

Le tabac, un facteur de risque... de diabète

Tobacco, a risk factor of ... diabetes

Pierre Gourdy*

Chez les sujets diabétiques comme dans la population générale, le tabagisme est avant tout et à juste titre considéré comme un facteur de risque majeur sur le plan cardio-vasculaire et carcinologique. Les effets néfastes du tabac ne se limitent malheureusement pas à ces cadres pathologiques, et, au fil des années, des arguments de plus en plus convaincants ont suggéré que l'intoxication tabagique pourrait directement contribuer à la survenue de troubles métaboliques, anomalies de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance glucidique en particulier. Des données épidémiologiques aux hypothèses physiopathologiques, nous revenons brièvement sur les différents éléments à charge.

Tabagisme et diabète de type 2 : un lien épidémiologique indéniable

De nombreuses études observationnelles se sont attachées à étudier les relations existant entre le tabagisme, qu'il soit actif ou sevré, et l'incidence du diabète de type 2 (1). La découverte d'un lien statistiquement significatif dans des populations diverses a ainsi révélé que la consommation de tabac représentait un facteur de risque de développer un diabète de type 2. En outre, d'après les données issues d'une large cohorte américaine suivie de 1959 à 1972, au décours du sevrage tabagique, les taux d'incidence du diabète de type 2 rejoignent progressivement ceux des sujets non fumeurs, après 5 ans chez les femmes et 10 ans chez les hommes (2).

Ces observations ont été renforcées par la publication récente d'une vaste méta-analyse incluant 25 études distinctes, menées principalement aux États-Unis, au Japon et dans les pays scandinaves (3). Plus de 1,2 million de sujets ont été considérés dans cette méta-analyse, et 45 844 cas incidents de diabète ont été identifiés lors du suivi prospectif compris entre 5 et 30 ans. Les caractéristiques des sujets étaient différentes d'une étude à l'autre, avec un âge initial compris entre 16 ans et 61 ans et un indice de masse corporelle (IMC) variant de 22,3 à 28,4/m² à l'inclusion. La prévalence du tabagisme actif à l'inclusion s'avérait également très variable (9 à 67 %). Les résultats sont cependant très convaincants :

- » De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien statistiquement significatif entre le tabagisme et l'incidence du diabète de type 2.
- » Une méta-analyse récente confirme que les sujets ayant un tabagisme actif présentent une incidence du diabète supérieure à celle des non-fumeurs avec un risque relatif estimé à 1,44 (1,31-1,58).
- » Cette augmentation du risque de diabète de type 2 est positivement corrélée à l'intensité de la consommation tabagique.
- » En faveur d'une relation de causalité, plusieurs hypothèses biologiques ont été proposées, mais les mécanismes impliqués dans les effets délétères du tabac sur le plan métabolique sont probablement d'origine multifactorielle.
- » Le tabagisme est fréquemment associé à un mode de vie globalement délétère qui contribue à l'installation des troubles métaboliques.
- » Plusieurs travaux suggèrent que le tabagisme est directement impliqué dans la survenue d'une altération de la sensibilité à l'insuline, trait physiopathologique central du syndrome métabolique et du diabète de type 2.
- » Cette action délétère du tabac semble combiner des effets chroniques, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral, mais également des effets aigus qui pourraient découler des phénomènes de dysfonction endothéliale.

Mots-clés : Tabac – Diabète – Insulinorésistance – Endothélium.

Keywords: Tobacco – Diabetes – Insulin resistance – Endothelium.

les sujets caractérisés par un tabagisme actif ont en effet présenté une incidence du diabète supérieure à celle des non-fumeurs avec un risque relatif estimé à 1,44 (1,31-1,58). Compte tenu d'une hétérogénéité significative, liée à la variabilité des populations étudiées mais également aux critères de définition du diabète (biologique ou déclaratif, selon les études), des analyses en sous-groupes ont été réalisées, permettant une interprétation plus fiable des résultats. Tout d'abord, l'association entre le tabagisme actif et l'incidence du diabète de type 2 est confirmée lorsque la méta-analyse

* Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, pôle cardio-vasculaire et métabolique, CHU de Rangueil, TSA 50032, Toulouse.

est restreinte aux études présentant les meilleures qualités méthodologiques, avec un risque relatif de 1,49 (1,35-1,63). Par ailleurs, l'association semblait plus forte chez les sujets âgés de plus de 50 ans mais n'était pas influencée par le sexe, avec un risque relatif de 1,28 (1,12-1,45) pour les hommes et 1,25 (1,06-1,65) pour les femmes. Enfin, confirmant les résultats de travaux antérieurs, l'analyse révèle une relation positive significative entre l'intensité de la consommation tabagique et l'incidence du diabète de type 2. Ainsi, l'effet du tabac paraît plus marqué chez les sujets fumant plus de 20 cigarettes par jour que chez les sujets ayant une consommation plus faible. De façon notable, par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé, les anciens fumeurs étaient également caractérisés par une augmentation du risque de survenue d'un diabète de type 2 au cours du suivi (*tableau I*).

Les données épidémiologiques françaises ont également retrouvé une association significative entre le tabagisme et l'incidence du diabète de type 2, mais uniquement chez les hommes. Tout d'abord dans le cadre d'une vaste étude de population transversale qui a inclus 28 409 sujets volontaires au cours du premier semestre 1998 dans les centres de santé de neuf départements du centre et de l'ouest de la France (4). Chez les hommes, le tabagisme actif ou sevré s'associait de façon positive et significative à l'existence d'un diabète, défini par la prise d'un traitement hypoglycémiant et/ou une valeur glycémique à jeun supérieure à 1,26 g/l. Cette association persistait en analyse multivariée après ajustement sur de multiples facteurs confondants tels que l'âge, l'IMC, le rapport taille/hanches, la consommation d'alcool (*tableau II*).

Les résultats de suivi à 9 ans de la cohorte DESIR (données épidémiologiques sur le syndrome d'insulino-résistance) ont récemment confirmé les relations étroites existant entre le tabagisme et le risque de survenue d'un diabète de type 2 chez l'homme au sein de la population française (5). Il a d'ailleurs été proposé d'inclure le tabagisme actif dans des scores cliniques et biocliniques destinés au dépistage ou à la prédiction du diabète de type 2 chez les hommes. De façon parallèle, un score de risque de diabète incluant la notion de tabagisme a été établi en Allemagne sur la base des résultats de l'étude prospective EPIC-Potsdam (6). Cette étude a inclus 25 167 participants entre 1994 et 1998 et a également retrouvé une association significative entre le tabagisme actif et l'incidence du diabète de type 2, avec une majoration du risque de 27 %, qui s'élève à 90 % chez les sujets fumant plus de 20 cigarettes par jour.

Tabac et diabète de type 2 : quelles hypothèses physiopathologiques ?

S'appuyant sur la constance et la force de l'association, les études épidémiologiques permettent d'affirmer la relation positive existant entre l'exposition au tabac et la survenue des troubles de la tolérance glucidique. Ce lien statistique n'est pas suffisant pour affirmer la relation causale, et par conséquent l'implication physiopathologique directe du tabagisme. La consommation de tabac pourrait en effet simplement traduire l'existence concomitante d'autres facteurs de risque de diabète. Cependant, plusieurs hypothèses biologiques peuvent être avancées pour expliquer les conséquences métaboliques du tabac, rendant la relation de causalité plausible. Dans tous les cas, les mécanismes impliqués dans ces effets délétères sont probablement d'origine multifactorielle (*figure*).

Le tabagisme est-il un simple facteur de confusion ?

De façon parfaitement démontrée, la consommation de tabac est fréquemment associée à un faible niveau socio-économique et à des habitudes de vie délétères, favorisant la survenue d'un syndrome métabolique, d'un diabète de type 2 et d'affections cardio-vasculaires (1). Fréquemment associé à une sédentarité, une consommation insuffisante de fibres, fruits et légumes, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme semble être le témoin d'un mode de vie globalement délétère, plus qu'un acteur directement impliqué dans la survenue des troubles métaboliques. Malheureusement, la plupart

Tableau I. Estimation du risque relatif de diabète de type 2 chez les fumeurs dans le cadre d'une méta-analyse récente. D'après (3).

Situation clinique (versus non-fumeurs)	Nombre d'études analysées	Nombre de patients	Risque relatif estimé
Fumeurs actifs	25	1,2 million	1,44 (1,31-1,58)
Anciens fumeurs	17	1,1 million	1,23 (1,14-1,33)
< 20 cigarettes par jour	6	154 165	1,29 (1,13-1,48)
≥ 20 cigarettes par jour	6	154 165	1,61 (1,43-1,80)

Tableau II. Influence du tabagisme sur le risque de diabète de type 2 dans une étude transversale française. D'après (4).

	Hommes		Femmes	
	20-69 ans	40-69 ans	20-69 ans	40-69 ans
Non-fumeurs	1	1	1	1
Anciens fumeurs	1,31 (1,01-1,70)	1,33 (1,02-1,74)	1,46 (0,92-2,22)	1,60 (1,00-2,58)
Fumeurs actifs	1,49 (1,13-1,96)	1,45 (1,08-1,95)	0,89 (0,54-1,39)	0,88 (0,47-1,51)

des études épidémiologiques citées ci-dessus ne suffisent pas pour conclure de façon définitive, en absence d'ajustement systématique, sur l'ensemble des variables socio-économiques et comportementales permettant d'évaluer la persistance de la relation entre tabagisme et incidence du diabète de type 2. Notons cependant que la prise en compte du niveau d'activité physique et de la consommation d'alcool en analyse multivariée n'altère pas la force de cette association (1, 4).

Tabac et sensibilité à l'insuline

Plusieurs études suggèrent que le tabagisme pourrait contribuer à la survenue d'une insulino-résistance, trait physiopathologique caractéristique du syndrome métabolique et du diabète de type 2 (7). Ainsi, chez des sujets non diabétiques, les chiffres d'insulinémie observés au décours d'une charge orale en glucose sont plus importants chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (8). L'altération de la sensibilité à l'insuline chez les sujets présentant une intoxication tabagique chronique a été validée par la méthode de référence du clamp hyperinsulinémique, et le degré d'insulino-résistance semble positivement corrélé au nombre quotidien de cigarettes consommées (9, 10). Le tabagisme chronique était également associé à une altération de la sensibilité à l'insuline mesurée au cours d'un clamp chez des sujets diabétiques de type 2 traités, là encore, de façon dose-dépendante (11).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'attribuer avec certitude ces effets délétères du tabagisme à la nicotine ou à d'autres composants du tabac, même si la prise régulière de substituts nicotiques (gommes à mâcher) a été associée à l'existence d'un hyperinsulinisme et d'une insulino-résistance (12). Par ailleurs, il semble que, au moins chez les sujets ne présentant pas de surpoids majeur, l'arrêt du tabac se traduise par une amélioration de la sensibilité à l'insuline, en dépit d'une prise pondérale.

De façon intéressante, cette action délétère du tabac pourrait combiner des effets chroniques impliquant l'accumulation de tissu adipeux viscéral, mais également des effets aigus affectant directement la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques de l'organisme (figure). Cet impact à très court terme de la consommation tabagique a été identifié au cours de tests répétés d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Ainsi, chez des sujets fumeurs chroniques comme chez des non-fumeurs, la consommation de tabac durant l'épreuve (3 cigarettes au cours des 30 premières minutes du test) s'est soldée par une altération de la tolérance au glucose. De plus, ce tabagisme aigu s'accompagnait

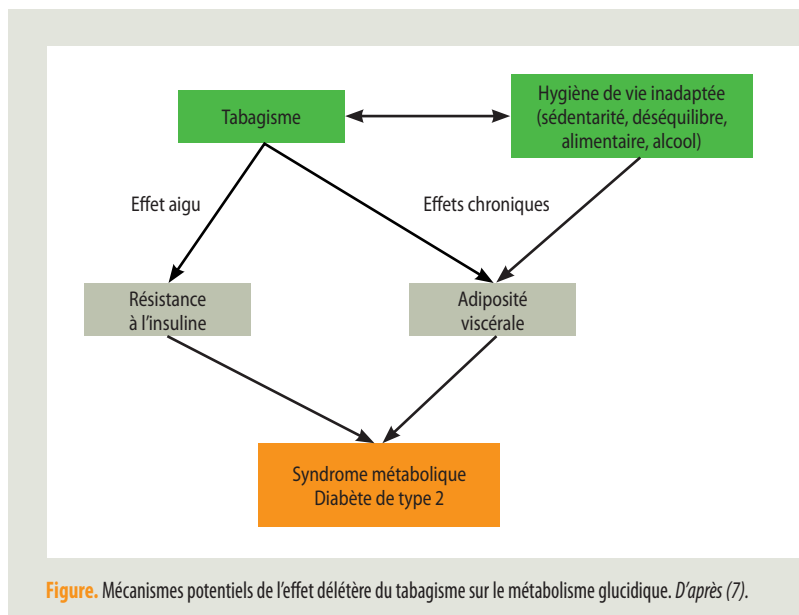


Figure. Mécanismes potentiels de l'effet délétère du tabagisme sur le métabolisme glucidique. D'après (7).

d'une augmentation rapide des taux circulants d'insuline et de peptide C, et d'une altération de l'index de sensibilité à l'insuline, mais uniquement chez les fumeurs habituels (13).

Tabac et adiposité viscérale

Les relations entre le tabac et le poids sont complexes et parfaitement détaillées par Jean-Michel Lecerf dans ce dossier (lire p. 73). Pour notre compréhension des effets chroniques du tabagisme sur la sensibilité à l'insuline, il est important de rappeler que plusieurs travaux épidémiologiques transversaux suggèrent que le tabagisme favorise l'accumulation de tissu adipeux abdominal, principalement évaluée par le rapport taille/hanches (7). De plus, il semble exister une relation positive significative entre la valeur de ce rapport taille/hanches et le nombre de cigarettes consommées. Parmi les hypothèses physiopathologiques émises pour expliquer cet effet du tabac sur le développement du tissu adipeux viscéral, citons la possibilité d'une hyperactivité du système nerveux sympathique conduisant à l'augmentation des concentrations circulantes de cortisol (7). L'hypothèse d'une influence délétère du tabagisme sur les taux circulants et la biodisponibilité des hormones stéroïdes sexuelles a également été proposée, provoquant l'augmentation du rapport testostérone/œstradiol chez les femmes et une diminution de la testostéronémie chez les hommes (7). Cependant, il est une nouvelle fois difficile d'apprécier la responsabilité de ces mécanismes potentiels de celle du mode de vie inadapté, fréquemment rencontré chez les fumeurs.

Rôle de la dysfonction endothéliale induite par le tabagisme ?

Si l'accumulation de tissu adipeux dans le territoire abdominal peut contribuer de manière indirecte à l'altération de la sensibilité à l'insuline chez le fumeur, il ne s'agit probablement pas du seul mécanisme impliqué. En effet, comme nous l'avons évoqué, il semble que le tabac puisse altérer la tolérance au glucose dans des délais très brefs de l'ordre de quelques minutes. Les mécanismes de cet effet aigu n'ont pas été élucidés à ce jour, mais il est probable que la dysfonction endothéliale rapidement induite par la consommation de tabac joue un rôle non négligeable dans ces phénomènes. Plusieurs travaux indiquent en effet que, par sa capacité à moduler le flux sanguin, via ses effets vasodilatateurs médiés par le monoxyde d'azote, l'endothélium doit être considéré comme un déterminant crucial de la capture du glucose par les tissus périphériques, et en particulier les muscles, en réponse à l'insuline (14).

Conclusion

La conclusion des études épidémiologiques est sans appel : dans notre pratique courante, le tabagisme doit être considéré comme un marqueur à part entière du risque de diabète de type 2. Le risque de développer un diabète de type 2 chez un fumeur est en effet supérieur de 40 % à celui d'un sujet non fumeur, ce qui doit inciter à une stratégie de dépistage plus précoce. S'appuyant sur les pistes évoquées ci-dessus, de nouveaux travaux devront préciser et hiérarchiser les mécanismes physiopathologiques responsables de l'effet délétère du tabac sur le métabolisme glucidique. Au-delà des préoccupations carcinologiques et vasculaires, la prévention du syndrome métabolique et du diabète de type 2 est donc un argument supplémentaire pour intensifier la lutte contre le tabagisme et l'obtention d'un sevrage définitif chez les fumeurs. ■

RÉFÉRENCES

- Berlin I. Smoking-induced metabolic disorders: a review. *Diabetes Metab* 2008;34:307-14.
- Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):540-6.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(22):2654-64.
- Bezuid F, Halimi JM, Lecomte P, Vol S, Tichet J. Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2004;30(2):161-6.
- Vol S, Balkau B, Lange C et al. Un score prédictif du diabète de type 2 en France : l'étude prospective DESIR. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 3 mars 2009:81-4.
- Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(3):510-5.
- Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):801-9.
- Rönnemaa T, Rönnemaa EM, Puukka P, Pyörälä K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996;19(11):1229-32.
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339(8802):1128-30.
- Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233(4):327-32.
- Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3619-24.
- Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 1996;94(5):878-81.
- Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1996;19(2):112-8.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113(15):1888-904.

Prochain dossier thématique, à paraître en juin 2009

“Rythmes biologiques - Chronobiologie”

Coordination : Estelle Louiset (Rouen)