers" (11). Un autre argument en faveur d'une insulinorésistance chez le patient normoglycémique est le taux élevé

de peptide-C à jeun, signant une augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à la diminution de l'action de l'hormone (15). Enfin, d'après une étude menée par Rönnemaa et coll. (18), l'hyperinsulinémie associée au tabagisme serait indépendante d'autres facteurs reconnus susceptibles d'influencer la sensibilité à l'insuline.

Les perturbations du métabolisme lipidique rencontrées chez le sujet tabagique sont aussi caractéristiques du syndrome d'insulinorésistance. Axelsen et coll. ont utilisé le terme d'"intolérance lipidique" pour nommer l'état dyslipémique des fumeurs (15). Ils ont démontré que les fumeurs, même en l'absence d'une hypertriglycéridémie à jeun, ont une hyperlipémie postprandiale associée à des concentrations diminuées en cholestérol HDL. Cette intolérance persiste même après 48 heures d'abstinence tabagique : en postprandial, on peut mesurer une augmentation des taux plasmatiques de triglycérides de plus de 50 % supérieure à celle d'un groupe témoin apparié de sujets non fumeurs. L'explication avancée est que le fait de fumer altère le fonctionnement de la lipoprotéine lipase en interférant avec la régulation de cette enzyme par l'insuline (15).

Différentes hypothèses existent pour expliquer l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie chez les patients fumeurs. Premièrement, ceux-ci auraient un mode de vie plus sédentaire et moins sain que les non fumeurs, ce qui pourrait, selon certains auteurs, réduire la sensibilité à l'insuline (18). Cependant, les valeurs d'insuline ajustées pour l'exercice physique et la consommation d'alcool restent plus élevées chez les fumeurs. Deuxièmement, la consommation chronique de cigarettes est impliquée dans le développement d'athérosclérose des vaisseaux des membres inférieurs, et donc engendre une perfusion réduite des masses musculaires correspondantes (18). Cette perfusion déficitaire serait responsable d'une diminution de la captation de glucose à ce niveau, provoquant une diminution de la synthèse de glycogène musculaire insulino-dépendante (10, 21). Cette contribution "hémodynamique" à l'insulinorésistance pourrait, par ailleurs, être accentuée par la dysfonction endothéliale liée au tabagisme et au stress oxydatif qu'il induit (21). Troisièmement, Axelsen et coll. ont montré que, même après 48h d'abstinence, les fumeurs avaient un taux circulant de noradrénaline supérieur à celui d'un groupe apparié de non fumeurs, ce qui plaide en faveur d'un rôle des hormones de contre-régulation dans l'insulinorésistance des fumeurs (15). On sait aussi que l'effet antagoniste des catécholamines est médié, en partie, par une élévation de l'AMPC intracel-

lulaire. Outre ses effets aigus précédemment cités, l'AMPC augmenté de façon chronique induit une diminution de la transcription du gène et de la synthèse du transporteur GLUT 4 avec, pour conséquence, une diminution de la captation périphérique de glucose, essentiellement dans les muscles squelettiques (3). Enfin, quatrième, le tabagisme est associé à un rapport taille/hanche plus élevé, ce qui signifie qu'à IMC égal, les fumeurs ont une adiposité abdominale accrue par rapport aux non fumeurs qui ont, proportionnellement, davantage de masse maigre (19, 22); cette adiposité centrale est en soi un facteur de risque, non seulement d'insulinorésistance et de maladies cardio-vasculaires, mais aussi de diabète de type 2. Chez les femmes, cette augmentation du rapport tour de taille/tour de hanches pourrait être liée aux effets anti-oes-trogéniques de la cigarette (19, 22).

Une étude menée chez des patients fumeurs atteints de maladie coronarienne plutôt que chez des fumeurs sains a mis en évidence des marqueurs de dysfonction endothéliale augmentés ainsi qu'une diminution de la vitamine C anti-oxydante. Ces paramètres sont des facteurs pronostiques de survie à 5 ans chez les coronariens. La diminution de la réactivité vasculaire secondaire à cette dysfonction endothéliale serait une explication supplémentaire reliant le tabagisme à l'hyperinsulinisme (8, 21).

D'autres études, en fait peu nombreuses, infirment l'existence d'un lien entre le tabagisme et l'insulinorésistance (23). Henkin et coll., dans le cadre d'une large étude (IRAS ou "Insulin Resistance Atherosclerosis Study"), ont été les premiers à décrire une relation entre l'exposition environnementale à la fumée du tabac et la sensibilité à l'insuline chez les sujets non fumeurs (tabagisme "passif") alors que, paradoxalement, ils n'ont trouvé aucune relation significative entre le tabagisme actif et la sensibilité à l'insuline (24). Deux autres études (25, 26) n'ont mis en évidence aucun lien entre le fait de fumer et l'hyperinsulinémie lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, sans ou avec ajustement pour les principales variables sources confondantes (âge, IMC, alcool, activité physique). Ces discordances entre les études pourraient trouver plusieurs explications : des différences réelles entre les populations (l'effet paraissant plus important chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés), le fait d'utiliser des techniques de mesure non spécifiques des taux d'insuline (immunoassays mesurant aussi la proinsuline), différentes techniques d'évaluation de la sensibilité à l'insuline, ...

Influence du mode de consommation

Le mode de consommation du tabac est pris en considération dans plusieurs études. Dans nos régions, le tabac est le plus souvent fumé, mais en Scandinavie il n'est pas rare qu'il soit prisé ("snuffing"). Le mode d'administration pourrait avoir une influence puisqu'on ne connaît pas encore précisément les substances, ni les mécanismes qui sont responsables de l'insulinorésistance des patients tabagiques. Il se pourrait que la nicotine soit seule en cause ou que d'autres substances présentes dans la fumée de cigarette soient également impliquées. Attvall et coll. (12) ont constaté au cours d'une de leurs études que le fait de priser le tabac ne diminuait pas l'action de l'insuline. Pourtant, les taux d'hormone de croissance doublent en aigu durant le "snuffing", mais l'augmentation de cette hormone de contre-régulation serait insuffisante pour induire une modification significative de la sensibilité à l'insuline. Eliasson et coll. (26) n'ont pas montré de différences significatives dans les réponses en glucose ou en insuline lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale chez les sujets habitués à priser le tabac et chez les non-fumeurs.

Axelsson et coll. (27) ont observé qu'une perfusion intraveineuse de nicotine (0,3 mg/kg.min) diminue la sensibilité à l'insuline chez les sujets diabétiques de type 2, mais pas chez les sujets sains. Cette susceptibilité accrue des patients diabétiques aux effets nocifs de la nicotine serait liée à leur état dysmétabolique, ou encore à une plus grande sensibilité aux facteurs environnementaux associée à une prédisposition génétique au diabète de type 2.

Enfin, Eliasson et coll. (28) ont montré que l'usage prolongé (> 11 mois) du chewing-gum à la nicotine chez des sujets non diabétiques était associé à un état d'insulinorésistance et d'hyperinsulinémie. Pour eux, la nicotine est le constituant de la cigarette principalement responsable de l'insulinorésistance et des troubles métaboliques qui en découlent. Assali et coll. (29) ont également mis en évidence cette diminution de la sensibilité à l'insuline lors de l'usage de thérapies de remplacement nicotinique. L'utilisation de produits à base de nicotine couramment pratiquée dans les tentatives de sevrage tabagique (30) devrait donc être limitée dans le temps.

Effets du sevrage tabagique

L'arrêt de la consommation de tabac entraîne assez rapidement une correction de diverses anomalies biologiques souvent rencontrées en présence d'une insulinorésistance (2). Le sevrage tabagique est associé à une augmentation de la sensibilité à l'insuline, d'autant plus

que les patients sont de "gros" fumeurs (31). On constate également une amélioration du profil lipidique et ce, malgré un gain pondéral de quelques kilogrammes dont 85 % sous forme de graisse. Il apparaît cependant que le dépôt de masse grasse se fait préférentiellement dans la région sous-cutanée plutôt que dans la région péri-viscérale (22). Ce gain pondéral est lié à la suppression des effets stimulants de la cigarette sur les dépenses énergétiques et la sensation de satiété (32). Toutefois, Rönnemaa et coll. (18) ont montré que les effets bénéfiques liés à l'arrêt du tabac ne sont que partiels chez des sujets ayant interrompu leur consommation depuis un an au moins. Pour Assali et coll. (29), la nicotine est le facteur responsable de l'insulinorésistance chez les fumeurs, mais une substance inconnue présente dans la fumée de cigarette influencerait la régulation pondérale et expliquerait le gain de poids lors du sevrage.

RELATION ENTRE TABAGISME ET RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 2

Certaines études prospectives, déjà anciennes, n'ont pas trouvé de relation entre le tabagisme et le risque de diabète de type 2 (33, 34). Leurs résultats négatifs seraient imputables soit au petit nombre de sujets, soit à un contrôle inadéquat en ce qui concerne des paramètres "confondants", comme l'obésité, l'histoire familiale de diabète, l'activité physique ou la consommation d'alcool (35, 36). Une étude de cohorte plus récente, réalisée en Grande-Bretagne, n'a pas montré d'association indépendante significative entre le tabagisme et le diabète de type 2 (37).

Deux grandes études prospectives ont été réalisées par une même équipe américaine, portant, l'une sur 114.247 infirmières (36, 38), l'autre sur 41.810 hommes (35), indemnes de diabète, de maladie cardio-vasculaire et de cancer au début de l'étude, suivis durant 12 et 6 ans respectivement. Toutes deux trouvent une association significative, bien que modérée, entre le tabagisme et la survenue d'un diabète. Les risques relatifs ajustés pour des sujets fumant plus de 25 cigarettes par jour sont de 1,42 chez les femmes et 1,94 chez les hommes. On constate que le risque de diabète augmente de façon linéaire avec le nombre de cigarettes consommées quotidiennement, mais, étonnamment, diminue en cas de prise d'alcool concomitante (30-49 g/j) (35). Une autre étude américaine récente (39), réalisée sur 21.068 médecins, trouve également un risque relatif ajusté de 1,7 pour une consommation > 20 cigarettes/j. Dans la population générale américaine,

il a été estimé qu'environ 10% de l'incidence du diabète de type 2 serait liée à la cigarette. En cas de sevrage tabagique, le risque de diabète reste modérément augmenté durant les 2 premières années, puis diminue ensuite (35). L'explication de ce non-retour à la normale pourrait être le gain pondéral généralement observé après l'arrêt du tabac, mais peut-être aussi une adhésion imparfaite au sevrage, par ailleurs cachée à l'investigateur. Il semble en tous cas que ce risque redevienne égal à celui des sujets non fumeurs après 10 ans de sevrage tabagique effectif (39).

Ces résultats sont renforcés par plusieurs études réalisées en dehors des Etats-Unis sur de plus faibles cohortes montrant un risque relatif encore plus élevé. Ainsi, une étude hollandaise, la Zutphen Study, menée sur 841 patients, a montré un risque relatif de diabète chez les fumeurs (> 20 cigarettes /j) de 3,3 par rapport aux patients n'ayant jamais fumé (40). Une étude japonaise, comportant 1.266 sujets, a rapporté un risque relatif de 3,02 (21 à 30 cigarettes/jour) et de 4,09 (>31 cigarettes/jour) par rapport aux sujets non fumeurs (41), confirmant ainsi les résultats positifs de deux autres études japonaises (42, 43). D'une façon générale, on peut conclure de ces investigations que l'augmentation du risque de diabète de type 2 associée au tabagisme est similaire à celle attribuable à un surpoids modéré ou à l'hypertension artérielle (39).

Les explications physiopathologiques à cette relation potentielle entre tabagisme et risque de diabète de type 2 peuvent faire appel à un déficit de la sensibilité à l'insuline et/ou de la sécrétion insulinaire. La relation entre tabagisme et diminution de sensibilité à l'insuline a déjà été amplement discutée et l'insulinorésistance est un facteur de risque bien connu de diabète de type 2. L'effet du tabagisme sur la sécrétion d'insuline est moins bien connu, même si on ne peut exclure que certains composants du tabac pourraient être toxiques pour les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas. Une vaste étude a analysé les effets du tabagisme sur la fonction de la cellule B grâce à l'utilisation du modèle HOMA ("Homeostatic Model Assessment") analysant les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun (44). Elle démontre une diminution significative de l'insulinosécrétion chez les fumeurs de sexe masculin (mais curieusement pas chez ceux de sexe féminin) alors que le même modèle HOMA ne met aucune différence en évidence concernant la sensibilité à l'insuline. Le mécanisme impliqué reste méconnu, mais les auteurs mettent leurs observations en relation avec le risque accru de

cancer du pancréas bien connu chez les sujets fumeurs (44).

TABAGISME CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Les relations entre diabète sucré et tabagisme ont fait l'objet d'une revue générale récente (45). Le tabagisme chronique a un effet délétère sur la sensibilité à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2. Il favorise une expression plus complète du syndrome d'insulinorésistance (HDL abaissé et triglycérides plus élevés) et tend à détériorer la qualité du contrôle glycémique (HBA_{1C} augmentée, quoique de façon non significative) (46). L'insulinorésistance est impliquée dans la pathogénie de l'hyperglycémie et de la macroangiopathie chez les patients diabétiques. Une étude japonaise récente a montré que la consommation de tabac augmente la concentration de molécules solubles d'adhésion chez des patients diabétiques de type 2 et que l'arrêt du tabagisme abaisse, au moins partiellement, les taux circulants de ces molécules (47). Ces observations pourraient expliquer une athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques fumeurs. Dans la "Diabetes Intervention Study" réalisée en Allemagne sur 1.139 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 11 ans, le tabagisme s'est révélé être un facteur de risque indépendant pour l'infarctus du myocarde et pour le décès (48). Dans la célèbre étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), réalisée chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, le tabagisme était, après quelque 10 années de suivi, et par ordre décroissant d'importance, le 5^{ème} facteur indépendant de complications coronariennes, après le LDL, le HDL, l'HbA_{1C} et la pression artérielle systolique (49).

Il a été rapporté récemment que le fait d'arrêter de fumer améliore le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 2 (50). A court terme, cependant, le gain pondéral associé au sevrage tabagique peut occulter l'effet positif sur la sensibilité à l'insuline (46). L'arrêt du tabagisme diminue aussi le risque cardio-vasculaire du patient diabétique, mais ce risque reste accru par rapport aux non-fumeurs plusieurs années après le sevrage et ce, d'autant plus que la durée du tabagisme a été longue (51). Il est donc capital de mettre en garde tout patient diabétique vis-à-vis de l'initiation du tabagisme et de promouvoir l'arrêt du tabac aussi rapidement que possible, en particulier chez les patients diabétiques de type 2 (52).

CONCLUSIONS

Bien que les résultats des études soient parfois divergents, il semble de plus en plus certain qu'une relation existe entre tabac et insulino-résistance. Les processus physiopathologiques en cause restent cependant mal connus et les agents responsables non parfaitement identifiés, la nicotine n'étant sans doute pas la seule substance impliquée. Quoi qu'il en soit, cette insulino-résistance liée au tabagisme aggrave le syndrome métabolique et, donc, le risque cardio-vasculaire. Plusieurs grandes études ont montré que le tabagisme est un facteur de risque indépendant de diabète de type 2, mais d'autres facteurs confondants doivent sans doute également être pris en compte : le tabagisme est, en effet, le plus souvent lié à un mode de vie particulier, combinant sédentarité, consommation accrue d'alcool, excès pondéral, ... Les perturbations métaboliques et endothéliales associées au tabagisme confèrent au patient diabétique fumeur une propension à développer des maladies cardio-vasculaires, coronariennes et périphériques. Promouvoir la prévention du tabagisme est donc capital chez les sujets diabétiques ou à risque de développer la maladie, si l'on veut améliorer le pronostic dans cette population.

BIBLIOGRAPHIE

- McGill HCJr.— The cardiovascular pathology of smoking. *Am Heart J*, 1988, **115**, 250-257.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, et al.— Mortality in relation to smoking : 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J*, 1994, **309**, 901-911.
- Smith U.— Smoking elicits the insulin resistance syndrome : new aspects of the harmful effect of smoking. *J Intern Med*, 1995, **237**, 435-437.
- Frati A, Iniestra F, Raul Ariza C.— Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 112-118.
- Scheen AJ.— Le concept d'insulinosensibilité. *Diabetes Metab*, 2001, **27**, 193-200.
- Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 29-32.
- Luyckx F, Scheen AJ, Gielen J, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore... Le syndrome d'insulino-résistance grâce à ses marqueurs biologiques. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 686-691.
- Tooke JE, Hannemann MM.— Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*, 2000, **247**, 425-431.
- Stehouwer CDA, Gall M-A, Twisk JWR, et al.— Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. Progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*, 2002, **51**, 1157-1165.
- Facchini F, Hollenbeck C, Jeppesen J, et al.— Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*, 1992, **339**, 1128-1130.
- Attvall S, Fowelin J, Lager I, et al.— Smoking induces insulin resistance – a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*, 1993, **233**, 327-332.
- Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, et al.— The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**, 1946-1950.
- Helve E, Yki-Järvinen H, Koivisto VA.— Smoking and insulin sensitivity in type 1 diabetic patients. *Metabolism*, 1986, **35**, 874-877.
- Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD.— Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med*, 1976, **295**, 573-577.
- Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, et al.— Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med*, 1995, **237**, 449-455.
- Sandberg H, Roman L, Zavodnick J, Kupers N.— The effect of smoking on serum somatotropin, immunoreactive insulin and blood glucose levels of young adult males. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973, **184**, 787-791.
- Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, et al.— The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis*, 1997, **129**, 79-88.
- Rönnemaa T, Rönnemaa EM, Puukka P, et al.— Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 1229-1232.
- Shimokata H, Muller DC, Andres R.— Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA*, 1989, **261**, 1169-1173.
- Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al.— Cigarette smokers are relatively glucose intolerant, hyperinsulinemic and dyslipidemic. *Am J Cardiol*, 1994, **73**, 904-905.
- Winkelmann BR, Boehm BO, Nauck M, et al.— Cigarette smoking is independently associated with markers of endothelial dysfunction and hyperinsulinaemia in nondiabetic individuals with coronary artery disease. *Curr Med Res Opin*, 2001, **17**, 132-141.
- Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Björkelund C.— Smoking initiation and cessation in relation to body fat distribution based on data from a study of Swedish women. *Am J Public Health*, 1992, **82**, 273-275.
- Nilsson PM, Lind L, Pollare T, et al.— Increased level of hemoglobin A1c, but not impaired insulin sensitivity, found in hypertensive and normotensive smokers. *Metabolism*, 1995, **44**, 557-561.
- Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, et al.— Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol*, 1999, **9**, 290-296.
- Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, et al.— Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinaemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism*, 1996, **45**, 1551-1556.
- Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D.— Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis*, 1995, **113**, 41-53.

27. Axelsson T, Jansson PA, Smith U, et al.— Nicotine infusion acutely impairs insulin sensitivity in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects. *J Intern Med*, 2001, **249**, 539-544.
28. Eliasson B, Taskinen MR, Smith U.— Long term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinaemia and insulin resistance. *Circulation*, 1996, **94**, 878-881.
29. Assali AR, Beigel Y, Schreiber R, et al.— Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. *Clin Cardiol*, 1999, **22**, 357-360.
30. Karnath B.— Smoking cessation. *Am J Med*, 2002, **112**, 399-405.
31. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, et al.— Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*, 1997, **27**, 450-456.
32. Paquot N., Scheen AJ, Lefèbvre P.J.— Tabagisme et poids corporel. *Méd Hyg*, 1993, **51**, 1989-1992.
33. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, et al.— Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. *Arch Intern Med*, 1975, **135**, 811-817.
34. Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB.— Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly: the Framingham study. *Am J Med*, 1986, **80** (suppl 5A), 3-9.
35. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, et al.— Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *Br Med J*, 1995, **310**, 555-559.
36. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al.— Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes in women. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 790-797.
37. Perry U, Wannamethee SG, Walker MK, et al.— Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ*, 1995, **310**, 560-564.
38. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al.— Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health*, 1993, **83**, 211-214.
39. Manson JE, Ajani UA, Liu S, et al.— A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med*, 2000, **109**, 538-542.
40. Feskens EJ, Kromhout D.— Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. *Am J Epidemiol*, 1989, **130**, 1101-1108.
41. Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y et al.— Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 183-191.
42. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu N, Ishibashi H.— Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol*, 1997, **145**, 103-109.
43. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, et al.— Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men : the Osaka Heart Survey. *Diabetic Med*, 1999, **16**, 951-955.
44. Östgren J, Lindblad U, Ranstam J, et al.— Associations between smoking and β -cell function in a non-hypertensive and non-diabetic population. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. *Diabetic Med*, 2000, **17**, 445-450.
45. Crombrugge PV.— Diabetes and smoking. In : Marshall SM, Home RA, Rizza RA eds. *The Diabetes Annual 12*. Elsevier, Amsterdam, 1999, 289-304.
46. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, et al.— Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 3619-3624.
47. Takeuchi N, Kawamura T, Kanai A, et al.— The effect of cigarette smoking on soluble adhesion molecules in middle-aged patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med*, 2002, **19**, 57-64.
48. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al.— Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM : the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996, **39**, 1577-1583.
49. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al.— Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J*, 1998, **316**, 823-828.
50. Gunton JE, Davies L, Wilmshurst E, et al.— Cigarette smoking affects glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **24**, 796-797.
51. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH, The World Health Organization Multinational Study Group.— Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes ? *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1266-1272.
52. Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, et al.— Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people with diabetes in the U.S. *Diabetes Care*, 1995, **18**, 694-697.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.