

Diabète de type 2, obésité et stress : un trio à haut risque

Dr Maria Isabel Beltrán Margarit (Espagne)



Facteurs de risque

Stress et inflammation

Perspectives thérapeutiques

Cas clinique

Anamnèse

Traitement

Conclusion

Bibliographie

Introduction ○ ○ ○

Le diabète de type 2 est une maladie chronique, complexe et à l'évolution longue, qui nécessite un suivi médical permanent, avec des stratégies multifactorielles destinées à réduire les risques allant bien au-delà du contrôle habituel de la glycémie. Les avancées scientifiques nous ont permis d'élargir la gamme d'approches thérapeutiques grâce auxquelles nous pouvons améliorer le pronostic et l'évolution de cette pathologie.

En ce qui concerne les éléments nécessaires pour diagnostiquer un diabète de type 2, on sait que certains paramètres cliniques bien précis doivent être détectés. Les critères de base pour le diagnostic du diabète sont les suivants¹ :

- ▶ Glycémie à jeun (aucune ingestion de calories depuis 8 heures au minimum) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) ou,
- ▶ HbA1c $\geq 6,5$ mg/dl (48 mmol/L) (le test doit être effectué dans un laboratoire possédant la certification DCCT, c'est-à-dire Diabetes Control and Complications Trial) ou,
- ▶ Chez les patients présentant des symptômes classiques d'hyperglycémie ou d'une crise d'hyperglycémie, une glycémie ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

L'obésité, quant à elle, est déjà citée avec une quasi-certitude comme l'une des causes du diabète de type 2. La résistance à l'insuline est un facteur précurseur de ces deux pathologies (diabète de type 2 et obésité) chez les personnes présentant un risque cardiovasculaire élevé² et elle constitue donc une cible thérapeutique privilégiée. Sur le plan clinique, on considère comme obèses les personnes dont l'IMC est supérieur ou égal à 30, selon la norme de l'OMS.

Les données indiquent que plus l'IMC est élevé, plus le risque de souffrir d'un diabète de type 2 augmente. Les personnes dont l'IMC est supérieur à 35 présentent un risque de diabète de type 2, 40 fois plus élevé que les personnes dont l'IMC est égal ou inférieur à 23.

L'inflammation et les infections comme facteurs de risque

Il faut souligner qu'en plus de l'obésité, l'inflammation chronique est aujourd'hui également considérée comme un facteur de risque pour l'apparition et la progression du diabète. En effet, l'obésité a été associée à des marqueurs de l'inflammation chronique de bas grade tels que le TNF- α ou l'IL-6, des cytokines produites par les adipocytes et les macrophages dans les tissus adipeux et liés à la résistance à l'insuline³. Des troubles associés comme le syndrome métabolique, l'hypertension ou les dyslipidémies ont également été corrélés à des taux élevés de marqueurs inflammatoires⁴.

À long terme, la résistance chronique à l'insuline peut entraîner l'épuisement des cellules bêta du pancréas et causer une carence en insuline et une hyperglycémie. Ces taux élevés de glucose sont à leur tour associés à des dysfonctionnements de l'immunité cellulaire et peuvent également déclencher d'autres mécanismes qui influencent l'immunité de l'hôte, comme une cytotoxicité moins importante, une réduction de la production d'interférons, un recrutement moins important de certains types de cellules, etc. En effet, il a été signalé que les personnes diabétiques présentent en général un risque plus élevé de souffrir d'infections, notamment des voies respiratoires inférieures, mais aussi d'infections urinaires, cutanées ou des tissus mous. Une incidence plus élevée du diabète de type 2 dans la population peut donc conduire à une hausse de l'incidence des infections et des comorbidités associées³.

De la même manière, divers facteurs comme l'alimentation, le tabac, le manque d'activité physique et le vieillissement peuvent contribuer à l'inflammation chronique et à la résistance à l'insuline. On peut d'ailleurs souligner que les infections elles-mêmes peuvent être directement associées à une sensibilité plus faible à l'insuline. On a par exemple constaté que les mécanismes physiopathologiques liés à l'infection par le cytomégalovirus (CMV) pouvaient entraîner l'apparition d'une inflammation chronique et seraient donc capables d'interagir avec le métabolisme des lipides et du glucose chez l'hôte⁵. De la même manière, une réponse inflammatoire antivirale de type Th1 peut aussi favoriser l'insulinorésistance et devenir un facteur de risque de diabète de type 2⁶.

Il existe donc dans les cas d'obésité et de diabète un lien très étroit entre le système immunitaire et le système endocrinien, avec un impact au niveau du métabolisme systémique.

Stress et inflammation

Si l'on continue à étudier les données, on constate qu'un troisième élément, le stress, s'ajoute aux deux autres pour créer un véritable trio à haut risque (diabète, obésité et stress).

On définit le stress comme une réponse adaptative face à certains événements, principalement dus à l'anxiété. C'est une réaction au changement qui comprend toujours deux réponses principales : une réponse physique et une réponse émotionnelle ou psychologique⁷. On constate que le stress, qu'il soit d'origine psychologique ou environnementale, peut déclencher une cascade de signaux qui affectent le système nerveux central et périphérique, avec des conséquences ultérieures sur l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien. Cela provoque la libération, entre autres molécules, de corticoïdes qui joueront un rôle essentiel dans la tentative de régulation de la réponse physiologique au stress.

En général, on associe le stress à quelque chose de négatif. Pourtant, dès 1936, Hans Selye comprend que l'activation produite par cette situation peut à la fois protéger et réparer temporairement l'organisme face à une demande excessive, mais aussi l'endommager si la situation perdure ou devient chronique.

Des recherches ultérieures ont démontré que le stress affecte de nombreux processus biologiques, y compris l'inflammation, le métabolisme et la possible progression d'un caractère de malignité. Une signalisation adrénergique permanente, médiée par des taux élevés de noradrénaline, peut donc entraîner à la fois une inflammation tumorale et un métabolisme pré-oncologique. Les cellules immunitaires peuvent aussi être touchées, que ce soit au niveau de leur nombre ou de leur fonctionnement⁸.

Par conséquent, on peut déjà établir un lien entre ces trois situations cliniques (diabète, obésité et stress) et les signes infracliniques d'inflammation. Et si l'on se penche davantage sur les aspects physiologiques et métaboliques communs, on remarque que la présence d'acides gras libres dans les cellules (bien qu'ils soient presque toujours liés à des protéines) peut interagir avec les mitochondries, altérant leur rôle métabolique de base, la phosphorylation oxydative et donc le bon fonctionnement de ces particules métaboliques⁹ dans des tissus tels que le foie.

Perspectives thérapeutiques

En résumé, en ce qui concerne la stratégie thérapeutique à adopter, en plus de la tentative de réparation et d'équilibre cellulaire à l'aide des traitements conventionnels, les compléments nutritionnels, ainsi que la micro-immunothérapie visant à soutenir le fonctionnement immunitaire (dans ce cas à partir de formules incontournables telles **ARTH**, **MISEN**, **EID** et **MIREG**), sont pertinents.

Nous allons maintenant vous présenter un cas clinique à l'évolution longue dans lequel vous pourrez observer comment, avec un stress sous-jacent persistant, le métabolisme tente de s'adapter avec parfois des résultats indésirables. C'est une situation à laquelle nous pouvons être confrontés dans notre pratique clinique, une situation différente pour chaque cas clinique et chaque patient.

Cas clinique



Patient de 62 ans



Homme



Il vient me consulter pour son poids et pour un début d'hypertension artérielle non traitée, avec un syndrome du côlon irritable intermittent et des troubles du sommeil qui l'empêchent d'avoir un sommeil réparateur. Son dossier médical ne présente aucun antécédent pertinent sur le plan clinique.



Au cours de ces années-là, l'obésité et le stress ont contribué à l'apparition d'un diabète de type 2, actuellement traité avec de la metformine. Il prenait également toujours des médicaments contre l'hypertension.

Anamnèse générale et évolution de 2013 à 2021

Il s'agit d'un homme aujourd'hui âgé de 62 ans et mesurant 173 cm. Il est venu me consulter pour la première fois en 1998, à l'âge de 39 ans, pour un problème de surpoids. À l'époque, il pesait 84 kg pour un IMC de 28,09. Il a cessé de venir après quelques consultations. Après plusieurs années sans nouvelles, il est revenu à mon cabinet en 2013.

Le patient est entrepreneur, coach pour cadres dirigeants dans de grandes entreprises, il possède sa propre entreprise et ses exigences professionnelles sont aussi élevées envers lui-même qu'envers les personnes qu'il accompagne. Lorsque je le revois, il pesait alors 114,6 kg (IMC de 38,7) et venait me consulter pour son poids et un début d'hypertension artérielle non traitée, avec un syndrome du côlon irritable intermittent et des troubles du sommeil qui l'empêchaient d'avoir un sommeil réparateur. Son dossier médical ne présentait aucun antécédent pertinent sur le plan clinique. Il ne fumait pas, ne buvait pas et marchait suffisamment malgré son surpoids. Il mangeait sainement, mais de manière impulsive et en grandes quantités, surtout les fruits et les aliments sucrés riches en glucides. Je lui ai demandé de réaliser un scanner de l'abdomen, une échographie rénale et une prise de sang complète. Aucune anomalie n'a été détectée. J'ai alors mis en place un plan de traitement principalement basé sur l'alimentation et je lui ai donné des conseils nutritionnels, comme la nécessité de réduire les quantités, notamment de sucres rapides (fruits entiers, pas de jus de fruits, féculents froids), de manger à heures régulières et d'adopter une alimentation anti-inflammatoire (peu de viande, beaucoup d'huiles végétales, du poisson gras, des aliments de saison, locaux ou bio...). Je lui ai également recommandé de continuer à pratiquer une activité physique modérée en fonction de ses possibilités et de son état. À ce moment-là, étant donné la réticence du patient à prendre des compléments alimentaires, je ne lui en ai pas prescrits avant de pouvoir évaluer son évolution lors de la visite suivante, prévue un mois plus tard.

Cependant, il est revenu à mon cabinet un an plus tard, sans avoir modifié son mode de vie, et avec un traitement antihypertenseur prescrit par son cardiologue avec du Nebivolol 5 mg, de l'Énalapril 10 mg et des anxiolytiques de type alprazolam. Il pesait 111,5 kg pour un IMC de 37,7. Il était allé plusieurs fois aux urgences pour des douleurs précordiales, sans qu'un infarctus ni une lésion du myocarde ne soit jamais détectés.

Au fil des années et jusqu'à présent (2021), le patient a connu des variations de poids, mais sans jamais sortir de l'obésité (poids maximal enregistré le 12/07/2018 de 121 kg soit un IMC de 41) et il est venu me consulter de manière irrégulière. Bien qu'il ait compris et accepté les propositions thérapeutiques que je lui conseillais, il continuait à les suivre de manière très discontinue, que ce soit au niveau des recommandations ou des compléments alimentaires prescrits en fonction de ses besoins et de ses possibilités. Il continuait à se fixer des objectifs de perte de poids et a commencé une formation en psychologie qu'il comptait appliquer aussi bien à son domaine professionnel qu'à sa situation personnelle.

Au cours de ces années-là, l'obésité et le stress ont contribué à l'apparition d'un diabète de type 2, actuellement traité avec de la metformine. Il prenait également toujours des médicaments contre l'hypertension. En septembre 2020, sa situation globale s'étant aggravée avec la pandémie de COVID-19 (problèmes professionnels, isolement, stress, moins d'activité physique...), il a fait une crise d'hyperglycémie et est admis à l'hôpital avec un taux de 596 mg/dL qui nécessitait une insulinothérapie urgente. Après 2 mois d'insulinothérapie, et en suivant des mesures de perte de poids et de changement de mode de vie, toujours en cours, il est parvenu à reprendre son traitement oral du diabète sans avoir besoin de poursuivre l'insulinothérapie.

Au cours de cette période, il a dû être opéré d'une talalgie mécanique due à une calcification partielle du tendon d'Achille, possiblement à cause d'un déséquilibre métabolique qui a entraîné un surcroît d'acidité dans les tissus. À cause de ce problème, il avait du mal à marcher et même les séances de kinésithérapie ne l'ont pas soulagé. Le résultat a plutôt été bon, bien que des gênes mécaniques persistent au moment de l'appui lorsque le patient marche.

Lors de la dernière consultation (juillet 2021), le patient pesait 114,5 kg (IMC de 38,7), son état général était bon et il se montrait coopératif.

Analyses et traitements mis en place

Depuis le début du processus et étant donné la complexité de la gestion des situations cliniques et personnelles qui influent sur ce trio pathologique, le traitement de ce patient a été prévu pour être le plus simple possible à suivre.

L'alimentation locale, de saison et variée ainsi que les tentatives de modifier son rapport à la nourriture ont permis au patient de continuer à essayer de changer de mode de vie et de ne pas se laisser aller.

Les résultats pertinents des analyses réalisées tout au long du processus sont présentés dans le tableau 1. Comme on peut le voir, l'évolution de son profil glycémique et d'autres paramètres essentiels sont conformes à son histoire personnelle.

05/02/2013	29/04/2019	16/02/2020
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glycémie : 97 mg/dl, ▶ A1c 5,4 %, ▶ Homocystéine 11 µmol/L, ▶ Vit D 9,9 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glycémie 130 mg/dl ▶ A1c 6,5 %, ▶ ALT 58 U/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glycémie 130 mg/dl ▶ A1c 6,5 %, ▶ ALT 58 U/L
26/09/2020	28/01/2021	09/09/2021
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glycémie 596 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glycémie 111 mg/dl ▶ A1c 5,9 % ▶ ALT 33 ▶ Lipoprotéine A 119 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glycémie 132 mg/dl ▶ A1c 6,7 % ▶ ALT 84 ▶ Lipoprotéine A 177 mg/dl ▶ PCR 1,5 mg/dl (VN < 0,5 mg/dl) ▶ Peptide C 1,98 nmol/l (VN 0,30 – 2,30 nmol/l) ▶ Homocystéine 15,75 µmol/L ▶ Vit D 52,67 ng/mL ▶ IL-6 4,05 pg/ml (VN < 6,4 pg/ml)

Tableau 1 : Résultats des analyses et évolution du patient.

Ce patient était venu me consulter peu de temps après que j'ai entendu parler de la micro-immunothérapie pour la première fois. À l'époque, je cherchais de nouvelles stratégies pour aider mes patients, des approches qui me permettraient d'analyser et de remédier aux déséquilibres observés, tant d'un point de vue diagnostique que thérapeutique, et de proposer un soutien global, mais faciles d'utilisation et sans effets secondaires. À la suite de l'étude de son dossier médical, j'ai décidé de lui apporter un soutien immunitaire destiné en priorité à améliorer son équilibre immunitaire et à contrebalancer les déséquilibres principalement influencés par son état de stress. À ce moment-là, je lui ai donc recommandé la **formule MISEN**.

Aujourd'hui, le patient prend toujours la **formule MISEN**, car elle l'a aidé à limiter autant que possible les effets du stress et a permis d'apporter d'importants changements. En effet, il suit une thérapie de soutien psychologique tous les quinze jours depuis plusieurs années. Lui qui souffrait

régulièrement d'infections virales des voies respiratoires a cessé de tomber malade. Je lui ai également prescrit de la vitamine D à raison de 4000 UI par jour, qu'il prend de manière irrégulière, et je lui ai recommandé la **formule ARTH** tant pour les signes d'inflammation infraclinique entraînée par l'obésité et le diabète que pour son problème mécanique de talalgie. En phase de douleur aiguë, je recommande 3 gélules par jour de manière séquentielle jusqu'à amélioration des symptômes, puis 1 gélule par jour le soir en traitement d'entretien. Il suit également ce traitement de manière irrégulière, en fonction des évolutions de son environnement professionnel et personnel. En plus de ces traitements, il prend de temps à autre des compléments de vitamines du groupe B méthylées et des omégas 3 EPA à raison de 1 g/jour pour réguler son homocystéine. Il continue à prendre de la metformine ainsi que son traitement hypertenseur, mais il a abandonné les anxiolytiques il y a quelque temps.

Le patient se sent plus motivé et en meilleure santé depuis la consultation précédente. Par conséquent, lors de notre dernier rendez-vous en septembre 2021, nous avons réorganisé le plan de traitement avec la **formule MISEN**, 4000 UI/jour de vitamine D, un composé à base de lipoprotéine B méthylée, de l'oméga 3 et l'introduction de la **formule MIREG** à raison de 1 gélule/jour, étant donné l'évolution longue du tableau clinique, pour améliorer les performances des mitochondries affectées par le stress oxydatif dans ces situations.

Réflexions et conclusions

L'obésité comme le **diabète** sont des **maladies chroniques** très délicates à gérer pour les patients comme pour les médecins, et la difficulté s'accroît encore si l'on y ajoute le stress professionnel ou personnel que subissent les patients.

Ce cas très complexe n'est pas exceptionnel. En effet, nous rencontrons fréquemment avec nos patients de grandes difficultés à mettre en place des changements importants, et on pourrait penser qu'il s'agit presque d'un échec thérapeutique. Cependant, grâce à l'attitude combative des patients face à leur propre réalité, ainsi qu'aux avancées de la science qui apportent de nouvelles thérapies, nous continuons à aider nos patients et à améliorer leurs profils cliniques. En ce sens, la gestion de l'inflammation chronique infraclinique, la maîtrise des infections, notamment persistantes, ainsi que l'apport d'une réponse adaptée face au stress sont autant d'éléments clés dans la stratégie thérapeutique proposée à ce type de patients. Les traitements que je réalise à l'aide de la micro-immunothérapie figurent parmi les plus utiles dans ce contexte. Je peux affirmer sans aucun doute selon mon expérience clinique qu'elle traite les dysfonctionnements physiologiques, soutient l'organisme et l'aide à disposer de davantage d'outils pour atteindre son objectif et restaurer un équilibre biologique avec le moins d'effets secondaires possibles. Pour moi, il y a un avant et un après l'utilisation de ce traitement à mon arsenal thérapeutique. De plus, les suppléments sont nécessaires dans bien des cas, plus nombreux que nous ne le pensons. En effet, en raison des exigences auxquelles nous sommes soumis chaque jour, de l'incidence de plus en plus élevée de pathologies entraînant des dysfonctionnements immunitaires aux étiologies multiples ainsi que de la faible qualité nutritionnelle de nombreux aliments, nous devons évaluer l'état général de nos patients sans supposer qu'ils se sentent bien et que c'est pour cela qu'ils viennent nous consulter.

Bibliographie

1. American diabetes association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2020 Jan; 43(Supplement 1): S14-S31
2. Pablos-Velasco P y col. Obesidad y Diabetes Mellitus. La obesidad como causa de Diabetes Tipo 2. Sociedad Española para el estudio de la Obesidad. Publicado por NestleHealthScience 2015. Pag 229.
3. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Curr Diabetes Rev. 2020;16(5):442-449.
4. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. Eur Cardiol. 2019;14(1):50-59.
5. Yoo SG, Han KD, Lee KH, La Y, Kwon DE, Han SH. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study. Diabetes Metab J. 2019;43(6):815-829.
6. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. Diabetes Res Clin Pract. 2021;172:108637.
7. Opi Lecina J.M. El reto de ser feliz. Cómo vivir sin estrés. Amat Editorial 2010.
8. Sujanitha Umamaheswaran, Santosh K. Dasar, Peiying Yang, Susan K. Lutgendorf and Anil K. Sood. Stress, inflammation, and eicosanoids: an emerging perspective. Cancer Metastasis Rev. 2018 September ; 37(2-3): 203–211.
9. Martínez-Abundis y col. Participación de la mitocondria en el desarrollo del estrés oxidativo en la obesidad. Bioquímica. 2005; 30(3):82-89.