

Jacques Philippe

Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition,
Département de Médecine Interne,
Hôpitaux universitaires de Genève

Risques vasculaires dans le diabète

Summary

Diabetes leads to both micro- and macrovascular complications. If the major threat to type 2 diabetic patients is ischaemic heart disease, other cardiovascular complications such as heart failure, stroke and lower extremity arterial disease are also 2 to 4 times more frequent in diabetic patients than in the general population.

Type 2 diabetic patients accumulate traditional risk factors and thus it is not necessary to search for non-traditional risk factors except for microalbuminuria which is an excellent marker of cardiovascular disease. The greater cardiovascular risk observed in diabetic patients is actually already observed in patients with glucose intolerance or the metabolic syndrome, indicating that hyperglycaemia per se just increases further an already elevated risk generated by both genetic and environmental factors, such as lack of exercise and overeating. Major developments in the mechanisms by which glucose affects blood vessels have occurred during the last few years: this understanding should allow the design of specific therapeutic modalities to halt the progression of disease. In the meantime, a rather intensive multifactorial approach directed towards the classical risk factors is warranted and effective, as indicated by the results of the STENO 2 trial.

Key words: risk of ischaemic heart disease; diabetes type 2; metabolic syndrome; glucose intolerance

Résumé

Le diabète mène à des complications micro- et macro-angiopathiques. Si la menace principale du patient diabétique de type 2 est la maladie coronarienne, d'autres complications cardiovasculaires, telles l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance artérielle des membres inférieurs sont

2 à 4 fois plus fréquents chez les patients diabétiques que dans la population générale.

Les patients diabétiques de type 2 accumulent les facteurs de risque traditionnels; il n'est donc pas nécessaire de rechercher les facteurs de risque non traditionnels sauf la microalbuminurie qui est un excellent marqueur de maladie cardiovasculaire.

Le risque accru chez le patient diabétique est en fait déjà élevé chez les patients qui ont une intolérance au glucose ou un syndrome métabolique, démontrant ainsi que l'hyperglycémie ne constitue qu'un des facteurs de risque qui s'additionne à plusieurs autres générés par causes génétiques et environnementales, tels que le manque d'exercice et les excès alimentaires.

Depuis quelques années, les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie endommage les vaisseaux se sont partiellement clarifiés laissant entrevoir des thérapies ciblées dans le futur. En attendant, une approche thérapeutique intensive et multifactorielle est justifiée et efficace comme l'ont démontré les résultats de l'étude STENO 2.

Mots clés: risque de maladie cardiovasculaire; diabète type 2; syndrome métabolique; intolérance au glucose

Introduction

Les complications cardiovasculaires sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez les patients diabétiques comparé à la population générale. Environ 80% des patients diabétiques meurent de complications cardiovasculaires; la complication la plus fréquemment en cause est la maladie coronarienne, mais les AVC, l'insuffi-

Correspondance:
Pr Jacques Philippe
Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
Hôpitaux universitaires de Genève
CH-1210 Genève 14
E-Mail: Jacques.Philippe@hcuge.ch

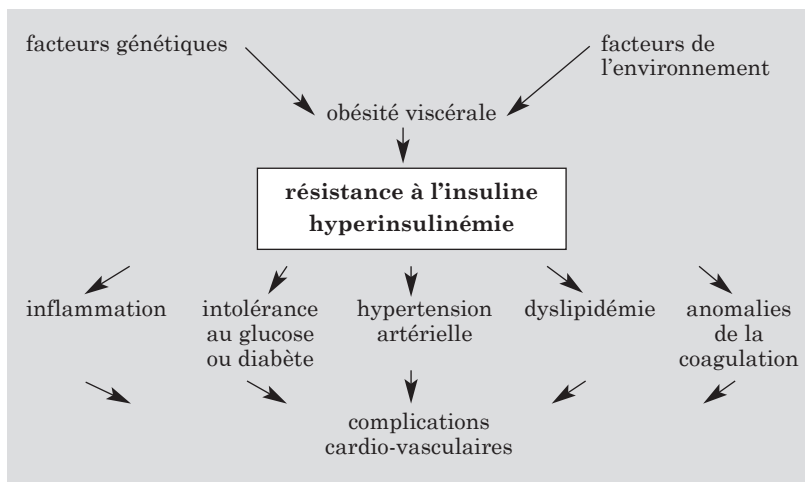


Table 1

sance cardiaque et encore d'autres atteintes périphériques vasculaires constituent le quart de ces complications létales. En outre, plus de 75% de toutes les hospitalisations pour des complications diabétiques sont dues à l'artériosclérose et 50% des patients au moment du diagnostic de diabète de type 2 ont déjà une maladie coronarienne [1].

L'étude de Framingham qui est l'étude de suivi pour les patients diabétiques la plus longue, 20 ans, a clairement démontré le risque très élevé de mortalité coronarienne pour les patients diabétiques: chez l'homme, le risque de mortalité coronarienne annuelle pour mille personnes est de 8,5% en l'absence de diabète et de 17,4% en présence d'un diabète, alors que chez la femme ces chiffres sont de 3,6% et 17% respectivement [2]. L'autre grande étude épidémiologique significative pour les patients diabétiques est l'étude MRFIT [3]. Cette étude a démontré que la mortalité cardiovasculaire chez le patient diabétique dépendait étroitement du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires en plus du diabète. La mortalité était 4 fois plus élevée lorsqu'une dyslipidémie, un tabagisme et une hypertension artérielle systolique s'ajoutaient au dia-

Table 2

Facteurs de risque cardio-vasculaires.

Traditionnels	non traditionnels
hypertension	résistance à l'insuline
dyslipidémie	dysfonction endothéliale
histoire familiale de maladies cardio-vasculaires précoces	anomalies de la fibrinolyse (↗ PAI-1)
tabagisme	inflammation (↗ CRP, ↗ leucocytes, ↗ molécules d'adhésion)
	microalbuminurie
	hyperhomocystéinémie
	dyslipidémie qualitative et post prandiale
	anomalies vasculaires (↗ épaisseur intima-media, calcification, ↗ compliance)

bète comparé au diabète seul. En outre, par rapport à la population générale, le risque de mortalité était plus élevé pour les patients diabétiques sans autres facteurs de risque cardio-vasculaires que pour des patients non diabétiques avec 2 facteurs de risque.

Comment expliquer le risque augmenté de complications cardio-vasculaires chez le patient diabétique?

Le patient diabétique de type 2 accumule un certain nombre de facteurs de risque traditionnels comme l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, beaucoup plus fréquentes que dans la population générale. En outre, des facteurs de risque moins traditionnels se surajoutent. On peut citer la dysfonction endothéliale avec une diminution de la réactivité vasculaire et de la production d'oxyde nitré, l'altération de la fibrinolyse avec une augmentation du PAI-1, un syndrome inflammatoire avec entre autre une augmentation de la CRP et des molécules d'adhésion au niveau des parois vasculaires, une micro-albuminurie voire une insuffisance rénale, un hyper-homocystéinémie et des anomalies qualitatives et quantitatives post-prandiales des lipides [4].

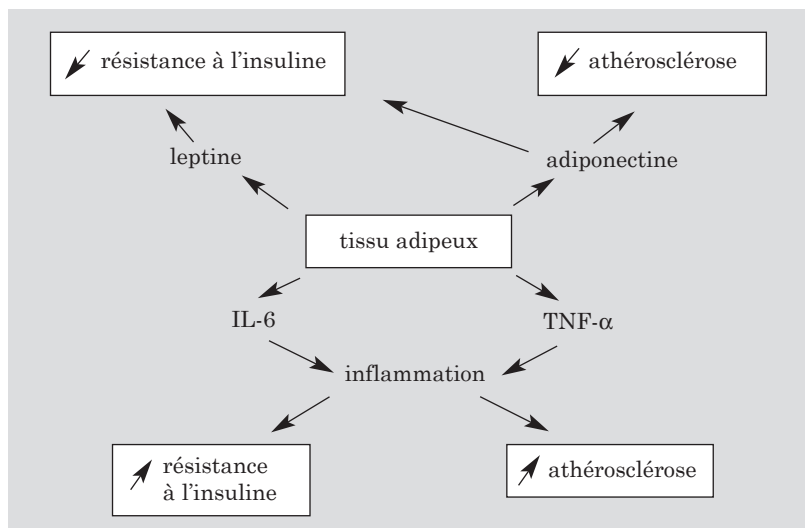
Ces facteurs, traditionnels et non traditionnels, sont reliés entre eux et ont pour origine des facteurs génétiques et de l'environnement qui ensemble mènent à une obésité viscérale à l'origine du syndrome métabolique, associant résistance à l'insuline et hyperinsulinémie, dysfonction endothéliale, inflammation, dyslipidémie, intolérance au glucose, augmentation de la tension artérielle avec risque augmenté de micro-albuminurie et troubles de l'hémostase. Toutes ces anomalies convergent pour activer le processus pathologique d'artériosclérose [4].

Une étude récente nous illustre l'importance des facteurs de risque conventionnels chez les patients atteints de coronaropathie [5]. Plus la coronaropathie survient tôt, plus ces facteurs de risque traditionnels jouent un rôle important. Par exemple avant l'âge de 45 ans, seuls 10% des patients atteints de coronaropathie n'ont pas de facteurs de risque traditionnels alors que pour ceux âgés de plus de 75 ans, ce pourcentage passe à 23% pour les femmes et 36% pour les hommes. On peut donc retenir de cette étude que même si les facteurs de risque traditionnels n'expliquent pas toujours la susceptibilité et la survenue d'une coronaropathie chez tous les patients, ils sont

Table 3
Adiponectine.

Taux plasmatiques
Inversement corrélés avec le degré de résistance à l'insuline
Diminués chez les obèses
Diminués dans le diabète
Diminués par les glucocorticoïdes
Augmentés avec le jeûne
Augmentés avec la perte de poids
Augmentés par les glitazones
Plus élevés chez les femmes que chez les hommes

à l'origine de la maladie dans la plupart des cas et par conséquent peuvent être la cible d'une prévention efficace. Si l'on prend la surface sous la courbe (SSC) d'une courbe ROC pour la survenue d'une maladie coronarienne par rapport aux facteurs de risque, l'étude ARIC menée entre 1987 et 1998 démontre que cette surface pour les femmes diabétiques et non diabétiques est de 0,709 et de 0,779 respectivement pour les facteurs de risque traditionnels alors que si l'on tient compte des facteurs de risque traditionnels et non traditionnels, la valeur augmente à 0,776 et 0,792 seulement [6]. Chez les hommes, pour les facteurs de risque traditionnels, la SSC est de 0,682 pour les patients diabétiques et de 0,680 pour les non diabétiques alors que pour les facteurs traditionnels et non traditionnels, les valeurs augmentent à 0,763 et de 0,716, respectivement. Les facteurs de risque non traditionnels n'augmentent donc que peu la surface de la courbe ROC et donc le pouvoir prédictif d'une coronaropathie. Néanmoins, certains d'entre eux peuvent être considérés comme importants, comme la micro-albuminurie et la CRP, qui, chacune augmente le risque relatif d'événement cardiovasculaire de 2,5 à 3 [7].

Table 4
Rôle du tissu adipeux dans l'athérosclérose.

Si le risque cardiovasculaire est fortement augmenté dans la population diabétique c'est, comme l'on vient de le voir, en bonne partie dû à l'accumulation de facteurs de risque dans le cadre d'un syndrome métabolique. Si la présence d'un syndrome métabolique se retrouve dans 86% de la population diabétique comme l'a montré l'étude NHANESIII, il est à relever que le syndrome métabolique et par conséquent ses facteurs de risque associés se retrouve chez 71% des patients avec une intolérance au glucose de jeûne, dans 33% des patients avec une intolérance au glucose post-prandiale et dans 26,5% de la population générale [8]. La présence d'un syndrome métabolique pourrait par conséquent expliquer un grand nombre d'événements cardiovasculaires aussi bien dans la population diabétique que dans la population non diabétique. En fait, la présence d'un syndrome métabolique en l'absence de diabète participe au risque d'une maladie coronarienne à raison 37% alors que ce risque attribué serait de 55% en présence d'un diabète.

Quelle est la hiérarchie des facteurs de risque chez les patients diabétiques?

L'étude UKPDS nous a révélé que les paramètres lipidiques étaient critiques dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique. Sur un suivi de 4500 patients pendant environ 10 ans, l'augmentation du LDL cholestérol de 1 mmol/l donnait une augmentation du risque coronarien de 57% alors que l'augmentation du HDL cholestérol de 0,1 mmol donnait une diminution de ce risque de 15%; en comparaison l'augmentation de la pression artérielle systolique de 10 mm de mercure élevait le risque de 15% et l'élévation de l'hémoglobine glyquée de 1% augmentait le risque de 11%. Ces chiffres démontrent clairement l'impact du LDL cholestérol et du HDL cholestérol dans le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques et, par conséquent, relève l'importance critique du traitement [9].

Le rôle de l'élévation de la glycémie dans la survenue des complications macrovasculaires a été interprété de manière variable selon les études soit épidémiologiques soit d'intervention. Il est maintenant relativement clairement établi que l'hyperglycémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire mais qu'il est probablement quantitativement moins important que la dyslipidémie ou

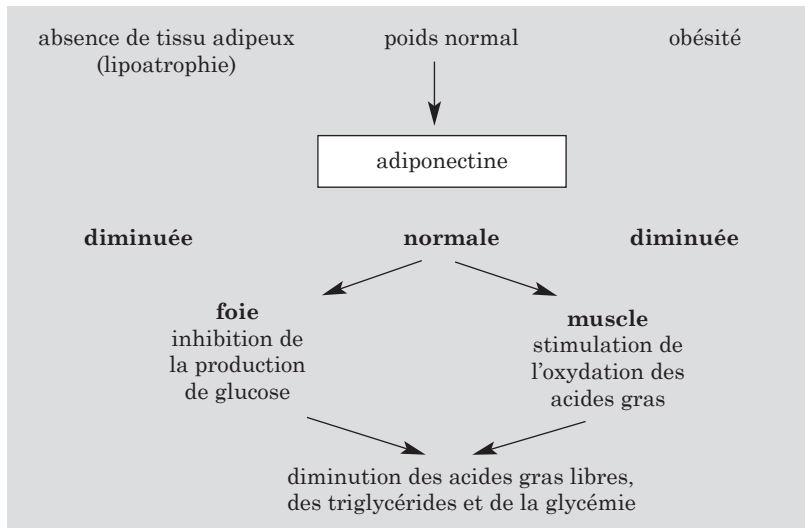


Table 5
Mécanismes d'action de l'adiponectine.

l'hypertension artérielle. L'étude UKPDS a démontré de façon très convaincante qu'une élévation de l'hémoglobine glyquée entre 5,5 et 10,5% engendrait un risque relatif de complications microvasculaires augmenté de 12 fois alors que pour les complications macrovasculaires, il était augmenté de 2,2 fois, démontrant une susceptibilité des complications microvasculaires beaucoup plus importante aux changements glycémiques que les complications macrovasculaires [10].

Quels sont les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie pourrait influencer l'artériosclérose?

Si l'on admet que l'élévation de la glycémie exerce un effet toxique sur les vaisseaux, les mécanismes physiopathologiques en cause n'ont pas été encore élucidés. Néanmoins, des hypothèses ont été développées ces dernières années. L'une implique la glycation des protéines. En effet, l'élévation de la glycémie engendre une liaison non enzymatique entre certains acides aminés et le glucose. Cette liaison devient stable avec le temps et engendre à son tour une modification ou une dénaturation des protéines. La glycation touche un grand nombre de protéines notamment celles qui pourraient jouer un rôle dans le processus d'artériosclérose par exemple les lipoprotéines et les protéines de la paroi artérielle [11]. L'hyperglycémie pourrait en outre faciliter les processus oxydatifs, particulièrement délétères dans l'artériosclérose.

L'accumulation de protéines glyquées dénaturées (advanced glycation end products [AGEP]) contribue de manière importante à la perturbation du métabolisme des tissus et à

leur rigidité, particulièrement au niveau des membranes basales; elle est liée à l'augmentation de la perméabilité vasculaire retrouvée dans le diabète. Les recherches de ces dernières années ont permis de mieux comprendre comment contribuaient ces protéines dénaturées aux altérations tissulaires. Ces protéines se lient en effet à un récepteur exprimé de manière ubiquitaire notamment au niveau des cellules endothéliales, des macrophages et des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire; ces récepteurs ont une expression augmentée en cas de diabète et d'inflammation. L'interaction des protéines dénaturées avec ce récepteur mène à une prolifération des molécules d'adhésion VCAM1, ICAM1 et à une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'activité pro-coagulante. En outre, on observe une augmentation de la migration cellulaire et de la production de cytokines et de facteurs de croissance au niveau de la paroi vasculaire. Lorsqu'on bloque l'interaction des protéines glyquées dénaturées avec leur récepteur, on diminue l'altération de la perméabilité vasculaire et le processus d'artériosclérose dans des modèles d'animaux diabétiques [11].

L'adiponectine: une hormone du tissu adipeux avec des rôles multiples

L'adiponectine est une nouvelle hormone peptidique synthétisée dans le tissu adipeux et dont le rôle, capital dans le métabolisme, a été défini ces 3 dernières années. Les taux circulants d'adiponectine sont diminués dans l'obésité, dans le diabète et par l'administration de glucocorticoïdes; par contre ils sont augmentés par la perte de poids, le jeûne et par les agonistes des récepteurs PPAR gamma. On note en outre une corrélation négative avec la sensibilité à l'insuline, c'est à dire que plus les taux d'adiponectine sont bas, plus la résistance à l'insuline est élevée.

L'administration d'adiponectine chez la souris induit une perte pondérale sans diminuer la prise alimentaire, réduit la glycémie aussi bien chez la souris normale, bien que de façon peu importante que chez la souris diabétique, améliore la résistance à l'insuline, diminue la production hépatique de glucose et, dans des modèles de souris lipoatrophiques extrêmement insulino-résistantes, corrige la résistance à l'insuline en co-administration avec la leptine. Il s'agit donc d'une hormone particulièrement importante dans la modula-

tion de la sensibilité à l'insuline. Ses actions directes semblent être aussi bien au niveau du foie, en diminuant la production hépatique de glucose, qu'au niveau du muscle en stimulant l'oxydation des acides gras [12].

Plus récemment, le rôle de l'adiponectine s'est élargi au processus biologique de l'artériosclérose. Il avait déjà été démontré que le tissu adipeux, par sa capacité à produire certaines cytokines telles que l'interleukine 6 et le TNF alpha, pouvait contribuer de manière majeure à un état inflammatoire et à la résistance à l'insuline [4]. L'adiponectine vient compléter ce tableau. Chez les souris déficientes en adiponectine, le processus d'artériosclérose est fortement accéléré [13]. L'administration d'adiponectine supprime cette susceptibilité augmentée aux lésions d'artériosclérose et ceci en l'absence de changements significatifs au niveau de l'homéostasie du glucose et des lipides [14].

Il est intéressant de constater qu'un des effets majeurs des glitazones est de diminuer la résistance à l'insuline chez l'homme et que cette diminution s'accompagne d'une augmentation des taux plasmatiques d'adiponectine [15]; par conséquent les glitazones pourraient agir sur la résistance à l'insuline et sur l'artériosclérose par l'intermédiaire de cette nouvelle hormone, l'adiponectine.

Et que se passe-t-il en pratique?

Si, en théorie, les cibles thérapeutiques chez les patients diabétiques sont maintenant bien établies, aussi bien au niveau du contrôle glycémique que des paramètres lipidiques, des valeurs de tension artérielle et du poids, la réalisation de ces cibles thérapeutiques semble encore bien difficile. L'étude STENO 2, réalisée chez les patients diabétiques traités soit de manière conventionnelle soit de manière intensive, a démontré que bien peu de patients atteignaient les buts thérapeutiques fixés. Par exemple seuls 15% des patients traités de manière intensive et 3% des patients traités de manière conventionnelle atteignaient une hémoglobine glyquée < à 6,5%. D'ailleurs, dans la plupart des cas, ceux traités de manière conventionnelle n'atteignaient les buts thérapeutiques que dans moins de 50% des cas. Ceci démontre la nécessité d'avoir une attitude de traitement intensif car dans cette étude l'avantage d'un traitement intensif sur un conventionnel a permis une réduction des complications macro et micro-vasculaires de plus de 50% [16].

Conclusions

Les patients diabétiques sont particulièrement à risque de complications cardio-vasculaires. La plupart d'entre eux vont décéder de ces complications. Il est maintenant bien démontré par les études cliniques que les interventions sur le contrôle glycémique, sur les lipides, sur la tension artérielle et sur les paramètres hémostatiques conduisent toutes à une réduction importante de ces complications. Une attitude adaptée aux risques cardiovasculaires, en fonction des tables de risque élaborées à partir des études Framingham, Procarn ou UKPDS est indispensable. Elle doit viser à obtenir une hémoglobine glyquée < à 7%, un cholestérol total < à 5 mmol/l, un LDL cholestérol < à 2,6 mmol/l, des triglycérides < à 1,7 mmol/l, et une tension artérielle < à 130/85 mm Hg. Ces buts thérapeutiques nécessitent en général de nombreux médicaments qui incluent des antidiabétiques oraux, des anti-hypertenseurs, une statine et de l'aspirine. Il ne faut cependant pas oublier l'importance de l'hygiène dans la diminution du risque des complications cardiovasculaires. L'activité physique, par exemple, consistant en une marche pendant 2 à 4 heures par semaine permet de réduire à elle seule les complications cardiovasculaire de moitié. L'activité physique doit être accompagnée d'une perte pondérale même légère et d'une abstention de consommation de tabac [17]. L'ensemble de ces mesures doit permettre un allongement de la durée et de la qualité de vie de nos patients diabétiques qui ont actuellement une durée de vie écourtée de 5 à 10 ans par rapport à la population générale.

Références

- 1 Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995.
- 2 Kannel W3, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241:2035-6.
- 3 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.
- 4 Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Non traditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. Endo Rev 2004;25:153-75.
- 5 Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary artery disease. JAMA 2003;290: 898-904.
- 6 Folsom AR, Chambless AR, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. Diabetes Care 2003;26:2777-84.

- 7 Schulze MB, Rimm MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:889-94.
- 8 Alexander CM, Landsman PB, Tueutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-14.
- 9 Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS23). *BMJ* 1998;316: 823-8.
- 10 Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPD25): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405-12.
- 11 Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Cur Diabetes Rep* 2004;4:31-6.
- 12 Mc Pherson R, Jund Jones PH. The metabolic syndrome and type 2 diabetes: role of the adipocyte. *Curr Op Lipid* 2003;14: 549-53.
- 13 Kubota N, Tarauchi Y, Jamauchi T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6.
- 14 Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity adiponectine and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561-6.
- 15 Yang WS, Heng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic PPAR-gamma agonists, rosiglitazone, increase plasma levels of adiponectine in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-380.
- 16 Gaede O, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2003;348:383-93.

Cardiology Update® 2005

Foundation for Cardiovascular Research

Main Topics

- Atherosclerosis
- Cardiovascular risk factors
- Coronary artery disease
- Acute coronary syndromes
- Arrhythmias
- PCI and restenosis
- Cardiovascular imaging
- Heart failure
- Stem cells and gene therapy

Features

- State of the art lectures
- Clinical decision seminars
- Meet the expert sessions
- Poster sessions

Organisation

Prof. T.F. Lüscher, M.D.
Cardiology
University Hospital
CH-8091 Zürich

Request for Information and Programme

(Registration Fee before 31 December 2004: CHF 890.-, thereafter: CHF 960.-)

Mr. Mrs. Prof. Dr.

Name _____ First Name _____

Address _____

Country _____ Zip-Code City _____

Phone _____ Fax _____

E-Mail _____

Date _____ Signature _____

Davos, Switzerland, 14-18 February 2005

16th International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease



Swiss Society of Cardiology



Swiss Society of Internal Medicine



University Hospital
Zurich

To be sent to the following address:

Foundation for Cardiovascular
Research

EduCor

Mrs. A.N. de Sola Pinto

Gloriastrasse 18a

CH-8006 Zürich

Phone +41 1 250 40 86

Fax +41 1 250 40 90

www.cardiologyupdate.ch

E-Mail: ama@intergga.ch