

COMMENT J'EXPLORE ...

Le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2), B. JANDRAIN (3)

RÉSUMÉ : La prévalence et l'incidence du diabète de type 2 sont en rapide augmentation. Des mesures de prévention efficaces, hygiéno-diététiques ou pharmacologiques, ont été rapportées récemment. Il est donc important de dépister les sujets à risque de façon à ce qu'ils puissent bénéficier de ces approches. Nous résumons les principaux indices anamnestiques, cliniques et biologiques permettant de repérer aisément les sujets à haut risque de développer un diabète de type 2.

INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé a fait de la prévention du diabète de type 2 un de ses objectifs prioritaires (1). Différents essais d'intervention ont montré, récemment, qu'il est possible de prévenir l'apparition de la maladie chez les patients à risque (2, 3). C'est le cas grâce à des mesures hygiéno-diététiques, comme dans la "Finnish Diabetes Prevention Study" (2) ou dans le "Diabetes Prevention Program" aux Etats-Unis (3, 4). Ces deux études ont rapporté une réduction du risque relatif (RRR) de 58 % de développer un diabète chez les sujets qui bénéficiaient d'un régime approprié et d'un programme d'exercice physique régulier. C'est également le cas avec des interventions pharmacologiques, que ce soit avec la metformine (RRR : - 31%) (3,4) ou avec un inhibiteur des alpha-glucosidases, l'acarbose (RRR : - 26%) (3).

Il est donc important de repérer les sujets à risque de progresser vers un diabète de type 2 de façon à leur prodiguer les conseils hygiéno-diététiques nécessaires ou à les faire bénéficier d'une approche pharmacologique spécifique susceptible de retarder, voire d'empêcher, le développement de la maladie (5, 6, 7). Le but de cet article est de donner au clinicien quelques conseils pour dépister aisément ces patients à risque, en se basant sur des données anamnestiques, cliniques et biologiques simples (tableau I).

1. DONNÉES ANAMNESTIQUES

a) Anamnèse familiale

Il existe incontestablement une prédisposition génétique au développement d'un diabète de type 2, même si la maladie est probablement polygénique (8). Dans l'immense majorité des cas, on retrouve à l'anamnèse familiale des anté-

HOW TO EXPLORE ... THE RISK OF A PATIENT TO DEVELOP TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Both the prevalence and the incidence of type 2 diabetes are increasing rapidly. Effective prevention measures, including lifestyle or drug prescription, have been recently reported. It is thus important to detect at risk individuals in order to provide appropriate diet and exercise recommendations or even pharmacological treatment. We summarize the most useful indices based on anamnesis, clinical examination and biological assays that can help to detect subjects at high risk of progression towards type 2 diabetes.

KEYWORDS : *Insulin - Obesity - Prevention - Risk assessment - Type 2 diabetes*

cédents de diabète de type 2 chez des parents du premier degré, ascendants (notamment la mère) ou collatéraux. Si ce n'est pas le cas, c'est souvent que l'histoire familiale est mal connue, que les parents sont décédés prématurément avant l'expression de la maladie ou encore que le patient présente un autre type de diabète (9). Tout sujet dont un des parents du premier degré présente un diabète de type 2 devrait faire l'objet d'une attention particulière et d'une surveillance glycémique régulière.

b) Anamnèse personnelle

Il convient d'interroger le sujet sur son histoire d'excès pondéral, voire d'obésité avérée (10, 11). Il a été montré, en effet, que le risque de voir apparaître une hyperglycémie chronique est proportionnelle à la durée de l'obésité, ce qui explique le diagnostic de diabète de type 2 chez des sujets de plus en plus jeunes, surtout aux Etats-Unis.

Un autre élément à rechercher chez les sujets de sexe féminin est l'existence d'antécédents de diabète gestationnel, confirmé par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) durant la grossesse (12) ou suspecté *a posteriori* suite à une macrosomie (poids de naissance de l'enfant > 4 kg). Il est admis, en effet, qu'environ un tiers des femmes qui ont développé un diabète gestationnel évolueront à terme vers un diabète de type 2, surtout si elles gardent un excès pondéral et si elles ont une histoire familiale positive (13). Le syndrome des ovaires polymicrokystiques est également considéré comme un facteur de risque de diabète de type 2 (5, 6).

2) DONNÉES CLINIQUES

a) Obésité à distribution abdominale

L'excès pondéral et, *a fortiori*, une obésité vraie sont un facteur de risque très important pour le

(1) Chargé de cours, Chef de Service, (2) Chef de Clinique Associé, (3) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine

TABLEAU I. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À RISQUE DE DÉVELOPPER UN DIABÈTE DE TYPE 2.

1) <i>Anamnèse</i>
- histoire familiale de diabète de type 2 chez un parent du premier degré
- antécédents de diabète gestationnel ou d'enfants avec macrosomie
- longue durée d'un excès de poids ou d'une éventuelle obésité
2) <i>Examen clinique</i>
- excès pondéral (IMC ≥ 25 kg/m ²) ou obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²)
- adiposité abdominale (circonférence de la taille ≥ 88 cm chez la femme et ≥ 102 cm chez l'homme)
- hypertension artérielle (traitée ou non)
- sujet appartenant à une ethnie à risque (surtout aux États-Unis)
3) <i>Biologie clinique</i>
- diminution de la tolérance au glucose à jeun (≥ 110 mg/dl) ou lors d'une HGPO (≥ 200 mg/dl)
- marqueurs du syndrome métabolique (triglycérides ≥ 250 mg/dl, HDL cholestérol ≤ 35 mg/dl, ...)
- diminution de l'insulinosécrétion précoce en réponse au glucose
- indices d'insulinorésistance (insulinémie à jeun > 18 mU/l)

développement d'un diabète de type 2, surtout s'il existe des antécédents familiaux (10, 11). Il convient d'apprécier à la fois l'importance de l'excès pondéral et la distribution de la masse grasse (14). L'importance de l'excès pondéral est le mieux estimée par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), à savoir le poids corporel en kilogrammes divisé par la taille exprimée en mètre et élevée au carré : une valeur ≥ 25 kg/m² définit l'excès pondéral et une valeur ≥ 30 kg/m² définit l'obésité. La distribution de la masse grasse peut être aisément appréciée par la mesure du tour de taille qui a supplanté récemment le rapport tour de taille sur tour de hanches : une valeur ≥ 88 cm chez la femme et ≥ 102 cm chez l'homme reflète une adiposité abdominale marquée. Cette dernière est associée à un risque important de survenue d'un diabète de type 2 et est grevée d'un risque cardio-vasculaire fortement augmenté (14).

b) Comorbidités

Le diabète de type 2 survient rarement de façon isolée et est souvent associé à une hypertension artérielle ($\geq 140/90$ mmHg) et/ou à une dyslipidémie (5, 6). Il faudra donc être plus attentif à la détection et à la prévention d'un diabète de type 2 chez le sujet déjà traité pour une hypertension artérielle ou pour un certain type de dyslipidémie (voir ci-dessous) (15).

4) DONNÉES BIOLOGIQUES

a) Marqueurs glycémiques

Le diabète de type 2 avéré est défini par une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) et/ou par

une glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose (HGPO) ≥ 200 mg/dl (16, 17). L'étude de l'histoire naturelle de la maladie a montré que cette phase d'hyperglycémie franche est systématiquement précédée, durant une période plus ou moins longue, par une hyperglycémie asymptomatique progressivement croissante (10). Il existe alors une légère élévation de la glycémie à jeun ("impaired fasting glucose" : ≥ 110 mg/dl) (16, 17) et/ou une diminution de la tolérance au glucose à l'HGPO (glycémie 2 heures après la charge de glucose comprise entre 140 et 199 mg/dl) (12). Plusieurs études épidémiologiques prospectives ont montré que les patients présentant ces anomalies biologiques encore discrètes avaient un risque beaucoup plus élevé (estimé à environ 50 %) de développer ultérieurement un diabète de type 2 avéré et de présenter des complications cardiovasculaires (16). Tous les patients avec diminution de tolérance au glucose n'évoluent cependant pas vers un diabète de type 2 (raison pour laquelle l'ancienne notion de "pré-diabète" a été abandonnée), *a fortiori* si les autres facteurs de risque, génétique (histoire familiale) ou clinique (obésité) sont absents.

b) Marqueurs de la sécrétion d'insuline

Des anomalies de la sécrétion d'insuline peuvent être observées bien avant l'élévation de la glycémie chez le patient à risque de développer un diabète de type 2 (18). Elles se caractérisent principalement par un déficit de la sécrétion précoce d'insuline objectivée en réponse à l'administration de glucose par voie intraveineuse (amputation de la réponse insulinaire durant les 10 premières minutes) ou orale (réponse trop faible durant les 30 premières minutes). Paradoxalement, il existe souvent une réponse tardive excessive, objectivée notamment lors d'une HGPO, et cette hyperinsulinémie réactionnelle est généralement considérée comme un reflet de l'insulinorésistance (12). Si ces anomalies de l'insulinosécrétion peuvent être utilisées en recherche clinique pour prédire l'apparition d'un diabète, leur recherche systématique n'est généralement pas recommandée dans la pratique quotidienne compte tenu du coût de la mesure et de sa valeur prédictive imparfaite.

c) Marqueurs de l'insulinorésistance

La présence d'une insulinorésistance précède la survenue d'un diabète de type 2 et est considérée comme un facteur de risque de développer la maladie (10). La recherche d'une insulinorésistance pourrait donc être également utilisée pour dépister les sujets à risque. Les techniques d'évaluation sophistiquées ("clamp" hyperinsulinémique, hyperglycémie provoquée par voie

intraveineuse, ...) ne sont cependant jamais utilisées en pratique clinique (19). Tout au plus peut-on envisager d'estimer l'insulinorésistance simplement par la mesure de l'insulinémie basale, éventuellement comparée à la glycémie (méthode HOMA) (19). De façon plus simple encore, on peut approcher l'insulinorésistance, non pas en la mesurant directement, mais en appréciant ses marqueurs indirects, cliniques (présence d'une obésité abdominale, d'une hypertension artérielle) ou biologiques (marqueurs du syndrome métabolique ou syndrome X) (15). Sur le plan biologique, rappelons la coexistence fréquente d'une dyslipidémie (hypertriglycéridémie ≥ 250 mg/dl avec taux de cholestérol HDL abaissé ≤ 35 mg/dl), d'une hyperuricémie (surtout chez les hommes), ou encore d'une stéatose hépatique (15). L'existence de plusieurs de ces marqueurs chez un sujet normoglycémique avec excès pondéral doit faire surveiller le développement ultérieur d'un diabète de type 2, surtout en présence d'une anamnèse familiale évocatrice.

CONCLUSIONS

Les sujets à risque de développer un diabète de type 2 peuvent être précocement et assez aisément repérés sur la base de critères anamnestiques, cliniques et biologiques. Ces personnes doivent faire l'objet d'une intervention ciblée, hygiéno-diététique et éventuellement pharmacologique, capable de retarder ou de prévenir l'apparition de la maladie. Par ailleurs, elles doivent être régulièrement surveillées (en principe, au minimum tous les 3 ans) pour suivre l'évolution de leur glycémie à jeun ou, éventuellement, après une charge orale de glucose de façon à détecter précocement l'apparition d'un diabète de type 2 et limiter la survenue de complications de micro- et macro-angiopathie.

RÉFÉRENCES

1. WHO Study Group.— Prevention of diabetes mellitus : report of WHO study group. *WHO Tech Rep Ser*, 1994, **844**, 1-100.
2. Scheen AJ.— Prévention du diabète de type 2 chez le sujet avec excès pondéral et diminution de la tolérance au glucose : efficacité des mesures hygiéno-diététiques. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 463-465.
3. Scheen AJ.— Prévention pharmacologique de la progression de la diminution de la tolérance au glucose vers le diabète de type 2 : effets favorables de la metformine et de l'acarbose. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 727-730.
4. Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
5. Engelgau ME, Narayan KMV, Herman WH.— Screening for type 2 diabetes (technical review). *Diabetes Care*, 2000, **23**, 1563-1580.
6. American Diabetes Association.— Position statement. Screening for diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, (Suppl. 1), S21-S24.
7. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 659-666.
8. Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ.— *Étiologie et physiopathologie du diabète non insulinodépendant*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Endocrinologie-Nutrition, 1995, 10-366-D-10: 7p.
9. Scheen AJ, Philips JC, Luyckx FH, et al.— Comment j'explore ... Les différentes formes de diabète sucré : diagnostic différentiel clinique et biologique. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 650-655.
10. Scheen AJ.— De l'obésité au diabète ou histoire naturelle des anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline. *Rev Med Liège*, 1992, **47**, 323-335.
11. Scheen AJ.— Obesity and diabetes. In : *The management of obesity and related disorders* (Kopelman PG, Ed.), Martin Dunitz Ltd, London, UK, 2001, 11-44.
12. Luyckx FH, Scheen AJ.— Comment j'explore ... Les anomalies du métabolisme glucidique, de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline avec une hyperglycémie provoquée par voie orale. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 881-885.
13. Geronoz I, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète gestationnel : physiopathologie et signification pronostique pour la mère. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 434-439.
14. Luyckx FH, Scheen AJ.— Comment j'explore ... Un sujet avec un excès pondéral ou une obésité. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 553-556.
15. Luyckx F, Scheen AJ, Gielen J, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... Le syndrome d'insulinorésistance grâce à ses marqueurs biologiques. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 686-691.
16. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.— Report on the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1183-1197.
17. Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète sucré. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 606-609.
18. Scheen AJ.— Comment j'explore ... La sécrétion insulinaire en pratique clinique. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 661-664.
19. Scheen AJ.— Comment j'explore ... La sensibilité à l'insuline en clinique. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 439-442.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.