Les listes de sujets sont publiées dans [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.com

DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

Réduction du risque de développer le diabète

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Ally P.H. Prebtani, M.D., B.Sc. (pharm.), FRCPC, Harpreet S. Bajaj, M.D., M.P.H., ECNU, FACE,
 Ronald Goldenberg, M.D., FRCPC, FACE, Yvonne Mullan, M.Sc., Dt.P., EAD



MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- Si vous êtes atteint de prédiabète, l'adoption de comportements sains entraînant une réduction de 5 % de votre poids corporel initial peut retarder ou prévenir le développement du diabète de type 2.
- Une diététiste peut vous conseiller sur les changements alimentaires qui peuvent vous aider à réduire votre risque de diabète.
- En outre, la pratique régulière d'une activité physique contribue grandement à réduire ce risque.
- Si l'adoption de comportements sains ne suffit pas à normaliser votre glycémie, votre médecin peut aussi vous recommander d'associer un traitement médicamenteux à l'adoption durable de comportements sains pour remédier au prédiabète.

MESSAGES CLÉS

- Comme il n'existe pas encore de traitements sûrs et efficaces pour prévenir le diabète de type 1, toute tentative en ce sens doit s'inscrire dans le contexte de protocoles de recherches structurés.
- Les interventions énergiques et structurées visant l'adoption de comportements sains, qui engendrent idéalement une perte de poids d'environ 5 % par rapport au poids initial, peuvent réduire de près de 60 % le risque que l'intolérance au glucose progresse vers le diabète de type 2. Lorsqu'elles sont mises en œuvre tôt, les mesures axées sur l'adoption de comportements sains ont des effets durables (persistent plus d'une vingtaine d'années).
- Le risque de progression du prédiabète vers le diabète de type 2 peut aussi être réduit par un traitement pharmacologique à base de metformine (réduction d'environ 30 %), dont les effets bénéfiques persistants ont été observés plus de 10 ans après la fin du traitement amorcé dans le cadre de l'étude Diabetes Prevention Program.

Introduction

Idéalement, les stratégies de prévention contre le diabète de types 1 et 2 doivent s'étendre des interventions individuelles (auprès de personnes susceptibles de développer la maladie) aux interventions collectives (auprès de groupes ou de la population générale). Le fait de prévenir le diabète ou d'en retarder l'apparition devrait non seulement alléger le fardeau individuel, mais pourrait aussi réduire la morbidité et la mortalité associées à cette maladie. Les stratégies de prévention idéales pourraient varier selon le type de diabète. Étant donné l'incidence et la prévalence croissantes du diabète, des interventions sûres et efficaces visant à réduire le risque de diabète sont requises d'urgence pour réduire le fardeau qu'exerce le diabète sur les personnes et sur le système de santé.

Réduction du risque de développer le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie chronique auto-immune caractérisée par la destruction des cellules bêta du pancréas. Les causes sont multifactorielles et associent des facteurs à la fois génétiques et environnementaux. La nature exacte des facteurs environnementaux continue à faire l'objet de débats. Une longue période préclinique précède l'apparition de symptômes évidents, qui peuvent être corrigés par une intervention thérapeutique préventive. Les interventions immunothérapeutiques demeurent centrales dans la prévention du diabète de type 1.

Deux études importantes sur des interventions visant à prévenir le diabète de type 1 ou à retarder son apparition ont été achevées. ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial), une étude à double insu, contrôlée par placebo et à répartition aléatoire portant sur la nicotinamide administrée à fortes doses, a été menée auprès d'apparentés au premier degré de personnes ayant reçu un diagnostic de diabète de type 1 avant l'âge de 20 ans, porteurs d'anticorps anti-îlots de Langerhans, âgés de moins de 40 ans et dont les résultats d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) étaient normaux. En dépit d'un effet protecteur observé dans les études chez l'animal, la nicotinamide n'a eu aucun effet au cours des cinq années de l'étude ENDIT¹. L'étude DPT-1 (Diabetes Prevention Trial – Type-1) portait sur l'efficacité de l'injection de faibles doses d'insuline chez des personnes présentant un risque élevé (risque prévu sur 5 ans > à 50 %) et apparentées au premier degré de diabétiques de type 1. Globalement, l'insulinothérapie n'a pas eu d'effet²; toutefois, dans un sous-groupe de sujets présentant des titres d'auto-anticorps anti-insuline élevés, un délai dans la survenue du diabète de type 1, et peut-être même une réduction de l'incidence de la maladie, ont été observés³. Une troisième étude d'envergure toujours en cours, l'étude TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk), évalue l'effet d'un régime où les protéines du lait de vache sont remplacées par une préparation de lait hydrolysé administré jusqu'à l'âge de six à huit mois chez des nourrissons présentant un risque génétique. Des données préliminaires ont révélé l'absence de toute réduction du développement des anticorps du diabète à l'âge de 6 ans⁴, mais les données sur le développement manifeste du diabète à 10 ans ne sont pas encore disponibles⁵.

Une autre stratégie consiste, au moment du diagnostic, à tenter d'interrompre la destruction à médiation immunitaire des cellules bêta afin de préserver toute capacité résiduelle de produire de l'insuline. Des questions d'innocuité ont considérablement ralenti les progrès dans le domaine. Ainsi, les effets secondaires de l'immunosuppression ou de l'immunomodulation doivent être réduits au minimum avant de pouvoir

Les déclarations de conflits d'intérêts se trouvent à la page S25.

1499-2671 © 2018 Association canadienne du diabète

L'Association canadienne du diabète est le propriétaire enregistré du nom Diabète Canada.

<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.033>

envisager l'utilisation clinique, surtout si l'on considère l'espérance de vie raisonnable des personnes atteintes de diabète de type 1 et les progrès technologiques en matière d'insulinothérapie substitutive.

Comme il n'existe pas encore de traitements sûrs et efficaces pour prévenir le diabète de type 1, toute tentative en ce sens doit s'inscrire dans le contexte de protocoles de recherches structurés.

Réduction du risque de développer le diabète de type 2

La prévention du diabète de type 2 pourrait se solder par des avantages importants pour la santé publique, dont une baisse des taux de maladies cardiovasculaires (MCV), de l'insuffisance rénale, de la cécité et des décès prématurés⁶. Selon une analyse épidémiologique, si tous les cas de diabète pouvaient être évités chez les hommes américains de race blanche par une prévention primaire efficace, les risques de décès toutes causes confondues et de décès d'origine cardiovasculaire pourraient être réduits dans une proportion pouvant atteindre 6,2 % et 9,0 %, respectivement⁷. D'après des données provenant des États-Unis, 28 % des dépenses liées aux maladies cardiovasculaires sont attribuables au diabète⁸.

Les principales façons de prévenir le diabète dans une population sont notamment les suivantes : 1) programmes visant les personnes à forte susceptibilité, comme celles qui présentent une intolérance au glucose [IG] ou une anomalie de la glycémie à jeun (AGJ), ou qui souffrent d'obésité; 2) programmes ciblant des sous-groupes à haut risque, comme certains groupes ethniques et 3) programmes axés sur la population générale, comme ceux qui font la promotion de l'activité physique et d'une saine alimentation auprès des adultes et des enfants⁹⁻¹¹.

Des études de cohortes prospectives ont permis d'établir une association entre le développement du diabète de type 2 et certaines variables historiques, physiques et biochimiques. Ces variables, notamment un âge avancé, des antécédents familiaux de diabète de type 2, certaines origines ethniques, la présence d'un prédiabète, ainsi que des antécédents de diabète gestationnel, de MCV et d'obésité (surtout abdominale)¹²⁻¹⁴, sont présentées en détail dans le tableau 1 du chapitre Dépistage du diabète chez les adultes, p. S16. Des rapports ont été publiés sur les résultats d'études à grande échelle bien conçues évaluant si l'adoption de comportements sains combinée à un traitement pharmacologique chez l'adulte permettait de prévenir la progression de l'intolérance au glucose (IG) vers le diabète. Aucun agent pharmacologique n'est actuellement approuvé au Canada pour prévenir le diabète. D'autres données ont récemment été publiées sur le rôle de la chirurgie bariatrique dans la prévention du diabète de type 2 au sein de groupes présentant un risque élevé, mais le rapport coût-avantage de l'intervention chirurgicale reste discutable¹⁵.

Interventions axées sur l'adoption de comportements sains

Une majorité des études contrôlées avec répartition aléatoire axées sur des interventions visant l'adoption de comportements sains ont été menées auprès de participants présentant une IG mise en évidence par une épreuve d'HGPO. Toutefois, étant donné que dans la pratique clinique les médecins tendent de plus en plus à délaisser l'HGPO comme méthode de dépistage du prédiabète et du diabète au profit d'autres méthodes, notamment le dosage de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) et la mesure de la glycémie à jeun, les recommandations issues des études contrôlées avec répartition aléatoire qui suivent s'appliqueront aussi au diagnostic de prédiabète, quelle que soit la méthode de dépistage utilisée. Des interventions axées sur l'adoption de comportements sains ont été évaluées dans le cadre de la Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)¹⁶ et de l'étude Diabetes Prevention Program (DPP)¹⁷. Un programme complet et structuré axé sur la modification des habitudes alimentaires (soit un régime hypocalorique, à faible teneur en lipides et en graisses saturées et riche en fibres) et la pratique d'une activité physique d'intensité modérée (à raison d'au moins 150 minutes par semaine) a entraîné une perte de poids modérée d'environ 5 % par rapport au poids initial. Les deux études

(DPS et DPP) ont révélé une réduction de 58 % du risque de diabète à 4 ans. Compte tenu des bienfaits produits dans l'étude DPP par les interventions axées sur l'adoption de comportements sains, tous les participants se sont vu offrir d'autres interventions pour une durée médiane de 5,7 ans. Quant aux bienfaits observés dans le cadre de la Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS), ils ont persisté jusqu'à 10 ans¹⁸. Dans une analyse de suivi de la cohorte du DPP visée par des interventions énergiques touchant le mode de vie, la perte de poids sur deux ans était le facteur prédictif le plus fiable d'une réduction de l'incidence du diabète¹⁹. Une association positive a été observée entre la variation cyclique du poids, définie comme le nombre de cycles de pertes et de reprises de poids de 2,25 kg, et la survenue du diabète. Après ajustement pour tenir compte du poids initial, l'effet de la variation cyclique du poids est demeuré statistiquement significatif quant au risque de diabète¹⁹. Dans le cadre d'une autre étude de suivi du DPP, la réduction précoce du poids et de la glycémie, dès 6 et 12 mois, était un facteur prédictif fiable d'une diminution du risque de diabète en présence d'interventions favorisant l'adoption de comportements sains, bien que l'étude n'ait pas été entièrement menée à l'insu²⁰. Au cours du suivi à long terme de l'étude finlandaise avec répartition aléatoire sur la prévention du diabète (DPS), des résultats similaires ont pu être observés pendant 13 ans en ce qui concerne la baisse de l'incidence du diabète^{20,21}.

Au cours d'une autre étude sur les interventions favorisant l'adoption de comportements sains, 458 hommes japonais présentant une IG ont été répartis au hasard dans deux groupes (rapport 4:1), l'un faisant l'objet d'interventions habituelles (n = 356) et l'autre, d'interventions énergiques (n = 102). Les deux groupes ont été suivis pendant 4 ans²². Le traitement énergétique a été associé à une réduction de 67,4 % du risque de diabète ($p < 0,001$). Lors d'une étude plus récente, 641 hommes japonais en surpoids (âgés de 30 à 60 ans) et présentant une AGJ ont été répartis au hasard pour intégrer pendant 36 mois un groupe bénéficiant d'interventions fréquentes (n = 311) ou un groupe témoin (n = 330). Les sujets du groupe bénéficiant d'interventions fréquentes ont eu droit à neuf séances individuelles animées par du personnel médical, lors desquelles ils recevaient des instructions et un encadrement axés sur l'adoption de comportements sains. Au cours de la même période, les sujets du groupe témoin ont reçu des instructions similaires à 4 reprises et à 12 mois d'intervalle. Les résultats ont révélé une incidence du diabète de type 2 de 12,2 % dans le groupe d'interventions fréquentes et de 16,6 % dans le groupe témoin, le risque relatif (RR) ajusté étant de 0,56 (IC à 95 % : 0,36 à 0,87) dans le groupe avec interventions fréquentes. Dans les analyses de sous-groupes ultérieures, le risque relatif s'abaissait à 0,41 (IC à 95 % : 0,24 à 0,69) chez les participants qui présentaient au départ une IG et à 0,24 (IC à 95 % : 0,12 à 0,48) chez ceux dont le taux initial d'HbA_{1c} dépassait 5,6 %²³.

Un suivi sur 23 ans de l'étude sur la prévention du diabète (Chinese Da Qing Diabetes Prevention Trial) menée à Da-Qing, en Chine, a montré qu'après 6 ans d'interventions actives axées sur l'adoption de comportements sains, le groupe actif comportait moins de cas de diabète, de maladies cardiovasculaires et de décès toutes causes confondues, par rapport au groupe témoin. Pour cette étude, 577 participants avaient été recrutés, dont 439 répartis dans le groupe d'intervention et 138 dans le groupe témoin. Au cours de la période de suivi de 23 ans, 174 participants sont décédés (121 dans le groupe d'intervention contre 53 dans le groupe témoin). L'incidence cumulative des décès d'origine cardiovasculaire était de 11,9 % (IC à 95 % : 8,8 à 15,0) dans le groupe d'intervention, par rapport à 19,6 % (IC à 95 % : 12,9 à 26,3) dans le groupe témoin (RR : 0,59; IC à 95 % : 0,36 à 0,96, $p = 0,033$). L'incidence des décès toutes causes confondues était de 28,1 % (IC à 95 % : 23,9 à 32,4) contre 38,4 % (RR : 0,71; IC à 95 % : 0,51 à 0,99, $p = 0,049$). L'incidence du diabète était de 72,6 % contre 89,9 % (RR : 0,55; IC à 95 % : 0,40 à 0,76, $p = 0,001$)²⁴.

Thérapie nutritionnelle médicale

La thérapie nutritionnelle et les conseils diététiques sont des composantes essentielles du traitement et de la prise en charge du prédiabète. Une étude prospective avec répartition aléatoire et groupes parallèles menée auprès de 76 adultes présentant une AGJ (ou un taux d'HbA_{1c} compris entre 5,7 %

et 6,4 %) a révélé qu'après 12 semaines, la thérapie nutritionnelle médicale (TNM) offerte par une diététiste avait réduit considérablement le taux d'HbA_{1c} chez les sujets ayant reçu un diagnostic de prédiabète comparativement aux soins habituels (5,79 % contre 6,01 %)25. L'intervention d'une durée de 12 semaines comportait 4 consultations en diététique, une formation sur l'autogestion, des instructions au sujet d'un régime à teneur élevée en glucides et en fibres (apport calorique quotidien de 60 % à 70 %) et faible en gras (apport calorique en gras saturés < 7 %) et une perte de poids (cibles individualisées de 0,45 à 0,9 kg/semaine en vue d'une réduction de 5 % du poids initial).

Schémas diététiques

Il existe des preuves suffisantes selon lesquelles le régime alimentaire méditerranéen contribuerait à prévenir le diabète. En 2015, Esposito et ses collaborateurs ont effectué une revue systématique de toutes les méta-analyses et études contrôlées avec répartition aléatoire qui comparaient le régime méditerranéen à un régime témoin dans le cadre du traitement du diabète de type 2 et du prédiabète. Une observance accrue du régime méditerranéen a réduit le risque de diabète dans une proportion de 19 % à 23 %26. Cette revue systématique comportait une étude contrôlée avec répartition aléatoire à long terme, l'étude PREDIMED. Dans cette étude, une analyse de sous-groupe limitée aux participants qui n'étaient pas atteints de diabète au début de l'étude a révélé, au cours du suivi, que le régime méditerranéen réduisait de façon importante le développement du diabète de type 227. Les participants plus âgés (55 à 75 ans) qui résidaient en Espagne et présentaient un risque élevé de MCV ont été répartis au hasard dans l'un de ces trois groupes d'intervention : régime méditerranéen enrichi par adjonction de 50 mL/jour d'huile d'olive extra-vierge (EVOO), régime méditerranéen enrichi par adjonction de 30 g/jour de noix mélangées ou régime témoin sous la forme de conseils visant à réduire la consommation de tous les types de lipides. Au terme d'un suivi médian de 4,8 ans, une réduction statistiquement significative de 40 % du risque relatif et une réduction non statistiquement significative de 18 % du risque de diabète ont été observées dans les groupes du régime méditerranéen enrichi par adjonction d'EVOO ou de noix mélangées, respectivement, par rapport au groupe témoin. L'effet bénéfique a été attribué à la composition globale du schéma diététique, plutôt qu'à la restriction calorique, à l'augmentation de l'activité physique ou à la perte de poids, étant donné que les interventions ne comportaient pas de mesures axées sur l'adoption de comportements sains et que les changements entre les groupes étaient négligeables.

Outre le régime méditerranéen, d'autres schémas diététiques sains ont aussi été associés à une réduction importante du risque de diabète de type 2 (calculé par facteur ou par analyse de grappes), notamment le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), l'indice AHEI (Alternate Healthy Eating Index) et divers autres schémas diététiques sains28. Une méta-analyse de 18 études prospectives auprès de 20 cohortes de quatre régions du monde a révélé que l'observance de ces régimes alimentaires sains est associée de façon constante à une réduction de 20 % du risque de développer le diabète de type 228. Même si les régimes associés à la prévention du diabète de type 2 peuvent être de nature différente, ces régimes alimentaires sains ont en commun plusieurs composantes, comme les grains entiers, les fruits et légumes, les noix, les légumineuses, l'huile d'olive, la viande blanche et les fruits de mer, la consommation faible ou modérée d'alcool, ainsi que la consommation réduite de viande rouge, de viande transformée et de boissons sucrées.

Régimes mettant l'accent sur des aliments en particulier

En ce qui concerne la baisse de l'incidence du diabète de type 2, les résultats obtenus en augmentant la consommation de grains entiers et de produits laitiers se montrent prometteurs.

Grains entiers

Dans une vaste cohorte prospective composée de femmes ménopausées de la Women's Health Initiative Observational Study, il a été montré que la consommation de grains entiers était inversement associée à l'incidence du diabète de type 2 sur une période médiane de suivi de 7,9 ans29. Après ajustement pour tenir compte de l'âge et de l'apport calorique quotidien, des catégories successivement plus nombreuses de consommation de grains entiers ont été associées à une réduction marquée du risque de développer un diabète de type 2. Chez les femmes qui consommaient plus de 2 portions de grains entiers par jour, le risque de développer le diabète de type 2 était réduit de 43 %, par rapport aux femmes n'en consommant pas29.

Produits laitiers

Une méta-analyse de 17 études de cohortes30 fait état d'une association inverse entre le risque de diabète de type 2 et les apports totaux en produits laitiers, en produits laitiers pauvres en matières grasses et en fromage30. Des associations inverses non linéaires ont été observées pour les apports totaux en produits laitiers et en yogurt, la plupart des bienfaits ont été observés lors de l'augmentation de la consommation totale de produits laitiers de 300 à 400 g/jour ou de 120 à 140 g/jour, seuil au-delà duquel plus aucun autre avantage n'était observé. Les associations entre fromage et produits laitiers faibles en matières grasses et le risque de diabète de type 2 étaient à la limite de la non-linéarité ($p \leq 0,06$), alors que les bienfaits les plus évidents ont été observés lorsque l'apport de ces aliments était augmenté de 300 à 400 g/jour pour les produits laitiers faibles en matières grasses, et jusqu'à environ 50 g/jour pour le fromage.

Activité physique

Des niveaux d'activité physique plus intenses pendant les loisirs sont associés à une incidence nettement moins élevée du diabète de type 231. Une revue systématique et une méta-analyse dose-réponse qui incluait plus d'un million de personnes provenant de 28 études de cohortes prospectives ont fourni de l'information sur l'association entre l'activité physique pendant les loisirs (24 cohortes) ou l'activité physique totale (4 cohortes) et l'incidence du diabète de type 231. Les résultats indiquent une relation curvilinéaire et mettent en évidence une réduction de 26 % du risque de diabète de type 231 chez les patients ayant atteint 11,25 équivalents métaboliques (MET)/heure/semaine (soit l'équivalent de 150 minutes par semaine d'activité physique d'une intensité modérée). Les personnes qui avaient atteint le double de cette quantité d'activité physique en une semaine ont été associées à une réduction de 36 % du risque, ainsi qu'à d'autres réductions, notamment 53 % pour une activité physique atteignant 60 MET/semaine. Les plus grands avantages relatifs ont été atteints à des niveaux d'activité de faible intensité, mais d'autres bienfaits peuvent être constatés à des niveaux allant bien au-delà de ceux prescrits dans la recommandation actuelle d'au moins 150 minutes par semaine d'activité modérée à intense. De même, l'étude de cohorte CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), qui mesurait sur 25 ans la forme physique de 4 373 jeunes adultes et adultes d'âge moyen recrutés à cette fin, a révélé que la forme physique était associée à un risque réduit de développer le prédiabète et le diabète de type 2, même après ajustement pour tenir compte de l'indice de masse corporelle (IMC) pendant toute cette période32. D'autres recherches doivent être menées pour examiner la relation dose-réponse de l'activité physique et la prévention du diabète de type 2 dans des populations d'origines ethniques diversifiées.

Pharmacothérapie

Metformine

La metformine a été utilisée dans un second groupe avec répartition aléatoire de l'étude DPP et les résultats ont été comparés à ceux des groupes d'intervention sur le mode de vie et placebo17. La metformine, administrée à raison de 850 mg 2 fois par jour pendant en moyenne 2,8 ans, a entraîné une

réduction importante de 31 % du risque de progression vers le diabète par rapport au placebo. Une analyse du sous-groupe dont la glycémie à jeun se situait entre 6,1 et 6,9 mmol/L a montré une réduction de 48 % du nombre de diagnostics de diabète. Dans la population de l'étude DPP, la metformine n'a eu d'effet important ni chez les adultes âgés (> 60 ans) ni chez les sujets moins obèses que les autres (IMC < 35 kg/m²). Parmi les femmes ayant déclaré des antécédents de diabète gestationnel, les interventions énergiques axées sur des comportements sains et le traitement avec la metformine ont tous deux réduit l'incidence du diabète d'environ 50 % par rapport au groupe placebo, où cette réduction était respectivement de 49 % et 14 % chez les femmes qui avaient déjà eu des enfants sans souffrir de diabète gestationnel³³. Ces données indiquent que la metformine peut être plus efficace chez les femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel, comparativement à celles qui n'en ont pas. Pour déterminer si l'avantage observé était un effet pharmacologique passager ou soutenu, une seconde épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été réalisée après une courte période sans traitement. D'après les résultats de cette étude, il semblerait que 26 % de l'effet préventif puisse être attribué à l'action pharmacologique de la metformine (cet effet a d'ailleurs disparu après l'arrêt du médicament). Après la période sans traitement, l'incidence du diabète était toujours réduite de 25 %³⁴. Les effets préventifs de la metformine ont persisté jusqu'à 10 ans¹⁸.

Une analyse subséquente de l'étude DPP portant sur l'incidence du diabète (défini comme un taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 %) a révélé une réduction de 44 % et 49 % avec la metformine et les interventions axées sur l'adoption de comportements sains, respectivement, au cours de l'étude, ainsi qu'une baisse de 38 % et 29 % avec la metformine et les interventions axées sur l'adoption de comportements sains, respectivement, sur une période de suivi de 10 ans³⁵. Contrairement aux résultats préliminaires de l'étude DPP et de la DPPOS fondés sur des critères glycémiques, la metformine et les interventions axées sur l'adoption de comportements sains étaient d'une efficacité similaire pour prévenir le diabète défini par le taux d'HbA_{1c}. En outre, une interaction statistiquement significative ($p < 0,01$) a été observée entre le taux initial d'HbA_{1c}, et les effets des interventions axées sur l'adoption de comportements sains et le traitement à la metformine étaient plus importants à un taux initial d'HbA_{1c} de 6,0 % à 6,4 %, comparativement aux catégories initiales moins élevées d'HbA_{1c}.

Dans l'ensemble la metformine peut être considérée comme une stratégie pour prévenir le diabète de type 2 chez les personnes présentant une IG (surtout lorsqu'elle est associée à une AG) ou à un taux d'HbA_{1c} compris entre 6,0 % et 6,4 %). La metformine peut être plus efficace chez les adultes (< 60 ans) souffrant d'une obésité marquée (> 35 kg/m²) et chez les femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel.

Thiazolidinédiones

L'étude DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication), menée auprès de 5 269 sujets présentant une IG ou une AG et répartis au hasard selon un plan factoriel 2 x 2 pour recevoir un traitement à base de ramipril (jusqu'à 15 mg/jour), avec ou sans rosiglitazone (8 mg/jour), ou un placebo^{36,37}. Pour être admissibles, les sujets devaient avoir plus de 30 ans et ne présenter aucune MCV connue. Le paramètre principal d'évaluation de l'étude DREAM était le risque combiné de développement du diabète ou de décès. Le traitement avec la rosiglitazone a réduit de 60 % l'incidence du paramètre principal composé (diabète ou décès) [RR : 0,40; IC à 95 % : 0,35 à 0,46], surtout grâce à une réduction relative de 62 % du risque de progression vers le diabète (RR : 0,38; IC à 95 % : 0,33 à 0,44). Dans l'étude ACT NOW (Actos Now for the Prevention of Diabetes), 602 sujets présentant un risque élevé et une IG ont été répartis au hasard pour recevoir de la pioglitazone ou un placebo et ont été suivis pendant 2,4 ans. La pioglitazone a abaissé de 72 % ($p < 0,00001$) le taux de progression de l'IG vers le diabète de type 2³⁸. Dans l'étude CANOE (Canadian Normoglycaemia Outcomes Evaluation trial), le traitement associant 500 mg de metformine 2 fois par jour et 2 mg de rosiglitazone 2 fois par jour a permis de réduire de 66 % (IC à 95 % : 41 à 80) le risque de progression vers le diabète chez les personnes

présentant une IG (n = 103), par rapport aux personnes ayant reçu un placebo (n = 104) pendant une durée médiane de 3,9 ans³⁹.

Récemment, l'étude IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) a montré que la pioglitazone avait limité le développement du diabète de type 2 de l'ordre de 52 % sur une période de 4,8 ans, en plus de réduire le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'infarctus du myocarde (IM) secondaire à un AVC ischémique ou à un accident ischémique transitoire (AIT) récent chez les personnes résistantes à l'insuline et prédiabétiques⁴⁰. En tout, 3 876 personnes ayant récemment souffert d'un AVC ischémique ou d'un AIT, qui n'avaient pas d'antécédents de diabète et qui présentaient une glycémie à jeun inférieure à 7,0 mmol/L et une insulino-résistance supérieure à 3,0, calculée d'après la formule de l'indice HOMA-IR (modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline), ont été réparties au hasard pour recevoir de la pioglitazone ou un placebo. Pendant l'étude, des entrevues périodiques et des tests de glycémie à jeun annuels ont été réalisés afin de surveiller l'apparition de nouveaux cas de diabète. Au début de l'étude, les valeurs moyennes respectives de la glycémie à jeun, du taux d'HbA_{1c}, de l'insulinémie et de l'indice HOMA-IR étaient les suivantes : 5,46 mmol/L, 5,8 %, 22,4 mUI/mL et 5,4. Après un an, les valeurs moyennes de l'indice HOMA-IR et de la glycémie à jeun s'étaient abaissées à 4,1 et 5,3 mmol/L, respectivement, dans le groupe pioglitazone, alors qu'elles s'étaient élevées à 5,7 et 5,5 mmol/L, respectivement, dans le groupe placebo (tous : $p < 0,0001$). Au cours d'un suivi médian de 4,8 ans, 73 (3,8 %) participants sous pioglitazone et 149 (7,7 %) sous placebo avaient développé un diabète (RR : 0,48; IC à 95 % : 0,33 à 0,69; $p < 0,0001$). Cet effet était surtout attribuable aux participants dont la glycémie à jeun (glycémie à jeun > 5,6 mmol/L; RR : 0,41; IC à 95 % : 0,30 à 0,57) ou le taux d'HbA_{1c} (> 5,7 %; RR : 0,46; IC à 95 % : 0,34 à 0,62) étaient élevés dès le départ. L'étude ne contenait aucune information indiquant si cet effet serait maintenu. Elle présentait aussi d'autres limites, comme le fait que la réduction du risque de diabète de type 2 n'était pas le principal paramètre d'évaluation, le faible taux d'observance, l'absence de toute période d'interruption du médicament à l'étude et le fait que certaines personnes étaient probablement déjà atteintes de diabète au moment de leur admission à l'étude.

Même si les thiazolidinédiones ont l'avantage de retarder le développement du diabète de type 2, les nombreux effets indésirables potentiels et mises en garde associés à cette classe thérapeutique font en sorte qu'il est difficile de recommander leur utilisation généralisée chez les personnes présentant une AG) ou une IG.

Acarbose

Au cours de l'étude STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus), les participants ont reçu de l'acarbose à raison de 100 mg 3 fois par jour pendant 5 ans et ont été soumis à un suivi d'une durée moyenne de 3,3 ans⁴¹. Dans l'ensemble, des réductions respectives de 25 % et de 36 % du risque de progression vers le diabète ont été constatées, selon que le diagnostic reposait sur une seule épreuve d'HGPO ou sur deux épreuves d'HGPO consécutives. Cela dit, ces réductions ne se sont pas maintenues après l'arrêt de l'acarbose⁴¹. Dans une autre étude, 1 780 patients japonais présentant une IG ont reçu au hasard 0,2 mg de voglibose 3 fois par jour par voie orale (n = 897) ou un placebo (n = 883)⁴². Les résultats ont montré que, sur une durée moyenne de 48,1 semaines, le voglibose s'est révélé plus efficace que le placebo dans la réduction de la progression vers le diabète de type 2 (5,6 % contre 11,9 %; RR : 0,595; IC à 95 % : 0,433 à 0,818; $p = 0,0014$). Un plus grand nombre de sujets du groupe voglibose sont parvenus à normaliser leur glycémie par rapport aux sujets du groupe placebo (66,8 % contre 51,5 %; RR : 1,539; IC à 95 % : 1,357 à 1,746; $p < 0,0001$).

Orlistat

L'étude XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) évaluait l'effet de l'association d'orlistat et d'un programme énergétique de modifications du mode de vie (alimentation et activité physique) sur la prévention du diabète chez 3 305 personnes souffrant d'obésité⁴³. Les sujets ont été répartis au hasard pour prendre 120 mg d'orlistat ou un placebo 3 fois par jour (au moment des repas) pendant quatre ans. Une perte de poids a été observée dans les deux groupes, mais

elle a été significativement supérieure dans le groupe traité avec l'orlistat (5,8 kg par rapport à 3 kg, $p < 0,001$). Le traitement avec l'orlistat a été associé à une réduction supplémentaire de 37 % de l'incidence du diabète par rapport au placebo. Toutefois, deux limites méthodologiques importantes nuisent à l'interprétation de ces résultats. Premièrement, les taux d'abandon de l'étude ont été très élevés, soit 48 % dans le groupe orlistat et 66 % dans le groupe placebo. Deuxièmement, l'analyse était fondée sur le report de la dernière observation, qui n'est en général pas le paramètre privilégié pour les études sur la prévention ou la survie.

Liraglutide

Il a été montré que le liraglutide pouvait prévenir la progression de l'IG vers diabète de type 2 et entraîner un rétablissement de la normoglycémie⁴⁴. Dans une étude d'une durée de 20 semaines, le liraglutide a été administré à 564 personnes obèses non atteintes de diabète, dont 31 % présentaient une IG. Les sujets de l'étude ont reçu au hasard l'une des 4 doses de liraglutide (1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg; $n = 90$ à 95), un placebo ($n = 98$) ou l'orlistat (120 mg; $n = 95$) administré 3 fois par jour. La baisse du taux d'HbA_{1c} se situait entre 0,14 % et 0,24 %. Le liraglutide (aux doses de 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg) a entraîné une diminution de 84 % à 96 % de la prévalence du prédiabète. Dans le cadre d'une autre étude avec répartition aléatoire d'une durée de 56 semaines menée auprès de 3 731 participants obèses non atteints de diabète de type 2 (au début de l'étude, 61 % des participants présentaient une IG et 39 % avaient une glycémie normale), une analyse secondaire des résultats a révélé que 4 participants du groupe recevant le liraglutide à une dose de 3,0 mg et 14 autres dans le groupe placebo avaient développé un diabète ($p < 0,01$)⁴⁵.

Récemment, dans une étude de prolongation de 3 ans de l'étude Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals (SCALE) Obesity and Prediabetes, les adultes présentant un prédiabète et un IMC d'au moins 30 kg/m², ou un IMC d'au moins 27 kg/m² en présence de maladies concomitantes, ont été répartis au hasard (2:1) au moyen d'un système téléphonique ou en ligne pour recevoir une fois par jour, par voie sous-cutanée, une dose de 3,0 mg de liraglutide ($n = 1 505$) ou un placebo ($n = 749$), en appoint à un régime hypocalorique prévoyant une activité physique accrue, afin de déterminer le taux de progression du prédiabète vers un diabète de type 2 manifeste⁴⁶. Après 714 abandons (47 %) dans le groupe liraglutide et 412 autres (55 %) dans le groupe placebo, 1 128 participants (50 %) ont poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 160. À la semaine 160 (soit après 3 ans environ), 26 (2 %) des 1 472 sujets du groupe liraglutide contre 46 (6 %) des 738 sujets du groupe placebo ont reçu en cours de traitement un diagnostic de diabète (paramètre principal). Le temps moyen écoulé entre la répartition au hasard et le diagnostic était de 99 semaines (écart-type : 47) pour les 26 sujets du groupe liraglutide ayant reçu un diagnostic de diabète, comparativement à 87 semaines (écart-type : ?) pour les 46 sujets du groupe placebo dans la même situation. En tenant compte des différentes fréquences de diagnostic entre les groupes de traitement, on constate que le temps écoulé avant l'apparition du diabète sur 160 semaines parmi tous les sujets répartis au hasard était 2,7 fois plus long dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo (IC à 95 % : 1,9 à 3,9; $p < 0,0001$), ce qui correspond à un RR de 0,21 et à un IC à 95 % de 0,13 à 0,34. À la semaine 160, le liraglutide avait entraîné une perte de poids plus importante que le placebo [-6,1 % [écart-type : 7,3] contre -1,9 % [écart-type : 6,3]]; écart entre les traitements estimé à -4,3 % (IC à 95 % : -4,9 à -3,7; $p < 0,0001$). Des effets indésirables graves ont été signalés par 227 (15 %) des 1 501 sujets répartis au hasard dans le groupe liraglutide contre 96 (13 %) des 747 sujets du groupe placebo. L'étude avait pour limite l'absence d'un suivi auprès des personnes ayant cessé d'y participer, la rentabilité du traitement actif par rapport à celle des interventions uniquement axées sur l'adoption de comportements sains et le caractère discuté des effets indésirables à long terme.

Vitamine D

Dans le cadre d'une revue systématique et d'une méta-analyse, la prise de suppléments de vitamine D3 a été comparée à la prise d'un placebo ou d'un supplément autre que de la vitamine D chez des adultes présentant une tolérance normale au glucose, un prédiabète ou un diabète de type 2⁴⁷. Trente-cinq études (43 407 participants) comportant différents risques de biais avaient été incluses. La vitamine D n'a eu d'effet important ni sur l'insulinorésistance (indice HOMA-IR : écart-type moyen : -0,04; IC à 95 % : -0,30 à 0,22; statistique I² = 45 %), ni sur la sécrétion d'insuline (modèle d'homéostasie de la fonction des cellules bêta ou HOMA-β : écart-type moyen : 1,64; IC à 95 % : -25,94 à 29,22; I² = 40 %), ni sur le taux d'HbA_{1c} (écart-type moyen : -0,05 %; IC à 95 % : -0,12 à 0,03; I² = 55 %) par rapport aux sujets des groupes témoins. Les conclusions définitives peuvent être limitées dans le contexte du degré modéré d'hétérogénéité, de la variabilité du risque de biais et de la durée du suivi à court terme des données probantes disponibles à ce jour.

Chirurgie bariatrique

Une revue systématique et une méta-analyse comportant 18 études (43 669 participants en tout, dont 30 774 présentant une IG, une AGJ ou les deux) et examinant des personnes obèses (IMC > 30 kg/m²) exposées au risque de diabète de type 2 ont fait ressortir un rapport de cotes de 0,10 (0,02 à 0,49) en ce qui concerne le diagnostic de diabète chez les personnes ayant subi une chirurgie bariatrique. L'article en question comporte de nombreuses limites, dont le fait que les sujets n'aient pas tous été répartis au hasard et la présence de biais de publication¹⁵. En outre, l'analyse coût-avantages de la chirurgie bariatrique comme principal outil de prévention du diabète n'est pas claire. C'est pourquoi d'autres données sont requises avant de pouvoir recommander systématiquement la chirurgie bariatrique pour prévenir le diabète.

Prévention du diabète dans les groupes ethniques présentant un risque élevé

Certains groupes ethniques, notamment les Africains, les Arabes, les Asiatiques, les Hispaniques, les Autochtones et les Sud-Asiatiques, affichent un risque très élevé et une prévalence élevée de diabète de type 2 (12 % à 15 % en Occident)^{48,49}. Plusieurs facteurs expliquent cette situation, notamment une prédisposition génétique, une mauvaise répartition du tissu adipeux (graisse viscérale abondante et résistance accrue à l'insuline) et une prévalence accrue du syndrome métabolique. Dans ces groupes ethniques, de nombreuses personnes développent le diabète lorsqu'elles sont jeunes et présentent souvent des complications au moment du diagnostic, en raison d'une maladie installée de longue date. Il pourrait donc être avantageux d'intervenir auprès de ces groupes pour retarder l'apparition de la maladie. L'étude de l'IDPP (Indian Diabetes Prevention Programme) a été menée à Chennai, en Inde, auprès de 531 personnes présentant une IG et réparties au hasard en 4 groupes (interventions axées sur l'adoption de comportements sains; metformine; interventions axées sur l'adoption de comportements sains et metformine; groupe témoin) faisant l'objet d'un suivi médian de 30 mois. Un taux élevé de progression vers le diabète (55 %) a été observé dans le groupe témoin au cours du suivi de 3 ans⁵⁰. En comparaison du groupe témoin, la réduction du risque relatif était de 28,5 % dans le groupe d'interventions axées sur l'adoption de comportements sains, de 26,4 % dans le groupe metformine et de 28,2 % dans le groupe d'interventions axées sur l'adoption de comportements sains combinées à la prise de metformine.

Une autre étude utilisant une approche graduelle axée sur l'adoption de comportements sains et offrant la possibilité d'associer la prise de metformine a permis de réduire le risque de diabète de type 2 chez les Indiens d'Asie d'âge adulte⁵¹. Il s'agissait d'une étude contrôlée avec répartition aléatoire menée à Chennai, en Inde, auprès de 578 Indiens d'Asie d'âge adulte souffrant d'embonpoint ou d'obésité, qui présentaient une IG ou une AGJ, ou les deux à la fois. Les participants avaient été répartis au hasard pour recevoir des conseils normalisés sur le mode de vie (groupe témoin) ou pour suivre pendant 6 mois un programme adapté à leur culture, fondé sur

le Diabète Prevention Program (DPP) des États-Unis, qui prévoyait l'ajout graduel de metformine (500 mg 2 fois par jour) après 4 mois et plus de suivi pour les participants présentant le risque le plus élevé de progression vers le diabète (patients associant une AGJ et une IG ou patients associant une AGJ et un taux d'HbA_{1c} ≥ 5,7 %). Le paramètre principal, soit l'incidence du diabète, était évalué deux fois par année et comparé entre les groupes de l'étude à l'aide d'une analyse en intention de traiter. Au cours du suivi de 3 ans, 34,9 % des sujets du groupe témoin et 25,7 % des sujets du groupe d'interventions axées sur l'adoption de comportements sains ont développé un diabète ($p = 0,014$); la réduction du risque relatif (RRR) était de 32 % (IC à 95 % : 7 à 50), et le nombre de sujets à traiter pour prévenir un cas de diabète était de 9,8. La RRR, qui variait selon le type de prédiabète, était significative uniquement pour l'AGJ doublée d'une IG (RRR = 36 %) et, bien que l'IG isolée ait été d'une ampleur similaire, elle n'était pas significative (RRR = 31 %). La RRR au sein des sous-groupes était plus importante chez les participants de 50 ans ou plus, de sexe masculin ou souffrant d'obésité. La plupart des participants (72,0 %) ont demandé d'associer metformine et interventions axées sur l'adoption de comportements sains, malgré la variabilité des types de prédiabète (AGJ isolée, 76,5 %; AGJ doublée d'une IG, 83,0 %; IG isolée, 51,3 %). Les limites incluaient le manque de robustesse pour les comparaisons entre les sous-groupes, l'évaluation simpliste de l'activité physique et la probabilité que les résultats ne puissent être généralisés, car la population était uniquement composée d'Indiens d'Asie.

La démarche graduelle de prévention décrite ci-dessus peut permettre de réaliser des économies et de réduire les complications et la morbidité, mais doit être confirmée par l'évaluation d'événements cliniques objectifs. Les mesures axées sur l'adoption de comportements sains ne font pas que réduire le risque de diabète, elles procurent aussi d'autres bienfaits pour la santé; elles sont donc globalement positives et peu préjudiciables. Il convient de ne pas perdre de vue que les mesures préventives doivent être mises en œuvre dans le respect de la culture de ces populations.

Activités de prévention du diabète de type 2 à l'échelle de la population

À l'échelle mondiale, l'épidémie de diabète de type 2 a été attribuée à l'urbanisation et aux transitions environnementales, y compris les emplois sédentaires, la mécanisation accrue, l'amélioration des transports, de même que la grande accessibilité aux aliments malsains riches en calories et offerts en généreuses portions. Au cours des dernières décennies, des hommes et des femmes du monde entier (y compris du Canada) ont pris du poids principalement parce qu'ils ont changé leurs habitudes alimentaires et qu'ils ont réduit leur niveau d'activité physique. Étant donné le rôle dominant de l'obésité dans la survenue hâtive de l'intolérance au glucose et de ses conséquences, tout porte à croire que seules des améliorations substantielles des comportements liés à la santé apportées sans délai et à l'échelle de la population pourront faire régresser l'épidémie de diabète. Il importe de reconnaître que le secteur de la santé ne peut à lui seul effectuer des changements touchant l'ensemble de la population. Il est également essentiel d'établir de nouvelles relations stratégiques avec des groupes dont les activités influencent la santé (p. ex., l'industrie alimentaire et l'industrie de la construction), de manière à contribuer à la création d'un environnement plus propice à un mode de vie actif et à de saines habitudes alimentaires.

Des mesures législatives importantes et d'autres mesures de réglementation peuvent s'avérer nécessaires, semblables à celles qui sont requises pour remédier aux maladies attribuables au tabagisme. Ces mesures pourraient englober, entre autres, la transformation de l'environnement de travail, la conception de programmes scolaires visant l'amélioration de l'éducation physique et nutritionnelle, l'amélioration de l'étiquetage des aliments préemballés, l'étiquetage nutritionnel obligatoire des aliments vendus dans les restaurants, la réglementation de la publicité, en particulier celle qui vise les enfants, et

ainsi de suite. En outre, les choix alimentaires peuvent être influencés par la hausse (taxes) ou la baisse (subventions) des prix. Dans le cadre d'une revue systématique et d'une méta-analyse récentes⁵², une subvention aux prix de 10 % a eu pour effet d'accroître de 12 % (IC à 95 % : 10 à ±15) la consommation d'aliments sains, dont une hausse de 14 % (IC à 95 % : 11 à ±17) de la consommation de fruits et légumes. Une hausse des prix de 10 % a quant à elle entraîné une diminution de 6 % (IC à 95 % : 4 à ±8) de la consommation d'aliments malsains, dont une hausse de 7 % (IC à 95 % : 3 à ±10) de la consommation de boissons additionnées de sucre. Selon une méta-analyse⁵³ et une analyse de données regroupées de cohortes européennes⁵⁴, une augmentation de la consommation de boissons additionnées de sucre est associée à un risque accru de diabète de type 2. Cette association demeure significative, même après ajustement pour tenir compte de l'IMC, ce qui indique que les effets néfastes des boissons additionnées de sucre sur le diabète ne sont pas entièrement fonction du poids corporel. Dans une de ses campagnes visant à promouvoir la santé publique, Diabète Canada recommande justement de i) limiter l'apport en sucres libres à moins de 10 % de l'apport calorique quotidien total et de ii) limiter la consommation de boissons additionnées de sucre.

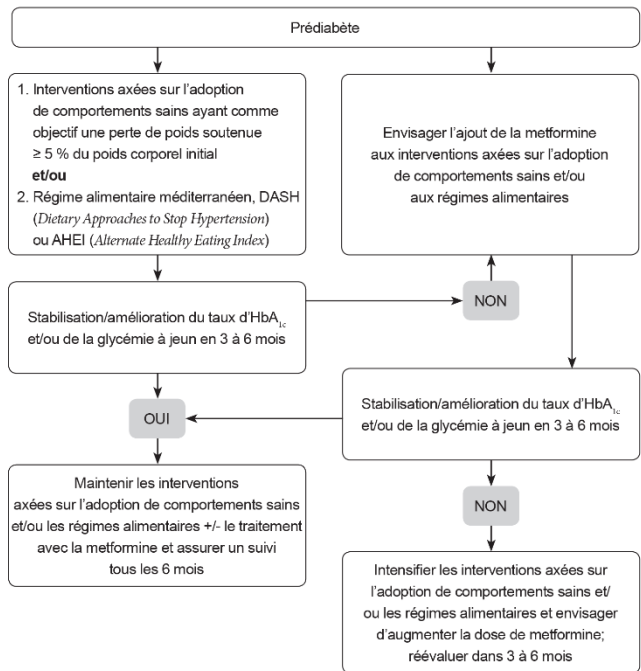


Figure 1. Diagramme du processus de réduction du risque de diabète de type 2.

AHEI, Alternate Healthy Eating Index; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; GJ, glycémie à jeun; HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les personnes présentant un prédiabète, il importe de mettre en œuvre un programme structuré d'interventions axées sur l'adoption de comportements sains intégrant une perte de poids modérée et la pratique régulière d'une activité physique pendant au moins 150 minutes par semaine, 5 jours par semaine, afin de réduire le risque de diabète de type 2 [catégorie A, niveau 1A^{16,17}, en présence d'une IG; catégorie B, niveau 2²³, en présence d'une AG; catégorie D, consensus, en présence d'un taux d'HbA_{1c} compris entre 6,0 % et 6,4 %].
2. Chez les personnes présentant un risque de diabète de type 2, certains schémas diététiques peuvent être utilisés pour réduire le risque de diabète, notamment :
 - a. les régimes de type méditerranéen [catégorie C, niveau 3²⁶].
 - b. le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [catégorie C, niveau 3²⁶].
 - c. l'indice AHEI (Alternate Healthy Eating Index) [catégorie C, niveau 3²⁶].
3. Chez les personnes présentant un prédiabète, un traitement pharmacologique à base de metformine peut être utilisé pour réduire le risque de diabète de type 2 [catégorie A, niveau 1A^{17,33}, en présence d'une IG; catégorie D, consensus, en présence d'une AG] ou d'un taux d'HbA_{1c} compris entre 6,0 % et 6,4 %].

Abbréviation(s) :

AG, anomalie de la glycémie à jeun; EVOO, huile d'olive extra-vierge; HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée; IC, intervalle de confiance; IG, intolérance au glucose; IMC, indice de masse corporelle; MCV, maladie cardiovasculaire; RR, risque relatif.

Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

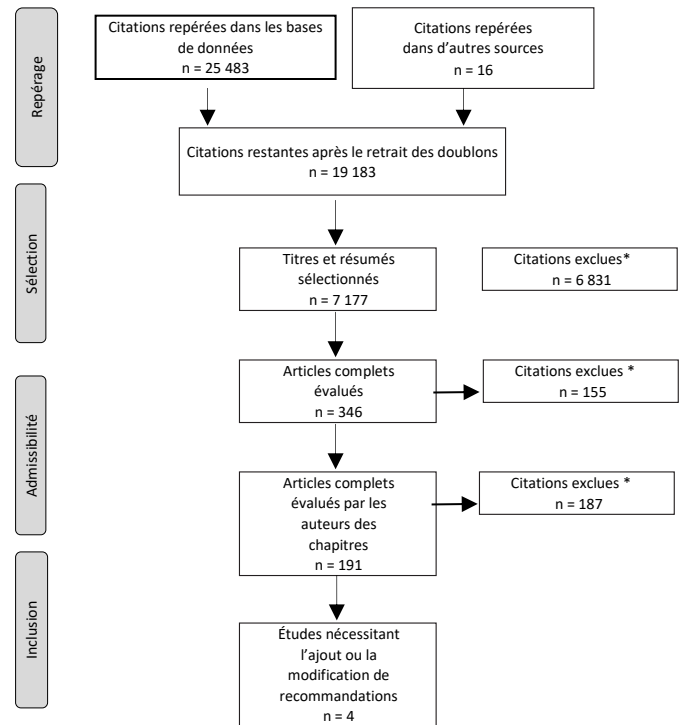
Le Dr Prebtani déclare avoir reçu le soutien financier des sociétés Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Sanofi et Janssen, sans lien avec les travaux présentés ici. Le Dr Bajaj déclare avoir reçu des honoraires personnels de la société Abbott, ainsi que des subventions et des honoraires personnels de la part des sociétés AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk et Sanofi, sans lien avec les travaux présentés ici. Le Dr Goldenberg déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi et Servier, sans lien avec les travaux présentés ici. Yvonne Mullan n'a rien à déclarer.

Références

1. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): A randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363:925-931.
2. Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:1685-1691.
3. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care*. 2005;28:1068-1076.
4. Knip M, Akerblom HK, Becker D, et al. Hydrolyzed infant formula and early betacell autoimmunity: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2279-2287.
5. Nantö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1746-1755.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: A consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24:451-463.
7. Narayan KM, Thompson TJ, Boyle JP, et al. The use of population attributable risk to estimate the impact of prevention and early detection of type 2 diabetes on population-wide mortality risk in US males. *Health Care Manag Sci*. 1999;2:223-227.
8. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31:596-615.
9. Micucci S, Thomas H, Vohra J. The effectiveness of school-based strategies for the primary prevention of obesity and for promoting physical activity and/or nutrition, the major modifiable risk factors for type 2 diabetes: A review of reviews. *Hamilton: Effective Public Health Practice Project*, 2002. <https://www.healthevidence.org/view-article.aspx?a=effectiveness-school-based-strategies-primary-prevention-obesity-promoting-16147>.
10. Daniel M, Green LW, Marion SA, et al. Effectiveness of community-directed diabetes prevention and control in a rural Aboriginal population in British Columbia, Canada. *Soc Sci Med*. 1999;48:815-832.
11. Simmons D, Voyle J, Swinburn B, et al. Community-based approaches for the primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997;14:519-526.
12. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, et al. Risk factors for NIDDM in white population. *Paris prospective study*. *Diabetes*. 1991;40:796-799.
13. Eastman RC, Cowle CC, Harris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 2002;20:127-128.
14. Tuomilehto J, Knowler WC, Zimmet P. Primary prevention of non-insulindependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1992;8:339-353.
15. Sumamo Schellenberg E, Dryden DM, Vandermeer B, et al. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:543-551.
16. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
17. 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.
18. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-1686.
19. Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA, et al. Effects of weight loss, weight cycling, and weight loss maintenance on diabetes incidence and change in cardiometabolic traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2014;37:2738-2745.
20. Maruthur NM, Ma Y, Delahanty LM, et al. Early response to preventive strategies in the Diabetes Prevention Program. *J Gen Intern Med*. 2013;28:1629-1636.
21. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: Long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013;56:284-293.
22. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: A Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:152-162.
23. Saito T, Watanabe M, Nishida J, et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1352-1360.
24. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: A 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:474-480.
25. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, et al. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. *J Acad Nutr Diet*. 2014;14:1739-1748.
26. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: A systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5:e008222.
27. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean diet: Insights from the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:50-60.
28. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine*. 2014;47:107-116.
29. Parker ED, Liu S, Van Horn L, et al. The association of whole grain consumption with incident type 2 diabetes: The Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Epidemiol*. 2013;23:321-327.
30. Aune D, Norat T, Romundstad P, et al. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:1066-1083.
31. Smith AD, Crippa A, Woodcock J, et al. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2016;59:2527-2545.
32. Chow LS, Odegaard AO, Bosch TA, et al. Twenty year fitness trends in young adults and incidence of prediabetes and diabetes: The CARDIA study. *Diabetologia*. 2016;59:1659-1665.
33. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: The Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1646-1653.
34. The Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2003;26:977-980.
35. Diabetes Prevention Program Research G. HbA_{1c} as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2015;38:51-58.
36. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-1105.
37. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355:1551-1562.
38. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenk DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *New Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.
39. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): A double-blind randomised controlled study. *Lancet*. 2010;376:103-111.
40. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, et al. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. *Diabetes Care*. 2016;39:1684-1692.
41. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072-2077.
42. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: A randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*. 2009;373:1607-1614.
43. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-161.
44. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374:1606-1616.
45. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22.
46. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: A randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389:1399-1409.
47. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, et al. Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3551-3560.
48. Chowdhury TA, Grace C, Kopelman PG. Preventing diabetes in South Asians: Too little action and too late. *BMJ*. 2003;327:1059-1060.
49. Egede LE, Dagogo-Jack S. Epidemiology of type 2 diabetes: Focus on ethnic minorities. *Med Clin North Am*. 2005;89:949-975, viii.
50. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49:289-297.
51. Weber MB, Ranjani H, Staimed LR, et al. The stepwise approach to diabetes prevention: Results from the D-CLIP randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1760-1767.
52. Afshin A, Penalva JL, Del Gobbo L, et al. The prospective impact of food pricing on improving

- dietary consumption: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS ONE. 2017;12:e0172277.
52. Wang M, Yu M, Fang L, et al. Association between sugar-sweetened beverages and type 2 diabetes: A meta-analysis. J Diabetes Investig. 2015;6:360-366.
53. Romaguera D, Norat T, Wark PA, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: Results from EPIC-InterAct. Diabetologia. 2013;56:1520-1530.
54. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6:e1000097.

Diagramme de flux de la revue de la littérature pour le chapitre 5 : Réduction du risque de développer le diabète



* Raisons de l'exclusion : population, intervention/exposition, comparateur/témoins, ou protocole de l'étude.

D'après : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097⁵⁵.

Pour en savoir plus, visitez le site www.prisma-statement.org.
[en anglais seulement]