

www.endocrinologieconferences.ca

Voies alternatives pour le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 : Quelles sont les données scientifiques ?

PAR JEANNETTE GOGUEN, M.D.

Ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, examine les données scientifiques les plus fiables sur l'impact des médicaments naturels sur le contrôle glycémique. On utilise la médecine alternative pour traiter le diabète sucré depuis des milliers d'années. Par exemple, il existe des traditions en Chine, au Tibet et en Inde (médecine ayurvédique) qui sont encore suivies aujourd'hui. Les approches traditionnelles associent souvent plusieurs herbes médicinales dans le cadre d'un processus de guérison holistique. Ces thérapies peuvent être classées comme médecine « naturelle » ou « complémentaire », c'est-à-dire une médecine qui ne se conforme pas aux normes de la communauté médicale, n'est pas enseignée largement dans les facultés de médecine nord-américaines et n'est pas appliquée dans les hôpitaux nord-américains¹.

Mis à part leur intérêt historique, pourquoi est-il important que les médecins connaissent les médicaments naturels ? Parmi les différentes raisons – les patients posent souvent des questions sur les médicaments naturels ou bien ils peuvent déjà les utiliser, dépensant d'importantes sommes d'argent pour les acheter, ceux-ci pouvant entraîner des interactions médicamenteuses ou des effets indésirables ! Ryan et coll. ont découvert que jusqu'à 30 % des patients diabétiques utilisent des médicaments en vente libre ou naturels (bien que la vaste majorité ne les utilisaient pas pour un contrôle glycémique)². Une enquête américaine auprès de patients révèle une utilisation de médicaments naturels encore plus importante. Les patients diabétiques étaient 1,6 fois plus susceptibles d'utiliser des médicaments naturels que ceux qui n'étaient pas diabétiques et cet usage était corrélé positivement avec un âge avancé et un niveau d'éducation élevé³.

En ne prenant pas en considération l'efficacité possible de ces composés, nous manquons peut-être une occasion d'accroître notre éventail de médicaments oraux. L'évolution du diabète est généralement associée à une détérioration inexorable de la fonction pancréatique. Afin de conseiller les patients de façon appropriée, il est important de déterminer les données scientifiques actuellement à l'appui de l'utilisation de médicaments naturels dans le diabète. On a établi que la norme minimale ayant une signification clinique est une réduction du taux d'HbA_{1c} d'au moins 0,5 % (valeur absolue) et du glucose plasmatique à jeun (GPJ) de > 1,0 mmol/L (comme avec l'acarbose, l'agent hypoglycémique oral le plus faible actuellement utilisé en médecine conventionnelle).

Les données scientifiques à l'appui de la médecine alternative dans le traitement du diabète

Avant d'examiner les données scientifiques, il est important de reconnaître que l'application des principes de la médecine factuelle à la médecine naturelle pose des difficultés. Ces difficultés sont les préoccupations émises sur la philosophie sous-jacente des praticiens de la médecine naturelle, sur la qualité des études menées sur les médicaments naturels, sur les types de publications et sur les substances elles-mêmes. Chacun de ces points sera analysé ci-après.

Le paradigme sur lequel les praticiens de la médecine naturelle se fondent est très différent de l'approche factuelle utilisée actuellement dans la médecine conventionnelle, dans laquelle les études randomisées et contrôlées (ÉRC) sont considérées comme la norme de référence sur laquelle se fondent les décisions thérapeutiques. Par opposition, les praticiens de la médecine traditionnelle considèrent les maladies et la guérison dans le contexte de la personne et non de la population. Étant donné qu'ils considèrent que le patient individuel peut réagir différemment du « patient moyen » dans des études à grande échelle, chaque patient devient sa propre étude. C'est pourquoi, ces praticiens se méfient des résultats négatifs des ÉRC, estimant que leurs patients peuvent réagir différemment de la moyenne des patients⁴. Cette méfiance à l'égard de la science est responsable de l'absence générale d'ÉRC en médecine traditionnelle.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



UNIVERSITY
OF TORONTO

Membres de la Division d'endo- crinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
LETICIA RAO, PHD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Le nombre limité d'études cliniques valables est dû également au fait que le financement des études peut être difficile à obtenir lorsque les substances étudiées ne peuvent être brevetées. Les études amorcées ont souvent comme lacune la petite taille de leur échantillon, leur courte durée et le taux élevé d'abandon des patients. Il est parfois impossible d'administrer le traitement à l'insu des patients ou d'avoir un groupe placebo (p. ex. dans le cas de la massothérapie). Enfin, la population à l'étude peut être unique et les résultats non généralisables à nos propres patients⁵.

En ce qui concerne les publications, seuls 10 % des publications sur la médecine alternative sont citées comme sources de référence dans MEDLINE. De plus, les revues ne sont généralement pas facilement disponibles et souvent, elles ne sont pas en anglais, ce qui entraîne un biais de langue lorsque l'on essaye d'évaluer la littérature⁶.

Enfin, des préoccupations sont souvent émises sur les substances elles-mêmes. Il est possible qu'une composante de l'approche holistique ne puisse pas être reproduite lorsque l'on étudie le composé. Il peut y avoir une variabilité marquée dans la puissance et la pureté et certains peuvent avoir ajouté des substances associées à des effets toxiques (métaux lourds et/ou médicaments d'ordonnance). Par exemple, récemment, on a constaté qu'une préparation de médecine ayurvédique sur cinq contenait des quantités potentiellement nocives de métaux lourds (plomb, mercure et/ou arsenic)⁷. Au sein du gouvernement canadien, le Bureau des produits de santé naturels relève de la Direction générale de la protection de la santé. Ce service évalue la sécurité des produits, élabore des normes de fabrication et étudie leur efficacité en examinant différents types de données, incluant des données consensuelles professionnelles et des références traditionnelles (pas uniquement provenant d'études cliniques). Le Règlement sur les produits de santé naturels, qui est entré en vigueur en janvier 2004, sera appliqué pour s'assurer que les substances sont efficaces et non falsifiées (le règlement deviendra obligatoire en janvier 2006).

Pour ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous avons fait des recherches dans la base de données PUBMED et dans des bibliographies de revues publiées antérieurement sur le contrôle glycémique et les médicaments naturels^{8,9}. Les mots clés utilisés étaient « diabète sucré », « étude randomisée et contrôlée » et « médecine naturelle » ainsi que les noms de médecines naturelles couramment utilisés. On a identifié des ERC pour 6 herbes étudiées comme suppléments utilisés seuls et pour 3 associations d'herbes. Les substances qui sont des fibres solubles (p. ex. le glucomannane de konjac) n'ont pas été prises en considération, étant donné qu'il existe une littérature indépendante sur l'impact positif des fibres solubles sur le contrôle glycémique. Les études individuelles sur les médicaments naturels seront abordées en trois groupes :

- Herbes médicinales/suppléments alimentaires utilisés seuls
- Herbes médicinales utilisées en association
- Suppléments alimentaires

Herbes médicinales/suppléments alimentaires utilisés seuls

Il existe 6 herbes/suppléments alimentaires utilisés seuls qui ont fait l'objet d'une ou de plusieurs études randomisées et contrôlées d'une durée d'au moins 1 mois, démontrant un bénéfice en terme de contrôle glycémique. Les données pour chacune sont présentées ci-dessous.

***Coccinia indica* (courage grimpante)**

Coccinia indica est une plante grimpante agressive qui est indigène en Inde et utilisée dans le système thérapeutique ayurvédique de l'Inde occidentale. Des études sur des rats traités avec de la streptozotocine suggèrent que la glycémie est réduite par la diminution des enzymes glyconéogéniques et par l'augmentation de l'oxydation du glucose¹⁰. Étant donné que l'administration de *Coccinia indica* entraîne la réduction de la glycémie, des taux sanguins de lipides et d'acides gras et une augmentation des taux plasmatiques d'insuline¹¹, son effet insulino-mimétique peut être dû à la sécrétion accrue d'insuline. Une étude randomisée et contrôlée a été menée pendant 6 semaines auprès de 32 patients atteints de diabète de type 2 ; 10 des 16 participants qui ont reçu la préparation expérimentale (1,8 g/jour) ont montré une amélioration marquée de leur tolérance au glucose, alors qu'aucun des 16 patients dans le groupe placebo n'a montré d'amélioration ($p < 0,001$). En moyenne, la glycémie à jeun a diminué de 2,4 mmol/L dans le groupe traité¹². Aucun effet négatif n'a été noté. Des effets similaires ont été observés dans une étude non randomisée et non contrôlée qui comparait *Coccinia indica* au chlorpropamide¹³.

***Ocimum sanctum* (basilic sacré)**

Ocimum sanctum est une herbe ayurvédique. C'est une herbe annuelle de la famille de la menthe. Le basilic sacré est considéré comme sacré et en plus du diabète, il est utilisé comme antimicrobien et anti-inflammatoire pour les allergies et l'asthme. Une étude randomisée, contrôlée, à simple insu menée chez 40 sujets atteints de diabète de type 2 a montré une amélioration de la glycémie à jeun ($\downarrow 1,7$ mmol/L) et de la glycémie postprandiale ($\downarrow 0,9$ mmol/L) après 4 semaines, sans que l'on note d'effets indésirables¹⁴.

***Pycnogénol* (extrait d'écorce de pin maritime français)**

Le pycnogénol est un extrait de l'écorce de pin maritime français qui a été étudié comme un agent pouvant potentiellement diminuer la progression de la rétinopathie diabétique. Des études sur des rats traités avec de la streptozotocine ainsi que chez des sujets humains ont suggéré que ce produit peut avoir un impact sur le glucose. Une ERC a donc été menée pendant 12 semaines auprès de 77 sujets atteints de diabète de type 2. Une supplémentation avec 100 mg de pycnogénol pendant 12 semaines a réduit le taux de glucose de 0,85 mmol/L comparativement au placebo ($p < 0,01$). Le taux d'HbA_{1c} a également été réduit. Cependant, la différence dans le taux d'HbA_{1c} comparativement à celui obtenu avec le placebo n'était statistiquement significative que le premier mois. Le pycnogénol a été bien toléré. Cette étude suggère que la supplémentation en pycnogénol réduit le glucose plasmatique, bien que peut-être pas à un taux cliniquement significatif¹⁵.

Ginseng d'Amérique

Le ginseng d'Amérique (*Panax quinquefolius*) est préparé à partir de la racine de la plante et est utilisé pour stimuler le système immunitaire, pour augmenter le bien-être et la longévité, pour améliorer l'humeur et pour réduire la fatigue. Les glycosides saponine triterpénoïde sont le principal composant qui, pense-t-on, causent l'hypoglycémie, possiblement par l'un des mécanismes suivantes : taux réduit d'absorption des glucides, transport et absorption accrue du glucose, stockage accru du glycogène et sécrétion accrue de l'insuline. Des études métaboliques à court terme suggèrent que sa

Tableau 1 : Résumé des études randomisées et contrôlées sur les herbes et les traitements d'association d'une durée d'au moins 4 semaines. Les résultats rapportés ont tous une $p < 0,05$.

Herbe	Efficacité			N	Durée
	GPJ (mmol/L)	Glucose pc (2 heures) (mmol/L)	% HbA _{1c} (CA)		
<i>Coccinia indica</i> (courge grimpante) ¹²	↓ 2,4	↓ 3,0	NA	38	6 semaines
<i>Ocimum sanctum</i> (feuilles de basilic) ¹⁴	↓ 1,7	↓ 0,9	NA	40	4 semaines
Pycnogéol (extrait des feuilles du pin maritime français) ¹⁵	↓ 0,85		↔	77	12 sem.
Ginseng d'Amérique ^{17,18}	↓ 0,9		↓ 0,5	36	8 sem.
	↓ 1,5	↓ 16-45 %	NA	24	8 sem.
<i>Ipomoea batatas</i> (caïapo) ^{21,22}	↓ 0,83	↓ 1,6	↓ 0,53	61	12 sem.
	↓ 1,1			18	6 sem.
Cannelle ²⁵	↓ 3,8			60	40 jours
Association					
Ayurvédique ³⁶	↔	↔	↓ 1,3	47	3 mois
Traitement chinois traditionnel (TCT) ³⁸	↔ TCT seul, ↓ 0,8 avec le glibenclamide	↓ 1,3 TCT seul, ↓ 2,6 avec le glibenclamide	↔	216	3 mois
Tibétain ⁴⁰	↓ 23 %		↓ 22 %	200	24 sem.

GPJ = Glucose plasmatique à jeun ; Glucose pc = glucose postprandial
HbA_{1c} = hémoglobine glycosylée ; CA = changement absolu

principale action s'exerce sur la glycémie postprandiale durant un test de tolérance au glucose oral, la réduisant de 16 à 45 %¹⁶. Deux ÉRC ont examiné les effets à long terme du ginseng d'Amérique. Dans la première, 36 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités pendant 8 semaines avec un type non spécifié de ginseng (100 ou 200 mg) ou un placebo. Le traitement au ginseng a exalté l'humeur des patients, a amélioré leur performance psychophysique et a réduit leur glycémie à jeun de 0,9 mmol/L et leur taux d'HbA_{1c} de 0,5 % (ce dernier à la dose la plus élevée uniquement). On a noté également une perte de poids significative dans les trois groupes (bien que moins importante dans le groupe témoin)¹⁷. Dans l'autre étude randomisée et croisée, 24 sujets ont été assignés à 3 g par jour de ginseng d'Amérique ou à un placebo. À la fin des 8 semaines, le GPJ avait baissé de 0,95 mmol/L ($p < 0,02$) et le taux d'HbA_{1c} avait baissé de façon statistiquement, mais non cliniquement, significative. Les taux d'insuline n'étaient pas significativement différents de ceux des témoins et aucun effet secondaire n'a été noté (la tension artérielle a baissé légèrement, lorsque la possibilité d'une augmentation avait suscité des préoccupations)¹⁸. Un article ultérieur a démontré que tous les types de ginseng n'ont pas des capacités égales à réduire le taux de glucose : le ginseng d'Amérique (mais non le ginseng sauvage d'Amérique) et vietnamien étaient les plus efficaces¹⁹.

Ipomoea batatas (caïapo)

Ipomoea batatas (caïapo), un extrait fabriqué à partir de la patate douce à pelure blanche, est utilisé au Japon pour prévenir et traiter le diabète sucré. On pense qu'une glycoprotéine acide est le composant actif. Il existe des données *in vitro* et *in vivo* indiquant qu'il augmente la sensibilité à l'insuline. La première ÉRC a examiné l'impact du caïapo sur 18 sujets de sexe masculin atteints de diabète de type 2, qui ont reçu un placebo ou du caïapo 2 g ou 4 g par jour

pendant 6 semaines. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, le GPJ a diminué de 1,1 mmol/L, le cholestérol total a baissé de 0,5 mmol/L et le cholestérol-LDL a baissé de 0,4 mmol/L²⁰. La résistance à l'insuline, mesurée par le test de tolérance au glucose intraveineux fréquemment effectué, a diminué de 37 % et de 42 % dans les groupes recevant la faible dose et la dose élevée, respectivement. Une autre publication sur les mêmes sujets a révélé que la sensibilité à l'insuline était également augmentée lorsque l'on utilisait un test de tolérance au glucose oral. Aucun effet secondaire n'a été noté²¹. La troisième publication (par le même chercheur) a évalué l'efficacité du caïapo pour améliorer le contrôle glycémique dans une étude menée auprès de 61 sujets atteints de diabète de type 2 traités avec un placebo ou le caïapo (4 g par jour) pendant 12 semaines²². Dans le groupe de traitement, le GPJ a diminué de 0,83 mmol/L ($p < 0,001$) (par rapport à une baisse de 0,3 mmol/L dans le groupe placebo), la glycémie 2 heures après le test de tolérance au glucose oral a baissé de 1,6 mmol/L (par rapport à une baisse de 0,5 mmol/L) et le taux d'HbA_{1c} a diminué de 0,53 % (valeur absolue) (par rapport à une augmentation de 0,06 %). Ces résultats sont très encourageants, mais doivent être reproduits par un autre groupe de recherche.

Cannelle

L'écorce intérieure du cannellier est utilisée en médecine ayurvédique pour sa capacité à réduire la glycémie. Il existe des données *in vitro* suggérant que des fractions de cannelle peuvent affecter la signalisation de l'insuline par la régulation de la phosphorylase phosphatase et du récepteur de l'insuline qui est une kinase²³ et qu'un hydroxychalcone dérivé de la cannelle peut agir *in vitro* comme un agent mimétique de l'insuline²⁴. La première publication chez des êtres humains était une ÉRC récente d'une taille et d'une durée raisonnables qui a montré une amélioration importante du GPJ chez des sujets qui ont reçu de la cannelle²⁵. Soixante sujets au Pakistan ont reçu un placebo ou 1 des 3 doses de cannelle (1 g, 3 g ou 6 g) par jour pendant 40 jours. Dans le groupe qui a reçu 1g/jour de cannelle, la glycémie à jeun a baissé de 2,9 mmol/L ; dans le groupe qui a reçu 3 g/jour, elle a baissé de 2,0 mmol/L et dans le groupe qui a reçu 6 g/jour, elle a baissé de 3,8 mmol/L. On n'a observé aucun changement dans le GPJ dans les groupes placebo. De même, toutes les doses ont réduit significativement les taux de triglycérides, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le cholestérol total. La baisse du taux de glucose à jeun était plus importante avec la cannelle qu'avec toutes autres herbes (tableau 1). Malheureusement, le taux de glucose postprandial n'a pas été mesuré et l'étude n'était pas assez longue pour que l'on puisse s'attendre à un changement du taux d'HbA_{1c}.

Lagerstroemia speciosa (lagerstrémie)

Aux Philippines, les extraits des feuilles de *Lagerstroemia speciosa* ou de lagerstrémie sont infusés dans des thés à des fins médicinales pour traiter le diabète sucré. On pense que l'élément actif est l'acide corosolique, qui a démontré réduire le taux de glucose dans des modèles animaux de diabète et stimuler l'absorption du glucose *in vitro* de façon similaire à l'insuline. Une ÉRC de très courte durée a examiné l'impact de différentes doses de glucosol (un extrait de lagerstrémie) chez 56 sujets atteints de diabète sucré. Une réduction de 30 % du taux de glucose à jeun en 2 semaines ($p < 0,001$) a été démontrée²⁶.

Autres résultats positifs

Dans un rapport chinois, une ÉRC a été menée chez 62 sujets atteints de diabète de type 2 avec une décoction de Qilian (un produit médicinal chinois). Les auteurs ont rapporté que la substance avait réduit significativement le GPJ ($p < 0,01$) et les taux d'insuline à jeun ($p < 0,05$)²⁷. Inolter est également utilisé en médecine chinoise par les herbes. Dans une ÉRC chez 60 sujets atteints de diabète sucré nouvellement diagnostiqué, Inolter a réduit le GPJ de 2,2 mmol/L ($p < 0,001$)²⁸. Cependant, il est très difficile d'obtenir des renseignements supplémentaires sur ce produit.

Herbes pour lesquelles les résultats ont été négatifs

Certaines ÉRCs ont pu obtenir des résultats négatifs (eg, *Allium sativum*, *Bauhinia forficata*, *Myrcia uniflora*, *Syzygium cumini*, *Tinospora crispa*, soy phytoestrogène, *Trigonella foenumgraecum*) en raison de l'absence de puissance statistique (étant donné la petite taille des échantillons)²⁹⁻³⁴. D'autres du fait que l'herbe n'était pas efficace. Une substance était associée à des effets toxiques ; des taux enzymatiques élevés ont été notés chez 2 patients recevant *Tinospora crispa*, lesquels se sont normalisés lorsqu'ils ont arrêté de prendre la substance³².

Associations d'herbes

Les études ci-dessus décrivant des herbes administrées seules sont utiles pour tenter de déterminer lesquelles peuvent être efficaces en traitement d'association. Une autre approche est d'étudier les associations d'herbes, étant donné qu'il est plus probable que cette méthode montre un effet positif (étant donné que plusieurs substances potentiellement synergiques sont utilisées ensemble). De plus, c'est la façon dont ces substances sont habituellement administrées. Les ÉRC sur le traitement d'association en médecine ayurvédique, chinoise et tibétaine sont décrites ci-dessous.

Traitement d'association en médecine ayurvédique

Une revue récente de la médecine ayurvédique pour traiter le diabète sucré a révélé que la littérature humaine et animale actuelle sur la médecine ayurvédique, bien qu'encourageante, est dépourvue de normes méthodologiques contemporaines³⁵. En plus des herbes, la médecine ayurvédique utilise également le régime alimentaire, les massages, le yoga et la méditation.

Dans une ÉRC d'une durée de trois mois en Californie, un tonique pancréatique ou un placebo a été administré à 47 sujets³⁶. Le tonique pancréatique est composé de 10 substances (*Aegle marmelose*, *Pterocarpus marsupium*, *Syzygium cumini*, *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Trigonella foenum graecum*, *Azadirachta indica*, *Ficus racemosa*, *Tinospora cordifolia* et *Cinnamomum tamala*). Les participants ont été divisés en groupes présentant un taux initial d'HbA_{1c} élevé (10-12 %) et faible (8-9,9 %). Seuls 36 sujets ont terminé l'étude. Le reste des sujets a été pris en compte, mais n'a pas été utilisé dans l'analyse selon l'intention de traiter. Les résultats n'ont montré aucun impact sur la glycémie à jeun, la glycémie post-prandiale ou la sensibilité à l'insuline (sur la base du test de la tolérance au glucose intraveineux fréquemment

effectué). Cependant, dans le groupe dont les valeurs d'HbA_{1c} étaient initialement les plus élevées, on a noté une amélioration de ces valeurs, qui ont baissé de 10,1 % à 8,8 % ($p = 0,004$).

Traitement d'association en médecine chinoise traditionnelle par les herbes

Nous effectuons maintenant une revue systématique des études sur le contrôle glycémique dans le diabète en médecine chinoise, laquelle est unique dans la littérature, car des recherches ont été effectuées dans les bases de données, les revues chinoises et les comptes-rendus de conférences sans restriction due à la langue³⁷. Malheureusement, bien que 66 études randomisées regroupant au total 8302 participants aient été examinées, la qualité méthodologique de ces études était généralement médiocre, les échantillons étaient de petite taille et il existait un nombre limité d'études pour chaque substance. Comparativement au placebo, les feuilles de basilic sacré, Xianzhen pian, Qidan tongmai, les formules médicinales traditionnelles chinoises, Huoxue jiangtang pingzhi et Inolter ont entraîné une bonne réponse hypoglycémique. Comparativement aux sulfonylurées, 7 autres herbes médicinales chinoises ont entraîné un meilleur contrôle glycémique³⁷. Cependant, la plupart des études portaient sur des substances individuelles et non sur des associations d'herbes.

Une ÉRC publiée dans une revue « conventionnelle » comparait une association de 3 plantes (*Coptis chinensis*, *Astragalus membranaceus*, *Lonicera japonica*) avec le glibenclamide 7,5 mg/jour selon un plan factoriel 2 x 2. Parmi les 216 patients randomisés, seulement 11 n'ont pas terminé l'étude de 3 mois. Le traitement d'association a entraîné une réduction du GPJ et du taux de glucose postprandial (2 heures), mais aucun changement n'a été noté dans le taux d'HbA_{1c} ou d'insuline. Dans une autre ÉRC, on a constaté que le thé Xiaoke n'avait aucun effet sur le contrôle glycémique, mais cette étude croisée n'incluait que 12 patients suivis pendant seulement 4 semaines³⁹.

Traitement d'association dans la médecine tibétaine par les herbes

Dans une importante ÉRC, 200 sujets atteints de diabète de type 2 qui ne prenaient pas de médicaments (ils avaient tous un GPJ < 14 mmol/L) ont été assignés au hasard à un groupe de traitement ou à un groupe placebo pendant 24 semaines⁴⁰. Le groupe de traitement a reçu le médicament tibétain (au moins 2 des 4 médicaments, tel que prescrit par un médecin de médecine tibétaine) et les deux groupes ont reçu des conseils sur le plan nutritionnel et de l'exercice sur la base des lignes directrices de l'American Diabetes Association. Le groupe témoin n'a pas reçu de placebo et les groupes n'ont pas été traités à l'insu. Seuls 112 patients ont terminé l'étude (une analyse selon l'intention de traiter a été utilisée). Bien que le groupe de traitement ait obtenu initialement un moins bon contrôle glycémique, à la 24^e semaine, il avait obtenu une baisse significative de 23 % du GPJ comparativement à une baisse de 6 % parmi les témoins ($p < 0,0003$) et la baisse du taux d'HbA_{1c} était de 22 % comparativement

à 7 % chez les témoins ($p=0,02$). Malheureusement, en raison de l'absence de placebo et de plan à l'insu ainsi que du taux élevé d'abandon des patients, la fiabilité de ces résultats est douteuse.

Suppléments alimentaires

De nombreux suppléments alimentaires ont été étudiés pour leur effet sur le contrôle glycémique dans le diabète sucré. Ceux pour lesquels les résultats ont été positifs dans les ÉRC sont décrits ci-dessous.

Chrome

Le chrome est présent en quantités infimes dans l'organisme. Son lien avec le diabète sucré a été suggéré pour la première fois lorsque l'on a noté une profonde résistance à l'insuline et une hyperglycémie chez des patients recevant une nutrition parentérale totale (NPT) sans chrome. Lorsque l'on a ajouté du chrome, les perturbations métaboliques ont totalement disparu⁴¹. Il a été démontré *in vitro* que le chrome améliore l'action de l'insuline en se liant au peptide de liaison du chrome de bas poids moléculaire⁴². Les études examinant l'impact du chrome sur le contrôle glycémique chez des patients atteints de diabète de type 2 ont donné des résultats contrastés. Les résultats négatifs obtenus dans certaines études ont été attribués à l'utilisation de chrome à faible dose ou de chrome non organique (qui est moins biodisponible). Dans une ÉRC importante ayant obtenu des résultats positifs, 180 sujets en Chine rurale ont reçu 200 µg ou 1000 µg/jour de chrome organique (piccolinate de chrome). Après 3 mois, le groupe recevant la dose la plus élevée avait obtenu une diminution significative du GPJ (1,7 mmol/L), du taux de glucose postprandial (1,8 mmol/L) et du taux d'HbA_{1c} (baisse absolue de 1,9 %). Cette étude a été critiquée parce qu'une dose très élevée de chrome a été utilisée (la toxicité à long terme est inconnue) et que les sujets avaient probablement une carence en chrome. Ces facteurs permettent difficilement de savoir si les résultats sont généralisables aux patients en Amérique du Nord, bien que l'on puisse avancer que les Nord-américains peuvent également présenter un déficit en chrome⁴².

Vanadium

Le vanadium était initialement associé à un meilleur contrôle glycémique en 1899 après que *La presse médicale* ait rapporté qu'il avait amélioré la glycosurie chez 2 patients sur 3. Il existe des données *in vitro* qui indiquent qu'il active plusieurs éléments clés dans la voie de transduction des signaux de l'insuline et il a été démontré qu'il réduisait la sécrétion d'insuline en inhibant la protéine tyrosine phosphatase maintenant ainsi le récepteur de l'insuline dans son état actif phosphorylé⁴⁴. Des études chez l'animal ont donné des résultats très prometteurs, mais malheureusement, alors que des études non randomisées à court terme (3 semaines) chez des êtres humains sous placebo ont montré des résultats contrastés (4 étaient positives et 2 étaient négatives)⁹, une ÉRC menée auprès de 40 sujets suivis pendant 2 mois n'a pas montré un effet significatif sur le contrôle glycémique⁴⁵. La diarrhée se manifeste à des doses plus élevées. On espère que d'autres

études pourront être menées après qu'une formulation acceptable aura été mise au point.

Magnésium

Au total, 6 ÉRC ont examiné l'impact de la supplémentation en magnésium sur la glycémie dans le diabète de type 2. Une carence en magnésium (pouvant survenir dans le diabète) peut entraîner une résistance à l'insuline. Des études ont utilisé différentes formulations et différentes puissances de supplémentation en magnésium, lesquelles ont donné des résultats variables, rendant toute interprétation difficile^{8,9}. L'étude la plus importante menée auprès de 128 sujets a montré une diminution de la fructosamine, mais aucun changement dans le GPJ ou dans le taux d'HbA_{1c} après 1 mois⁴⁶. Trois études d'une durée de 3 mois n'ont montré aucun effet⁹.

Vitamine C

La vitamine C est un antioxydant qui peut améliorer le contrôle glycémique en réduisant le stress oxydatif, qui à son tour diminue la glutathione oxydée (qui peut réduire la réponse des cellules bêta à l'insuline) et la peroxydation des lipides (qui est cytotoxique pour les cellules bêta). Trois ÉRC ont montré des résultats contradictoires : 2 avaient obtenu des résultats positifs et 1 avait obtenu des résultats négatifs. Les études dont les résultats étaient positifs ont montré une réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,8 % après l'administration de 2 g/j (pendant 3 mois)⁴⁷ ou de 1 g/j (pendant 4 mois) de vitamine C⁴⁸.

Vitamine E

En tant qu'antioxydant, la vitamine E pourrait (théoriquement) entraîner une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion de l'insuline. Cinq ÉRC ont montré des résultats contradictoires en ce qui concerne le GPJ et le taux d'HbA_{1c}^{8,9}. Dans l'étude MICRO-HOPE, aucun impact sur le contrôle glycémique n'a été observé chez 3654 sujets assignés au hasard à un placebo ou à la vitamine E (bien que cela n'ait pas été un paramètre primaire dans cette étude)⁴⁹.

Conclusions

Il existe des données concluantes indiquant que plusieurs herbes (tableau 1) peuvent améliorer le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 et des résultats positifs ont été obtenus dans des ÉRC pour *Coccoloba indica* (courge grimpanche), *Ocimum sanctum* (feuilles de basilic sacré), le pycnogénol (extrait de l'écorce de pin maritime français), le ginseng d'Amérique, *Ipomoea batatas* (cariapo) et la cannelle. Le chrome et la vitamine C sont considérés comme prometteurs, alors que pour d'autres suppléments, les résultats ont été plus contradictoires.

Bien que les résultats des ÉRC examinant l'impact de nombreuses herbes et suppléments sur la glycémie soient disponibles, en général, ces études ont pour lacune la petite taille de leurs échantillons, une faible puissance et un taux élevé d'abandon des patients. De plus, dans plusieurs cas, une seule ÉRC a été menée pour une substance donnée. Un plus grand nombre d'études sont nécessaires pour les associations d'herbes (étant donné que c'est le mode d'administration habituel des médica-

ments naturels). Les impuretés éventuelles dans les substances et les interactions médicamenteuses peuvent avoir des effets nocifs. De plus, leur achat entraîne des frais supplémentaires. Il est donc prématuré d'envisager de prescrire des médicaments alternatifs en se fiant aux données scientifiques.

Cependant, il est encourageant que des études sur des médicaments naturels soient menées et soient acceptées par des revues plus « traditionnelles ». À mesure que les données scientifiques augmentent, nous espérons en savoir plus sur ces substances qui, dans certains cas, sont utilisées depuis des milliers d'années. Ces recherches nous permettront finalement d'accroître nos options thérapeutiques pour le contrôle glycémique dans le diabète de type 2.

Références

- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280(18): 1569-75.
- Ryan EA, Pick ME, Marceau C. Use of alternative medicines in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18(3):242-5.
- Egede LE, Ye X, Zheng D, Silverstein MD. The prevalence and pattern of complementary and alternative medicine use in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(2): 324-9.
- Tonelli MR, Callahan TC. Why alternative medicine cannot be evidence-based. *Acad Med* 2001;76(12):1213-20.
- Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine – the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med* 1998;339(12):839-41.
- Ezzo J, Berman BM, Vickers AJ, Linde K. Complementary medicine and the Cochrane Collaboration. *JAMA* 1998;280(18):1628-30.
- Saper RB, Kales SN, Paquin J, et al. Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 2004;292(23):2868-73.
- Goguen JM, Leiter LA. Alternative Medicine in Diabetes Mellitus. In: *Evidence-based diabetes care*. Gerstein H, Haines B, eds. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 2001.
- Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(4):1277-94.
- Shibib BA, Khan LA, Rahman R. Hypoglycaemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats: depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem J* 1993;292(Pt 1):267-70.
- Pari L, Venkateswaran S. Protective effect of *Coccinia indica* on changes in the fatty acid composition in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmazie* 2003; 58(6):409-12.
- Azad Khan AK, Akhtar S, Mahtab H. *Coccinia indica* in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1979;5(2): 60-6.
- Kamble SW, Jyotisha GS, Kamalakar PL, Vaidya S, Bambole VD. Efficacy of *Coccinia indica* W. & A. in diabetes mellitus. *J Res Ayurveda Siddha* 1996; XVII:77-84.
- Agrawal P, Rai V, Singh RB. Randomized placebo-controlled, single blind-trial of holy basil leaves in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(9):406-9.
- Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Wurthwein G, Rohdewald P. Antidiabetic effect of Pycnogenol French maritime pine bark extract in patients with diabetes type II. *Life Sci* 2004;75(21):2505-13.
- Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, et al. Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(9):1221-6.
- Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1995;18(10):1373-5.
- Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z, et al. Konjac-Mannan and American ginseng: emerging alternative therapies for type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001;20(5 Suppl): 370S-380S; discussion 381S-383S.
- Sievenpiper JL, Arnason JT, Leiter LA, Vuksan V. Decreasing, null and increasing effects of eight popular types of ginseng on acute postprandial glycemic indices in healthy humans: the role of ginsenosides. *J Am Coll Nutr* 2004;23(3):248-58.
- Ludvik BH, Mahdjoobian K, Waldhaeusl W, et al. The effect of *Ipomoea batatas* (Caiapo) on glucose metabolism and serum cholesterol in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *Diabetes Care* 2002;25(1):239-40.
- Ludvik B, Waldhaeusl W, Prager R, Kautzky-Willer A, Pacini G. Mode of action of *Ipomoea batatas* (Caiapo) in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2003;52(7): 875-80.
- Ludvik B, Neuffer B, Pacini G. Efficacy of *Ipomoea batatas* (Caiapo) on diabetes control in type 2 diabetic subjects treated with diet. *Diabetes Care* 2004;27(2): 436-40.
- Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, et al. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signalling. *Horm Res* 1998;50(3):177-82.
- Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr* 2001;20(4):327-36.
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12): 3215-8.
- Judy WV, Hari SP, Stogsdill WW, Judy JS, Naguib YM, Passwater R. Antidiabetic activity of a standardized extract (Glucosol) from *Lagerstroemia speciosa* leaves in Type II diabetics. A dose-dependence study. *J Ethnopharmacol* 2003;87(1):115-7.
- Gao SR, Bu JH, Zhu LZ. Preliminary exploration on effect of qilian decoction in intervention treatment of diabetes mellitus type 2 with insulin resistance and its influence on related inflammatory cytokines. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2004;24(7):593-5.
- Agrawal RP, Sharma A, Dua AS, Chandershekhar, Kochar DK, Kothari RP. A randomized placebo controlled trial of Inolter (herbal product) in the treatment of type 2 diabetes. *J Assoc Physicians India* 2002;50:391-3.
- Sitpriya S, Plengvidhya C, Kangkaya V, Bhuvanapich S, Tunkayoon M. Garlic and diabetes mellitus phase II clinical trial. *J Med Assoc Thai* 1987;70 Suppl 2:223-7.
- Russo EM, Reichelt AA, De-Sa JR. Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23(1):11-20.
- Teixeira CC, Weinert LS, Barbosa DC, Ricken C, Esteves JF, Fuchs FD. *Syzygium cumini* (L.) Skeels in the treatment of type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27(12):3019-20.
- Sangsuwan C, Udombanthurak S, Vannasaeng S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of *Tinospora crispa* for additional therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 2004;87(5):543-6.
- Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(10):1709-14.
- Gupta A, Gupta R, Lal B. Effect of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seeds on glycaemic control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a double-blind placebo controlled study. *J Assoc Physicians India* 2001;49:1057-61.
- Elder C. Ayurveda for diabetes mellitus: a review of the biomedical literature. *Altern Ther Health Med* 2004;10(1):44-50. Review.
- Hsia SH, Bazargan M, Davidson MB. Effect of Pancreas Tonic (an ayurvedic herbal supplement) in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2004 Sep;53(9): 1166-73.
- Liu JP, Zhang M, Wang WY, Grimsgaard S. Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003642.
- Vray M, Attali JR. Randomized study of glibenclamide versus traditional Chinese treatment in type 2 diabetic patients. Chinese-French Scientific Committee for the Study of Diabetes. *Diabete Metab* 1995;21(6):433-9.
- Hale PJ, Horrocks PM, Wright AD, Fitzgerald MG, Nattrass M, Bailey CJ. Xiaohe tea, a Chinese herbal treatment for diabetes mellitus. *Diabet Med* 1989;6(8):675-6.
- Namdul T, Sood A, Ramakrishnan L, Pandey RM, Moorthy D. Efficacy of Tibetan medicine as an adjunct in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(1):175-6.
- Jejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30(4):531-8.
- Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2741-51.
- Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997;46(11):1786-9.
- Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, Patti ME, Kahn CR. In vivo and in vitro studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 1995;153(1-2):217-31.
- Chiasson JL. Presentation on Vanadium and glycemic control at the Canadian Diabetes Association Halifax, 2000.
- Lima Mde L, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Cangucu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(5):682-6.
- Eriksson J, Kohvakka A. Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab* 1995;39(4):217-23.
- Paolisso G, Balbi V, Volpe C. Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. *J Am Coll Nutr* 1995;14(4):387-92.
- Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, et al. HOPE Study; MICRO-HOPE Study. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002;25(11): 1919-27.

Réunion scientifique à venir

19 au 22 octobre 2005

**9th Annual Canadian Diabetes Association/
Canadian Society of Endocrinology & Metabolism
Professional Conference & Annual Meeting**
Edmonton, AB

Renseignements : Tél. : (416) 408-7077

Fax : (416) 363-7455

Site web : www.diabetes.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courriel électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2005 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SMEndocrinologie – Conférences scientifiques est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.