Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse

G. A. Spinas, R. Lehmann

Diagnostic et classification du diabète sucré

Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsspital Zürich

Correspondance: Prof. G.A. Spinas Abteilung Endokrinologie und Diabetologie Universitätsspital CH-8091 Zürich

giatgen.spinas@dim.usz.ch

Le diabète sucré regroupe divers troubles métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie. En 1997, la Société américaine de diabétologie (ADA) a proposé de nouveaux critères diagnostiques et un nouveau schéma de classification pour le diabète [1].

Critères diagnostiques (ADA, OMS)

Les critères diagnostiques révisés sont présentés dans le tableau 1. L'ADA recommande de

2^e détermination)

poser le diagnostic de diabète au moyen de la détermination du glucose plasmatique à jeun et, sauf situations spéciales, de renoncer au test oral de tolérance au glucose [1]. L'OMS a dans une grande mesure adopté les critères diagnostiques recommandés par l'ADA, sans toutefois renoncer de manière aussi péremptoire que l'ADA au test de tolérance au glucose en faveur de la glycémie à jeun. L'OMS recommande en effet de poser le diagnostic sur la seule base de la glycémie à jeun que lorsque le test de tolérance au glucose s'avère impraticable [2]. Comme le montrent diverses études, les deux tests n'ont pas la même valeur diagnostique. En particulier, la catégorie de patients chez lesquels une glycémie à jeun a permis de poser le diagnostic de trouble de la glycémie à jeun ne correspond pas à la population chez qui le diagnostic de trouble de la tolérance au glucose a été posé au moyen du test de tolérance au glucose. On a pu établir que, parmi les patients présentant un trouble de la glycémie à jeun, un relativement grand nombre seraient à classer comme diabétiques après un test de tolérance au glucose [3]. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré qu'une tolérance au glucose diminuée constitue un facteur de risque pour les maladies cardio-vasculaires, au contraire du trouble de la glycémie à jeun [4].

Classification

La nouvelle classification répartit le diabète selon l'étiologie. Pour cette raison, on a laissé tomber les notions «insulino-dépendant» et «non insulino-dépendant» (insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus: NIDDM). Dans le même sens, les appellations telles que diabète juvénile ou diabète sénile ne devraient plus être utilisées, puisque 50% des patients atteints de diabète de type 1 sont diagnostiqués après leur vingtième année et que l'incidence du diabète de type 1 est également élevée dans chaque décade suivant la vingtième année jusqu'au grand âge. La notion de diabète trophique (malnutrition-related diabetes mellitus) a elle aussi été abandonnée et on a encore gardé, comme forme particulière de diabète, que la pancréatopathie fibrocalculeuse. Les quatre groupes principaux de diabète sont présentés dans le tableau 2.

La partie suivante de cet article traite de l'étiologie et de la pathogenèse du diabète de type 1 et 2, selon le point de vue actuel.

Tableau 1. Critères de diagnostic du diabète sucré.

Il existe en principe trois possibilités de diagnostiquer un diabète sucré:

- Glucose plasmatique à n'importe quel moment ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) et symptômes typiques d'un diabète sucré
- Glucose plasmatique à jeun (c'est-à-dire après période de jeûne de >8 heures)
 ≥7 mmol/l (≥126 mg/dl)
 ou
- Glucose plasmatique 2 heures après charge orale de glucose (75 g) ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)

Glucose plasmatique à jeun

<6,1 mmol/l (<110 mg/dl)</p>
≥6,1 mmol/l et <7 mmol/l (≥110 mg/dl et <126 mg/dl)</p>
trouble du glucose à jeun (trouble de l'homéostasie du glucose)
≥7 mmol/l (≥126 mg/dl)
diabète sucré (diagnostic provisoire, à vérifier par une

Le diagnostic doit être confirmé par l'une des trois possibilités citées, détermination à pratiquer un autre jour. Ceci est particulièrement important pour les personnes asymptomatiques. Une hyperglycémie découverte dans le cadre d'une maladie infectieuse sévère, d'un traumatisme, d'un épisode cardiovasculaire (infarctus du myocarde, apoplexie) ou d'autres facteurs de stress peut être transitoire et n'est pas diagnostique pour un diabète sucré.

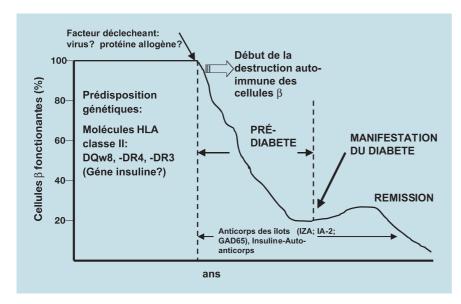


Figure 1. Cours naturel du diabète de type 1.

Tableau 2. Classification étiologique du diabète sucré (selon ADA et OMS 1998)

- 1. Diabète sucré de type 1
 - a. auto-immun (trouble des cellules β)
 - b. idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto-immun)
- 2. Diabète sucré de type 2 (résistance à l'insuline et défaut de sécrétion d'insuline)
- 3. Types spécifiques de diabète
 - a. Défaut génétique de la fonction des cellules β (Maturity Diabetes of the Young: MODY). Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY:
 - MODY 1: défaut de l'Hepatocyte nuclear factor 4α (HNF- 4α)
 - MODY 2: défaut de la glucosinase
 - MODY 3: défaut de l'HNF-1 α
 - MODY 4: défaut de l'IPT-1 (insulin promoter factor-1)
 - MODY 5: défaut de l'HNF-1α, diabète mitochondrial, autres
 - b. Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A, Lepréchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall: défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipo-atrophique, autres)
 - Maladies du pancréas exocrine (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose, pancréatopathie fibro-calculeuse, autres)
 - d. Endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, syndrome de Conn, autres)
 - e. Induit par les médicaments (stéroïdes, pentamidine, acide nicotinique, diazoxyde, thiazides, inhibiteurs de la protéase, autres)
 - f. Infections (rougeole congénitale, oreillons, virus Coxsackie, cytomégalovirus)
 - g. Formes rares de diabète immunogène (syndrome de Stiff-Man, anticorps anti-insuline-récepteurs, autres)
 - h. Autres syndromes génétiques associés au diabète (trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, autres)
- 4. Diabète gestationnel

Pathogenèse du diabète sucré de type 1

Le diabète sucré de type 1 est dû à une atteinte de nature auto-immune des cellules β des îlots pancréatiques. Lorsque l'hyperglycémie est cliniquement manifeste, l'atteinte touche déjà 80% des cellules β . Pourtant, le trouble autoimmun de ces cellules débute déjà des années avant que le diabète ne soit manifeste (figure 1). Durant cette phase progressive de détérioration, on peut déjà observer des altérations immunologiques dans le sang, telles que la présence d'auto-anticorps ou de lymphocytes activés. Avec l'augmentation de la perte de la masse des cellules β apparaissent également des troubles métaboliques, c'est-à-dire une perte de la phase précoce de la sécrétion insulinique après administration intraveineuse de glucose et, plus tard, une diminution de la tolérance orale au glucose. Cette phase prodromique entre le début de la destruction des cellules \(\beta \) et la manifestation clinique de déficit en insuline est appelée prédiabète.

Fondamentalement, pour la constitution du diabète de type 1, il faut:

- une prédisposition immuno-génétique, c'est-à-dire des caractéristiques particulières du système HLA;
- un facteur déclenchant (facteur environnemental?);
- ainsi qu'une réaction auto-immune dirigée contre les cellules β, à laquelle participent des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, des cytokines et des auto-anticorps (figure 2).

Association avec le système HLA

Chez l'homme comme chez les modèles animaux susceptibles de développer un diabète auto-immun connus jusqu'ici (rat BB, souris NOD), la susceptibilité pour la maladie est déterminée par des gènes à l'intérieur du système HLA. Chez l'homme, il s'agit surtout de marqueurs HLA classe II des sous-régions DR et DQ. Ainsi, plus de 90% des diabétiques de type 1 possèdent les marqueurs DR3 et/ou DR4. Les analyses de génétique moléculaire ont montré que les diabétiques DR4-positifs sont aussi porteurs de l'allèle DQ DQw8 (DQB1*0302), tandis que chez les non-diabétiques DR4-positifs, ce gène est surtout associé avec le DQw7 (DQB1*0301).

A côté des haplotypes HLA favorisant la susceptibilité, il existe aussi des constellations HLA qui protègent contre le diabète. Ainsi, les individus DR2-DQB1*0602-positifs ne développent que très rarement un diabète de type 1.

On pense que le rapport entre la susceptibilité au diabète et les propriétés structurelles des molécules DQ réside dans l'affinité de liaison des peptides qui sont présentés au système immunitaire par les molécules HLA [5]. Mais à côté de la signification des molécules de la

Figure 2. Interactions entre génétique, facteurs environnementaux et système immunitaire lors de destruction auto-immune des cellules β .

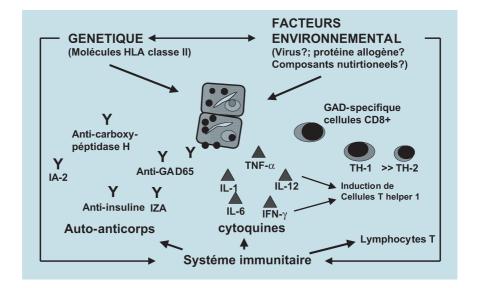


Tableau 3. Auto-anticorps spécifiques anti-îlots et anti-cellules β dans le diabète de type 1.

Auto-anticorps	Antigène, mise en évidence, signification clinique
Anticorps cytoplasmatiques anti-îlots	Antigène: ganglioside dans les cellules des îlots, en partie inconnu.
	Mise en évidence par immunofluorescence sur tissu pancréatique humain
	(très fastidieux, laboratoires spéciaux).
	Quantification en unités JDF (Juvenile Diabetes Foundation) (titre caractéristique >20 JDF-U).
	Positif chez 80% des diabétiques de type 1.
	Remarque: détermination largement supplantée par celle des anti-GAD et des anti-IA-2.
Anticorps anti-GAD (GADA)	Antigène: glutamine-acide-décarboxylase (GAD60).
	Mise en évidence par radio-immuno-assay (RIA).*
	Quantification en mGAD/ml (unités standardisées au plan international) (norme <70).
	Positif chez 80% des diabétiques de type 1.
	Remarque: ensemble avec anti-IA-2 positif chez >90%.
Anticorps anti-IA-2 (IA-2A)	Antigène: tyrosine-phosphatase (antigène 34kD, 40kD).
	Mise en évidence par RIA*.
	Quantification en U/ml (norme <15).
	Positif chez 40 à 60% des diabétiques de type 1.
	Remarque: ensemble avec anti-GAD positif chez >90%.
Auto-anticorps anti-insuline (IAA)	Antigène: insuline, pro-insuline.
	Mise en évidence par RIA*.
	Quantification en U/ml (norme <2).
	Positif chez 20 à 90% des diabétiques de type 1 (dépendant de l'âge, plus fréquent chez l'enfant).
	Remarque: aucune signification pour le diagnostic de diabète de type 1 chez l'adulte.
Anti-insuline-récepteurs	
Anti-carboxypeptidase H	Identifié expérimentalement comme auto-antigène dans le
Actuellement utilisé en clinique	diabète type 1.
Anti-Heat-Shock-Protein 65	
Anti-périphérine	

^{*} La détermination des anticorps anti-GAD, anti-IA-2 et anti-insuline devrait se faire par méthode RIA dans des laboratoires pourvus de Assays validés (programmes de standardisation internationale). En effet, les immunoassays du commerce peuvent présenter de grandes différences dans la sensibilité et la spécificité.

classe II HLA pour la susceptibilité à développer un diabète, d'autres facteurs génétiquement déterminés à l'intérieur et à l'extérieur du complexe HLA jouent également un rôle, comme par exemple certains polymorphismes dans des récepteurs génétiques de l'interleukine 1 (aperçu en [6]).

Pourtant, en pratique clinique de routine et pour l'appréciation de la charge héréditaire du diabète de type 1, le dosage des marqueurs HLA ne joue de rôle ni pour l'établissement du diagnostic ni pour la détermination du risque. La prédisposition immuno-génétique ne suffit pas à elle seule pour développer un diabète de type 1 et pour la destruction des cellules β , il faut en plus un facteur déclenchant (trigger).

Facteurs environnementaux

Comme possibles déclencheurs du processus auto-immun dirigé contre les cellules β, on postule avant tout des virus, en particulier les rétrovirus, le virus des oreillons, de la rubéole de la cytomégalie, le virus EBV et surtout la Coxsackie B4. Comme mécanisme d'une pathogenèse virale, on admet - chez les individus prédisposés - que la réaction auto-immune contre les cellules β pourrait être déclenchée en raison d'un «mimétisme moléculaire» entre les protéines virales et les structures de surface des cellules \(\beta \). Il existe par exemple des homologies séquentielles entre les virus Coxsackie B4 et l'enzyme acide glutamique-décarboxylase (GAD) fortement exprimée par les cellules β, de sorte que théoriquement les cellules immunitaires dirigées contre les Coxsackie B4 pourraient également attaquer les cellules β. Mais pour le moment, il n'existe aucune preuve expérimentale ou clinique que de tels mécanismes pourraient jouer un rôle dans le diabète humain de type 1. On peut aussi penser que des infections virales post-natales pourraient jouer un rôle dans le développement ultérieur d'un diabète. Chez des patients porteurs de diabète de type 1 nouvellement manifesté, des études épidémiologiques ont en effet montré une fréquence augmentée de présence d'anticorps viraux [7]. Il existe quelques rapports de cas où, du pancréas de patients décédés avec un diabète manifeste, on a pu isoler des particules virales. Cependant, en dépit des constatations convaincantes faites sur les modèles animaux de laboratoire, la pathogenèse virale du diabète humain auto-immun reste incertaine, sauf dans le cas d'infection rougeoleuse congénitale.

A côté des virus, des composants nutritionnels sont également postulés comme possibles déclencheurs des processus auto-immuns contre les cellules β .

Le lait de vache est un facteur alimentaire toujours à nouveau discuté. En Scandinavie surtout, on a observé que les nourrissons nourris par allaitement maternel durant moins de trois mois (donc nourris précocement par des préparations à base de lait de vache) développaient plus fréquemment un diabète des années plus tard, et que chez les enfants diabétiques nouvellement diagnostiqués on pouvait fréquemment mettre en évidence des auto-anticorps contre certaines protéines du lait de vache, notamment la β-lactoglobuline et la sérum-albumine bovine (aperçu en [6]). On a postulé qu'un peptide (ABBOS) contenu dans l'albumine bovine et présentant une homologie séquentielle avec une protéine (ICA-69) présente à la surface des cellules des îlots de Langerhans, pourrait déclencher une réaction immunitaire contre ces cellules. Mais cette hypothèse n'a pas pu être confirmée jusqu'ici, de sorte qu'on n'a pas pu établir la preuve que le lait de vache (respectivement ses protéines) joue un rôle causal déclenchant dans le diabète. D'autres facteurs diététiques, en particulier les aliments contenant de grandes quantités de protéines et de nitrosamines, sont actuellement toujours encore discutés comme facteurs diabétogènes poten-

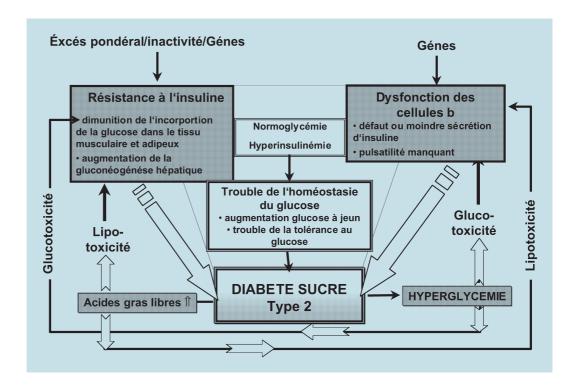
Le système immunitaire

Le tableau histopathologique du diabète de type 1 est spécifique et montre typiquement des infiltrats mononucléaires dans les îlots («insulite»). Chez les patients décédés peu après la manifestation d'un diabète ou dans les biopsies pancréatiques de diabétiques de type 1 récemment manifesté, on a montré que les infiltrats sont constitués de manière prépondérante de lymphocytes T cytotoxiques. Suite à la destruction des cellules β, les antigènes sont libérés et mis en présence du système immunitaire, lequel réagit en fabriquant de nombreux auto-anticorps contre ces auto-antigènes spécifiques des cellules β. Ces auto-anticorps peuvent déjà être présents avant la manifestation clinique du diabète au stade de prédiabète et sont des indicateurs de la réaction auto-immune contre les cellules des îlots.

Jusqu'ici, on a identifié une vingtaine d'autoantigènes spécifiques des îlots, respectivement des cellules β (tableau 3).Ceux-ci ne peuvent cependant la plupart du temps être dosés que par des méthodes hautement spécialisées dans le cadre d'analyses de recherche. En pratique clinique, on peut aujourd'hui doser de routine les anticorps cytoplasmatiques des cellules des îlots, les anticorps GAD, les anticorps IA-2 et les auto-anticorps insuliniques (tab. 3).

Mais le dosage d'auto-anticorps n'est pas nécessaire pour l'établissement du diagnostic de diabète de type 1 du fait que les symptômes et signes cliniques sont en règle générale uni-

Figure 3. Interactions entre résistance à l'insuline, dysfonction des cellules β ainsi que glucoet lipotoxicité dans la pathogenèse du diabète de type 2.



voques. Dans les cas cliniquement peu clairs comme par exemple les «diabétiques de type 2» maigres qu'on ne peut pas régler correctement avec les antidiabétiques oraux, ou bien les jeunes patients présentant un diabète léger, le dosage des anticorps peut avoir une valeur diagnostique significative. En effet, chez de tels patients, la mise en évidence d'anticorps anti-cellules β signe le diagnostic de diabète de type 1, indiquant ainsi le traitement insulinique. Il est important de diagnostiquer précocement ces diabétiques de type 1 initialement taxés de diabétiques de type 2, car une insulinothérapie précoce leur permettra de conserver plus longtemps leur réserve de cellules β encore intactes et leur pronostic quant aux complications tardives peut être amélioré. Au cas où la clinique exige que l'on s'intéresse à la détermination des auto-anticorps, il faudrait se limiter au dosage des auto-anticorps GDA et IA-2. Ces auto-anticorps peuvent être déterminés par des techniques radio-immunologiques simples et ont aujourd'hui largement remplacé la mise en évidence fastidieuse des anticorps cytoplasmatiques des cellules des îlots par immunofluorescence optique.

Pathogenèse du diabète sucré de type 2

Le diabète sucré de type 2, dont 85 à 90% des patients diabétiques sont atteints, est une maladie hétérogène où les défauts génétiques de l'effet et de la sécrétion de l'insuline en rapport avec des facteurs acquis provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés

Génétique

Des facteurs génétiques jouent un rôle significatif dans l'apparition du diabète de type 2. Chez les jumeaux monozygotes, les taux de concordance atteignent jusqu'à 90% pour le diabète de type 2. En effet, en raison de leur prédisposition génétique identique, les jumeaux présentent presque le même risque d'être atteints d'un diabète de type 2, où les circonstances extérieures telles que l'alimentation, le comportement physique et la prise pondérale jouent un rôle important pour que la maladie se manifeste. On admet que le diabète de type 2 se développe sur la base de plusieurs défauts génétiques concomitants (polygénie) et que les défauts génétiques prédisposant à la maladie peuvent eux-mêmes différer d'un diabète de type 2 à un autre diabète de type 2 (aperçu en [8]).

Résistance périphérique à l'insuline

La résistance périphérique à l'insuline, respectivement l'insensibilité périphérique à l'insuline est un facteur central dans la pathogenèse du diabète de type 2. Il existe une résistance à l'insuline lorsqu'une concentration normale d'insuline conduit à une réponse biologique subnormale. L'insuline est une hormone métabolique pléiotrope qui agit dans le métabolisme des hydrates de carbone, protidique et lipidique. Pour ce qui concerne le métabolisme des hydrates de carbone, une insensibilité à l'insuline ne se manifeste pas seulement par une utilisation insuffisante du glucose dans le tissu musculaire et graisseux, mais aussi par une production endogène de glucose augmentée par le foie. Dans le domaine du métabolisme protidique et lipidique, l'insensibilité à l'insuline entraîne une diminution de l'incorporation intracellulaire d'acides aminés et une augmentation du catabolisme lipidique avec une augmentation consécutive d'acides gras libres circulants.

La musculature périphérique (avec le cerveau) appartient aux tissus utilisateurs de glucose les plus significatifs et utilise environ 25% du glucose sanguin indépendamment de l'insuline [9]. L'incorporation de glucose dans la cellule musculaire se fait grâce à un mécanisme de diffusion facilitée par des transporteurs de glucose (GLUT). La principale molécule transporteuse de glucose dans la musculature est l'isoforme GLUT4 indépendante de l'insuline. Les molécules de GLUT4 à l'état de repos sont encastrées dans des micro-vésicules intracellulaires et ne sont amenées à la surface de la cellule que sur un signal insulinique. Dans le diabète de type 2, la translocation de GLUT4 de l'intérieur vers la surface de la cellule est réduite et cette restriction est principalement responsable de la perturbation de l'utilisation du glucose (aperçu en [8]). Cependant, on n'a encore jamais pu jusqu'ici caractériser exactement le défaut moléculaire en cause.

A côté de la diminution de l'utilisation périphérique du glucose, une production hépatique de glucose augmentée contribue également à l'hyperglycémie du diabète de type 2. La production hépatique de glucose (glycogénolyse et gluconéogenèse hépatiques) est normalement inactivée par l'insuline. Dans le diabète de type 2 avec résistance à l'insuline, la gluconéogenèse hépatique est insuffisamment supprimée, ce qui se traduit par une glycémie à jeun augmentée.

La dysfonction des cellules β

Le diabète de type 2 ne se caractérise pas seulement par un trouble de la sensibilité périphérique à l'insuline, mais aussi et dans la même mesure par un trouble fonctionnel des cellules β . On admet actuellement que dans le diabète de type 2 il existe au niveau des cellules β ellesmêmes des défauts intrinsèques de la sécrétion et de la production d'insuline, de sorte qu'une

sécrétion (supplémentaire) durable d'insuline ne peut pas être maintenue pour surmonter la résistance à l'insuline [8, 10] et qu'il s'ensuit une défaillance progressive de la fonction des cellules β .

Dans les conditions physiologiques, la sécrétion d'insuline se déroule en deux phases. Une sécrétion rapide d'insuline en excès intervient 5 à 10 minutes après un stimulus glucosique (first phase insulin secretion). Cette première phase est suivie par une seconde sécrétion d'insuline lentement progressive, qui dure tant que le stimulus glucosique est maintenu. Dans le diabète de type 2, un des défauts les plus précoces des cellules \beta consiste en l'abolition de la phase précoce de la sécrétion d'insuline, manifestée cliniquement par une augmentation massive de la glycémie postprandiale. Ce n'est que dans l'évolution ultérieure de la maladie que la sécrétion et la production d'insuline diminuent globalement, entraînant une défaillance progressive des réserves des cellules β avec un besoin correspondant en insuline, comme l'a montré l'étude UKPD.

En dépit de la recherche intensive de gènes candidats dans le réseau intermoléculaire complexe intervenant dans la cascade de la sécrétion insulinique des cellules β , on n'a jusqu'ici réussi à identifier aucun défaut moléculaire spécifique responsable de la dysfonction des cellules β .

Gluco- et lipotoxicité

A côté du défaut cellulaire intrinsèque génétiquement hérité, il existe aussi dans le diabète de type 2 des défauts significatifs acquis de la sécrétion d'insuline, consécutifs à la gluco- et lipotoxicité. Une hyperglycémie permanente entraı̂ne à la longue une gluco-toxicité en rapport avec une «désensibilisation» et plus tard une apoptose des cellules β . Une exposition des cellules β à de hautes concentrations d'acides gras (hyperlipacidémie) entraı̂ne, après une phase initiale de sécrétion d'insuline augmentée, une réduction successive des réserves d'insuline des cellules β .

L'hyperlipacidémie est une conséquence du trouble métabolique lipidique chez le patient diabétique de type 2 insulino-résistant (et en règle générale obèse). Dans les conditions physiologiques, le tissu adipeux hydrolyse une partie de ses réserves de triglycérides en acides gras libres et glycérol, lesquels sont ensuite libérés dans le courant sanguin. Chez le diabétique de type 2 avec excès pondéral, les acides gras libres sont excrétés en plus grande quantité dans le sang en raison de l'augmentation de la masse de tissu adipeux. Une partie de ces acides gras libres est aussi accumulée dans le tissu musculaire où, en conséquence, le méta-

Quintessence

- Le diagnostic de diabète sucré peut être posé sur la base de la détermination du glucose plasmatique à jeun (>7 mmol/l). Un test oral de tolérance au glucose n'est en règle générale pas nécessaire pour l'établissement du diagnostic.
- Le diabète de type 1 est dû à une réaction cellulaire auto-immune dirigée contre les cellules β des îlots de Langerhans. L'arrière-plan immunogénétique (caractéristiques HLA) joue un rôle central dans la prédisposition à la maladie. La présence d'auto-anticorps spécifiques anti-îlots et anticellules β (auto-anticorps anti-GAD et anti-IA2) signent la réaction auto-immune et dans les cas cliniquement peu clairs, leur détermination peut servir au diagnostic différentiel entre diabète de type 1 et diabète de type 2.
- La pathogenèse du diabète de type 2 est hétérogène. Les défauts génétiques de l'effet de l'insuline (résistance périphérique à l'insuline) et de la sécrétion d'insuline (dysfonction des cellules β) contribuent à l'hyperglycémie et sont renforcés par celle-ci ainsi que par les troubles concomitants du métabolisme lipidique (gluco- et lipotoxicité). Le choix du traitement sera dicté par la prédominance effective, de cas en cas, de l'un ou l'autre trouble physiopathologique.

bolisme des hydrates de carbone et l'utilisation du glucose sont perturbés [11], renforçant ainsi la résistance à l'insuline. En plus, l'offre en dérivés d'acides gras étant augmentée dans les cellules hépatiques, la gluconéogenèse s'intensifie

En résumé, on peut donc dire que le diabète de type 2 est une maladie hétérogène, suscitée par une insensibilité à l'insuline d'une part et de l'autre par une anomalie de la sécrétion des cellules β . La résistance à l'insuline aussi bien que la dysfonction des cellules β sont toutes deux renforcées par des troubles au niveau du métabolisme lipidique. Cette pathologie multifactorielle complexe devrait toujours être considérée dans le traitement du diabète de type 2.

Références

- 1 The Expert Comittee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- 2 Alberti KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its compliance. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provosional report of WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.
- 3 Mannucci E, Bardini G, Ognibene A, Rotella CM. Comparison of ADA and WHO screening methods for diabetes mellitus in obese patients. Diabet Med 1999;579-85.
- 4 Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group on behalf of the European Epidemiology Group. Lancet 1999;354:617-21
- 5 Nepom GT. A unified hypothesis for the complex genetics of HLA associations with IDDM. Diabetes 1990;39:1153-7.
- 6 Spinas GA. Pathogenese des Typ 1 Diabetes. In: Böhm BO, Palitzsch K-D, Rosak C, Spinas GA, Hrsg. Klinische Diabetologie. Berlin: Springer; 2000, S.13-24.
- 7 Virtanen SM, Saukonen T, Savilathi E, Ylonen K, Rasanen L, Aro A, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia 1994;37:38-7.

- 8 Palitzsch K-D, Bollheimer C. Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Böhm BO, Palitzsch K-D, Rosak C, Spinas GA, Hrsg. Klinische Diabetologie. Berlin: Springer; 2000, S.31-48.
- 9 DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Rev 1997;5: 877-94.
- 10 Kahn BB. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. Cell 1998;92: 593-6.
- 11 Randle PJ. Regulatory interactions between the lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. Diabetes Metab Rev 1998:14:263-83.