

Soigner le diabète de type II

Le diagnostic du diabète non insulino-dépendant est souvent suggéré par un certain nombre de complications évocatrices:

- vasculaires: artérites et accidents vasculaires cérébraux
- oculaires: baisse récente de l'acuité visuelle
- rénales: néphropathie glomérulaire ou intersticielle
- neurologiques: syndrome sensitif

Le traitement de cette pathologie a pour objectif de ramener la glycémie à une valeur normale et de lutter contre la morbidité induite principalement par les atteintes cardiovasculaires consécutives au diabète. On cherche à donc rétablir une glycémie à jeun < 1,20 g/l (et une hémoglobine glycosylée < 7 % - testés tous les 2 à 4 mois).

Pour ce faire, on suit généralement après diagnostic le schéma suivant:

- Pendant 3 mois, le malade modifie son comportement alimentaire en utilisant un régime à basse calorie comportant 40 à 50 % de glucides, 10 à 20 % de protides et des lipides insaturés comme l'huile d'olive. Il doit également pratiquer des exercices physiques réguliers. Ce simple comportement de "bon sens" peut permettre de régulariser son taux de glucose sanguin. C'est également la seule méthode "préventive" de lutte contre le DNID.

- Si la glycémie n'est pas revenue à des valeurs acceptables, on utilise des molécules à effet antidiabétique, souvent associées entre elles. Les associations moléculaires utilisées diffèrent selon la présence ou l'absence d'obésité. On se base sur l'utilisation d'une ou plusieurs molécules utilisées dans l'ordre suivant:

- Avec obésité: **acarbose** + biguanides + sulfamides (cet ensemble est préférable à l'insuline).

- Poids normal: **acarbose** + sulfamide (éventuellement acarbose + insuline au coucher)

L'usage de l'insuline est considéré comme un pis aller et l'hormone n'est prescrite qu'en présence d'amaigrissement ou d'acétose.

- Si le traitement ne se révèle pas assez efficace, on est contraint d'utiliser de l'insuline malgré ses effets secondaires indésirables (essentiellement une forte prise de poids), que l'on essaie de diminuer avec un régime alimentaire strict.

UNE PHARMACOPÉE VARIEE ET EN CONSTANTE EXPANSION

Il existe de nombreuses substances qui ont un effet antidiabétique. Actuellement, on recherche de nouvelles molécules qui minimisent les effets secondaires ou présentent une plus grande facilité d'utilisation, ainsi que de nouvelles méthodes de lutte contre l'hyperglycémie. Avant de les examiner en détail, voici leurs effets principaux:

Molécules

acarbose
metformine
sulfonilurées
troglitazone

principaux effets

ralentit l'absorption des glucides dans le tube digestif
inhibe la surproduction hépatique de glucose
stimule l'insulinosécrétion
réduit l'insulinorésistance des muscles squelettiques.

Les traitements actuels

- L'acarbose

Cette molécule agit en amont des autres; elle diminue et ralentit l'absorption intestinale des nutriments, principalement les hydrates de carbone, ce qui étale dans le temps l'arrivée de ceux ci dans le sang et régularise "mécaniquement" la glycémie qui, variant moins, peut être plus efficacement contrôlée. Une autre molécule actuellement à l'étude, le bézafibrate, possède un mode d'action similaire et améliore la glycémie et la lipidémie des sujets diabétiques. C'est un inhibiteur de l' α-glucosidase

- Les biguanides

Leur effet hypoglycémiant est connu de longue date, mais ils ne sont utilisés dans le traitement du diabète que depuis les années 1960. Parmi les 300 biguanides connus, seuls deux sont actuellement utilisés en thérapeutique humaine:

- la metformine (N1,N2 di-méthyl-biguanide) principalement utilisée, indiquée notamment chez les obèses en raison de son faible risque d'induire une acidose lactique.
- la buformine (butyl-biguanide)

L'origine de l'effet hypoglycémiant des biguanides n'est pas entièrement connu. On a pu mettre en évidence, pour la metformine, les effets suivants:

- augmentation du nombre des récepteurs à l'insuline et de l'affinité insuline-récepteur
- augmentation de l'utilisation du glucose par les cellules musculaires, adipeuses et hépatiques par réduction du métabolisme oxydatif du glucose et intensification de la glycolyse
- inhibition du transport du glucose au niveau des entérocytes par action sur les mitochondries de ces cellules.
- diminution de l'absorption intestinale des acides aminés
- réduction de la néoglucogénèse hépatique à partir du lactate, du pyruvate et des acides aminés, favorisant la glycogénolyse
- augmentation in vitro de l'insulinosécrétion en réponse au glucose
- absence d'effet sur le niveau d'insuline circulante.

Les biguanides exercent également leurs effets sur le métabolisme lipidique. Ainsi, la metformine réduit l'augmentation de la lipémie consécutive à un régime riche en cholestérol. Cet effet peut être causé par une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol et, dans une moindre mesure, des triglycérides. La metformine agit également au niveau de la synthèse des lipides au niveau hépatique, intestinal et aortique. Elle diminue la synthèse des triglycérides et des phospholipides au niveau hépatique, ce qui supprime les surcharges lipidiques induites par un régime enrichi en lipides.

- les sulfonylurée (sulfamides)

Cette famille réunit des molécules qui possèdent la même structure de base (sulfonylurée dont les deux radicaux hydrophobes sont variables). Les plus utilisées sont:

- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| le gliclazide (Diamicon ®) | le glibenclamide (Daonil ®) |
| le tolbutamide (Dolipol ®) | le glipizide |
| le carbutamide | le chlorpropamide |

Elles exercent leurs effets au niveau pancréatique, hépatique et musculaire et influent également sur le métabolisme lipidique.

Au niveau pancréatique, elles se fixent à un récepteur spécifique, ce qui inhibe le fonctionnement de canaux potassiques. Ceci provoque une dépolarisation membranaire qui produit un afflux de calcium dans le cytoplasme, ce qui déclenche l'insulinosécrétion. Les sulfamides **stimulent donc la libération de l'insuline déjà synthétisée**. La sensibilité des cellules B au glucose est également augmentée par ces molécules. Ainsi, le gliclazide augmente la sécrétion insulinique consécutive à un stimulus glucosé.

Au niveau hépatique, après 3 à 6 mois d'utilisation, les sulfamides exercent les actions suivantes:

- inhibition de la néoglucogénèse et de la glycolyse induite par le glucagon.
- augmentation de la synthèse du glycogène
- augmentation de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production de glucose

Au niveau musculaire, les sulfamides augmentent l'effet stimulant de l'insuline sur la glycolyse.

- Substances anti-obésité

Le benfluorex ®, un hypolipémiant, présente aussi des effets antidiabétiques.

La fenfluramine est une substance anti-obésité, mais son administration chronique chez des souris obèses hyperinsuliniques provoque une diminution de la glycémie et du niveau basal de l'insuline. A faible dose, elle améliore la tolérance au glucose et provoque une diminution de la glycémie et de l'insulinémie.

Des substances comme l'orlistat ® ou l'Orliator ® qui sont des inhibiteurs de la lipase au niveau gastro-intestinal peuvent également améliorer le contrôle de la glycémie chez le diabétique. La sibutramine, inhibant la réassimilation de la noradrénaline, améliore également le contrôle de la glycémie chez le diabétique. Ces molécules peuvent être utilisées en association avec d'autres composés possédant une activité antidiabétique plus spécifique.

- Le vanadium et les peroxovanadates

Cet oligo-élément et certains de ses dérivés présentent des propriétés antidiabétiques dont les causes sont mal connues. Ce sont des inhibiteurs non spécifiques des phosphatases. *In vitro*, ils stimulent le transport du glucose ainsi que l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. Pour cela, ils s'opposeraient à la phosphorylation de la sérine et de la thréonine kinase au niveau du récepteur lui-même et de ses substrats IRS. Les essais réalisés *in vivo* tendent à montrer que l'utilisation de ces molécules est contrebalancée par leurs effets toxiques éventuels.

- Les inhibiteurs de l' α-glucosidase

Ils agissent sur les entérocytes de l'intestin grêle en ralentissant la digestion et l'absorption des glucides. Ainsi, le miglitol ® provoque une diminution de la glycémie post-prandiale chez les patients atteints de DNID.

- Les inhibiteurs de l'oxydation des acides gras (méthylpalmoxyrate par exemple) augmentent l'utilisation périphérique du glucose et possèdent donc des effets hypoglycémiques indépendants de l'action insulinique.

- Les dérivés de la phényl-alanine diminuent la glycémie post-prandiale chez le rat. Ils augmenteraient la sécrétion insulinique en réponse au glucose mais agiraient aussi par des mécanismes extra-pancréatiques.

- Les thiazolidine-diones

Il s'agit d'une classe de molécules qui ont pour effet de normaliser les niveaux plasmatiques de glucose. Elles ont été testées sur plusieurs modèles animaux de diabète NID. Leur action porte sur l'insulinorésistance, bien que les mécanismes moléculaires mis en jeu restent à ce jour peu connus. Elles agiraient selon deux voies:

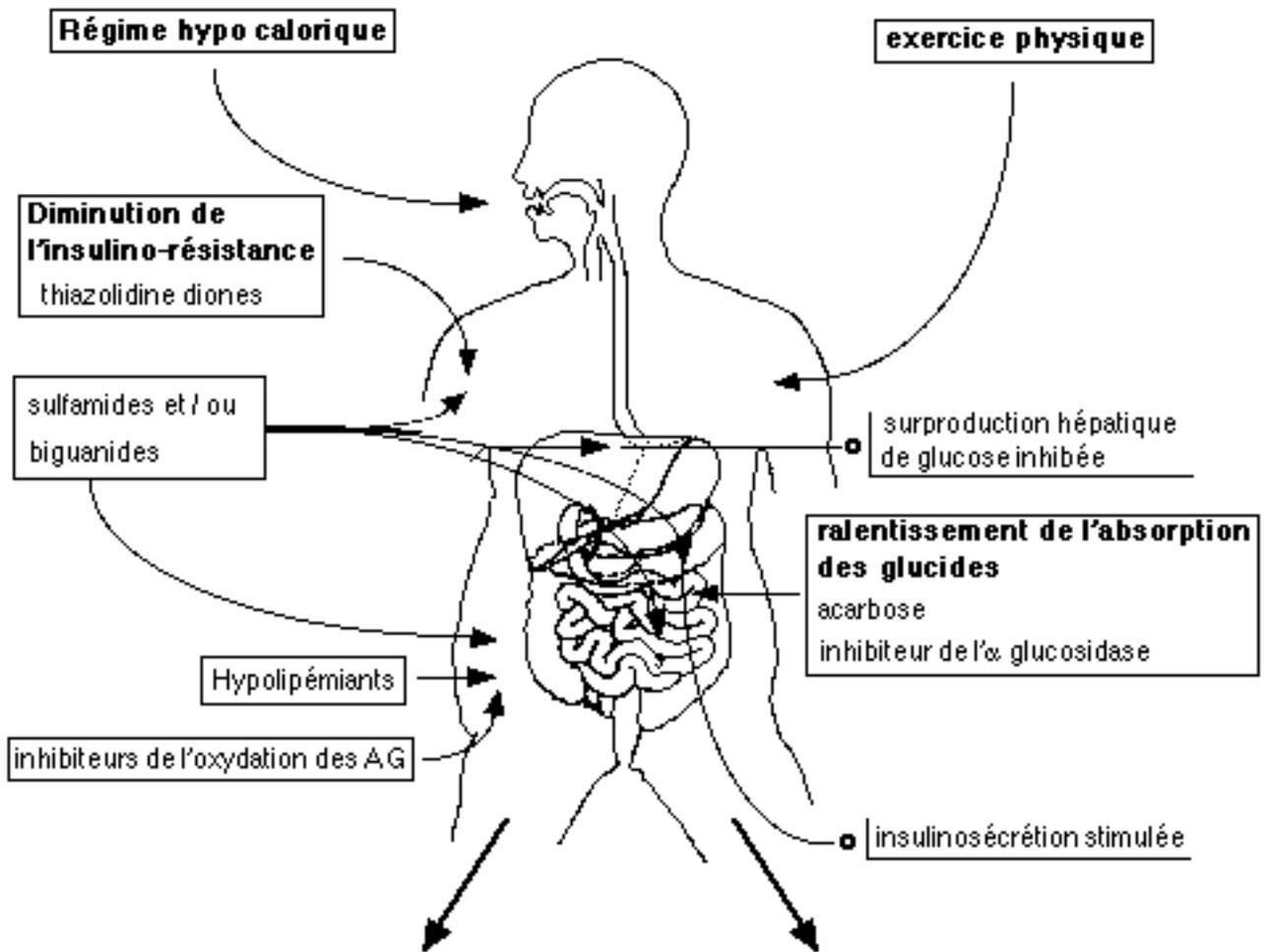
- en augmentant l'affinité des tissus périphériques pour l'insuline. Elles stimulent en effet la transcription de gènes insulinosensibles qui provoquent la synthèse de transporteurs du glucose ou bien d'enzymes qui activent la lipogenèse au niveau adipocytaire. Pour cela, elles activent le PPAR , impliqué dans le métabolisme des lipides, qui agit au niveau nucléaire en synergie avec le récepteur rétinol X.

- en protégeant les cellules B des dommages induits par une accumulation de triglycérides intracellulaires (lipotoxicité).

aCertains de ces produits sont encore expérimentaux; les tests cliniques ayant cependant débuté pour de nombreux composés (BRL 49653 de Smith-Kline-Beecham, Troglitazone CS045 et GR 921123).

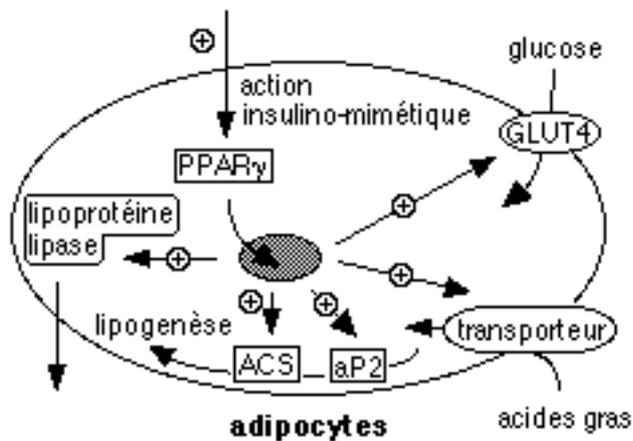
Au terme de cette revue de l'arsenal thérapeutique disponible ou à l'étude, il est important de souligner que l'état général des malades peut être fortement amélioré en instaurant une meilleure hygiène de vie. Au delà de leurs vertu curatives certaines, l'amélioration et l'adaptation du régime alimentaire ainsi que l'exercice physique régulier constituent à ce jour la seule voie permettant probablement d'éviter l'installation de l'état diabétique. De plus, le traitement efficace et précoce du diabète permettrait une forte réduction des maladies connexes constituant ses complications, ce qui reviendrait à traiter en une fois par l'amont des pathologies aussi variées que l'insuffisance rénale, la cécité ou l'athérosclérose; toutes maladies dont la morbidité reste, à ce jour, élevée.

Traitements actuels du diabète NID



contrer l'insulino-résistance

thiazolidine diones



ACS: Acyl CoA Synthase
aP2 : adipocyte fatty acid binding protein

protéger et stimuler les cellules B

