

Le traitement du diabète de type 2

Treatment of type 2 diabetes

J.C. Daubresse

Service de Diabétologie-Endocrinologie, C.H.U. de Charleroi, U.L.B.

RESUME

Le diabète de type 2 est caractérisé par l'association d'une résistance à l'action de l'insuline et d'un déficit croissant de production en insuline par la cellule bêta. Cette affection fait souvent partie du syndrome plurimétabolique ou syndrome X, qui associe plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire : hyperglycémie, hyperglycémie postprandiale, hyperinsulinisme, hypertension, hyperlipidémie et troubles de la coagulation.

Les objectifs glycémiques à atteindre sont stricts et nécessitent le recours au régime associé à différents antidiabétiques oraux utilisés d'abord seuls puis en association. Le passage à l'insuline est souvent retardé pour diverses raisons et cette stratégie devra probablement être révisée. La pression artérielle doit avoisiner les 130-80 mmHg et le traitement devra faire appel le plus souvent à des associations d'agents antihypertenseurs. Il faudra, pour leur prescription, tenir compte de la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, et/ou d'une micro-albuminurie et/ou d'un antécédent d'infarctus pour faire le choix le plus judicieux. Les anomalies lipidiques fréquentes dans cette affection seront prises en charge par une statine ou un fibrate selon le type dominant d'anomalies.

Tout ceci implique une polythérapie avec des problèmes d'observance. Certaines associations médicamenteuses fixes voient le jour et elles devraient faciliter le traitement au quotidien de nos patients.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 22-8

ABSTRACT

Type 2 diabetes is characterized by the association of insulin resistance and progressive failure of the beta cell function. This disease is frequently associated with the so-called syndrome X or polymetabolic syndrome which includes many cardiovascular risk factors : hyperinsulinism, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, hyperlipidemia and various anomalies of the coagulation system.

Glycemic control is fundamental and the goals have been defined to reach them ; it is necessary to start with diet and to introduce various oral hypoglycemic agents given alone or in association, if necessary. Insulin treatment is often started late in the course of the disease and this strategy is questionable. Blood pressure must reach 130-80 mmHg and polytherapy is often required to reach this target. The treatment choices will be based on the clinical status of each patient and according to the presence of additional cardiovascular risk factors, increased levels of microalbuminuria or a history of myocardial infarction.

Hyperlipidemia is frequent in type 2 diabetes. Statins or fibrates will be prescribed according to predominant lipid anomalies.

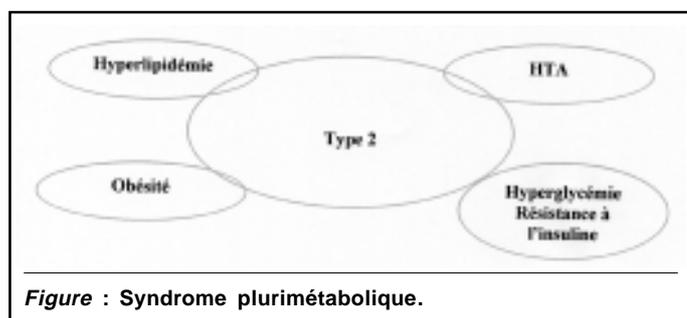
Clearly, the management of such patients implies many drugs and compliance is difficult. In the near future, some drugs associations will be on the market and they will certainly make the treatment of type 2 diabetes easier and compliance better.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 22-8

Key words : type 2 diabetes, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertension

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 se caractérise par l'association de deux pathologies également importantes : d'une part, la résistance à l'insuline et d'autre part, un déficit sécrétoire de la cellule bêta qui ne peut faire face à l'augmentation des besoins en insuline. La résistance à l'insuline fait entrer le diabète de type 2 dans une pathologie plus générale, le syndrome X ou polymétabolique, associant la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinisme, l'intolérance glucidique ou le diabète, l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, l'hyperuricémie, la dysfonction endothéliale, les anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse¹. Le traitement du diabète de type 2 ne peut s'arrêter au simple contrôle de l'hyperglycémie ; toutes les autres facettes du syndrome X doivent être prises en charge si elles sont présentes chez le patient (Figure).



LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERGLYCEMIE

Les objectifs à atteindre ont été définis récemment par l'Association Américaine du Diabète et ils sont assez stricts : hémoglobine glyquée < 7 % ; glycémie préprandiale : 90 à 130 mg/dL ; pic postprandial : 180 mg/dL ; glycémie au coucher : 110 à 150 mg/dL, pour des valeurs plasmatiques (les valeurs doivent être diminuées de 10 mg/dL si on utilise du sang total²). La stratégie traditionnelle est résumée dans le Tableau 1. Le principe de base est de passer d'un stade à l'autre progressivement, selon nécessité et fait d'abord intervenir un régime associé à de l'exercice physique puis différents antidiabétiques oraux et finalement le passage à l'insuline avec des schémas simples et puis de plus en plus élaborées.

Tableau 1 : Stratégie pour la prise en charge de l'hyperglycémie.

- Régime et exercice physique. Perte de poids avec ou sans médicaments.
- Metformine ou sulfamidé ou glinides.
- Association.
- Sulfamidé ou glinides ou metformine + glitazone.
- Association sans glitazone + insuline au coucher.
- Insulinothérapie en 2 injections.
- Insulinothérapie intensifiée.

Régime et activité physique

On débute par un régime "approprié" c'est-à-dire qu'il comprendra le plus souvent une réduction des

apports caloriques d'environ 600 Kcal par rapport aux dépenses totales du patient. La perte de poids est essentielle ; de petites pertes pondérales se révèlent rapidement efficaces sur les niveaux glycémiques. En cas d'obésité importante associée à des facteurs de risque cardiovasculaire, on peut recourir à deux types de médicaments qui ont fait leur preuve dans des études randomisées^{3,4}. L'orlistat (Xénical®) agit sur les lipases intestinales et réduit d'environ 30 % l'absorption des graisses alimentaires tandis que le sibutramine (Réductil®) est un freinateur d'appétit à action centrale. Pour les obésités morbides, certains ont recours avec succès à la gastroplastie⁵. L'activité physique devrait augmenter car elle améliore la sensibilité à l'insuline. Il faut savoir cependant que beaucoup d'obèses ont énormément de difficulté à réaliser leur programme physique pour des raisons mécaniques et à cause de leur dyspnée d'effort. Dans la plupart des études, les patients ont pratiqué des exercices dont l'intensité allait de 50 à 80 % de la VO_2 max, 30 à 60 minutes, 3 à 4 fois par semaine. Il faut déconseiller l'activité physique plus intense et de toute façon un bilan cardiovasculaire s'impose. En ce qui concerne la composition du régime, il n'y a pas de consensus. Certains préconisent de grandes quantités d'hydrates de carbone, d'autres augmentent la quantité d'acides gras mono-insaturés dans le régime. Pour simplifier, l'excès d'hydrates de carbone peut induire une augmentation des triglycérides et un abaissement du HDL-cholestérol tandis que l'apport en mono-insaturés est neutre à ce point de vue. Cependant, l'augmentation des acides gras mono-insaturés constitue un apport calorique non négligeable chez des patients qui ont déjà un excès de poids. Par ailleurs, les acides gras mono-insaturés ont des effets favorables sur la pression artérielle, la sensibilité à l'insuline et des paramètres fibrinolytiques ; de plus, ils améliorent la saveur alimentaire. Les dernières recommandations dans la composition du régime alimentaire figurent dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations récentes sur la composition du régime pour le diabète de type 2.

	% du total calorique
Hydrates de carbone + acides gras mono-insaturés	60 - 70 %
Protéines	15 - 20 %
Acides gras saturés	8 - 10 %
Acides gras poly-insaturés	10 %

Les antidiabétiques oraux

Dans la cascade thérapeutique classique, après échec du régime et du programme physique, un antidiabétique oral (ADO) est prescrit, soit une sulfonylurée soit le plus souvent de la metformine, en cas d'excès pondéral. A côté des sulfamidés hypoglycémisants classiques est apparue une nouvelle sulfonylurée, le glimépiride (Amarylle®) dont l'avantage essentiel est la prise unique. Toutes les études ont

montré que l'observance médicamenteuse diminuait par augmentation du nombre des médicaments et le nombre de prises quotidiennes.

Parmi les nouvelles molécules, les glinides sont récemment apparues : ce sont en fait des sulfonylurées dont on a retiré le radical sulfamidé. Il s'agit du répaglinide (Novonorm®) et du natéglinide (Starlix®). Ces molécules agissent sur le même récepteur que les sulfonylurées classiques (le SUR-1) mais en se fixant sur un site différent pour lequel elles démontrent une plus grande affinité⁶. Grâce à leurs caractéristiques pharmacologiques, les glinides ferment plus rapidement les canaux potassiques ATP sensibles et libèrent ainsi l'insuline plus rapidement, pendant un temps plus court. Le résultat clinique est un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale. A contrôle glycémique identique, les glinides donnent moins d'hypoglycémies sévères et moins de prise de poids⁷.

La metformine est commercialisée depuis plus de 40 ans sous le nom de Glucophage®, plus récemment sous le nom de Metformine® et de Meformax®. L'action principale de ce médicament se situe au niveau hépatique avec une diminution du débit glucosé et en périphérie avec une diminution de la résistance à l'insuline⁸. Les effets secondaires sont bien connus ; il s'agit essentiellement de troubles digestifs qui imposent de prendre le médicament au moment du repas avec des doses progressives selon la tolérance. La metformine s'accumule en cas d'insuffisance rénale. Il faut arrêter sa prescription si la créatinine atteint 1,3 mg/dL ; le calcul de la clearance de créatinine selon Cockcroft donne une indication plus précise de la fonction rénale. Il faut arrêter également le médicament 48 h avant une intervention chirurgicale et avant injection d'iode en I.V. Le risque d'acidose lactique a probablement été beaucoup exagéré si on respecte parfaitement les critères de prescription. Nous disposons dès maintenant d'une association de metformine et de glibenclamide (Glucovance®) qui permettra de réduire le nombre de comprimés.

Depuis peu, les patients ont accès à un nouveau groupe d'ADO, les thiazolidinediones ou glitazones. Sur le marché belge, existent la rosiglitazone (Avandia®) en comprimés de 4 et 8 mg et la pioglitazone (Actos®) en comprimés de 15 et 30 mg. Le mode d'action n'est pas encore totalement élucidé et fait appel à la sensibilisation à l'action de l'insuline. Ces médicaments sont des agonistes des récepteurs nucléaires, les PPARs gamma (*Peroxisome proliferator-activated receptors*)⁹. Les PPARs γ sont exprimés essentiellement dans le tissu grasseux : leur stimulation favorise le stockage des acides gras dans les cellules adipeuses. C'est une des explications de la prise de poids que l'on note fréquemment avec les agonistes des PPARs γ . Le paradoxe des glitazones est de se fixer essentiellement sur le tissu grasseux alors que leur action hypoglycémiant résulte d'une augmentation de la captation du glucose par les muscles¹⁰. En fait, le stockage d'acide gras dans le tissu grasseux réduit les taux d'acides gras circulants qui sont à la base de la lipotoxicité sur les cellules bêta.

Par ailleurs, les acides gras favorisent le dépôt de triglycérides dans les muscles et augmentent ainsi la résistance à l'insuline¹¹. La rosiglitazone augmente le taux d'adiponectine chez les diabétiques de type 2, ce qui explique en partie l'amélioration de la sensibilité à l'insuline¹². Des études récentes *in vitro* ont montré que les glitazones induisaient l'expression de l'enzyme glycérol kinase, qui normalement n'existe pas dans l'adipocyte et cela permet de mieux comprendre le stockage des triglycérides dans le tissu grasseux. Toutes ces modifications métaboliques expliquent que ce type de médicament agit très lentement, que les effets métaboliques demandent 3 à 4 semaines et qu'ils ne se développent complètement qu'après plusieurs mois. Les effets secondaires sont liés à la prise de poids et à la rétention hydrique. La toxicité hépatique qui a été à la base du retrait de la troglitazone est exceptionnelle et modérée avec Avandia® et Actos®. Les autorités européennes et belges ont soumis la prescription à des règles strictes qui sont rassemblées dans le Tableau 3. L'autorisation de remboursement est également suspendue si le contrôle métabolique reste médiocre, si l'hémoglobine glycosylée reste supérieure à 50 % de la limite supérieure de la normale.

Tableau 3 : Les indications des glitazones en Europe.

- PAS en monothérapie.
- PAS en association avec l'insuline.
- En association avec sulfonylurée ou metformine.
- PAS si insuffisance hépatique.
- PAS si décompression cardiaque (NYHA II).

Depuis de nombreuses années, l'acarbose (Glucobay®) est commercialisé en Belgique mais n'est pas remboursé. Il s'agit d'un inhibiteur des α glucosidases qui réduit l'absorption des sucres complexes et des disaccharides et diminue ainsi l'hyperglycémie postprandiale¹³. Les effets secondaires sont faits de ballonnements et de troubles dyspeptiques. Ils se comprennent bien en raison du mode d'action. Ils impliquent qu'il faut augmenter les doses très progressivement et éviter les sucres alimentaires qui non absorbés dans l'intestin grêle, vont être transformés en gaz dans le côlon. La stratégie habituelle, telle qu'elle est définie dans le Tableau 1, prévoit l'utilisation d'une monothérapie à dose croissante puis d'une bithérapie voire d'une trithérapie. Certains auteurs préconisent plutôt le recours d'emblée à des associations qui permettent d'utiliser des doses plus petites de chacun des ADO qui ont potentiellement moins d'effets secondaires. Par ailleurs, l'amélioration plus rapide du contrôle métabolique réduirait la glucotoxicité, source d'apoptose au niveau des cellules bêta¹⁴. Dans une étude récente, une augmentation de la mortalité a été observée avec l'association sulfamidé - metformine, pourtant largement utilisée chez nos patients¹⁵. Cela demande bien entendu confirmation.

L'hyperglycémie postprandiale

Des études épidémiologiques, essentiellement réalisées avec des surcharges glucosées par voie orale, ont montré que la glycémie postprandiale était un fac-

teur de risque cardiovasculaire indépendant des autres facteurs de risque. Il y a donc là un intérêt potentiel à prescrire des molécules comme le Glucobay®, le Novonorm® et le Starlix®. Néanmoins, aucune étude clinique randomisée n'a été publiée comparant des groupes de patients à hémoglobines glyquées comparables et démontrant que la meilleure correction de la glycémie postprandiale réduit le risque cardiovasculaire.

Le passage à l'insuline

Au fil des années de traitement, des échecs secondaires aux ADO sont observés, ce qui conduit à proposer d'abord une insulinothérapie, en association avec un ADO puis une insulinothérapie traditionnelle¹⁶.

L'insulinothérapie d'appoint comprend l'injection d'insuline retard au coucher dont le but est d'améliorer la glycémie au lever, de réduire ainsi la glucotoxicité et de permettre une meilleure action des sulfonylurées sur la cellule bêta. Cette méthode a l'avantage de la simplicité et elle entraîne souvent moins de prise de poids chez le sujet. Néanmoins, chez certains patients, des schémas insuliniques plus complexes à deux, trois, voire quatre injections d'insuline seront prescrits. L'utilisation du stylo injectable avec des mélanges préparés est utile pour simplifier le traitement et permettre une meilleure observance des patients. Dès que le traitement insuliniq ue est intensifié, la question qui se pose est de savoir s'il faut arrêter ou non l'ADO. La metformine est souvent d'un bon appoint ; la continuation des sulfonylurées reste fort discutée. Des traitements intensifiés d'emblée ont aussi été proposés¹⁷.

Nouveautés dans le domaine de l'insulinothérapie

A côté des insulines rapides, semi-lentes, des mélanges traditionnels ou des insulines presque longues, il existe des insulines ultra-rapides : l'insuline lispro (Humalog®) et l'insuline aspart (Novorapid®). Il s'agit d'insulines dont on a modifié quelques acides aminés et qui, après injection, se présentent sous forme monomérique, ce qui explique que leur action soit beaucoup plus rapide. Elles ont l'avantage de pouvoir être injectées immédiatement avant le repas, pendant ou même parfois après le repas et elles ont une courte durée d'action.

Les insulines à action prolongée seront fort utiles : l'insuline détémir, qui est fixée à un acide gras en C 14 (l'acide myristique) et l'insuline glargine commercialisée et remboursée.

La stratégie suivie jusqu'à présent et qui consiste à commencer par une monothérapie orale, puis passer à une bithérapie, voire une trithérapie et finalement l'insuline, n'est peut-être pas la solution idéale. En effet, si l'on considère qu'au moment du diagnostic, des troubles métaboliques existent déjà depuis plusieurs années, il serait probablement plus efficace de proposer un traitement plus radical avec une polythérapie d'emblée et surtout ne pas retarder le passage à l'in-

suline.

LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension est fréquente chez ces patients et on a observé dans l'étude UKPDS qu'une réduction de la pression systolique de 10 mmHg réduisait de plus de 10 % les complications cardiovasculaires¹⁸. Dans l'étude HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), les complications vasculaires cérébrales étaient réduites à leur minimum si on atteignait une pression diastolique en dessous de 80 mmHg¹⁹. La perte de poids, la restriction sodée, l'activité physique modérée et la réduction des boissons alcoolisées sont la base du traitement de l'hypertension artérielle. Les objectifs fixés sont d'abaisser la pression artérielle en dessous de 130-80 mmHg. Si la pression artérielle reste trop élevée, une prise en charge médicamenteuse s'impose suivant la stratégie définie dans le Tableau 4. S'il n'y a pas de risque cardiovasculaire autre que le diabète sans micro-albuminurie, on commence par un médicament classique soit un bêta-bloquant, un bloqueur calcique ou un diurétique. En cas de risque cardiovasculaire accru, un inhibiteur de l'enzyme de conversion sera prescrit. Après un infarctus, le choix se portera sur un bêta-bloquant, même si on augmente un tout petit peu le risque d'hypoglycémie. Si une micro-albuminurie est présente, d'emblée un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine sera envisagé²⁰.

Tableau 4 : Stratégie pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Situations cliniques	Médicaments
Pas de risque cardiovasculaire Pas de micro-albuminurie	1, 2 puis 3 anti-hypertenseurs, si nécessaire
Risque cardiovasculaire	ACE inhibiteur
Infarctus récent	Bêta-bloquant
Micro-albuminurie	ACE inhibiteur, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA)

Sur un plan pratique, rappelons que les diabétiques présentent facilement de l'hyperkaliémie, notamment quand leur système rénine-angiotensine est déficient. Dès lors, il faut contrôler régulièrement le potassium sérique quand on utilise les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine. La mise en route de ce type de traitement peut entraîner une légère élévation de la créatininémie. Une augmentation de 30 % de la créatininémie peut être tolérée avant d'arrêter ce médicament extrêmement bénéfique pour protéger le rein à long terme²¹. L'aténolol et le captopril ont réduit la mortalité liée au diabète²² ; le losartan a diminué la mortalité totale dans l'étude LIFE²³ et le ramipril a eu un effet significatif sur le nombre d'AVC et d'infarctus

ainsi que sur la mortalité cardiaque dans l'étude HOPE²⁴. La micro-albuminurie, un marqueur important de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique et éventuellement la dialyse, a été améliorée avec les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine²⁵ et également en associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine²⁶.

La récente publication de l'étude ALLHAT a quelque peu compliqué notre façon de voir²⁷. Dans ce protocole, des patients hypertendus avec en supplément un facteur de risque cardiovasculaire ont été randomisés soit vers l'Hygroton® soit vers l'Amlor® soit vers le Zestril®. Le quatrième bras de l'étude comprenait un α_1 -bloquant qui a été arrêté rapidement, en raison d'une évolution excessive vers l'insuffisance cardiaque chez les patients traités. Après cinq ans, les trois drogues se sont révélées équivalentes sur le plan de la réduction du risque coronarien fatal et non fatal. Par contre, le diurétique s'est montré supérieur pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque et comme il est moins cher, les auteurs suggèrent ce médicament comme premier choix. Ces conclusions ne peuvent être acceptées comme définitives²⁸. En effet, dans cette étude, seulement 60 % des patients ont atteint l'objectif tensionnel en monothérapie et on a donc dû faire des associations, et notamment avec la réserpine, la clonidine ou l'hydralazine, médicaments qui ne sont plus guère prescrits. Par ailleurs, les effets à long terme des diurétiques sur le métabolisme glucidique, les lipides et les ions sont bien connus.

LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERLIPIDEMIE

Les anomalies lipidiques sont extrêmement fréquentes dans le diabète de type 2. Il s'agit surtout d'une élévation des triglycérides (TG) d'un abaissement du HDL-cholestérol (HDL-C) et d'un taux accru des LDL petites et denses²⁹. La prise en charge s'est révélée hautement efficace dans les études prospectives randomisées qui sont résumées dans le Tableau 5. Les objectifs lipidiques à atteindre sont : LDL-cholestérol < 100 mg/dL, triglycérides < 200 mg/dL et HDL-choles-

térol > 45 mg/dL selon l'Association Américaine du Diabète. De leur côté, les directives européennes demandent d'obtenir respectivement : LDL < 115 mg/dL, TG < 180 mg/dL et HDL > 40 mg/dL. La stratégie dépendra de l'anomalie lipidique dominante : soit il y a essentiellement une augmentation du taux de LDL-C et dans ce cas, une statine est prescrite d'emblée, soit les TG sont élevés et le choix se portera sur un fibraté. En deuxième choix, l'acipimox (Olbetam®) pourrait être proposé, mais il est peu efficace. L'hyperlipidémie combinée est fréquente et est prise en charge en augmentant la dose de statine, en associant fibraté et résine ou en combinant statine et fibraté avec la prudence qui s'impose. Les divers choix thérapeutiques sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Stratégie dans l'hyperlipidémie.

	1 ^{er} choix	2 ^{ème} choix
LDL élevé	Statine	Résine ou fibraté
TG élevés	Fibraté	Acipimox (OLBETAM®)*
Combinaison des 2 anomalies	Statine à fortes doses	Résine + fibraté Combinaison statine /fibraté (?)

*Acipromox possède une efficacité modérée.

Nouveautés thérapeutiques

Dans le domaine des antidiabétiques oraux, Novo Nordisk a développé le **ragaglitazar**, un antagoniste des PPARs α et γ avec une action à la fois sur le métabolisme glucidique et lipidique mais les essais cliniques ont été arrêtés.

Le **glucagon like peptide** (GLP-1) est une entérohormone qui a la propriété de stimuler la production d'insuline en présence de glucose. Il retarde la vidange gastrique, supprime la sécrétion du glucagon et a un effet central anorexigène. Malheureusement, il doit être injecté et il est inactivé rapidement par un enzyme, la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). Deux voies de recherche sont ouvertes : soit avec des analogues du

Tableau 5 : Etudes cliniques dans la dyslipidémie.

Evénements	Etudes	Médicaments	Durée (année)	NNT*
Mort, SCA, infarctus, AVC	MIRACL ³⁰	Atorvastatine (Lipitor®)	0,25	11
Mortalité CV, infarctus	4S ³¹	Simvastatine (Zocor®)	5,3	4.4
Mortalité CV, infarctus, intervention	CARE ³²	Pravastatine (Pravastatine®)	5,0	13
Infarctus, AVC	VA-HIT ³³	Gemfibrozil	5,1	23
AVC, intervention, CHD	HPS ³⁴	Simvastatine (Zocor®)	5,0	14

*Nombre nécessaire de sujets à traiter pendant la durée de l'étude pour éviter un événement majeur.
SCA : syndrome coronarien aigu.

GLP-1 comme l'exendine 4 ou le NN 221 de Novo, lié à un acide gras, en utilisant le même principe que le détérmir, soit avec des inhibiteurs du DPP-IV³⁵.

Au niveau des **insulines**, Novo et Lilly ont développé des associations d'insuline ultra-rapide et d'insuline semi-lente (Novomix 30®). Des insulines susceptibles d'être inhalées et même de l'insuline à utiliser en spray oral ont été mises au point. Il s'agit là de développements intéressants permettant d'éviter les injections mais à l'usage, la quantité d'insuline à utiliser est beaucoup plus importante et les études de coût/efficacité sont attendues. La commercialisation et le remboursement de Glucovance®, associant glibenclamide et metformine, est un premier pas vers la simplification du traitement, qui reste lourd chez les diabétiques de type 2. Des essais cliniques sont en cours avec une association d'Avandia® et de metformine (Avandamet®).

CONCLUSIONS

La prise en charge du diabète de type 2 doit être globale : il faut traiter toutes les facettes du problème de façon optimale si on veut réduire les complications à long terme. La récente étude du STENO a montré que cette stratégie était réalisable et efficace³⁶. C'est une tâche difficile qui demande la collaboration du médecin traitant, du diabétologue et des paramédicaux (infirmières d'éducation, diététicien(ne)s et podologues). Le passeport pour les diabétiques qui sera effectif cette année devrait améliorer la situation et donner un accès plus facile à la diététique et à la podologie notamment. L'observance du patient doit être améliorée par des contacts répétés et un renforcement positif de son attitude personnelle. La mise au point de comprimés associant plusieurs médicaments devrait simplifier le traitement au quotidien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-607
2. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002 (Suppl 1) : S1-147
3. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L : The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ; 25 : 1713-21
4. James W, Astrup A, Finer N et al : Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomised trial. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet* 2000 ; 356 : 2119-25
5. Sjöström C, Lissner L, Wedel H, Sjöström L : Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery : the SOS intervention Study. *Obes Res* 1999 ; 7 : 477-84
6. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H et al : Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998 ; 47 : 345-51
7. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K : A double-blind randomized comparison of meal-related glycemc control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 789-94
8. Cusi K, DeFronzo RA : Metformin : a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998 ; 6 : 89-131
9. Kliewer SA, Lehmann JM, Milburn MV, Willson TM : The PPARs and PXR : nuclear xenobiotic receptors that define novel hormone signaling pathways. *Recent Prog Horm Res* 1999 ; 54 : 345-67
10. Goldstein BJ : Current views on the mechanism of action of thiazolidinedione insulin sensitizers. *Diabetes Technol Ther* 1999 ; 1 : 267-75
11. McGarry JD : Banting lecture 2001 : dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 ; 51 : 7-18.
12. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ et al : Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 376-80
13. Coniff R, Krol A : Acarbose : A review of US clinical experience. *Clin Ther* 1997 ; 19 : 16-26
14. Federici M, Hribal M, Perego L et al : High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans. A potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1290-301
15. Olsson J, Lindberg G, Gottater M et al : Increased mortality in type 2 diabetic patients using sulfonylurea and metformin in combination : a population-based observational study. *Diabetologia* 2000 ; 43 : 558-60
16. Nathan DM : Insulin treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. In : Porte D, Sherwin R, eds. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2002 : 515-22
17. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E : Induction of long-term glycemc control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1353-6
18. UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. BMJ* 1998 ; 317 : 703-13
19. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al for the HOT Study Group : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-62
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al : Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60
21. Palmer BF : Current concepts : renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1256-61
22. UK Prospective Diabetes Study Group : Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 39. BMJ* 1998 ; 317 : 713-20
23. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al : Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002 ; 359 : 1004-10
24. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and

25. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001 ; 345 : 870-8
26. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al : Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000 ; 321 : 1440-4
27. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002 ; 288 : 2977-81
28. Waeber B, Burnier M : Hypertension ALLHAT : les questions et les réponses d'une méga-étude dans le domaine de l'hypertension artérielle. Med Hyg 2003 ; 61 : 71-5
29. Haffner SM : Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 1998 ; 21 : 160-78
30. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al : Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study. JAMA 2001 ; 285 : 1711-8
31. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G : Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease : a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997 ; 20 : 614-20
32. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al : Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels : subgroup analyses in the Cholesterol and the Recurrent Events (CARE) trial. Circulation 1998 ; 98 : 2513-9
33. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al : Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999 ; 341 : 410-8
34. Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 7-22
35. Ahren B, Simonsson E, Larsson H et al : Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002 ; 25 : 869-75
36. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-92

Correspondance et tirés à part :

J.C. DAUBRESSE
C.H.U. de Charleroi
Service de Diabétologie-Endocrinologie
Boulevard P. Janson 92
6000 Charleroi

Travail reçu le 5 mai 2003 ; accepté dans sa version définitive le 4 décembre 2003.