



S. COUDREAU
Endocrinologue, Diabétologue-Nutritionniste,
PARIS.

Traitements antidiabétiques et prise de poids

L'obésité et notamment un excès de graisse viscérale sont fortement impliqués dans l'apparition d'une insulino-résistance. L'obésité est un facteur aggravant du diabète de type 2 et doit donc faire l'objet d'une prise en charge à part entière. Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles quelle que soit l'ancienneté du diabète, mais deviennent généralement insuffisantes au bout de quelques mois ou années d'évolution.

Il y a maintenant consensus sur l'utilisation de la metformine en première intention, car elle ne fait pas prendre de poids et est très efficace sur le plan glycémique. Cependant, l'évolution de la maladie diabétique est marquée par la nécessité d'intensifier le traitement. Si on se limite à des considérations uniquement pondérales, les gliptines et les inhibiteurs de l'alpha glucosidase qui ne font pas prendre de poids et les analogues du GLP-1 qui en font perdre sont des classes thérapeutiques plus intéressantes par rapport aux glitazones, aux sulfamides hypoglycémisants et à l'insuline qui font prendre du poids.

Cependant, l'effet pondéral des antidiabétiques n'est évidemment pas le seul paramètre à prendre en compte dans la stratégie d'intensification du traitement dans le diabète de type 2, d'autant que les différentes classes d'antidiabétiques sont hétérogènes dans leur mode d'action, leur innocuité et leur tolérabilité.

L'objectif prioritaire est donc d'obtenir une HbA1c proche de 7-6,5 % avec un traitement bien toléré et adapté à chaque individu dans le cadre d'un projet de soin global et personnalisé auquel adhère le patient.

La physiopathologie du diabète de type 2 associe une insulino-pénie à une insulino-résistance. L'obésité et notamment un excès de graisse viscérale sont fortement impliqués dans l'apparition d'une insulino-résistance [1]. Cela explique que 80 % des diabétiques soient en surpoids. L'intérêt d'améliorer l'hygiène de vie des patients diabétiques pour favoriser une perte de poids n'est plus à démontrer. Les mesures hygiéno-diététiques peuvent effectivement se montrer aussi, voire plus efficaces, qu'un traitement médicamenteux pour améliorer l'équilibre glycémique, chez un patient porteur d'un diabète débutant [2]. Cependant, un diabète mal traité ou mal suivi favorise l'émergence de complications microvasculaires et de maladies cardiovasculaires. 40 % environ des diabétiques sont touchés par ces complications.

Les études de l'UKPDS et du DCCT [3] menées dans les années 1990 et plus récemment les études ACCORD [4] et ADVANCE [5] nous ont appris qu'une diminution de l'HbA1c de 1 % permettait de réduire respectivement de 30 % et 15 % la survenue des complications micro- et macrovasculaires sur 10 ans. Une diminution de l'HbA1c sous le seuil des 7 % chez tous les diabétiques permettrait donc de réduire ou de prévenir l'apparition de ces complications. Pourtant, la moitié des diabétiques, en France, sont au-dessus de ce seuil de 7 % [6].

Cette situation met en lumière le fait que le diabète de type 2 est une maladie évolutive marquée par une progression de l'insulinocarence. La prescription d'une association d'antidiabétiques oraux devient donc progressivement inexorable au cours des années, pour arriver à maintenir une HbA1c autour de 6,5 %. Un traitement insulinique devient généralement nécessaire après 10-15 ans d'évolution de la maladie. Compte tenu que la surcharge pondérale est un facteur aggravant du diabète, limiter la prise de poids est une préoccupation importante dans la prise en charge des patients diabétiques. Les antidiabétiques oraux et les différents types d'insuline ne sont pas tous équivalents sur le plan pondéral. L'objet de cet article est donc de faire le point sur le retentissement pondéral des différentes classes thérapeutiques disponibles et de définir comment ces données peuvent nous permettre d'optimiser la prise en charge des patients diabétiques.

■ PRISE EN CHARGE DU POIDS CHEZ LES DIABÉTIQUES

1. – Pourquoi?

Toute prise de poids chez un sujet diabétique majore l'insulinorésistance et risque potentiellement d'altérer l'équilibre glycémique. L'obésité est, par ailleurs, associée à une diminution de l'activité physique, à une majoration du risque cardiovasculaire, et peut favoriser l'émergence d'autres complications somatiques directement liées au surpoids (hypertension, syndrome d'apnée du sommeil, dyslipidémie...). Une augmentation de l'indice de masse corporelle est également associée à une diminution de l'image corporelle et de la qualité de vie. Enfin, la prise de poids associée aux antidiabétiques oraux serait un des éléments favorisant la mauvaise compliance des patients diabétiques à leur traitement.

2. – Place des mesures hygiénodététiques

Quels que soient le stade de la maladie et le traitement antidiabétique en cours, aider les patients à améliorer leur hygiène de vie est essentiel. Les mesures hygiénodététiques peuvent permettre dans un premier temps d'éviter la mise sous antidiabétiques oraux [2]. Dans un deuxième temps, elles permettent de limiter la prise de poids associée à la prescription de certains antidiabétiques (sulfamides, glitazones, insuline) et la progression de l'insulinorésistance favorisée par l'obésité abdominale.

L'objectif est de modifier sur le long terme et de façon réaliste les habitudes de vie du patient en l'aidant, pas à pas, à améliorer son hygiène alimentaire et/ou à augmenter son activité physique malgré ses contraintes quotidiennes [7]. L'activité physique, sous forme d'activité dans le quotidien (marche, monter les escaliers à pied...) et/ou d'activité sportive en tant que telle, améliore l'insulinorésistance, indépendamment de toute perte de poids. Cependant, les mesures hygiénodététiques sont difficiles à mettre en place et ne suffisent généralement pas à obtenir un contrôle glycémique suffisant. Le recours aux antidiabétiques est alors indispensable.

■ TRAITEMENTS ANTIDIABÉTIQUES ET POIDS

L'insuline est une hormone anabolisante qui stimule la lipogénèse. Cela explique que l'insuline et les antidiabétiques qui stimulent la sécrétion insulinaire, dits "insulinorésistants",

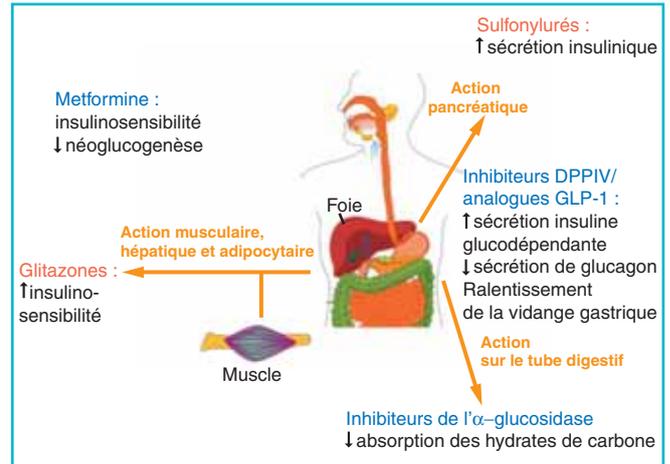


Fig. 1 : Mode d'action des antidiabétiques oraux.

soient associés à une prise de poids. Ce n'est pas le cas des "insulinorésistants" qui augmentent la sensibilité des tissus cibles à l'insuline (fig. 1). Cependant, il n'a jamais été démontré que la prise de poids associée à certains antidiabétiques oraux majorait le risque cardiovasculaire.

1. – Biguanides

La metformine dont les mécanismes d'action ne sont pas encore parfaitement élucidés a un effet sensibilisateur en inhibant la néoglucogénèse au niveau hépatique et en stimulant l'utilisation périphérique du glucose. Les différentes études réalisées avec les biguanides (UKPDS, ADOPT...) s'accordent pour affirmer qu'ils n'entraînent aucune prise de poids. Par ailleurs, ils permettent une diminution de l'HbA1c de 1-2 %. L'étude de l'UKPDS avait démontré qu'un traitement par metformine pris pendant 10 ans réduisait la mortalité cardiovasculaire de 42 % et diminuait significativement l'apparition de complications micro- et macrovasculaires [8].

2. – Inhibiteur de l'alpha-glucosidase

Ces traitements ralentissent l'absorption intestinale des hydrates de carbone en inhibant leur dégradation enzymatique. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ont des effets plus modérés sur l'HbA1c que la metformine puisqu'ils la réduisent de 0,5 à 1 % [9] et n'entraînent aucune prise de poids. Cette classe a une action sélective sur la glycémie postprandiale associée à une amélioration de la fonction endothéliale. Cependant, une méta-analyse recensant les études ayant étudié les effets de l'ascarbose en monothérapie n'a pas retrouvé d'effet significatif sur la morbi-mortalité chez les diabétiques [10].

3. – Glitazones

Les glitazones sont des traitements insulinosensibilisateurs. Elles stimulent les récepteurs PPAR γ au niveau adipocytaire, ce qui permet une augmentation de l'insulinosensibilité au niveau hépatique et musculaire. Cependant, PPAR γ est un promoteur de la différenciation adipocytaire, ce qui explique que cette classe médicamenteuse soit associée à une prise de poids. Il semble néanmoins que cette dernière corresponde à une redistribution du tissu graisseux de l'espace viscéral vers l'espace sous-cutané, ce qui n'aurait donc pas d'effet délétère sur le métabolisme glucidique.

Dans l'étude PROactive [11], menée sur 3 ans, la pioglitazone 15-45 mg/jour a permis une diminution de la mortalité globale mais entraînait une prise de poids de 3,6 kg (vs 0,4 sous placebo ; $p < 0,0001$). Dans l'étude DREAM (N = 5 269 diabétiques, suivi de 3 ans), la rosiglitazone 8 mg/jour réduit significativement la progression du diabète mais avec une prise de poids supérieure au placebo (+ 2,2, $p < 0,0001$) [12]. Dans l'étude ADOPT [13], la roziglitazone s'est montrée plus efficace que la metformine et le glyburide pour maintenir un équilibre glycémique durable, mais au prix d'une prise de poids plus importante (+4,8, +1,6 kg et -2,9 kg à 5 ans respectivement sous rosiglitazone, glyburide et metformine). Les glitazones apparaissent donc comme les antidiabétiques les plus efficaces sur le long terme, mais au prix d'une prise de poids modérée qui est dose-dépendante et observée aussi bien en monothérapie que lors d'association. Le bénéfice de cette classe thérapeutique sur la mortalité cardiovasculaire, sujet de vastes discussions, reste par ailleurs à démontrer.

4. – Sulfonylurés et glinides

Les sulfonylurés et les glinides stimulent la sécrétion insulinaire au niveau des îlots bêta-pancréatiques. Cette stimulation de l'insulinosécrétion explique les prises de poids modérées observées avec ces médicaments (+3,1 kg en moyenne sur 10 ans, $p < 0,0001$) et le risque d'hypoglycémies [3]. Il s'agit par contre de molécules efficaces qui réduisent l'HbA1c de 1 à 2 %. Une réduction des complications microvasculaires a été par ailleurs démontrée avec les sulfamides hypoglycémiantes (25-30 %).

La plupart des études retrouvant une prise de poids avec cette classe thérapeutique ont été menées avec des sulfamides de première (chlorpropamide et tolbutamide) ou de deuxième génération (glipiride et glibenclamide). Les sulfamides de troisième génération semblent être associés à une moindre prise pondérale [14]. Ainsi, une perte de poids de 3,0 kg à 1,5 an a

été retrouvée dans une étude où 284 diabétiques avaient reçu du glimépiride à la dose de 4 mg/jour. Une autre étude, menée sur 2 ans et 800 patients diabétiques traités par 120 mg de gli-cazide MR30, n'a pas retrouvé de prise de poids significative chez les sujets traités par sulfamides, leur équilibre glycémique étant par contre très amélioré par rapport au placebo.

5. – Gliptines et analogues du GLP-1

Les inhibiteurs DPPIV et les analogues du GLP-1 sont une classe thérapeutique récente mais très prometteuse. Ces derniers stimulent la sécrétion insulinaire de façon glucodépendante et inhibent celle du glucagon uniquement en cas d'hyperglycémie. Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique. Des effets protecteurs sur la cellule bêta-pancréatique ont par ailleurs été décrits chez le rat. Les différentes études menées avec la sitagliptine et la vitagliptine retrouvent une diminution de l'HbA1c respectivement de 0,67-0,94 % et 0,6-1,4 % avec ces deux molécules. Ces produits sont neutres sur le plan pondéral, n'entraînent pas d'hypoglycémie et sont globalement très bien tolérés [14].

Les analogues du GLP-1 ont une voie d'administration par voie injectable (2 injections sous-cutanées/jour pour le Byetta actuellement commercialisé en France), des effets hypoglycémiantes comparables à ceux des inhibiteurs DPPIV, mais s'accompagnent par contre d'une perte de poids de 1-3 kg du fait d'un effet satiétogène du GLP-1 au niveau du système nerveux central et du ralentissement de la vidange gastrique. Ainsi, une perte de 5,3 \pm 0,8 kg a été retrouvée chez des patients traités par deux injections sous-cutanées d'exénatide 5 ou 10 μ g pendant 82 semaines, en échec de traitement sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant. Cette classe entraîne par contre des troubles digestifs fréquents [14].

6. – Insulines

L'insuline stimule la lipogenèse. Dans l'UKPDS, la prise de poids moyenne des patients était de +4 kg à 10 ans ($p < 0,0001$) dans le groupe insulinotraité par rapport aux autres groupes [3]. Les mécanismes de cette prise de poids sont multifactoriels et liés à l'effet anabolisant de l'insuline, à une moindre perte calorique par glycosurie si le diabète est mieux équilibré, à l'effet orexigène de l'insuline au niveau du système nerveux central et, à un moindre degré, à un resucrage excessif en cas d'hypoglycémie.

Une seule injection d'insuline, associée à des antidiabétiques oraux, est généralement nécessaire lors de l'initialisation de l'insulinothérapie. L'insuline insulatard NPH qui a une durée

d'action de 12 heures a longtemps été employée pour ce schéma thérapeutique en étant classiquement faite au coucher. Depuis quelques années, l'arrivée sur le marché des insulines glargine et détémir qui ont respectivement une durée d'action de 20 et 24 heures offre un plus grand choix thérapeutique. Les différentes études qui comparent l'utilisation de la NPH, de la détémir et de la glargine en association à un traitement antidiabétique oral retrouvent une petite supériorité de la glargine et de la détémir par rapport à la NPH, en termes d'équilibre glycémique, avec des résultats équivalents entre la glargine et la détémir. Il ne semble pas qu'il y ait de différence significative sur le plan pondéral entre la glargine et la NPH. La détémir fait par contre exception, plusieurs études retrouvant une prise de poids moindre avec cette insuline, comparée aux autres. Par exemple, une étude randomisée en double aveugle menée sur 22 semaines et 395 diabétiques recevant de l'insuline détémir ou de la NPH a retrouvé une prise de poids respectivement de 0,5 kg et 1,1 kg dans ces deux groupes ($p = 0,038$) [15]. Le bénéfice sur le plan pondéral de la détémir reste donc modéré.

■ STRATEGIE DE TRAITEMENT DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Les objectifs thérapeutiques chez le patient DNID sont d'améliorer l'équilibre glycémique, et éviter une majoration de l'excès pondéral ou favoriser une perte de poids sont des priorités dans la prise en charge du patient diabétique. Cependant, celle-ci ne peut et ne doit pas se limiter à ces deux seuls objectifs. Il s'agit toujours d'une prise en charge globale, adaptée au profil de chaque patient, à ses capacités à pouvoir améliorer son hygiène de vie, à la sévérité et à l'ancienneté du diabète et aux facteurs de risque cardiovasculaire associés. L'un des enjeux du traitement est donc la mise en place d'un

dialogue actif et éducatif permanent entre le patient diabétique et son médecin afin de garantir une bonne observance thérapeutique, élément essentiel pour l'obtention d'un équilibre glycémique optimum. Les connaissances actuelles sur le rapport bénéfice/risque de chaque traitement et les différentes associations médicamenteuses guident également le clinicien.

Les études de l'UKPDS et du DCCT [3] menées dans les années 1990 et plus récemment l'étude ADVANCE [5] nous ont montré qu'une diminution de l'HbA1c de 1 % pendant 10 ans permettait de réduire de 30 % la survenue des complications microvasculaires. L'étude ACCORD [4], qui avait pour cible l'obtention d'une HbA1c à 6 %, a montré que l'amélioration de l'équilibre glycémique était également bénéfique sur les complications macrovasculaires chez les patients n'ayant aucun antécédent cardiovasculaire. Cependant, cette étude a dû être interrompue du fait d'une surmortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques ayant des antécédents cardiovasculaires. Cet objectif d'HbA1c à 6 % a été associé à une augmentation des épisodes d'hypoglycémie qui a, semble-t-il, fragilisé les patients à risque, expliquant la surmortalité observée dans ce groupe.

Selon les recommandations de l'Afssaps 2006, l'objectif "raisonnable" pour prévenir l'apparition des complications est d'obtenir une HbA1c autour de 6,5 % et au minimum inférieure à 7 %. Il est recommandé de ne pas attendre le seuil des 6,5 % d'HbA1c pour traiter. L'initiation des antidiabétiques oraux doit donc être précoce et envisagée dès que l'HbA1c est supérieure à 6 % malgré les mesures hygiénodietétiques préconisées. Si l'HbA1c reste supérieure à 6,5 % sous monothérapie, une bithérapie doit être instaurée. Si celle-ci reste supérieure à 7 % sous bithérapie, un avis spécialisé est recommandé. Une trithérapie ou une association insuline/antidiabétiques oraux doit être discutée (*tableau I*).

	Biguanides	Inhibiteur de l' α -glucosidase	Gliptines	Analogues du GLP-1	Glitazones	Sulfonylurés et glinides
↓ HbA1c	1 à 2 %	0,5 à 1 %	0,5 à 1 %	0,5 à 1 %	1 à 2 %, effet durable mais retardé	1 à 2 %
Effet sur le poids	Neutre	Neutre	Neutre	Perte de poids	Prise de poids modérée (tissus adipeux sous-cutanés uniquement)	Prise de poids
Effet clinique démontré	↓ des complications micro- et macro-vasculaires	Pas d'effet démontré	Pas de données	Pas de données	Bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire actuellement débattu. Amélioration de l'insulinorésistance, de l'inflammation et de la dysfonction endothéliale.	Complications micro-vasculaires
Tolérance	Troubles digestifs acidose lactique (très rare)	Intolérance digestive	Très bonne	Troubles digestifs	Cedème par rétention hydrosodée	Hypoglycémies

Tableau I.

■ STRATEGIE D'INTENSIFICATION DU TRAITEMENT ANTIDIABETIQUE

1. – Monothérapie

En première intention et lorsque l'HbA1c est supérieure à 6 % après 6 mois de prise en charge hygiénodététique, la **metformine peut être débutée** quel que soit le niveau d'indice de masse corporel, en l'absence de contre-indication et/ou d'intolérance digestive. La prescription de doses progressivement croissantes de metformine permet d'améliorer sa tolérance digestive. Son efficacité pour réduire l'HbA1c et les complications micro- et macrovasculaires a été largement démontrée [4]. Ce traitement insulinosensibilisateur n'est pas associé à une prise de poids. Il a l'avantage de ne pas entraîner d'hypoglycémie et de bien répondre aux objectifs mentionnés ci-dessus. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, qui réduisent les glycémies postprandiales, sont moins efficaces pour réduire l'HbA1c, mais restent une bonne alternative thérapeutique, en monothérapie, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine ou lorsque les glycémies postprandiales sont augmentées. L'introduction des sulfamides, des gliptines, des glitazones et des incrétinomimétiques n'est pas recommandée à ce niveau d'HbA1c.

Les sulfamides peuvent être débutés en monothérapie lorsque l'HbA1c est supérieure à 6,5 %, mais uniquement en cas d'intolérance à la metformine, compte tenu de la prise de poids et des épisodes d'hypoglycémies possibles avec cette classe thérapeutique.

2. – Bithérapie

En cas d'échec de la monothérapie (HbA1c > 6,5 % après 6 mois de monothérapie), une bithérapie devient nécessaire. En cas de surpoids, l'ajout d'une glitazone ou d'une gliptine semble préférable à celui d'un traitement insulinosécréteur (sulfamides hypoglycémiant et glinides) associé à une prise de poids et à un risque d'hypoglycémie. Par ailleurs, ces derniers favorisent potentiellement l'épuisement des cellules β -pancréatiques, du fait de leur mode d'action au niveau pancréatique. Ces réflexions doivent cependant être pondérées par le fait que les glitazones sont associées à une prise de poids modérée (en rapport avec un gain de tissu graisseux sous-cutané et non viscéral, délétère sur le plan métabolique) et que le bénéfice cardiovasculaire de ces dernières et notamment de la rosiglitazone reste à démontrer. Les inhibiteurs DPP-IV augmentent la sécrétion insulinaire et réduisent celle du glucagon uniquement en situation d'hyperglycémie, sont

- ▶ L'obésité est un facteur aggravant du diabète de type 2. Il est donc important de limiter au maximum une prise de poids iatrogène, certains antidiabétiques entraînant une prise de poids.
- ▶ La metformine doit être utilisée en première intention, car elle ne fait pas prendre de poids et est très efficace sur le plan glycémique.
- ▶ Si on se limite à des considérations uniquement pondérales, les gliptines et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase qui ne font pas prendre de poids, les analogues du GLP-1 qui en font perdre et les glitazones qui sont associées à une prise de poids modérée mais localisée uniquement au niveau du tissu adipeux sous-cutané sont des classes thérapeutiques plus intéressantes par rapport aux sulfamides hypoglycémiant et à l'insuline qui font prendre du poids.

POINTS FORTS

neutres sur le plan pondéral et lipidique, n'ont quasiment pas d'effets indésirables et sont administrés par voie orale. Pour ces raisons, ils apparaissent comme une bonne alternative dans le cadre d'une bithérapie. Cependant, il s'agit d'une classe thérapeutique récente, sur laquelle on a encore peu de recul tant en termes d'équilibre glycémique que sur le plan de la pharmacovigilance. Les sulfamides hypoglycémiant, bien qu'associés à une prise de poids modérée, ont par contre démontré leur efficacité et leur innocuité sur le long terme.

L'introduction d'un second antidiabétique oral n'est donc pas univoque et doit être personnalisé au profil de chaque patient, en fonction de sa tolérance aux traitements, des autres pathologies ou facteurs de risque associés et de son mode de vie (*tableau I*).

3. – Trithérapie

Lorsque l'HbA1c dépasse les 7 % après au moins 6 mois de bithérapie, une trithérapie est recommandée. Les habitudes de prescription actuelle pour une trithérapie s'orientaient jusqu'à présent vers l'association de **trois antidiabétiques oraux** appartenant aux classes thérapeutiques citées ci-dessus. Les sulfamides hypoglycémiant ont toute leur place dans cette situation.

Cependant, il s'agit d'une habitude française, les Américains introduisant beaucoup plus précocement que nous l'insuline. Par ailleurs, l'entrée dans le paysage des antidiabétiques des analogues du GLP-1 peut également faire discuter cette pratique. L'intérêt de ces derniers est qu'ils induisent une perte de poids. Leur administration uniquement par voie injectable sous-cutanée impose une éducation du patient à la technique d'injection. Cependant, les injections des analogues du GLP-1 se font à doses fixes, sans nécessiter d'adaptation de

doses comme avec l'insuline. En association à deux antidiabétiques oraux, les analogues du GLP-1 sont une bonne alternative à la mise sous insuline: ils permettent généralement une perte de poids modérée (contrairement à l'insuline qui en fait prendre) et d'éduquer progressivement le patient aux traitements par voie injectable en sachant que l'insulinothérapie deviendra sans doute nécessaire quelques années plus tard.

4. – Insulinothérapie

Si après plus de 6 mois de trithérapie par voie orale, l'HbA1c reste supérieure à 8 %, l'insulinothérapie devient indispensable. Dans un premier temps, une injection d'insuline au coucher est généralement suffisante. La lévémir semble limiter la prise de poids tout en permettant l'obtention d'un équilibre glycémique équivalent, par rapport à la NPH et la glargine.

Quoi qu'il en soit, on voit que la stratégie de traitement n'est pas unique et les associations doivent être discutées au cas par cas en fonction de la réponse et de la tolérance aux traitements, du profil glycémique au cours de la journée et de chaque patient [14].

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une pathologie généralement associée à une obésité viscérale. Cette dernière est un facteur aggravant de cette maladie et doit donc faire l'objet d'une prise en charge à part entière. Il est également important de limiter au maximum une prise de poids iatrogène, certains antidiabétiques entraînant une prise de poids. C'est pour cette raison qu'il y a un consensus sur l'utilisation de la metformine en première intention, car elle ne fait pas prendre de poids et est très efficace sur le plan glycémique. Cependant, l'évolution de la maladie diabétique est marquée par la nécessité d'intensifier le traitement. Si on se limite à des considérations uniquement pondérales, les gliptines et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase qui ne font pas prendre de poids et les analogues du GLP-1 qui en font perdre sont des classes thérapeutiques plus intéressantes par rapport aux glitazones, aux sulfamides hypoglycémisants et à l'insuline qui font prendre du poids.

Cependant, l'effet pondéral des antidiabétiques n'est évidemment pas le seul paramètre à prendre en compte dans la stratégie d'intensification du traitement dans le diabète de type 2,

d'autant que, comme nous l'avons vu, les différentes classes d'antidiabétiques sont également hétérogènes dans leur mode d'action, leur innocuité et leur tolérabilité. Les études de l'UKPDS, ADVANCE et ACCORD, ont clairement démontré qu'une prise en charge intensive et multifactorielle (non limitée à la seule prise en charge du diabète) permettait de réduire significativement la prévalence des complications micro- et macrovasculaires. L'objectif prioritaire est donc d'obtenir une HbA1c proche de 6,5 % avec un traitement bien toléré et adapté à chaque individu dans le cadre d'un projet de soin global et personnalisé auquel adhère le patient. ■

Bibliographie

1. POULIOT MC, DESPRES JP, NADEAU A *et al.* Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*, 1992; 41: 826-34.
2. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002; 346: 393-403.
3. MATTHEWS DR. The natural history of diabetes-related complications: the UKPDS experience. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab*, 1999; 1 Suppl. 2: S7-13.
4. DLUHY RG, MCMAHON GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2630-3.
5. ADVANCE COLLABORATIVE GROUP, PATEL A, MACMAHON S *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560-72.
6. MONNIER L, GRIMALDI A, CHARBONNEL B *et al.* Management of French patients with type 2 diabetes mellitus in medical general practice: report of the Mediab observatory. *Diabetes Metab*, 2004; 30: 35-42.
7. SACKS FM, BRAY GA, CAREY VJ *et al.* Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*, 2009; 360: 859-73.
8. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 352: 854-65.
9. KRENTZ AJ, BAILEY CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005; 65: 385-411.
10. VAN DE LAAR FA, LUCASSEN PL, AKKERMANS RP, VAN DE LISDONK EH, RUTTEN GE, VAN WEEL C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2005; 28: 154-63.
11. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1279-89.
12. LUBSEN J, POOLE-WILSON PA. The DREAM trial. *Lancet*, 2006; 368: 2050.
13. KAHN SE, HAFFNER SM, HEISE MA *et al.* ADOPT Study Group Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2427-43.
14. BARNETT A, ALLSWORTH J, JAMESON K *et al.* A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies. *Curr Med Res Opin*, 2007; 23: 1493-507.
15. RASLOVA K, BOGOEV M, RAZ I *et al.* Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004; 66: 193-20.