

## Partie 2

## EASD 2022

Ce qu'il faut retenir : la synthèse de nos experts

**Dr Éric Marsaudon**Service de médecine interne  
et diabétologie, Hôpital privé Océane, Vannes**Dr Bernadette Dijoux**Endocrinologue, Orléans ; Institut de diabé-  
tologie et de nutrition du Centre, Mainvilliers

Retrouvez la première partie dans le précédent numéro.

## 6/ L'insulinorésistance

Lors de cette édition 2022 de l'EASD, de nombreuses interventions ont porté sur l'obésité, la gestion du poids et l'insulinorésistance.

*Dr Bernadette Dijoux*

## INTRODUCTION

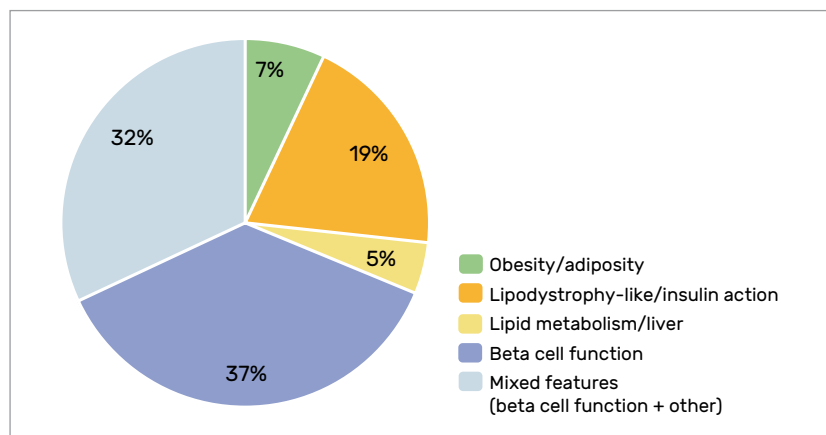
« L'insulinorésistance est la réponse diminuée des tissus cibles à l'insuline par rapport aux sujets ayant une tolérance au glucose normale », Pr DeFronzo.

L'insulinorésistance (IR) précède, puis est parallèle au déclin de la fonction cellulaire bêta et cela offre une opportunité de traitement pour les sujets ayant une IR avec ou sans diabète de type 2 (DT2) (Fig. 1).

## Conséquences de l'insulinorésistance

69 % des gènes liés au DT2 sont associés à la fonction cellulaire bêta. Une altération de la voie du glucose du fait de l'IR :

- augmente le stress glycémique



**Figure 1 -** Phénotypes associés à des variants génétiques liés au diabète de type 2 (d'après Esser N et al., Diabetologia 2020).

dans la cellule bêta,

- accélère le déclin de la masse et de la fonction des cellules bêta.

L'IR entraîne un stress glycémique général dans l'organisme. Ce stress glycémique participe aux autres comorbidités et au déclin du foie, du rein et du poumon (Fig. 2).

### À retenir

À ce jour, il n'existe pas de traitement direct de l'IR, car l'IR est encore une maladie sans mécanisme connu. Pour le moment, la méthode préconisée pour diminuer l'IR est la perte de poids.



Figure 2 - Conséquences de l'insulinorésistance sur l'organisme.

## RÉDUCTION DE L'INSULINORÉSISTANCE DANS LE DT2 : PERTE DE POIDS ET NUTRITION

### Gestion du poids et diabète de type 2 : les composantes

Le DNSG (Diabetes and Nutrition Study Group) travaille à proposer des recommandations nutritionnelles pour la perte de poids et le DT2. Le Pr Michael Lean de Glasgow a rappelé que l'augmentation du poids est la raison principale de la pandémie de DT2 et que la perte de poids est le facteur indispensable pour la prévention et le traitement du DT2. Il faut donc une gestion du poids qui comprend plusieurs composantes :

- la prévention de la prise de poids,
- la perte du poids,
- la stabilisation du poids après perte,
- l'action sur les autres risques cardiométaboliques.

### Effets des différents régimes

Le DNSG étudie les régimes les

plus efficaces sur le poids, le diabète et la prévention cardiovasculaire. Ce groupe a repris toutes les méta-analyses parues de 2019 à 2021, ciblant des études avec :

- plus de 20 participants,
  - d'une durée de plus de 8 semaines, en considérant :
  - leur composition en macronutriments
  - et l'effet sur les micro et macroangiopathies, l'HbA<sub>1c</sub>, la glycémie, l'insulinosensibilité, le DFG.
- L'idée étant de soumettre les résultats à l'EASD pour définir des recommandations.

Le Pr John Sievenpiper de Toronto a présenté les résultats. Il a rappelé qu'il y a eu des études sur les nutriments, mais que nous mangeons des aliments ; de ce fait, les recommandations sur les aliments sont utiles.

### Les légumes

- Il ressort des études sur les

légumes une baisse de 8 à 10 % des événements cardiovasculaires et de 13 % de l'obésité.

- La consommation des légumes secs ou pois entraîne une baisse de 0,5 point de HbA<sub>1c</sub>, 5 % de LDL, 0,5 kg, 2 mmHg sur la PAS.

### Le régime méditerranéen

Le régime méditerranéen (Fig. 3) comprend beaucoup de fruits, de légumes, de noix, de graines et grains complets, l'huile d'olive comme source principale de gras et une consommation modérée à faible de volailles et poissons, peu de viande rouge et peu de vin.

Cette diète permet une diminution (Fig. 4) :

- du MACE de 3 points,
- de 38 % des maladies cardiovasculaires,
- de 52 % des pathologies cardiaques,
- de 67 % de la mortalité globale,
- de 42 % des AVC.

Le régime méditerranéen est

le plus étudié et reste le plus recommandé.

### Le régime nordique

Le régime nordique comprend des graines complètes, des baies, des fruits de saison, des légumes crucifères, d'autres légumes, des poissons gras, des noix, de l'huile de carola et un peu de graisses d'ajout.

Il y a peu de séries publiées rapportant sur le diabète, mais les résultats peuvent être étendus aux diabétiques. On constate une baisse :

- du LDL (non HDL) et de APOB,
- de 2,1 kg en moyenne,
- de l'IMC,
- du tour de taille,
- de la PAS et de la PAD,
- de 26 % de la mortalité cardiovasculaire,
- de 9 % du diabète.

### Le régime Portfolio

Le régime Portfolio, proposé par les Prs Jenkins et Kendall, est fondé sur l'apport d'aliments abaissant le cholestérol avec la consommation de noix et de cacahuètes (45 g/j), de fibres (20 g/j), d'avoine, du psyllium, de légumineuses, de protéines végétales (45 g/j).

Une étude montre une baisse du LDL de 18 %, soit équivalente aux statines.

### Les propositions de recommandations du DNSG

Le groupe DNSG propose les recommandations suivantes :

- 1) les patients DT2 qui sont en surpoids ou obèses doivent être traités par des traitements qui ont fait leurs preuves d'efficacité pour perdre et maintenir le poids ;
- 2) une grande variété de régimes peuvent être utilisés s'ils sont suivis par des praticiens confirmés et certifiés ;

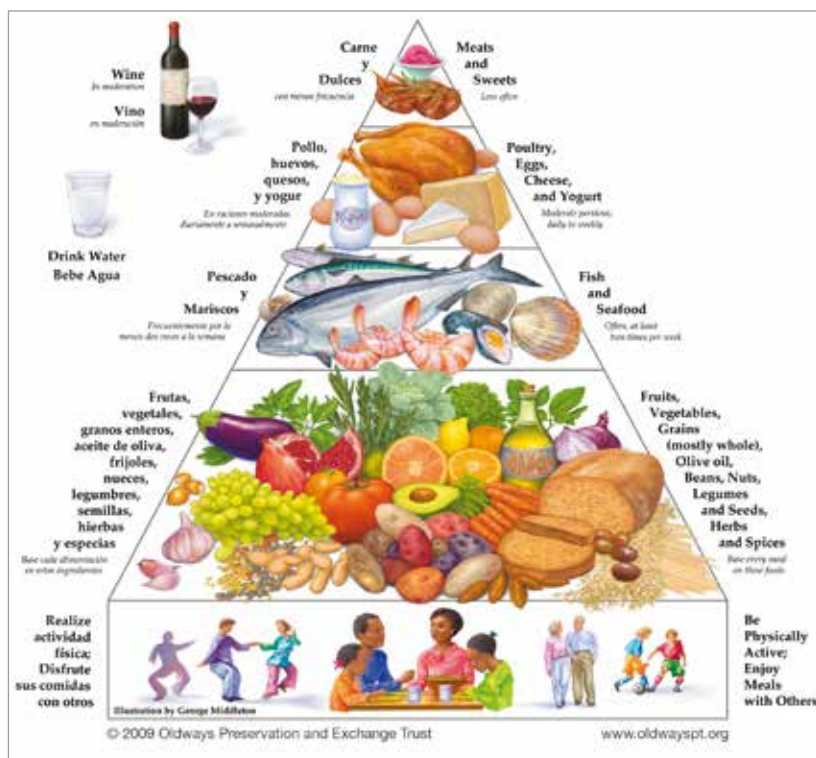


Figure 3 - Le régime méditerranéen (d'après Oldways).

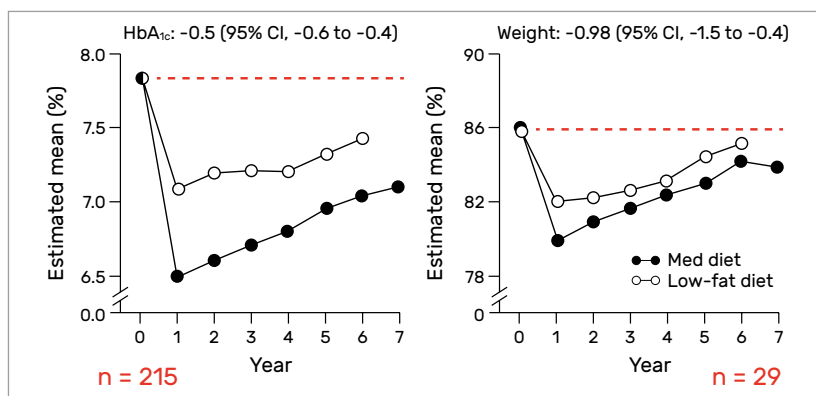


Figure 4 - Les effets du régime méditerranéen sur l'HbA<sub>1c</sub> et le poids (d'après Esposito K et al., Diabetes Care 2014).

- 3) les formules basses et très basses calories n'auraient pas d'effet sur le poids. Les régimes Low Carb et les repas de substitution n'apportent pas de bénéfice sur la gestion du poids ;
- 4) ni les diètes à haute teneur en HC, ni les diètes à très basses teneurs en HC ne sont efficaces ;
- 5) une rémission du diabète définie

par une HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % sans médicaments chez les sujets en surpoids ou obèses est possible en perdant du poids ;

6) des régimes à faible apport énergétique de 1 200 calories pendant 12 à 20 semaines permettant de perdre 10 à 15 % du poids, voire plus, permettent d'induire une rémission du DT2.

## Conclusion

En conclusion de toutes les études et différents régimes passés en revue par ce groupe et bien plus étendues que les quelques-unes citées ci-dessus, le Pr Michael Lean tire ces conclusions :

- les régimes très basses calories (400 cal) sont impossibles à tenir et dangereux. On ne peut consommer moins de 850 cal/j ;
- dans les obésités sévères (IMC : 45 à 50), une approche avec 1 000 -1 200 cal/j serait recommandée ;
- le maintien de la perte de poids serait meilleur après un début de perte de poids rapide ;
- la composition du régime

induisant la perte de poids sur 2 à 4 mois et son maintien (à vie) ne seront pas les mêmes ;

- le praticien doit apporter ses compétences et son empathie pour un effet sur le long terme.

### À retenir

Sa conclusion personnelle :

- le DT2 n'est pas une maladie endocrine, il naît du même processus que l'obésité chez des gens ayant une susceptibilité génétique ;
- il est possible de le prévenir et il est réversible pour beaucoup ; 50 % réussissent et 50 % de ceux-ci vont

rechuter dans les 3 ans ;

- tout cela doit être géré par des spécialistes entraînés à la gestion de l'obésité qui doivent offrir des programmes fondés sur des données probantes pour induire et maintenir plus de 10 % de la perte de poids et se focaliser également sur le maintien de cette perte de poids grâce à des mesures sociales ;
- il faut traiter le poids et l'obésité avec sérieux, prendre en charge les patients prédiabétiques et DT2 le plus tôt possible ;
- il faut considérer la perte de poids pour rémission du diabète comme aussi importante que la chimiothérapie pour un cancer.



**Suivez-nous  
sur Twitter !**  
@DiabeteObesite



## RÉDUCTION DE L'INSULINORÉSISTANCE : PERTE DE POIDS ET ANALOGUES DES RÉCEPTEURS DU GLP1

**Actuellement, outre les règles hygiéno-diététiques, nous utilisons de plus en plus des traitements efficaces sur la perte de poids et sur le diabète tels que les analogues des récepteurs**

**du GLP1. Nous aurons prochainement l'association GIP-aGLP1 qui sera également efficace sur le poids et le diabète.**

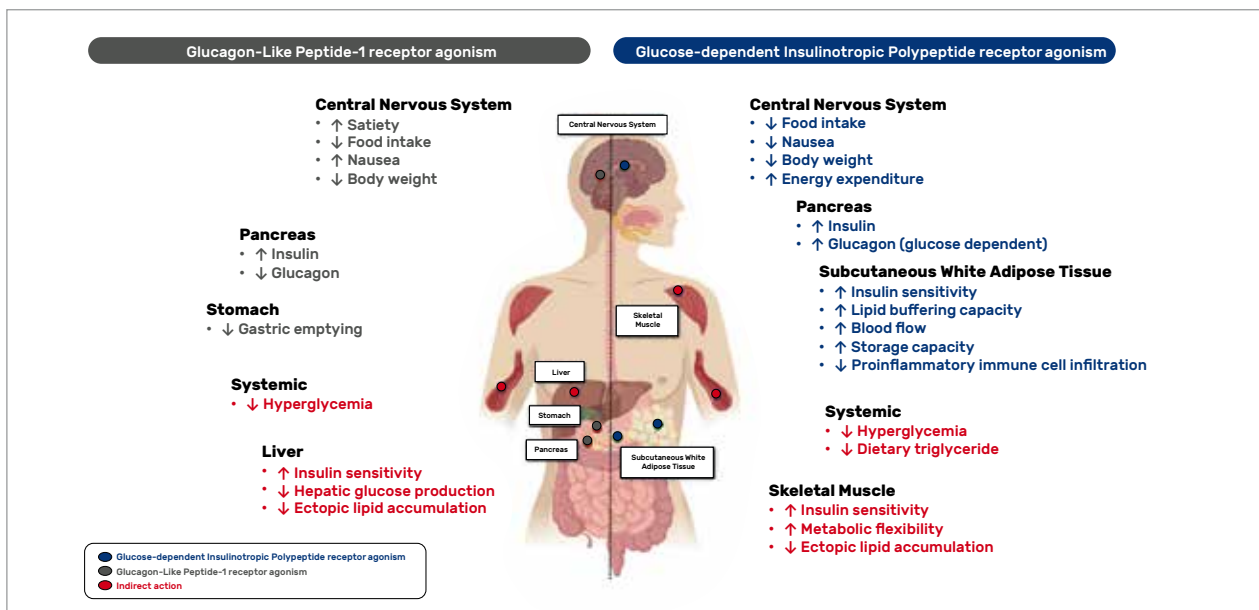
Pour le modérateur de la session : « *manger moins et bouger plus* » sont des recommandations pour perdre du poids et nous devons commencer à traiter l'obésité qui est une maladie chronique comme le diabète et l'hypertension. Selon l'OMS, l'obésité est un « *excès anormal de tissus adipeux qui entraîne*

*une altération de la santé* ». Il ne s'agit donc plus de faire perdre du poids mais de gagner en santé !

### Les études SURPASS

Le groupe Lilly, qui propose le tirzépate, a mené des études SURPASS dans le diabète.

Le tirzépate, associant GIP et GLP1RA, a une demi-vie de 5 jours et se prend une fois par semaine. Il s'agit d'un peptide multifonctionnel fabriqué à partir du GIP natif, modifié pour se fixer à la fois sur les récepteurs du GIP et GLP1. Les concentrations plasmatiques ne varient pas chez les patients en



**Figure 5** - Les différents niveaux d'action de GIP et GLP1 (d'après Samms RJ et al., Trends Endocrinol Metab 2020).



**Figure 6** - Résultats en termes de perte de poids de SURPASS (d'après Frias JP et al., Lancet 2018).

insuffisance rénale ou hépatique par rapport aux sujets en bonne santé. Ces deux hormones agissent à différents niveaux comme le précise la [figure 5](#).

Les études SURPASS ne concernaient que les DT2 et montraient

déjà que 34 % des patients recevant 15 mg de tirzépate perdaient plus de 15 % de leur poids ([Fig. 6](#)).

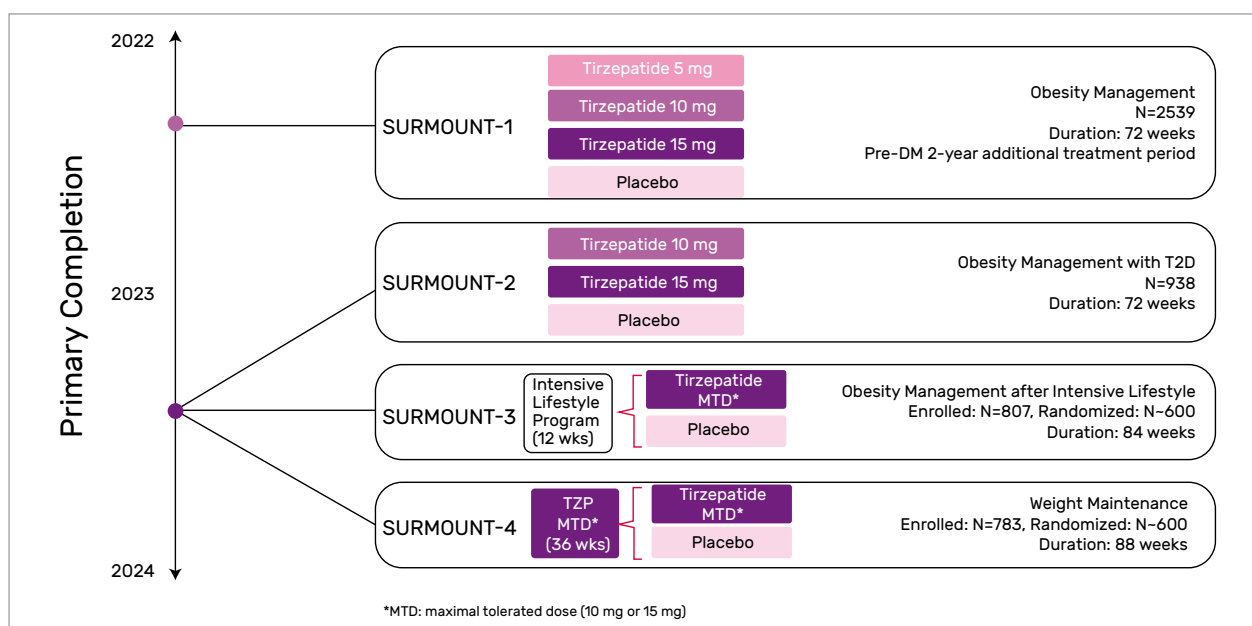
### Les études SURMONT

#### MMO

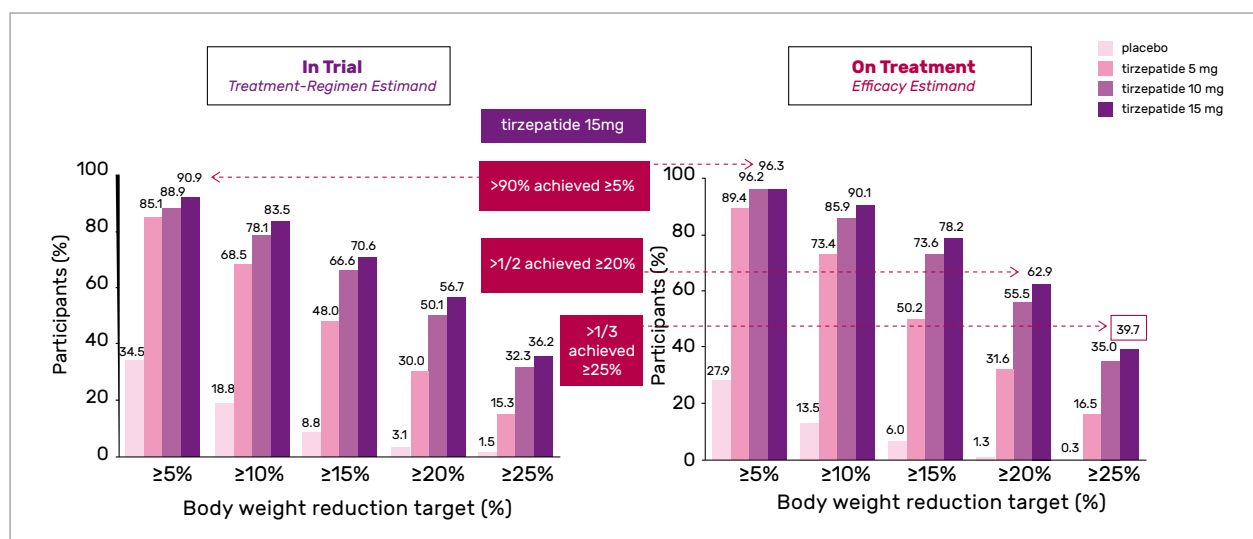
### > Les critères d'inclusion

La MMO Trial, débutée fin 2022, concerne la mortalité et la morbidité. Les critères d'inclusion sont les suivants :

- IMC > 27
- et des risques cardiovasculaires significatifs (FvR).



**Figure 7** - Les études SURMONT (d'après Le Roux CW et al., Obesity 2022).



**Figure 8** - Résultats de SURMONT-1 : effets sur la perte de poids (d'après Jastreboff AM et al., N Engl J Med 2022).

**En prévention primaire** chez les femmes de 55 à 69 ans et les hommes de 50 à 64 ans ayant trois FdR OU des femmes de plus de 70 ans et des hommes de plus de 65 ans ayant deux FdR.

**En prévention secondaire** chez des sujets de plus de 40 ans ayant

une maladie cardiovasculaire avérée : coronarienne, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique.

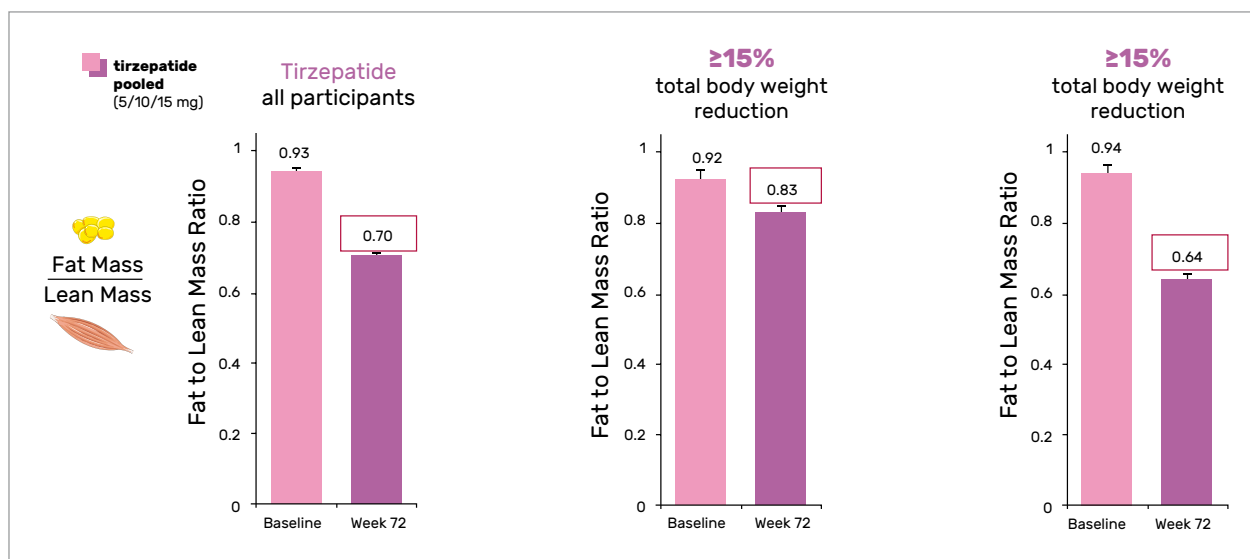
#### > Les objectifs

Il s'agit de repérer la date d'apparition d'un événement cardiovasculaire, le début du DT2, les complications cardiaques. C'est une étude

internationale, randomisée tirzépate/placebo, sur 5 ans dont le comité regroupe diverses disciplines (médecins de l'obésité, endocrinologues, hépatologues, cardiologues). Elle inclura 15 000 patients.

#### SURMONT-1

Des études plus centrées sur



**Figure 9 - Résultats de SURMONT-1 : ratio masse grasse sur masse maigre (d'après Jastreboff AM et al., EASD 2022).**

l'obésité débutent en 2022 et dans les années qui suivent. Il s'agit notamment du programme SURMOUNT (Fig. 7). Il se terminera en 2023 et concerne l'obésité, la NASH, les complications cardiaques et l'infarctus.

#### > Design de SURMONT-1

Le Dr Ania Jastreboff de la Yale School University a présenté les résultats de l'étude SURMOUNT 1 sur 2 500 patients obèses ayant :

- un IMC > 30
  - ou > 27 + des comorbidités, à l'exclusion des DT1 et DT2 et des chirurgies bariatriques suivies sur 72 semaines.
- Les patients sont ceux que nous traitons habituellement avec :
- un poids moyen de 105 kg,
  - un IMC à 38,
  - un tour de taille de 114 cm,
  - un prédiabète dans 40 % des cas,
  - une PAS à 123,
  - une PAD à 79,
  - un GFR à 98.

Différents dosages ont été utilisés : 5, 10 et 15 mg de tirzépate.

#### > Résultats de SURMONT-1

##### ■ La perte de poids

La perte de poids est en moyenne de 20,1 %. Ce qui représente une perte de 16 à 24 kg dans le groupe 15 mg. Dans ce groupe, 90 % des patients perdent plus de 5 % du poids ; plus de 50 % perdent plus de 20 % du poids initial et un tiers perdent plus de 25 % du poids initial (Fig. 8).

##### ■ La composition corporelle

La composition corporelle est mesurée chez 160 patients regroupés en pool (5, 10, 15 mg).

Si l'on considère le rapport masse grasse/masse maigre, plus la perte de poids est importante et plus le ratio baisse. Il y a donc plus de perte de masse grasse et on ne sacrifie pas la masse maigre (Fig. 9).

##### ■ Les paramètres cardio-métaboliques

- L'HbA<sub>1c</sub>, qui était en moyenne à 5,6 %, baisse de 0,5 %, en sachant que 45 % des patients étaient prédiabétiques.

##### • Les taux de glucose et d'insuline à jeun

sont diminués à 72 semaines. L'insulinosensibilité est multipliée par deux (Matsuda ISI). Tous les dosages de tirzépate baissent le taux de glycémie à jeun (0,05 g/l) chez les prédiabétiques comme chez les normo-glycémiques.

- **Les lipides** : les TG baissent de 27 % ; le HDL augmente.

• **La tension artérielle** : la PAS passe de 123 à 115 mmHg, la PAD, de 79,5 à 74,2 mmHg. Cette baisse se fait jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine puis se stabilise et ne serait donc pas liée à la perte de poids maximale.

##### ■ Le mode de vie et des conditions physiques

Les patients rapportent une grande amélioration de leur qualité de vie et de leur condition physique.

##### ■ Les effets secondaires

Les effets secondaires existent surtout sur les 24 premières semaines, pendant la période d'augmentation des doses. Moins de 5 % des patients arrêtent le traitement.

pour cette raison.

Il s'agit de :

- nausées dans 30 % des cas,
- diarrhées 22 %,
- constipations 17 %,
- dyspepsies 10 %,
- vomissements 11 %,
- douleurs abdominales 5 %.

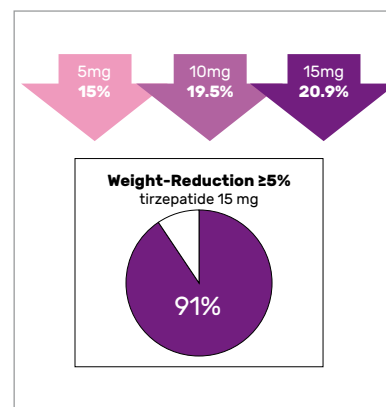
Les pancréatites sont présentes dans 0,2 % comme dans le groupe placebo.

### À retenir

Dans l'étude SURMOUNT-1, les trois doses de tirzépate ont permis une réduction substantielle, cliniquement significative et

soutenue du poids corporel (Fig. 10).

- Plus de 57 % des participants ont obtenu une perte de poids de plus de 20 % avec le tirzépate.
- Toutes les mesures cardiométaboliques présélectionnées ont été améliorées avec le tirzépate.
- Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, légers à modérés et transitoires, ayant lieu principalement durant la phase d'augmentation de dose.
- Le profil de tolérance et de sécurité du tirzépate est cohérent avec la classe des agonistes des récepteurs du GLP1 chez les patients obèses.



**Figure 10 - Résultats de SURMOUNT-1 : perte de poids sous tirzépate (d'après Jastreboff AM et al., EASD 2022).**

## POURRAIT-ON TRAITER L'INSULINORÉSISTANCE AUTREMENT QU'EN FAISANT PERDRE DU POIDS ?

### Les hexokinases

Le Pr Thornalley du Qatar a étudié les hexokinases qui ont un rôle clé dans la glycolyse et dans le métabolisme glucidique en cas d'hyperglycémie.

Il existe quatre hexokinases (HK) qui agissent à différents niveaux.

altérée.

Ce phénomène, où HK2 est augmentée, a été retrouvé dans les parois vasculaires, la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie (Tab. 1). 75 % du glucose à jeun seraient absorbés sans action de l'insuline.

de glucose à jeun induit une réponse anormale de GLUT4 à l'insuline et une glycolyse altérée qui passe par la voie HK2. Un manque de HK2 améliore la sensibilité à l'insuline et une surexpression de HK2 induit une susceptibilité à la glycolyse altérée et à l'insulinorésistance.

### La glycolyse altérée

Les diverses anomalies induites par ces mécanismes sont prévenues et traitées par un inducteur de GLO1 (glyoxalase 1). Quand il y a hyperglycémie intracellulaire, contrairement à ce qui se passe dans la glycolyse normale, les systèmes de régulation habituels par l'insuline et G6P sont dormants. Le flux glycolytique est augmenté et les intermédiaires sont augmentés de façon anormale : c'est la glycolyse

### Mécanismes

Quand il y a surexpression de GLUT1 dans le muscle squelettique, on constate une augmentation (de trois à quatre fois) de la captation de glucose par la cellule. Cela induit une dysfonction de GLUT4 dont la participation dans le mécanisme de l'IR est connue.

Une étude sur la souris reproduit l'effet d'une augmentation de la glycémie à jeun avec un GLUT1 normal. Une augmentation de la captation

### À retenir

De ces observations, le Pr Thornalley conclut que l'augmentation plasmatique de glucose à jeun prédit le risque de développement de l'IR et de DT2 ; mieux que la glycémie à 2 h d'une HGPO.

### Le GLO1 inducteur

L'IR est la caractéristique des sujets ayant un taux de glycémie à jeun

**Tableau 1 - L'hexokinase 2 *in vivo* (d'après Rabbani N et al., Trends Endocrinol Metabol 2019).**

| Pathogenesis                     | Tissue/cell type                                               | Indications                                                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diabetic endothelial dysfunction | Endothelial cells                                              | HK2 ↑ ; glycogen accumulation; downstream metabolic dysfunction (DS, HP, MD, OS, PKC)                                        |
| Diabetic nephropathy             | Renal mesangial, cells, podocytes and tubular epithelial cells | HK2 ↑ ; glycogen deposition in proximal and renal tubules; downstream metabolic dysfunction (DS, HP, MD, OS, PKC)            |
| Diabetic neuropathy              | Schwann cells (also dorsal root ganglia and sciatic nerve)     | HK2 ↑ ; glycogen accumulation linked to demyelination and axonal degeneration; downstream metabolic dysfunction (DS, MD, OS) |
| Diabetic retinopathy             | Endothelial cells, Muller cells, pericytes                     | HK2 ↑ ; glycogen accumulation; downstream metabolic dysfunction (DS, HP, MD, OS, PKC)                                        |
| Diabetic embryopathy             | Early-stage embryo (e.g. rat embryo, to 9 11 gestation)        | HK2 only ↑ ; glycogen accumulation; downstream metabolic dysfunction (DS, HP, MD, OS, PKC)                                   |

Key: DS, dicarbonyl stress; HP, hexosamine pathway; MD; mitochondrial dysfunction; OS, oxidative stress; PKC, protein kinase C pathway.

élevé, y compris les DT1. Chez le DT1, l'IR se situe surtout dans les tissus périphériques et dans le muscle squelettique. Il a mené une étude (*The Hat Off Study*) avec le GLO1 inducteur comme traitement de l'IR.

#### > Actions

Le GLO1 inducteur, glyoxalase 1, est un supplément alimentaire associant le T-resvératrol et l'héspéridine. Il augmente l'expression de GLO1 et active le NRF2, facteur de transcription. Cela entraîne une correction de l'IR chez les gens en surpoids et les obèses. L'activation de NRF2 dans le muscle et le foie prévient l'IR et la dysglycémie chez la souris ayant une nourriture très riche en graisses.

Les GLO1 inducteurs augmentent l'expression de la G6P déshydrogénase, diminuent l'expression de HK2 dépendant de G6P et la lipogénèse ; donc diminue l'IR.

#### > Développement de l'insulino-résistance en clinique

En conclusion, il propose ce phénomène de glycolyse altérée comme hypothèse pour le développement de l'IR en clinique.

Ce phénomène se développerait quand la glycémie à jeun est anormale de la même façon dans le muscle et le tissu adipeux. Les études sur la souris (GLUT1 et HK2) soutiennent cette hypothèse qui ouvre un nouveau champ aux insulinosensibilisateurs comme les GLO1 inducteurs.

#### Le stress dicarbonyle

Sa collègue, le Dr Naila Rabbani du Qatar, rapporte son expérience des inducteurs de GLO1.

#### > Le méthylglyoxal

Elle explique le stress dicarbonyle qui fait intervenir le méthylglyoxal (MG). Ce dernier provient à 90 % des voies de la glycéronéogenèse et de la gluconéogenèse et à 10 % de l'alimentation (Fig. 11).

#### > Mécanismes

Lors de ce stress, il y a augmentation des métabolites dicarbonyle induisant une augmentation des protéines et une altération de l'ADN cellulaire par augmentation des produits de glycation.

L'augmentation de MG est connue

dans l'obésité et l'IR. Son taux est multiplié par cinq à six chez le DT1 et par trois à quatre chez le DT2 chez qui il abîme les protéines, dont l'ADN, et induit une inflammation de bas grade. On note une augmentation progressive du taux de MG du sujet mince à obèse (Fig. 12).

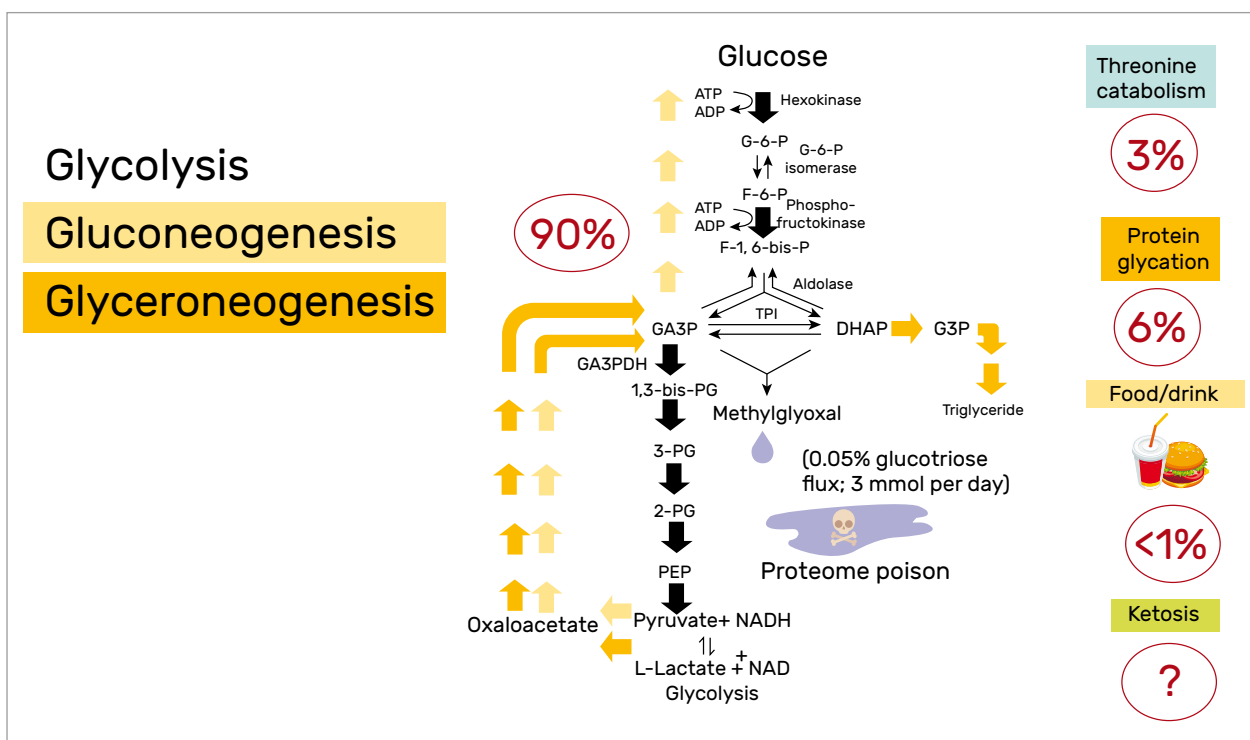
#### La défense contre le stress dicarbonyle

La principale défense contre ce stress est la synthèse des glyoxalases. Le glyoxalase 1 (GLO1) chez l'homme évolue parallèlement à la circonférence du bras et à l'épaisseur du pli cutané de la hanche. Il est génétiquement lié au poids chez la souris. L'ajout d'inducteurs de GLO1 dans une alimentation très riche en graisses entraîne :

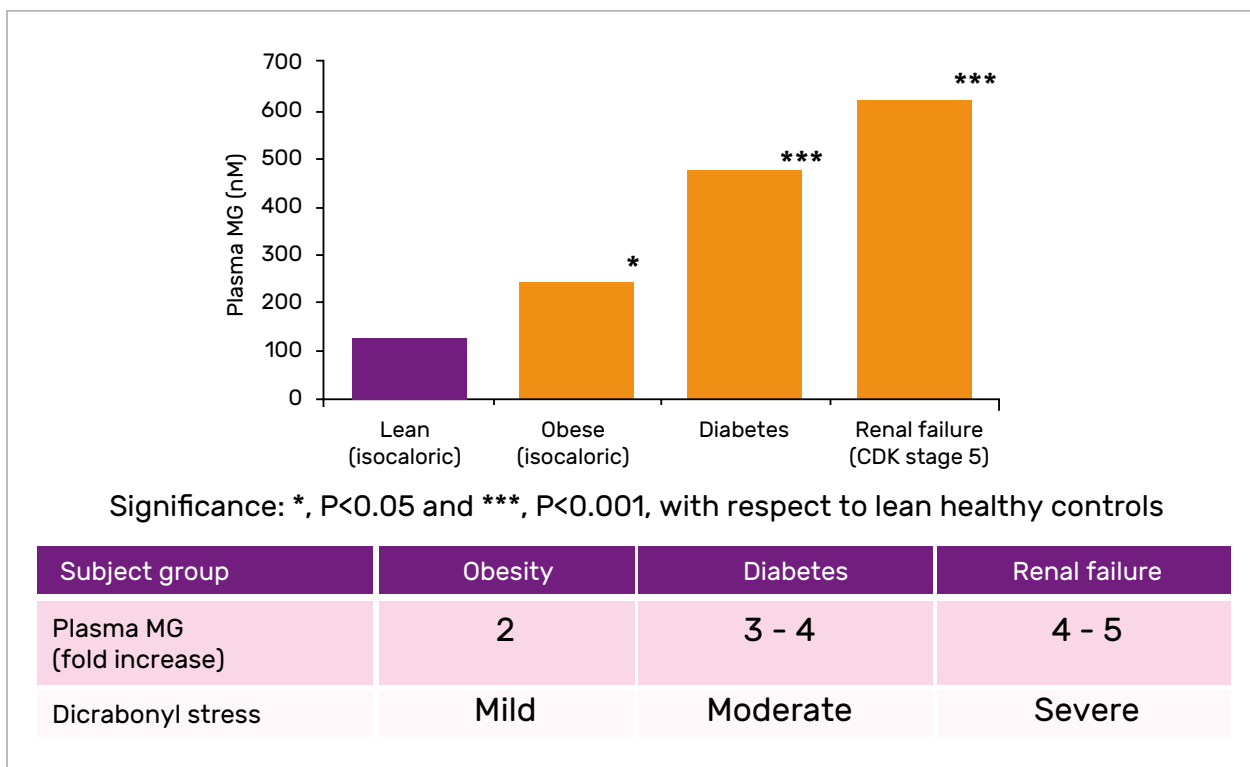
- une baisse de la prise de poids et de l'adiposité,
- une baisse de l'inflammation et de l'IR.

#### > L'association trans-resvératrol et héspéridine

Les GLO1 inducteurs sont des éléments de la réponse anti-oxydante liée à la transcription du NRF2. Ces produits associent le



**Figure 11 - Provenance du méthylglyoxal (d'après Rabbani N et al., Clin Sci 2016).**



**Figure 12 - Le méthylglyoxal et le stress dicarbonyle (d'après Rabbani N et al., Nature Prot 2014 ; Mann VM et al., Kidney Internat 1999 ; Thornalley PJ et al., Clin Sci 1994 ; Masania J et al., Glycoconj J 2016).**

trans-resvératrol et l'hespérétine (HESP). C'est cette association qui est efficace ; un des composants seul ne le sera pas. À la dose > 30 mg, HESP est un inhibiteur efficace de la captation du glucose intestinal. HESP agit comme transporteur du T-resvératrol. Ils agissent en synergie sur le NRF2.

Ce mécanisme d'action ne gêne pas la captation du glucose par le muscle, ni la masse cellulaire bêta, ni la sécrétion d'insuline et diminue la néoglucogenèse hépatique. Il améliorerait donc la santé métabolique et vasculaire.

#### > Les résultats

Une étude de phase II a été menée sur 32 sujets recevant pendant 8 semaines 1 gel/jour *per os* contenant 90 mg de T-resvératrol et 120 mg de HESP. Puis, l'étude est poursuivie 6 semaines sans traitement.

On constate une baisse de 5 % de la glycémie à jeun et de 8 % de la glycémie post-prandiale ainsi qu'une amélioration de l'insulinosensibilité mesurée par l'index OGIS à 54

contre 62 pour la chirurgie bariatrique et 54 pour la metformine.

Ce traitement aurait donc un effet pharmacologique intéressant.

#### À retenir

- Le stress dicarbonyl est l'anomalie commune au diabète et à l'obésité. Il augmente du sujet mince au sujet obèse puis au DT2.
- Il est lié à l'IR par l'augmentation de l'activation des protéines méthylglyoxal avec augmentation de l'inflammation de bas grade.
- Le GLO1 (glyoxalase1) diminue le stress dicarbonyl.
- Les inducteurs de GLO1 corrigent l'IR et diminuent l'inflammation vasculaire dans une étude de phase II.

### Le rapport glutamine/glutamate dans le tissu adipeux

Le Dr Salwan Macdasy étudie le rapport glutamine/glutamate dans le tissu adipeux. L'IR naît dans le tissu adipeux.

### Glutamate et glutamine dans le tissu adipeux

Le taux de glutamate est négativement corrélé à l'insulinosensibilité alors que le *turn-over* de la glutamine est positivement corrélé à l'insulinosensibilité. Un *turn-over* de la glutamine perturbé dans les adipocytes conduit à une dysfonction du tissu adipeux blanc.

#### L'enzyme GLS

Le GLS est l'enzyme qui transforme la glutamine en glutamate. Le rapport glutamine/glutamate augmente avec l'insulinosensibilité. GLS est très augmenté chez l'obèse. Une baisse de GLS :

- améliore la sensibilité à l'insuline,
- augmente le tissu adipeux brun
- et diminue l'inflammation.

#### À retenir

Pharmacologiquement, un blocage de GLS par les GLS inhibiteurs améliore la physiologie du tissu adipeux blanc et l'insulinosensibilité de tout l'organisme.

## L'INSULINORÉSISTANCE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1

Les DT1 présentent eux aussi une insulino-résistance. Il s'agit d'un risque cardiovasculaire sous-estimé dans le DT1. Le mécanisme reste inconnu.

#### L'étude

Une étude a comparé 40 DT1 d'âge moyen 37 ans, d'IMC 26,4 et avec une HBA<sub>1C</sub> 7,5 % à un groupe témoin de 20 personnes non DT1 de mêmes âges et IMC ayant une HBA<sub>1C</sub> à 5,1 %.

On constate que les DT1 ont une

sensibilité à l'insuline diminuée de 29,5 % par rapport aux non diabétiques. Cependant, il n'y a pas de différence sur la graisse viscérale mesurée par DXA ou le degré de stéatose hépatique.

Les DT1 ont une augmentation de la rigidité artérielle qui est corrélée à la graisse viscérale et à l'infiltration graisseuse de la partie antérieure de la cuisse.

Les DT1 ont un phénotype unique d'insulino-résistance sans lien avec la graisse viscérale, la stéatose ou la masse musculaire.

Il existe un lien entre une répartition aberrante des graisses à la face antérieure de la cuisse et la rigidité artérielle.

Cette localisation graisseuse serait un fort facteur de risque chez le DT1.

#### Mots-clés :

EASD, Insulino-résistance, Diabète de type 2, Diabète de type 1, Surpoids, Obésité, Gestion du poids, Régime, Tirzépate, Hexokinase, GLO1, Glycolyse altérée

## 7/ Les neuropathies

### GLYCÉMIE ÉLEVÉE ET NEURODÉGÉNÉRESCENCE CORNÉENNE : L'ÉTUDE DE MAASTRICHT

Dr Éric Marsaudon

La neuropathie diabétique se traduit sur la cornée par des altérations précoces des petites fibres nerveuses bien objectivées en microscopie confocale cornéenne. L'objectif de

cette étude hollandaise était d'évaluer le lien entre les taux de glucose et leurs effets sur les fibres nerveuses cornéennes.

#### Méthode

##### Les patients

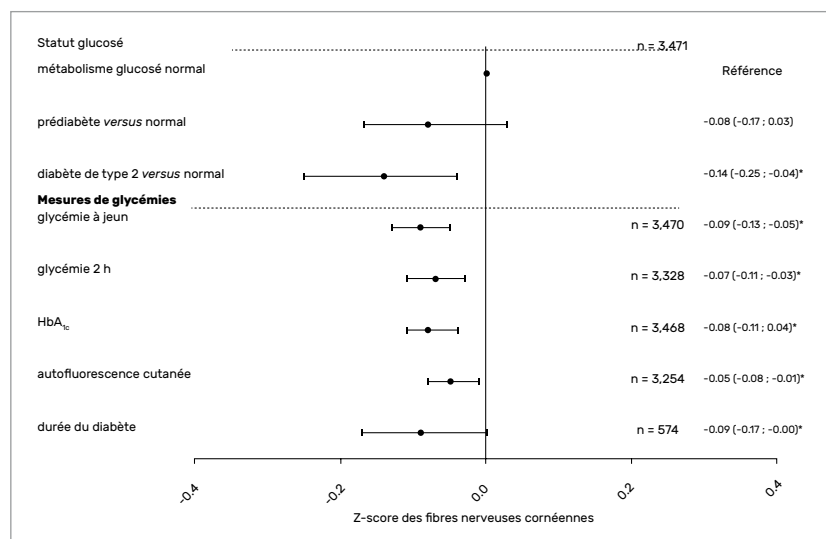
L'analyse, fondée sur la population de la Maastricht Study, regroupait 3 471 patients (âge moyen : 59,4 ans : 48,4 % d'hommes ; 14,7 % atteints de prédiabète<sup>1</sup> ; 21 % de DT2).

##### Les mesures

L'objectif de cette étude était de découvrir de potentielles associations entre les lésions nerveuses cornéennes et le métabolisme glucosé (prédiabète et DT2 versus métabolisme normal du glucose) ou les mesures de la glycémie (à jeun et post-charge de 2 heures, HbA<sub>1c</sub>, autofluorescence cutanée et durée du diabète).

Les résultats sont présentés sous forme de Z-score des mesures sur les fibres nerveuses cornéennes (densité des branches nerveuses cornéennes, densité des fibres, longueur des fibres et dimension fractale).

1. Incluant l'intolérance aux hydrates de carbone [glycémie à jeun < 1,26 g/l et glycémie à 2 h entre 1,40 et 2,0 g/l] et l'hyperglycémie à jeun [glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/l et glycémie à 2 h < 1,40 g/l].



**Figure 1 - Z-score des fibres nerveuses cornéennes selon le statut métabolique glucosé.**

#### Résultats

Après ajustement sur les facteurs démographiques, le risque cardiovasculaire et le mode de vie, un statut métabolique glucosé défavorable était associé à un Z-score inférieur des mesures pratiquées sur les fibres nerveuses cornéennes (Fig. 1) :

- prédiabète versus métabolisme glucosé normal (-0,08 [-0,17 ; 0,03] ;
- DT2 versus métabolisme glucosé normal (-0,14 [-0,25 ; -0,04] ; p = 0,001).

De manière analogue, des taux élevés de glycémie à jeun (-0,09 [-0,13 ; -0,05]), de glycémie post-charge à 2 heures (-0,07 [-0,11 ; -0,03]), d'HbA<sub>1c</sub> (-0,08 [-0,11 ; -0,04]), d'autofluorescence cutanée (-0,05 [-0,08 ; -0,01]) et de durée du diabète (-0,09 [-0,17 ; -0,00]) étaient significativement associés à un Z-score inférieur des mesures sur les fibres nerveuses cornéennes.

**À retenir**

Les états prédiabétiques et diabétiques déséquilibrés sont associés de manière linéaire et indépendante à la neurodégénérescence cornéenne. Ces

données suggèrent que la neurodégénérescence cornéenne associée à la glycémie est un processus continu qui commence déjà avant l'apparition du diabète de type 2. Des recherches

supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si une réduction précoce de l'hyperglycémie peut prévenir la neurodégénérescence cornéenne.

## FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX DE LA NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE POPULATIONNELLE KORA F4/FF4

Dr Éric Marsaudon

La polyneuropathie sensitivomotrice distale (PSMD) est une affection fréquente chez les sujets âgés à forte prévalence d'obésité et de DT2. Cette étude allemande s'est intéres-

sée aux facteurs de risque environnementaux de PSMD, en particulier chez les personnes obèses.

### Méthode

#### Les patients

La cohorte de la Coopérative recherche en santé de la région d'Augsbourg (KORA) a inclus 1 161 patients dans le cadre de l'enquête F4 (2006-2008). Sur cette base ont été étudiés 423 sujets âgés de 62 à 81 ans, indemnes de PSMD, qui ont été suivis par la seconde enquête, FF4 (2013-2014).

Au cours d'un suivi moyen de 6,5 ans, 188 patients ont développé une PSMD, définie à l'aide du *Michigan Neuropathy Screening Instrument*.

#### Les risques environnementaux

Les risques environnementaux étudiés comprenaient :

- la température moyenne annuelle et saisonnière de l'air,
- la verdure (évaluée avec l'indice de végétation par différence normalisée),

- le bruit de la circulation routière
- et la pollution atmosphérique moyenne annuelle.

Ils ont été évalués au domicile des participants.

L'indice de risque cumulatif (IRC) a été calculé pour évaluer les effets conjoints des expositions concomitantes sur le risque de PSMD ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de la taille, du tour de taille, du tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'activité physique, de l'éducation et du statut socio-économique du quartier.

### Résultats

#### L'exposition environnementale

La co-occurrence d'une diminution de l'écart interquartile (IQR) de la température de la saison chaude, de l'indice de végétation dans une zone tampon de 100 m,

d'une augmentation de l'IQR du bruit moyen du trafic nocturne et de la concentration en nombre de particules était associée à un risque accru de PSMD (IRC = 1,39 [IC 95 % : 1,02 ; 1,91]).

Un ajustement supplémentaire pour l'HbA<sub>1c</sub> et d'autres covariables n'a pas modifié l'association entre les expositions environnementales et la PSMD.

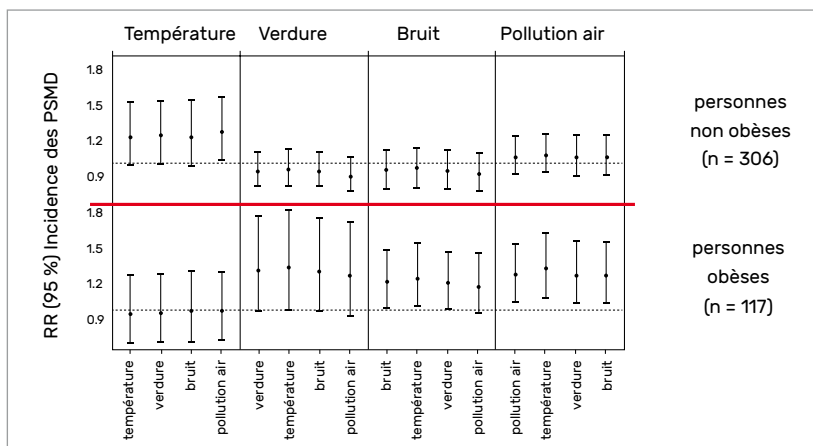
#### L'obésité

Les estimations des effets de combinaisons d'exposition étaient **plus élevées chez les obèses** (IRC entre 1,34 et 2,01) que chez les non obèses (IRC entre 0,90 et 1,33) (Fig. 2).

Le modèle à quatre expositions - température, bruit, pollution aérienne et densité de verdure - a montré un risque multiplié par deux de PSMD chez les obèses (IRC = 2,01 [1,10, 3,67]), mais pas chez les non obèses (IRC = 1,18 [0,83, 1,67] ; p = 0,13).

**À retenir**

L'environnement peut avoir un effet sur le risque de polyneuropathie sensitivomotrice chez les sujets âgés. Les effets conjoints d'une température de l'air plus basse pendant la saison chaude, d'une moindre verdure à proximité de leur résidence, de niveaux de bruit et de pollution de l'air plus élevés rendent les personnes obèses plus vulnérables à cet égard.



**Figure 2 -** Combinaison de facteurs environnementaux et de risque de polyneuropathie chez les sujets obèses versus les sujets non obèses.

## NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE DIABÉTIQUE DOULOUREUSE ET DIABÈTE DE TYPE 1 : ÉTUDE EDIC

Dr Éric Marsaudon

Cette étude américaine a évalué la prévalence, l'incidence et les facteurs de risque associés à la neuropathie périphérique douloureuse

(NPD) des DT1 suivis dans l'étude EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), un suivi observationnel du DCCT.

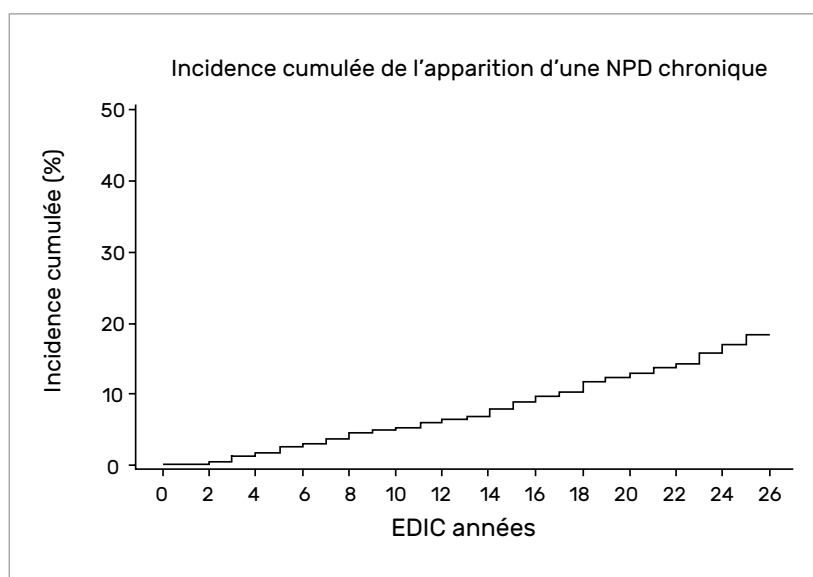
**Méthode**

Pour ce faire, 1 401 DT1 issus d'EDIC ont été suivis pendant 26 ans.

**L'exploration des plaintes neurologiques**

Le questionnaire du Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) a été utilisé annuellement pour explorer les plaintes neurologiques. Il comprend notamment des questions spécifiques sur la douleur neuropathique (Q2 : « Avez-vous déjà ressenti des sensations de brûlure dans les jambes et/ou les pieds ? » et Q6 : « Est-ce que ça fait mal quand le couvre-lit touche votre peau ? »).

La NPD était définie par une



**Figure 3 -** Incidence cumulée de l'apparition d'une neuropathie chronique.

réponse positive à Q2 et/ou Q6 et un score à l'examen MNSI > 2. Une NPD chronique était diagnostiquée si elle était signalée lors de deux visites annuelles consécutives ou plus.

Une estimation de Kaplan-Meier a été utilisée pour décrire l'incidence cumulée sur 26 ans de la première occurrence de toute NPD chronique.

## Résultats

### Prévalence et incidence

Au cours des 26 années de suivi, la prévalence de la douleur neuropathique (Q2 et/ou Q6) est passée de 8,5 à 19,8 %, tandis que la prévalence du MNSI > 2 est passée de 22,9 à 43,5 %.

Parmi les 1 348 participants sans NPD à l'année 1 de l'EDIC, l'incidence cumulée sur les 26 ans de l'apparition d'une NPD chronique était de 18 % (Fig. 3).

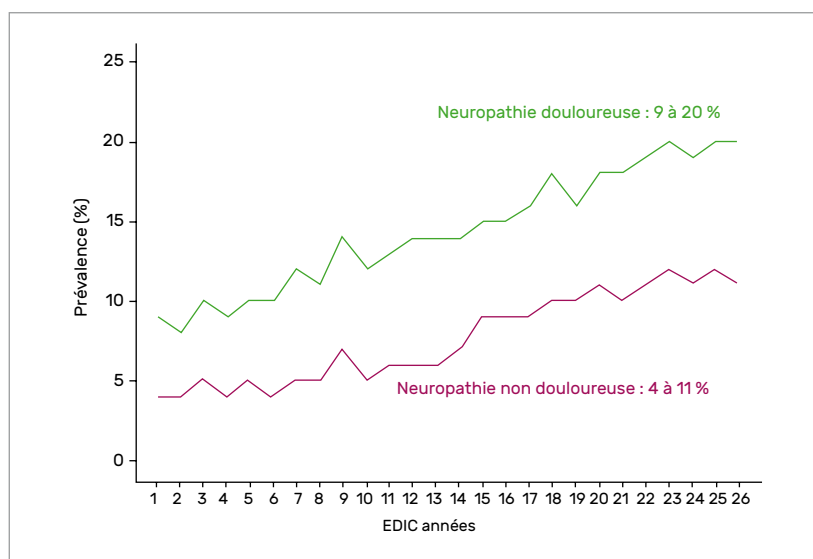
### Neuropathie douloureuse versus indolore

Les patients présentant une neuropathie douloureuse comparés à ceux ayant une atteinte indolore étaient :

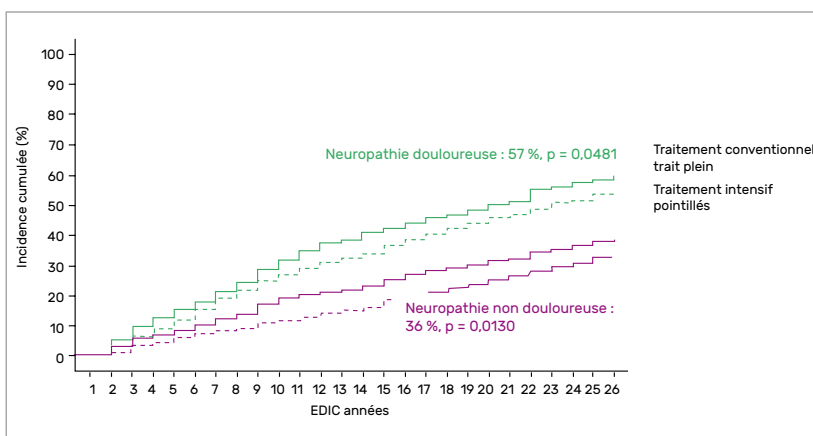
- plus âgés (38 versus 35 ans ;  $p < 0,0001$ ),
- plus déséquilibrés au plan glycémique ( $HbA_{1c}$  : 8,4 versus 7,7 % ;  $p < 0,0001$ ),
- plus fumeurs (25 versus 16 % ;  $p = 0,0002$ ),
- plus hypertendus (TA max 118 versus 116 mmHg ;  $p = 0,0042$ ).

Le sexe n'avait pas d'incidence (46 % de femmes versus 48 % d'hommes ;  $p = 0,4677$ ).

Dans cette population observée, 889 (63,5 %) des DT1 n'ont ressenti aucune NPD tandis que 512 (36,5 %) en ont ressenti au moins une fois,



**Figure 4 -** Prévalence de la neuropathie douloureuse et non douloureuse dans le temps.



**Figure 5 -** Incidence cumulée de l'apparition d'une neuropathie chronique douloureuse ou non selon l'intensité du traitement.

dont 263 (18,8 %) répondaient aux critères d'une NPD chronique.

La prévalence de la neuropathie sur les 26 ans de suivi fut majorée de 9 à 20 % pour la neuropathie douloureuse et de 4 à 11 % pour l'indolore (Fig. 4). L'incidence cumulée de la neuropathie douloureuse fut de 57 %, celle de la neuropathie indolore de 36 % (à moduler par la découverte de 28 % d'entre eux prenant un traitement antalgique

en fin d'étude) tandis qu'un léger infléchissement a été constaté dans le groupe de patients bénéficiant d'un traitement antidiabétique intensif, dans les deux bras (Fig. 5).

### La neuropathie périphérique douloureuse

Après ajustement en fonction de l'âge à la clôture du DCCT et du groupe de traitement DCCT, les participants souffrant de NPD

chronique avaient un IMC, un tour de taille, une pression artérielle systolique, une pression différentielle, une fréquence cardiaque, un taux de cholestérol total et de LDL, des triglycérides et un taux d'HbA<sub>1c</sub> significativement plus élevés comparés aux participants sans NPD ( $p < 0,0005$  pour tous).

### À retenir

Dans cette cohorte de DT1, la prévalence de la douleur neuropathique a augmenté régulièrement au cours du suivi de 26 ans. Le facteur de risque le plus probant dans l'installation d'une neuropathie indolore est une augmentation de l'HbA<sub>1c</sub> (OR = 1,80), suivie par celle de l'âge

(OR = 1,26), du poids (OR = 1,17), de la tension artérielle (OR = 1,17) et du taux de triglycérides (OR = 1,15). Ces données suggèrent qu'en plus du contrôle de la glycémie, différents facteurs de risque cardiométabolique individuel peuvent contribuer à l'apparition ultérieure de douleurs neuropathiques.

## PHÉNOTYPES DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET POLYNEUROPATHIES : UNE ÉTUDE DE PRÉVALENCE DANS LA COHORTE DD2<sup>1</sup>

Dr Éric Marsaudon

L'hyperinsulinémie peut être une cause de neuropathies diabétiques (NPD), mais il n'existe que peu d'études à grande échelle pour le démontrer. Cette présentation danoise nous propose d'explorer l'association hyperinsulinémie et NPD, après avoir repéré trois phé-

notypes de DT2 : hyperinsulinémique (faible sensibilité à l'insuline, fonction des cellules bêta élevée), classique (faible sensibilité à l'insuline, fonction des cellules bêta faible) et insulino-pénique (sensibilité élevée à l'insuline, fonction des cellules bêta faible).

### Méthode

Pour ce faire ont été inclus 3 397 patients DT2 récemment diagnostiqués, recrutés auprès de médecins généralistes et de consultations hospitalières ambulatoires de 2010 à 2015.

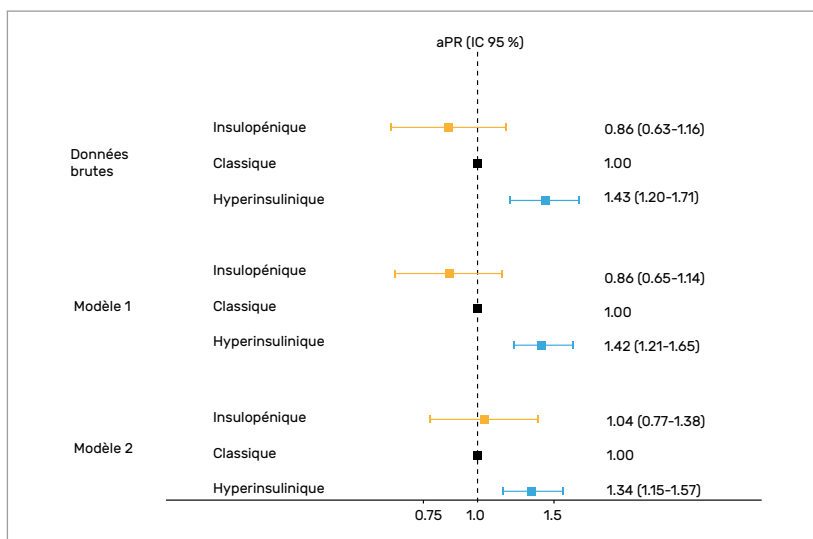
### Les mesures

La sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules bêta ont été quantifiées par HOMA2 fondé sur les taux de peptide C sérique à jeun et de glucose plasmatique mesurés à l'inclusion.

La NPD a été définie lorsque le score du Michigan Neuropathy Screening Instrument était supérieur à 4.

Des covariables ont été incluses dans l'analyse des données, repérant ainsi :

- un modèle 1 (regroupant âge,



**Figure 6 - Prévalence de la neuropathie selon les modèles clinico-biologiques et l'insulinémie.**

1. Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes. Voir : Christensen DH et al. Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) project cohort of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: a cohort profile. *BMJ Open* 2018 ; 8 : e017273.

sexe, durée de diabète, traitements anti-diabétiques, activité physique, consommation d'alcool et tabac)

• et un modèle 2 (modèle 1 + obésité omentale, hypertriglycéridémie, hypertension et équilibre glycémique).

## Résultats

### Les patients

Dans ce pool de patients :

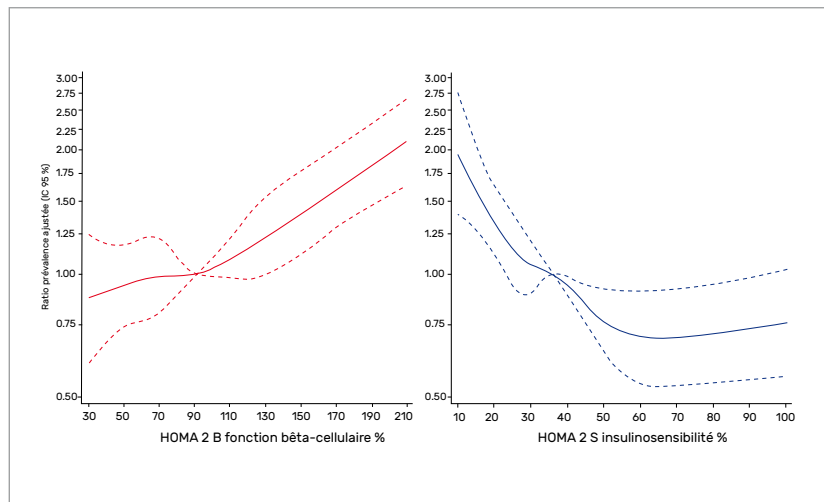
- 900 DT2 étaient classés hyperinsulinémiques (27 %),
- 2 150 DT2 étaient considérés comme classiques (63 %)
- et 347 DT2 comme insulino-péniques (10 %).

### Les phénotypes

La NPD était plus fréquente chez les patients hyperinsulinémiques (23 %), comparés aux classiques (16 %) et aux insulino-péniques (14 %). Les patients hyperinsulinémiques avaient la prévalence la plus élevée d'obésité (89 %) versus les classiques (75 %) et les insulino-péniques (36 %). Leur taux de triglycérides était également majoré (1,8 versus 1,6 et 1,0 mmol/l) et ils souffraient plus d'hypertension artérielle (89 versus 84 et 78 %).

### Modèle 1 versus modèle 2

La prévalence de la NPD (Fig. 6)



**Figure 7 - Prévalence de la neuropathie selon l'hyperinsulinémie et la sensibilité à l'insuline (ajustée au modèle 1).**

ajustée dans le modèle 1 pour l'âge, le sexe et la durée du diabète était de 1,43 (IC 95 % = 1,20-1,71) pour les DT2 hyperinsulinémiques, par rapport au phénotype classique. Cette prévalence restait élevée (1,34 [1,15-1,57]) après un ajustement supplémentaire pour le tour de taille, la dyslipidémie, l'hypertension et l'HbA<sub>1c</sub>, proposé par le modèle 2. La prévalence ajustée de la NPD des DT2 insulino-péniques étaient de 0,86 (0,65-1,16), celle des DT2 classiques, de 1,16 (0,86-1,55). L'hyperinsulinémie et la sensibilité à l'insuline faible sont associées à une prévalence accrue de NPD (Fig. 7).

### À retenir

La prévalence de la polyneuropathie diabétique est augmentée chez les patients présentant un phénotype hyperinsulinémique. L'hyperinsulinémie en soi est associée à la NPD, indépendamment de la résistance à l'insuline et d'autres facteurs métaboliques.

**Mots-clés :** EASD, Diabète de type 2, Diabète de type 1, Neuropathie, Neurodégénérescence cornéenne, Neuropathie périphérique, Environnement, Polyneuropathie

## RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

### SENSIBILISATION

#### #AccessoirementType1 : une campagne pour libérer la parole

Assumer sa maladie au quotidien ou oser montrer son dispositif semble encore être des défis pour la plupart des personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1) dans certaines situations. Afin de faire évoluer les représentations du grand public et inspirer les personnes DT1, Insulet lance sa campagne « Je suis Accessoirement Type 1 ». L'entreprise souhaite également contribuer à redonner confiance aux personnes vivant avec un diabète, en véhiculant un message positif, pour afficher et parler plus facilement de son quotidien avec la maladie. La campagne met en scène des personnes assumant pleinement leur dispositif dans leur environnement quotidien. Cette campagne s'inscrit dans la lignée du mouvement lancé par Insulet sur les réseaux sociaux avec son compte Instagram @AccessoirementType1. ●

culant un message positif, pour afficher et parler plus facilement de son quotidien avec la maladie. La campagne met en scène des personnes assumant pleinement leur dispositif dans leur environnement quotidien. Cette campagne s'inscrit dans la lignée du mouvement lancé par Insulet sur les réseaux sociaux avec son compte Instagram @AccessoirementType1. ●

→ MC d'après le communiqué d'Insulet du 13 décembre 2022.

## 8/ Les inhibiteurs du SGLT2

### EFFET DE LA DAPAGLIFLOZINE SUR LA CINÉTIQUE GLUCOSÉE RÉNALE ET HÉPATIQUE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2 ET LES SUJETS NORMO-GLYCÉMIQUES

Dr Éric Marsaudon

L'inhibition aiguë et chronique du SGLT2 majore la production endogène de glucose. La contribution relative du foie et du rein à

cet égard n'a pas encore été identifiée, elle a donc fait l'objet de cette présentation américaine.

#### Méthode

##### Les patients

Cette étude a évalué l'effet d'une dose unique de dapagliflozine *versus placebo* sur la production rénale de glucose chez treize diabétiques de type 2 (DT2) (âge moyen :  $57,5 \pm 1,8$  ans, IMC :  $30 \pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> : 6,6 %) comparés à neuf sujets normo-glycémiques (NGT) (âge moyen :  $42 \pm 2$  ans, IMC :  $30 \pm 1,1$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> : 5,3 %).

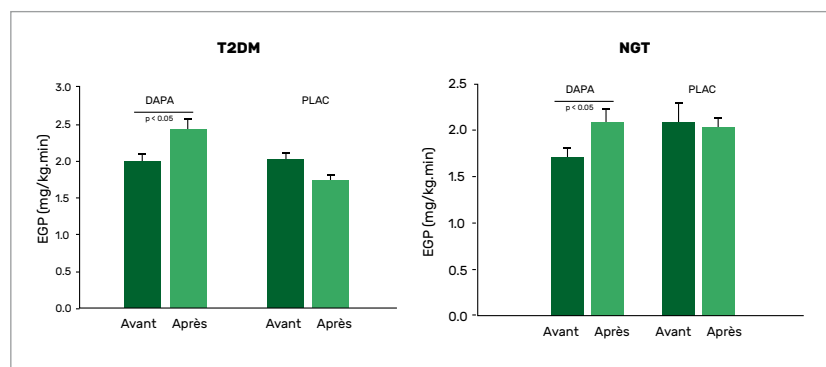
##### Les mesures

La production rénale de glucose a été mesurée à l'aide d'une technique d'équilibre artériovoineux rénal associée à une perfusion de [3-<sup>3</sup>H] glucose et une perfusion de PAH (pour la détermination du débit sanguin rénal) avant et 4 heures après l'administration de dapagliflozine (10 mg) ou de placebo. Chaque sujet était son propre témoin.

#### Résultats

##### La production hépatique de glucose

La production hépatique de glucose a augmenté après dapagliflozine chez les DT2 (2,00 *versus* 2,43 mg/



**Figure 1 - Production hépatique de glucose sous dapagliflozine versus placebo.**

kg.min ;  $p < 0,05$ ) comme chez les normo-glycémiques (1,72 *versus* 2,1 ;  $p < 0,05$ ), alors qu'elle a diminué après placebo aussi bien chez les DT2 (2,02 *versus* 1,15) que les NGT (2,10 *versus* 2,05) (tous deux  $p < 0,01$ , DAPA *versus* placebo) (Fig. 1).

##### L'extraction et la captation rénale du glucose

L'extraction rénale fractionnée du glucose chez les DT2 (0,02 *versus* 2,99 mg/kg.min ;  $p = 0,001$ ) et les NGT (0,02 *versus* 1,62) de même que la captation rénale du glucose chez les DT2 (0,067 *versus* 0,347) et les NGT (0,08 *versus* 0,27) étaient significativement plus élevées après dapagliflozine *versus*

placebo ( $p < 0,05$ ) et s'expliquaient entièrement par l'augmentation de la glucosurie.

La petite augmentation de la production rénale de glucose après dapagliflozine dans le DT2 (0,065) et le NGT (0,032) est non significative comparée à l'augmentation de 0,45 mg/kg.min de la production endogène de glucose corporel totale.

#### À retenir

Une dose unique de dapagliflozine augmente significativement la production endogène de glucose, principalement en raison d'une augmentation de la production hépatique de glucose.

## EFFET DE LA DAPAGLIFLOZINE SUR LE MÉTABOLISME DE SUJETS PRÉDIABÉTIQUES

Dr Éric Marsaudon

L'adaptabilité métabolique permet le passage d'une oxydation des graisses à jeun à une oxydation du glucose en postprandial. Les personnes atteintes de prédiabète ont une altération de l'oxydation diurne et nocturne des graisses. Par sa glucosurie provoquée, l'inhibition du SGLT2 induit un déficit énergétique qui pourrait majorer les déficits du jeûne et

augmenter la dépendance au glycogène hépatique. L'objectif de cette étude suédoise soutenue par AstraZeneca était de déterminer si la dapagliflozine avait un effet sur l'oxydation des graisses, la fonction mitochondriale et l'utilisation du glycogène chez les sujets prédiabétiques.

### Méthode

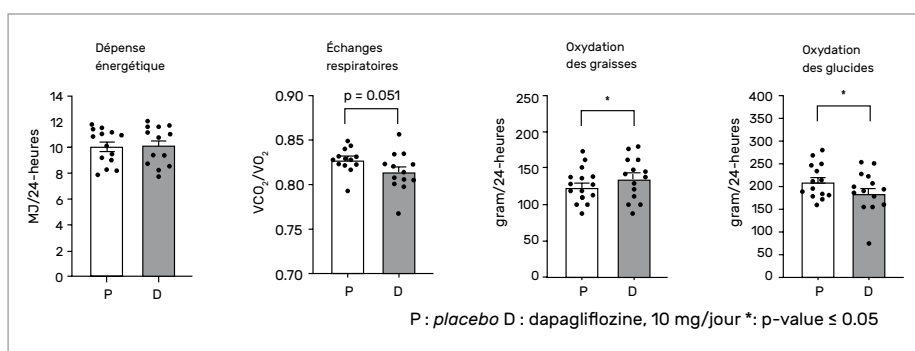
#### Les patients

Quatorze personnes prédiabétiques<sup>1</sup> (dont huit hommes, IMC :  $30,3 \pm 2,1$  kg/m<sup>2</sup> ; âge :  $66,3 \pm 6,2$  ans ; HbA<sub>1c</sub> : 5,5 %, glycémie à jeun : 1,0 g/l, insulïnémie à jeun : 100 pmol/l, clairance du glucose : 310 ml/min/m<sup>2</sup> après HGPO) ont bénéficié d'un traitement de 2 semaines par de la dapagliflozine (10 mg/j) versus placebo dans un schéma en cross-over (6 à 8 semaines de washout), randomisé et contrôlé.

#### Les mesures

Les résultats se sont intéressés aux **taux d'échange respiratoire (RER)** sur 24 heures et à **l'oxydation de substrats**, mesurée par calorimétrie indirecte. **La teneur et la composition en glycogène et en lipides hépatiques** ont été mesurées

1. Non définis par la communication, mais habituellement ce terme inclut l'intolérance aux hydrates de carbone [glycémie à jeun < 1,26 g/l et glycémie à 2 h entre 1,40 et 2,0 g/l] et l'hyperglycémie à jeun [glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/l et glycémie à 2 h < 1,40 g/l].



**Figure 2 - Effet métabolique de la dapagliflozine.**

par MRS<sup>2</sup> et la **capacité oxydative mitochondriale** ex vivo du muscle squelettique mesurée par respirométrie à haute résolution.

### Résultats

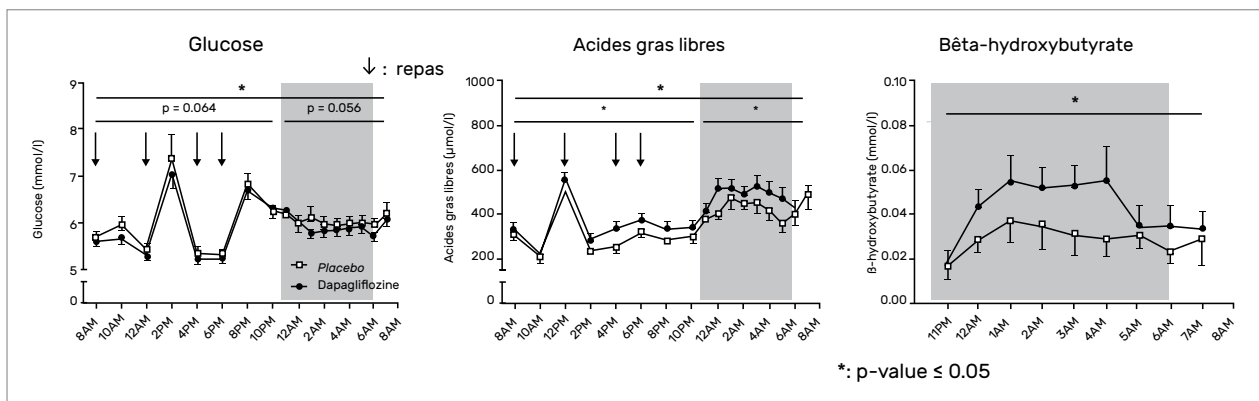
Chez tous les patients, la dapagliflozine (Fig. 2 et 3) a généré un effet métabolique s'agissant :

- de l'excrétion urinaire de glucose par 24 heures, chiffrée à 36 g et entraînant un bilan énergétique négatif ;
- de la glycémie nyctémérale

2. 2. Spectroscopie par résonance magnétique.

diminuée (AUC ;  $p = 0,017$ ) ;

- des **taux nocturnes d'acides gras libres** (AUC ;  $p = 0,002$ ) et de  **$\beta$ -hydroxybutyrate** (AUC ;  $p = 0,012$ ) augmentés, indiquant une majoration plus prononcée de l'oxydation des graisses ;
- du **RER des 24 heures** plus faible (0,814 versus 0,827 ;  $p = 0,051$ ), en raison d'une augmentation de l'oxydation des graisses ( $p = 0,033$ ) et d'une diminution de l'oxydation des glucides ( $p = 0,041$ ) ;
- de l'**oxydation nocturne des graisses** plus élevée ( $p = 0,039$ ) ;
- de la **respiration mitochondriale des substrats dérivés des lipides** plus élevée après dapagliflozine



**Figure 3 - Effets de la dapagliflozine sur les substrats métaboliques.**

couplée (flux d'O<sub>2</sub>: 68,2 versus 64,6 pmol/mg/s ; p = 0,071) comme découplée (87,6 versus 78,1 pmol/mg/s ; p = 0,007). Aucun changement n'a été observé dans le contenu et la composition du glycogène hépatique ou des lipides.

#### À retenir

Traiter par dapagliflozine pendant

2 semaines des sujets prédiabétiques améliore l'oxydation diurne et nocturne des graisses. Ce traitement a aussi des effets significatifs sur les taux de glucose et d'acides gras libres sur le nycthémère et sur les taux nocturnes de β-hydroxybutyrate. Ces données indiquent un effet de jeûne plus prononcé, bien qu'aucun changement n'ait été observé s'agissant

de la glycogénolyse hépatique. Par ailleurs, il semble que ce traitement améliore la capacité oxydative mitochondriale *ex vivo* du muscle squelettique.

Ces résultats montrent que la dapagliflozine chez les sujets prédiabétiques provoque des effets métaboliques superposables à ceux induits par une restriction calorique.

## EFFET DE LA DAPAGLIFLOZINE SUR LE MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS DU MUSCLE SQUELETTIQUE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Dr Éric Marsaudon

Les inhibiteurs du SGLT2 augmentent l'excrétion urinaire de glucose et semblent avoir des effets bénéfiques sur le métabolisme musculaire, probable réponse adaptative à la perte urinaire de glucose considérée comme une

forme de restriction calorique. Une étude hollandaise, soutenue par AstraZeneca, s'est donc intéressée aux effets sur le métabolisme des graisses musculaires des diabétiques de type 2 d'un traitement par dapagliflozine.

### Méthode

#### Les patients

Vingt-six diabétiques de type 2 (73 % d'hommes, âge moyen : 62,4 ans, IMC moyen : 28,1 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> moyen : 6,9 %, ancienneté du diabète : 8 ans) ont été

randomisés dans une étude croisée de 5 semaines, avec 6 à 8 semaines de washout (Fig. 4).

La première phase délivrait en double aveugle de la dapagliflozine (10 mg per os une fois par jour) versus placebo, la seconde phase croisait les traitements.

#### Les mesures

Pour mesurer l'effet thérapeutique sur le muscle squelettique, deux moyens ont été mis en œuvre :

- la spectroscopie par résonance magnétique <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H utilisée pour déterminer la teneur en lipides intramyocellulaires

et le taux de récupération de la phosphocréatine ;

- des biopsies musculaires analysant la morphologie des gouttelettes lipidiques, l'intégrité du réseau mitochondrial et l'interaction mitochondrie/gouttelettes lipidiques en microscopie confocale. Ces biopsies ont également mesuré les niveaux d'acylcarnitines, d'acides aminés, d'intermédiaires du cycle de Krebs et de l'expression génique de CPT1A et CPT1B.

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes des moindres carrés (IC à 95 %).

## Résultats

Après les 5 semaines de traitement par dapagliflozine, les biopsies ont permis de révéler les données suivantes :

- la teneur en lipides intramyocellulaires a augmenté (0,27 versus 0,33 % ;  $p < 0,05$ ) en raison d'une majoration de leur surface (0,25 versus 0,28  $\mu\text{m}^2$  ;  $p < 0,05$ ) et de leur nombre (0,015 versus 0,0018  $\mu\text{m}^2$  ;  $p = 0,09$ ) (Fig. 5 et 6) ;
- les niveaux d'acylcarnitine à longue chaîne ont également été augmentés ;
- les niveaux d'acétylcarnitine (154,63 versus 114,56 pmoles\*mg tissu<sup>-1</sup> ;  $p < 0,001$ ) ont en revanche été diminués.

Le traitement a, par ailleurs, réduit les niveaux de plusieurs acides aminés et d'intermédiaires du cycle de Krebs dans le muscle squelettique, mais a augmenté l'expression des gènes CPT1A (1,33 fois ;  $p < 0,001$ ) et CPT1B (1,13 fois ;  $p < 0,05$ ).

La dapagliflozine n'a cependant pas eu d'effet sur :

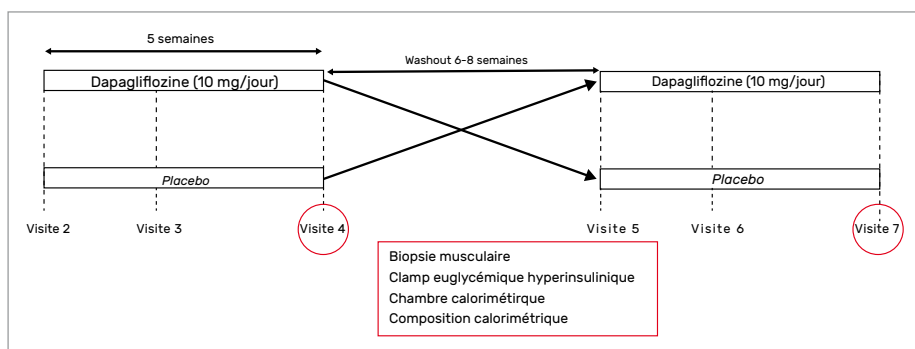


Figure 4 - Modèle de l'étude.

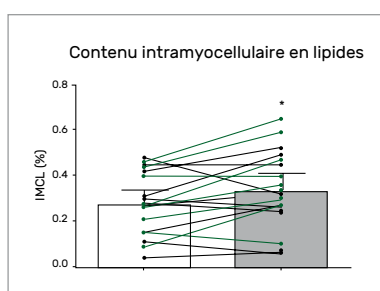


Figure 5 - Teneur en lipides intramyocellulaires.

- le taux de récupération de la phosphocréatine (23,1 versus 23 ;  $p = 0,88$ ) ;
- l'intégrité du réseau mitochondrial (1,59 versus 1,7 ;  $p = 0,44$ ) ;
- l'interaction mitochondrie/gouttelettes lipidiques (13,45 versus 12,51 % ;  $p = 0,20$ ).

## À retenir

L'augmentation des lipides intramyocellulaires et les modifications de la morphologie des gouttelettes lipidiques ressemblent aux modifications induites par le jeûne. Les changements des taux d'acylcarnitine et d'acétylcarnitine à longue chaîne suggèrent une amélioration du métabolisme des acides gras dans le muscle squelettique tandis que

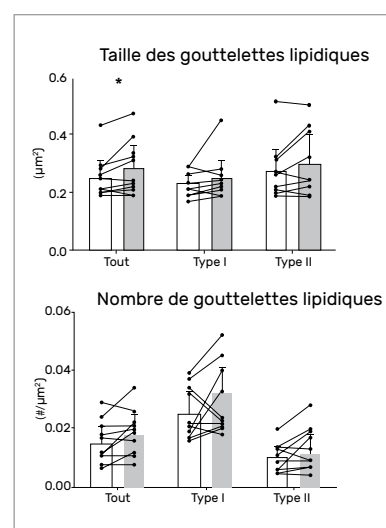


Figure 6 - Morphologie des gouttelettes lipidiques.

la réduction des acides aminés et des intermédiaires du cycle de Krebs suggère leur meilleure utilisation pour la gluconéogenèse. Au total, ces résultats indiquent que la dapagliflozine induit une modification du métabolisme du substrat du muscle squelettique favorisant l'oxydation des acides gras et la réduction du flux glycolytique sans modification de la fonction mitochondriale et de l'interaction mitochondrie/gouttelettes lipidiques.

## DIFFÉRENTS EFFETS DES INHIBITEURS DU SGLT2 SUR LE MÉTABOLISME<sup>1</sup> DU TISSU ADIPEUX SOUS-CUTANÉ ET ÉPICARDIQUE CHEZ LES INSUFFISANTS CARDIAQUES SÉVÈRES

Dr Éric Marsaudon

Les mécanismes expliquant les effets métaboliques et cardioprotecteurs favorables des inhibiteurs du SGLT2 (SGLT2i) ne sont pas encore complètement compris. Pour en faciliter l'approche, cette étude tchèque a réalisé une analyse métabolomique complexe du tis-

su adipeux sous-cutané (SAT) et épicaordique (EAT) de patients insuffisants cardiaques traités par un SGLT2i, afin d'en évaluer l'effet sur les dépôts graisseux et d'identifier de potentiels facteurs cardioprotecteurs.

### Méthode

#### Les patients

Vingt-et-un sujets (dont 19 hommes) atteints d'insuffisance cardiaque sévère avec fraction d'éjection réduite (NYHA III-IV) traités par SGLT2i et 20 sujets témoins appariés sur l'âge (56,6 ans), l'IMC (28 kg/m<sup>2</sup>), le BNP (1 496 ng/l) et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (22,7 %), programmés pour une transplantation cardiaque ou une implantation de support mécanique, ont été inclus dans l'étude. Huit sujets sous SGLT2i et cinq sujets témoins avaient un diabète de type 2 (HbA<sub>1c</sub> : 7,1 %).

#### Les mesures

L'analyse métabolomique complexe du tissu adipeux sous-cutané et

épicaordique, permise par la chirurgie cardiaque qui a suivie, a été réalisée en utilisant une chromatographie liquide et une spectrométrie de masse.

### Résultats

#### Le tissu adipeux sous-cutané

Au plan biochimique, le tissu adipeux sous-cutané des sujets sous SGLT2i a montré une augmentation des corps cétoniques et une diminution correspondante des triacylglycérols cétoogènes et des acides gras à chaîne moyenne, suggérant une **cétogenèse accrue** typique de l'utilisation de cette molécule.

#### Le tissu adipeux épicaordique

En revanche, aucun changement de ce type n'a été observé dans le tissu adipeux épicaordique qui, à l'inverse, contenait une quantité accrue de triacylglycérols à

longue chaîne indiquant des différences significatives en réponse au traitement par SGLT2i, notamment une tendance à préserver la teneur en lipides de tissu adipeux épicaordique.

Par rapport au groupe témoin, le SAT et l'EAT des sujets traités par un SGLT2i ont bénéficié de niveaux élevés de sphingolipides, en particulier de sphingomyélines, de céramides et de lipides liés à l'éther.

#### À retenir

Les SGLT2i induisent des réponses métaboliques différentes dans le tissu adipeux sous-cutané et épicaordique. Le sous-cutané développe une **cétogenèse accentuée**, tandis que la préservation de l'épicaordique suggère une fonction cardioprotectrice potentielle. Le rôle exact de l'augmentation des sphingolipides et des lipides liés à l'éther dans les deux dépôts de tissu adipeux reste à élucider.

1. Le métabolome est l'ensemble des métabolites [de petites molécules telles que les intermédiaires métaboliques, les hormones et autres molécules signal, ainsi que les métabolites secondaires] qui peuvent être trouvées dans un échantillon biologique.

**Vous recherchez un médecin ou un remplaçant pour compléter votre équipe médicale ?**

**Contactez nos services pour une diffusion maximale de votre petite annonce dans la revue et sur les sites associés**

Votre contact : Claire Voncken - Tél. : 01 49 29 29 20 - Mail : cvoncken@expressiongroupe.fr ou connectez-vous sur la rubrique "petites annonces" de nos sites :

## ACTIONS MÉTABOLIQUES ET CARDIAQUES DE L'EMPAGLIFLOZINE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2 : ÉTUDE RANDOMISÉE AVEC L'INSULINE COMME COMPARATEUR

Dr Éric Marsaudon

L'empagliflozine diminue le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2 (DT2) en améliorant la fonction cardiaque, probablement en raison de ses effets métaboliques, tels que la diminution des glycémies et de l'insulinémie,

l'augmentation des acides gras libres et celle des corps cétoniques. Cette étude danoise a évalué ces changements métaboliques chez des patients DT2.

### Méthode

#### Les patients

Dix-sept patients DT2 (dont 13 hommes), âgés de  $58 \pm 3$  ans, avec un IMC à  $32,9 \pm 0,9$  kg/m<sup>2</sup>, une HbA<sub>1c</sub> à  $52,4 \pm 2,4$  mmol/mol<sup>1</sup>, un NT-pro-BNP à  $11 \pm 3$  pmol/l et une durée de diabète de  $8,6 \pm 1,3$  ans, ont été traités par empagliflozine (E) pendant 5 semaines en cross-over avec de l'insuline NPH (I) après 3 semaines de sevrage entre les traitements. L'insuline a été titrée pour un contrôle glycémique similaire à celui de l'empagliflozine.

#### Les mesures

Les patients ont été étudiés avant et à la fin de chaque période de traitement. Les modifications métaboliques ont été évaluées par la glycémie à jeun, l'insulinémie, les acides gras libres et les concentrations en 3-OH-butyrate.

La fonction cardiaque au repos et en stress chronotrope a été suivie par IRM sur 2 jours séparés, avec et sans abaissement des acides gras libres par acipimox<sup>2</sup>. Les paramètres cardiaques mesurés analysaient les

changements entre les traitements et le washout (E versus WO ou I versus WO) et entre les traitements eux-mêmes (E versus I), s'agissant du taux de remplissage maximal du ventricule gauche ( $\Delta$ LVPFR) et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ( $\Delta$ FEVG).

### Résultats

#### Les paramètres métaboliques

Pendant les washouts, la glycémie à jeun a été réduite de  $8,7 \pm 0,5$  à  $7,6 \pm 0,3$  mM pour les deux traitements.

Sous empagliflozine comparée à l'insulinothérapie :

- l'insulinémie était plus faible de 27 % (E : 103 versus I : 14 pM ;  $p < 0,01$ ) ;
- les acides gras libres (E : 0,60 versus I : 0,50 mM ;  $p = 0,02$ ) et 3-OH butyrate étaient plus élevés de 20 % (E : 0,27 versus I : 0,23 mM ;  $p = 0,03$ ).

#### La fonction cardiaque

La fonction cardiaque était pratiquement inchangée, quel que soit le traitement, et n'était pas améliorée par l'empagliflozine comparée à l'insuline au repos ou pendant le stress :

- $\Delta$ LVPFR Repos : E versus WO : -38 ( $p = 0,08$ ) ; I versus WO : 8 ml/s ; E

versus I : -55 ml/s ( $p < 0,01$ ) ;

- $\Delta$ LVEF Repos : E versus WO : 2 ( $p = 0,11$ ) ; I versus WO : 1 % ; E versus I : -0 % ;

- $\Delta$ LVPFR Stress : E versus WO : -4 ; I versus WO : -16 ml/s ; E versus I : -11 ml/s ;

- $\Delta$ LVEF Stress : E versus WO : -1 ; I versus WO : -1 % ; E versus I : 1 %.

L'acipimox a réduit les acides gras libres d'environ 35 % à toutes les visites, sans affecter la concentration des corps cétoniques. La fonction diastolique cardiaque n'a pas été modifiée par l'administration d'acipimox, mais la FEVG a été réduite de manière similaire dans les deux traitements (E : -6 % ; I : -5,4  $\pm$  1 %) au repos.

#### À retenir

Ni l'empagliflozine, ni le traitement à l'insuline n'améliorent la fonction cardiaque chez les patients DT2. Les effets métaboliques du traitement ne jouent aucun rôle sur la fonction cardiaque dans les conditions étudiées.

**Mots-clés :** EASD, Diabète de type 2, iSGLT2, Dapagliflozine, Prédiabète, Acides gras, Métabolome du tissu adipeux, Insuffisance cardiaque, Risque cardiovasculaire, Empagliflozine

1. Environ 11 %.

2. L'acipimox (Olbetam®), dérivé de la niacine, inhibe la libération des acides gras libres du tissu graisseux et la lipoprotéine-lipase hépatique. La conséquence est une diminution des lipoprotéines athérogènes (LDL et VLDL) sanguines.

## 9/ Les spécificités féminines et le diabète gestationnel

### ASSOCIATION ENTRE ENDOMÉTRIOSE ET RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 2 : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE COHORTE PROSPECTIVE E3N

Dr Éric Marsaudon

**L'endométrie, maladie inflammatoire chronique touchant 10 % des femmes, est d'étiologie inconnue. Plusieurs études suggèrent sa potentielle association avec un risque accru de maladies cardiométaboliques telles que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose et l'infarctus du myocarde. Son lien avec le risque de diabète de type 2 (DT2) est mal documenté, objectif de cette étude française.**

#### Méthode

L'E3N (étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale) est une cohorte prospective de femmes françaises nées entre 1925-1950 et suivies depuis 1990. L'apparition d'une endométrie a été étudiée dans sa prévalence (diagnostic rapporté rétrospectivement) et dans son incidence (diagnostic rapporté prospectivement). Celle-ci a été confirmée **par laparoscopie** après recueil tous les 2-3 ans des auto-évaluations. Les cas de DT2 ont été identifiés à l'aide de questionnaires spécifiques

au diabète et de bases de données de l'Assurance maladie sur les remboursements des médicaments.

#### Les analyses

L'analyse statistique des **potentielles associations entre endométrie et risque de DT2** a utilisé des modèles de Cox tandis que des analyses stratifiées ont examiné l'influence de l'âge, de l'IMC ( $< 25$  ou  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), de l'infertilité et du statut ménopausique.

#### Résultats

##### Les patientes

Parmi les 83 582 femmes, indemnes de DT2 à l'inclusion, suivies pendant près de 17 ans, 4 606 ont présenté une endométrie. Celles-ci étaient plus jeunes que celles indemnes de lésions (50,08 versus 51,32 ;  $p < 0,0001$ ). Elles avaient plus fréquemment des antécédents familiaux de diabète ( $p < 0,0001$ ), des antécédents personnels d'hypercholestérolémie ( $p = 0,0007$ ) ou d'hypertension ( $p = 0,001$ ), des premières règles plus jeunes ( $p = 0,0002$ ).

On constatait par ailleurs une plus grande fréquence d'ovariectomie bilatérale ( $p < 0,0001$ ), une utilisation plus fréquente des contraceptifs

oraux ( $p < 0,0001$ ) et un niveau d'éducation supérieur ( $p = 0,017$ ).

#### La relation entre endométrie et diabète de type 2

Dans un modèle ajusté sur l'âge, l'IMC, l'activité physique, le tabagisme, l'éducation, l'âge de la puberté et l'utilisation de contraceptifs oraux, l'endométrie n'était pas associée au risque de DT2 (HR = 1,09 ; IC 95 % = 0,92-1,29). Il en était de même après un ajustement supplémentaire sur les antécédents familiaux de diabète, d'hypertension et le statut ménopausique (HR = 0,99 ; IC 95 % = 0,83-1,19). La relation entre l'endométrie et le risque de DT2 ne différait pas selon l'âge à l'inclusion, l'IMC, l'utilisation de traitements contre l'infertilité ou le statut ménopausique.

#### À retenir

L'endométrie confirmée par laparoscopie n'est pas associée au risque de diabète de type 2 dans cette importante cohorte française. Ces résultats sont cohérents avec une récente étude prospective américaine suggérant que l'endométrie n'est ni un marqueur ni un facteur de risque du diabète de type 2.

## RISQUE DE DIABÈTE APRÈS HYSTÉRECTOMIE : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE COHORTE E3N

Dr Éric Marsaudon

Présentée par Fabrice Bonnet sur la base de la cohorte E3N vue précédemment, cette étude s'est focalisée sur l'effet de l'hystérectomie quant au risque d'apparition de diabète de type 2, ce geste chirurgical ayant été associé dans des études antérieures à une majoration du risque d'hypertension et de maladies cardiovasculaires. Outre le possible rôle de l'hystérectomie, a été prise en compte l'influence du régime alimentaire et de l'activité physique chez ces femmes pour la plupart ménopausées.

### Méthode

#### Les patientes

Ont été étudiées 81 144 femmes de la cohorte E3N indemnes de DT2 à l'inclusion, suivies pendant une moyenne de 16,4 ans. **L'évaluation de l'alimentation et de l'activité physique s'est faite par questionnaire.** Les femmes atteintes de cancers gynécologiques ont été exclues des analyses.

#### Les modèles de risque

Des modèles de risque proportionnel de Cox avec l'âge comme échelle de temps ont été utilisés pour estimer les rapports de risque (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 %.

Les covariables comprenaient le niveau d'éducation, l'activité physique, le type de régime alimentaire, l'IMC, le statut tabagique, les antécédents familiaux de diabète, l'âge de la puberté, le statut ménopausique,

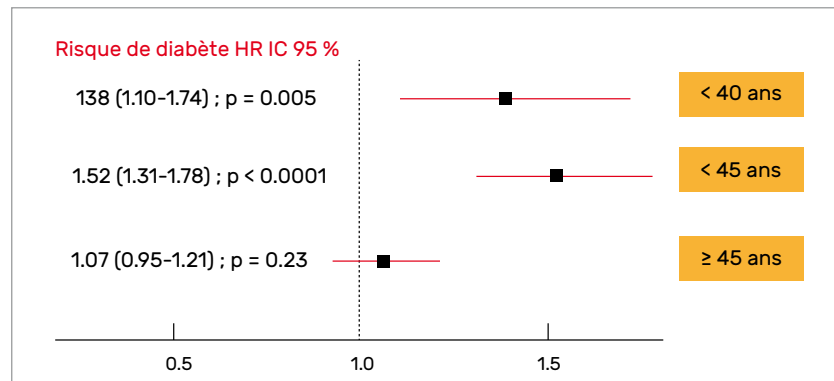


Figure 1 - Influence de l'âge de l'hystérectomie sur les risques de diabète.

l'âge de la ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux.

### Résultats

Sur l'ensemble de la cohorte observée, 4 367 femmes ont développé un DT2.

#### La relation entre hystérectomie et diabète de type 2

Après ajustement sur l'âge, l'hystérectomie représentait un risque de diabète majoré (RR = 1,30 ; IC 95 % = 1,17-1,43 ; p < 0,0001). Ce risque persistait après ajustement sur les principaux facteurs de confusion suivants : tabac, activité physique, IMC, régime méditerranéen (RR = 1,27 ; IC 95 % : 1,02-1,25 ; p = 0,02). Il en était de même après un ajustement supplémentaire sur l'âge de la ménarche ou de la ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux, le nombre de grossesses, les traitements hormonaux substitutifs (RR = 1,20 ; IC 95 % = 1,09-1,33 ; p = 0,0003). Le risque restait accru quelle que soit la cause de l'hystérectomie (endométriose ou fibromes) (RR ajusté = 1,19 ; IC 95 % = 1,11-1,28). Le surpoids (IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) n'a pas eu d'effet.

#### L'âge de l'hystérectomie

Ce risque était plus important pour les femmes ayant subi une hystérectomie avant l'âge de 50 ans comparées aux femmes de ces groupes d'âge non opérées (Fig. 1) :

- avant 40 ans (RR ajusté = 1,38 ; IC 95 % = 1,10-1,74 ; p = 0,005) ;
- entre 40 et 50 ans (HR ajusté = 1,27 ; IC 95 % = 1,16-1,40 ; p < 0,0001) ;
- après 50 ans (HR ajusté = 1,06 ; IC 95 % = 0,95-1,18 ; p = 0,28).

#### L'ovariectomie

Enfin, l'ovariectomie intervient également en matière de risque ultérieur de diabète puisque ce geste associé à l'hystérectomie induit un risque relatif supérieur (HR = 1,26 ; IC 95 % = 1,11-1,42 ; p < 0,0003) à celui réalisé sans ovariectomie (HR = 1,13 ; IC 95 % = 0,9-1,30 ; p = 0,06).

#### À retenir

Ces résultats épidémiologiques montrent que les femmes ayant subi une hystérectomie avant l'âge de 50 ans ont un risque accru de développer un diabète de type 2. Ce risque ne s'explique pas par une mauvaise alimentation

ou l'inactivité physique. Quelques pistes explicatives évoquent le possible rôle d'un syndrome dépressif induit par ce geste et s'agissant de l'effet de l'ovariectomie précoce associée, le rôle de la diminution

sécrétoire des œstrogènes et des hormones anti-müllériennes<sup>1</sup>. Les

1. Verdiesen RMG et al. Anti-Müllerian hormone levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetologia* 2021 ; 64 : 375-84.

mécanismes physiopathologiques sous-jacents globaux restent toutefois à élucider.

## MORBIDITÉ CARDIOVASCULAIRE ET MÉTABOLIQUE CHEZ LES FEMMES AUX ANTÉCÉDENTS DE DIABÈTE GESTATIONNEL : UNE ÉTUDE DE COHORTE NATIONALE DANOISE

Dr Éric Marsaudon

**Le diabète gestationnel (DG) est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCV) d'autant qu'il a été nécessaire d'utiliser de l'insuline, témoin d'une altération de la fonction des cellules  $\beta$ . Les objectifs de cette étude étaient d'étudier l'incidence et la gravité de la morbidité cardiovasculaire et métabolique (CVMM) des femmes ayant eu un DG dans une population danoise et d'étudier si l'altération des cellules  $\beta$  influence ce risque.**

### Méthode

Cette étude de cohorte nationale est fondée sur le registre des 700 648 femmes qui ont accouché au Danemark entre 1997 et 2018. Sur cette base, 23 274 femmes ont déclaré un diabète gestationnel.

### Les critères de jugement

Le relevé des diagnostics de DG était basé sur le codage CIM-10 ou sur la notion de traitement à l'insuline pendant la grossesse.

Le terme de morbidité cardiovasculaire et métabolique englobait les cardiopathies ischémiques,

l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux ou l'ischémie cérébrale transitoire, l'hypertension, la dyslipidémie, la thrombose veineuse, l'arythmie cardiaque et/ou le remboursement des antihypertenseurs, des antithrombotiques et/ou des hypolipémiants. Les critères de jugement secondaires se sont concentrés sur les maladies cardiovasculaires majeures (MACE : cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral/AIT), l'hypertension (diagnostic et/ou médicament), la dyslipidémie (diagnostic et/ou médicament) et la thrombose veineuse.

### Les analyses

Les liens statistiques ont été analysés à l'aide de modèles de régression multiple de Cox avec une exposition variant dans le temps. La gravité de la morbidité a été étudiée par le nombre de contacts hospitaliers liés au CVMM et d'achats de médicaments liés au CVMM prescrits chez les DG.

### Résultats

Sur la période de suivi, en moyenne de 10,2 à 11,9 ans (fourchette de 0 à 21,9 ans), le DG était associé à un risque significativement accru de toute MMCV (risque relatif ajusté

(aHR) = 2,13 ; IC 95 % = 2,07-2,20).

De façon plus précise :

- MACE : aHR = 1,69 (IC 95 % = 1,55-1,84) ;
- hypertension : aHR = 1,89 (IC 95 % = 1,82-1,96) ;
- dyslipidémie : aHR = 4,48 (IC 95 % = 4,28-4,69) ;
- thrombose veineuse : aHR = 1,32 (IC 95 % = 1,16-1,50).

Le DG était associé à un nombre significativement plus élevé d'hospitalisations en raison de pathologies cardiovasculaires et métaboliques et à un plus grand nombre de femmes ayant subi un incident CVMM dans les 3 ans suivant la première hospitalisation ( $p < 0,001$ ).

### À retenir

Les antécédents de diabète gestationnel étaient, dans cette étude, associés à un risque significativement plus élevé de morbidité cardiovasculaire et métabolique, en particulier pour la dyslipidémie où un risque accru de 4,5 fois a été trouvé. Les risques cardiovasculaires étaient exacerbés en cas d'insulinothérapie durant la grossesse.

**Mots-clés :** EASD, Diabète de type 2, Endométriose, Hystérectomie, Diabète gestationnel