

Les états diabétiques Syndrome métabolique

Pr YAHIA BERROUIGUET Abdesselam
Spécialiste en Médecine interne - diabétologie
02/12/2018 - 5^e année

Physiologie

Hormones

hyperglycémiantes

- GLUCAGON (pancréas)
- CATECHOLAMINES (surrénales)
- COORTISOL (surrénales)
- GH = hormone de croissance (hypophyse)

Hormone hypoglycémiante

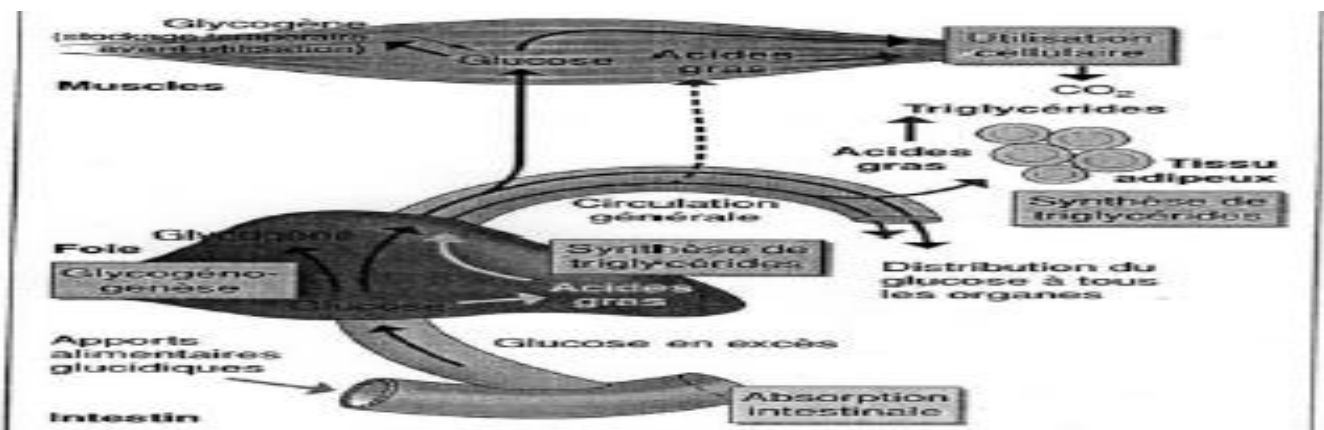
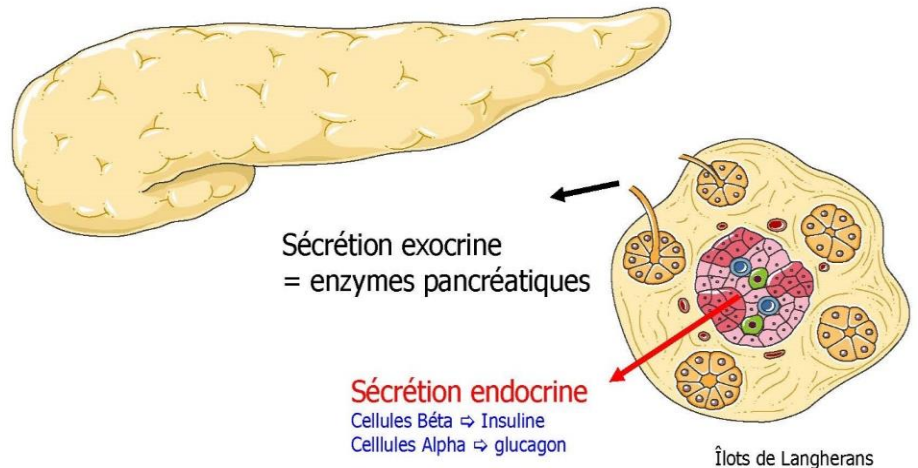
- INSULINE (pancréas)

METABOLISME DU

GLUCOSE DANS L'ORGANISME

- En période absorptive (post-prandiale)
le foie filtre l'arrivée du glucose intestinal en mettant en réserve le «surplus».
 - En glycogène hépatique (glycogenosynthèse stimulée par l'insuline)
 - En glycérol (glycolyse) qui, avec les AGL alimentaires, constituera des triglycérides (sur place : hépatique et à distance : adipocytaire).

Pancréas

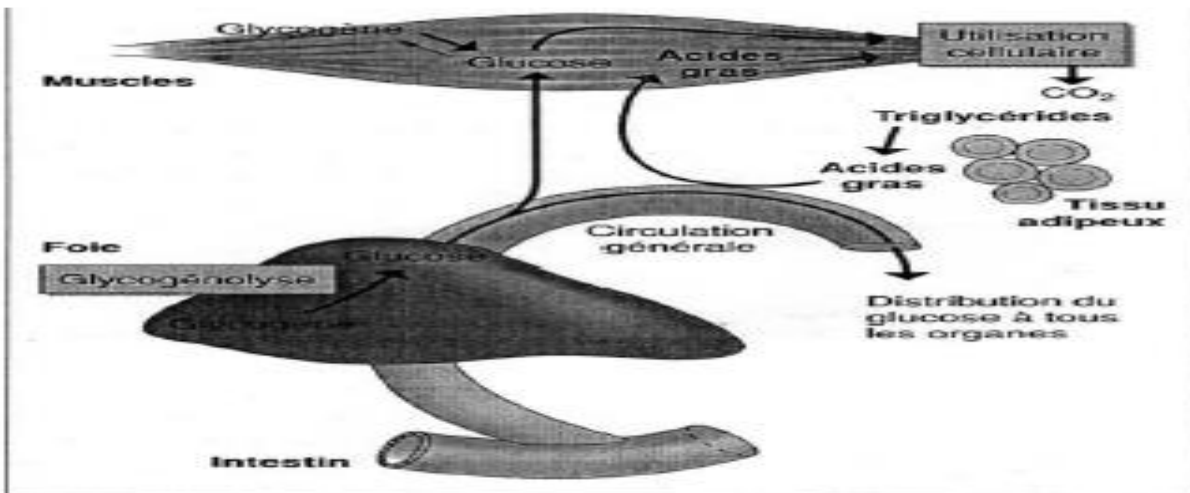


1. Les échanges entre compartiments sanguins et organes après un repas.

METABOLISME DU GLUCOSE DANS L'ORGANISME

- En période basale, loin des repas (à jeun) Il n'y a plus de glucose issu de l'intestin. Le foie restitue (produit) du glucose.
 - Par glycogenolyse (débobinage du stock de glycogène hépatique).

- Par néoglycogénèse : fabrication par le foie de glucose à partir de substrats non glucidiques : acides aminés, glycérol, lactates.

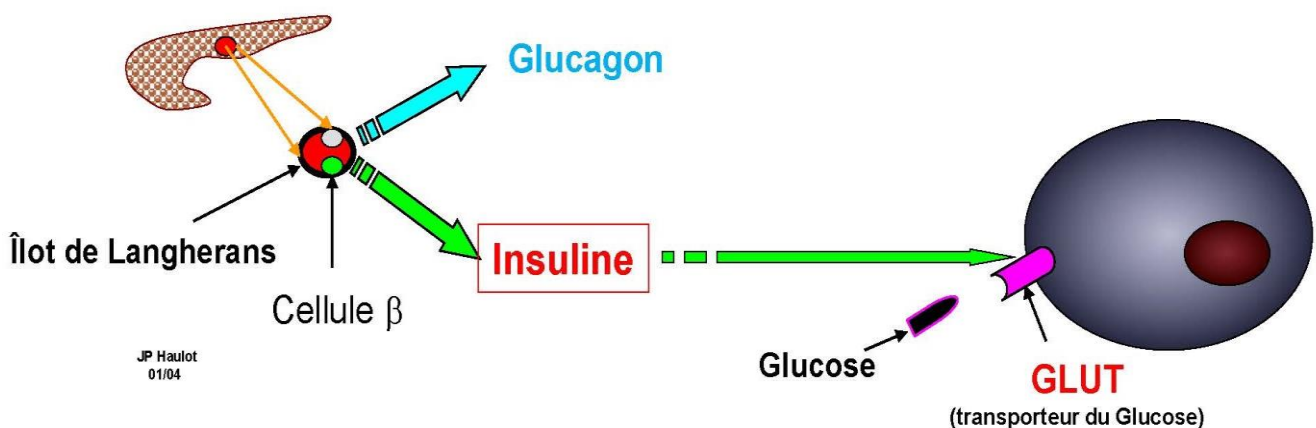


2. Les échanges entre compartiments sanguins et organes lors d'un jeûne.



Portha B .Medecine Thérapeutique 1997;3(suppl 2):20-32

L'insuline en stimulant les transporteurs (actifs) de glucose (GLUT), fait rentrer le glucose dans les cellules, expliquant en partie son action hypoglycémiante



JP Haulot
01/04

Définition

Le diabète sucré, ou plus simplement le diabète :

Une maladie chronique qui se développe lorsque le taux de glucose dans le sang augmente.

- Parce que:

- L'organisme ne parvient pas à produire suffisamment d'insuline
- ou à l'utiliser de manière efficace
- ou ces 2 anomalies associées.

État de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinaire endogène (± état d'insulino-résistance)

Dosage de la glycémie

- Mesure fondamentale pour le diagnostic
- Définition basée sur la glycémie
- Norme internationale: dosage dans le plasma veineux
- Méthodes de référence: enzymatiques
 - méthode à la glucose-oxydase
 - hexokinase

Diabète

Critères diagnostiques actuels (1)

- 1- Depuis 1997: $GAJ \geq 1,26$ g/L
sur sang veineux
8H de jeun ou +
et à 2 reprises GAJ= glycémie à jeun
- 2- Symptômes cliniques (polyuro-polydipsie, amaigrissement inexplicé) Glycémie casuelle ≥ 2 g/l Casuelle = à n'importe quel moment de la journée
- 3- ~~HGPO : 2 H après ingestion orale de 75 g de glucose (ou équivalent)~~
sujet normal: glycémie $< 1,40$ g/l
sujet diabétique: glycémie ≥ 2 g/l
sujet intolérant: $1,40 \geq$ glycémie < 2 g/l
HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale Per os: par voie orale
- 4- $HbA1c \geq 6,5\%$ (critère validé, mais non appliqué partout dans le monde)
(Raisons? Standardisation de la technique de dosage, coût, etc.) Outil incontournable
(surveillance et stratégie thérapeutique)
HbA1c: Hémoglobine glyquée de type A1c

Pré diabète

Critères diagnostiques actuels

- Hyperglycémie à jeun : $GAJ < 1,26$ g/L
 - IFG 1: $GAJ \geq 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l (2003, NCEP-ATPIII)
 - IFG 2: $GAJ \geq 1,0$ g/l et $< 1,10$ g/l (2005, IDF)
- Glycémie post prandiale (HGPO ou casuelle)
 $1,40$ g/l \geq Glycémie < 2 g/l
- $5,7 \geq HbA1c < 6,5\%$

GAJ= glycémie à jeun

IFG : intolérance fasting glucose (intolérance au glucose à jeun ou ou hyperglycémie modérée à jeun)

HGPO: hyperglycémie provoquée par vpie orale

Casuelle = glycémie à n'importe quel moment de la journée

HbA1c: Hémoglobine glyquée de type A1c

NCEP: National cholesterol education programme, (USA)

IDF: international diabetes federation (monde)

Classification des états diabétiques

American Diabetes Association - 2014 (USA)

Diabète de type 1	Diabète de type 1 auto-immun (classique et type 1 lent : LADA) Diabète de type 1 idiopathique (ou diabète cétosique du sujet d'origine africaine)
Diabète de type 2	
Anomalies génétiques de la fonction de la cellule β	MODY-1 (<i>HNF-4α</i>) MODY-2 (<i>glucokinase</i>) MODY-3 (<i>HNF-1α</i>) MODY-4 (<i>IPF-1</i>) MODY-5 (<i>HNF-1β</i>) MODY-6 (<i>neuro-D1</i>) Diabètes mitochondriaux (mutations A3243G, 14709...) Anomalies du gène de l'insuline ...
Anomalies génétiques induisant une résistance à l'insuline	Insulinorésistance de type A Léprechaunisme Syndrome de Rabson-Mendenhall Diabètes lipoatrophiques
Maladies du pancréas exocrine	Pancréatite calcifiante Pancréatites Néoplasie Traumatisme/pancréatectomie Mucoviscidose Hémochromatose ...
Maladies endocrines	Hypercorticisme Acromégalie Pheochromocytome Glucagonome Hyperthyroïdie Somatostatélinome
Médicaments et toxiques	Corticoïdes et stéroïdes sexuels Neuroleptiques atypiques Immunosuppresseurs Antiprotéases Pentamidine L-Asparaginase ... Streptozotocine Raticide pyrinuron (Vacor [®])
Formes rares de diabète auto-immun ou infectieux	Syndrome de « l'homme raide » (<i>stiff man syndrome</i>) Syndrome polyendocrinien auto-immune de type 1 (APECED) Anticorps anti-récepteurs de l'insuline (Insulinorésistance de type B) Infections virales (coxsackie B4, rubéole congénitale, EBV...)
Syndromes génétiques complexes pouvant comporter un diabète	Trisomie 21 Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Ataxie de Friedreich Dystrophie myotonique de Steinert Chorée de Huntington Porphyrie Syndrome de Wolfram (DIDMOAD) Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Laurence-Moon-Biedel...



Actualités & Opinions > Actualités Medscape

Diabète : vers une nouvelle classification en 5 types au lieu de 2 ?

Aude Lecrubier

AUTEURS ET DÉCLARATIONS | 7 mars 2018

Commenter     

Malmö, Suède – Une étude suédoise suggère d'abandonner la classification

- 1- Leif Groop et coll. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Publié en ligne le 1er mars 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
- 2- The many faces of diabetes: addressing heterogeneity of a complex disease. Rob Sladek. Publié en ligne le 1er mars 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30070-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30070-6)

Diabète : vers une nouvelle classification en 5 types au lieu de 2 ?

Classification basée sur 6 paramètres :

- Âge
- IMC
- AC
- HbA1c
- HOMA2-B (évaluation de la fonction des cellules β)
- HOMA-2R (évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline)

Définit 4 sous-types de DT2

Limite de l'étude

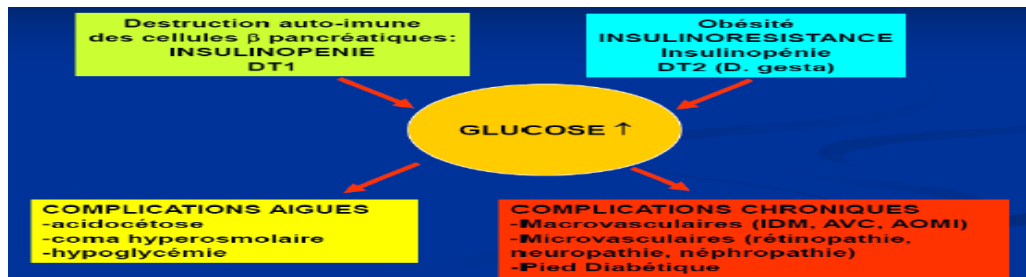
Les chercheurs soulignent que l'étude est réalisée sur une population scandinave homogène, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats pour la population mondiale.

Définition physiopathologique du diabète

= Etat de carence relative ou absolue de l'insulinosécrétion sous entend que le diabète est une maladie hétérogène

- Peut s'exprimer à plusieurs niveaux:
 - Symptomatique
 - Évolutif
 - Biologique
 - Physiopathologique
 - Etiopathogénique
- Hétérogénéité symptomatique

- **DT1 :**
 - Symptomatologie de départ bruyante (signes cardinaux):
 - polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement.
- **DT2 :**
 - Maladie parfois totalement asymptomatique
 - Diagnostic porté sur un dosage de la glycémie
 - Parfois complications inaugurales



Hétérogénéité biologique et physiopathologique

- Le degré de l'hyperglycémie dépend du type de diabète.
- L'insulino-sécrétion dépend du type et de l'ancienneté du diabète.
 - Dans le DT1: la carence insulinique: quasi absolue
 - Dans le DT2: passe par plusieurs étapes, le déficit insulinique sécrétoire
 - partiel s'aggrave au cours du temps (évolution naturelle de la maladie).

Hétérogénéité Etiopathogénique

- Les facteurs précurseurs différents dans les deux types
 - DT1: facteurs immunologiques (affections virales)
 - DT2: facteurs nutritionnels (surpoids, obésité) facteurs génétique!

Diabète de type 1 :Diabète de l'enfant et de l'adolescent

Existe aussi chez l'adulte (et sujet âgé).

Epidémiologie

- 25% : 70,000 nouveaux cas / an (Sud Est Asia)
 - 5.3% (Amérique du Nord)
- Algérie : pays à moyenne incidence
- Incidence moyenne, Registre de Constantine : 1990 – 2004
 - 11,91 /100 000
 - Incidence moyenne, Registre d'Oran : 1996 à 2005
 - 9,1 /100 000
 - IDF : (source : Algeria DIAMOND 2006) : 1996 à 2005
 - 13,1/ 100 000

Marjatta Karvone, Diabet Med 23, 857-866 (2006)

Introduction

- Décrit sous les termes:
 - Diabète « maigre » (par opposition au diabète «gras»)
 - Diabète « juvénile »
 - Diabète « insulino-dépendant »

Ces dénominations ne sont plus utilisées (imprécisions et confusions)

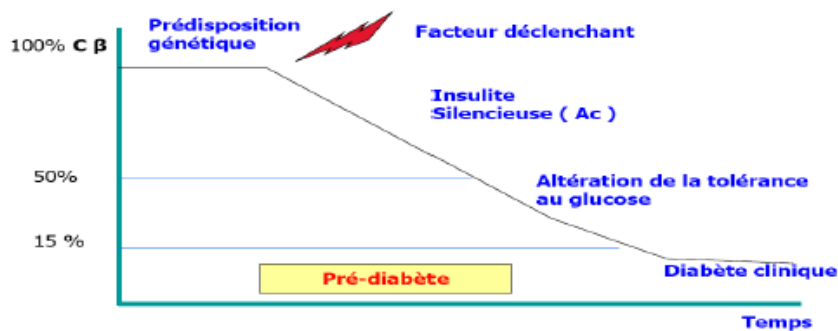
- Age du diagnostic: enfant/adolescent, mais aussi adulte et vieillard
- Evolution et progrès du TRT/insuline (10 dernières années)
 - Analogues de l'insuline
 - Pompe à insuline

⇓ Fréquence des complications micro vasculaires.

Etiologie

- Diabète insulino-dépendant: carence absolue en insuline par destruction des cellules β pancréatiques
- Processus auto-immun: infiltration lymphocytaire du pancréas.
 - Processus lent (++) années)
 - Lymphocytes T: responsables de la destruction des cellules β

Evolution chronologique de la destruction des cellules β



- I. prédisposition génétique
- II. phase latente
- III. diabète clinique (90% de cellules détruites)
- IV. destruction complète des îlots

Est – il génétique ?

- Dans 90% des cas, isolé dans la famille
- Prédiposition et susceptibilité génétique: HLA DR3 ou DR4
 - (gènes HLA: rôle ++ dans la susceptibilité)
- Existe dans 35 - 50 % chez les vrais jumeaux
- Ce qui démontre que la génétique n'est pas responsable.

Nature auto-immune du DT1

Il existe un terrain immunologique

Risque accru pour le patient DT1 et ses parents du 1^{er} degré d'avoir une autre infection auto-immune :

- **Thyroïde** (Ac ATPO positifs)
avec ou sans dysthyroïdie (5%)
- **Maladie cœliaque (3 à 11%)** souvent atypique → dépistage sérologique
- **Autres** : PR, vitiligo, LED, psoriasis...
- Infiltration par des mononuclées et désorganisation des îlots de Langerhans = Insulite
- **L'auto-antigène initiateur de la réaction auto-immune est inconnu** → activation de l'immunité humorale → Anticorps contre les auto-antigènes insulaires.
 - ICA: islet cell antibodies (80 % des DT1 au début)
 - Anti GAD: contre une enzyme du cerveau et des CB la glutamate décarboxylase
 - Anti IA2: anti tyrosine phosphatase (50% des DT1)

- Anti Insuline IAA : précoces chez les nourrissons

Facteurs environnementaux

- Les facteurs déclenchant des réactions auto-immunes mal connus
- Virus : Coxsackies, rubéole, oreillons
- Alimentation: protéines du lait de vache ?
- Hygiène La destruction des cellules β est un processus très lent

SÉMIOLOGIE

Diabète de type 1 = carence brutale en insuline

«Le coup de tonnerre dans un ciel bleu»

Enfant – adulte jeune

Propriétés de l'insuline

– H. hypoglycémiant

- Utilisation musculaire du glucose
- Freine la néoglucogénèse hépatique

• H. anabolisante

- Elévation masse musculaire
- Adipogénèse +++

Carence Brutale en insuline

- **2 conséquences :**
 - Hyperglycémie aiguë
 - Hypercatabolisme

Insuline

Carence brutale en insuline

- **Hyperglycémie aiguë**
 - Polyurie osmotique
 - Déshydratation globale
 - Soif +++
- **Hypercatabolisme**
 - **Amaigrissement +++**
- **↑ lipolyse (production d'autres substrats)**
 - cétonurie

Diabète à révélation brutale

4- signes cardinaux

- **Polyurie:**

lorsque la glycémie dépasse 1,80 g/L, la capacité de réabsorption du glucose filtré par le glomérule rénal est dépassée. Le glucose est éliminé par les urines au prorata de la glycémie > 3 g/L

la diurèse totale se situera entre 3 et 3,5 L/jour.
- Polydipsie : mesure d'adaptation
- Amaigrissement : conséquence de la glycosurie (polyurie)
- Polyphagie

S'installent en quelques semaines ou parfois jours chez des sujets qui jusque-là étaient en bonne santé apparente



Diabète cétosique

La cétose: CSQ de l'insulinopénie.

L'insuline a une action antilipolytique.

En cas de carence en insuline, hydrolyse des TRG du tissu adipeux → acides gras sont libérés ++. Une partie en est convertie en corps cétoniques:

- Acétone
- acide acéto- acétique
- acide bêta-hydroxybutyrique

Éliminés par les urines (retrouvés dans les urines: bandelettes réactives) et par voie respiratoire (odeur de pomme reinette sentie dans l'haleine: signe tardif),

Actuellement, détectés précocement par la cétonémie plasmatique.

Bandelette urinaire



DT1 : autre appellations

Il ne faut plus dire diabète juvénile

- Survient chez des sujets très jeunes (enfant, adolescent)
- Pic de fréquence dans la période péri pubertaire

- Mais aussi, chez des gens plus âgés (vieillard).

Résumé: Diagnostic du diabète 1

- Début brutal
- Syndrome cardinal voir acido-cétose
- Enfant ou adulte jeune, le plus souvent
- Pas de surpoids
- Pas de diabète dans la famille
- Parfois maladie auto-immune

Inutile de doser l'insulinémie ou le peptide C.

Inutile de demander une échographie/scanner du pancréas.

Inutile de rechercher les auto-anticorps sauf si doute.

Y a t – il d'autres types de diabètes chez l'enfant et l'adolescent ?

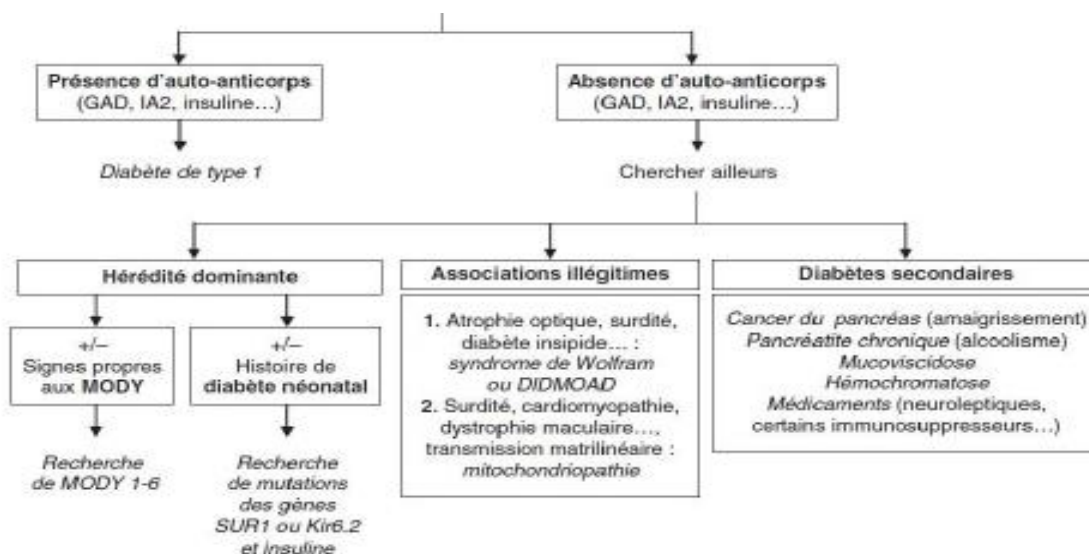


Fig. 22.1. Démarche pour affirmer le type 1.

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)

Le diabète de type MODY se manifeste dès l'enfance ou l'adolescence, mais il n'y a pas d'anticorps anticellules d'îlots et il est familial avec une hérédité dominante.

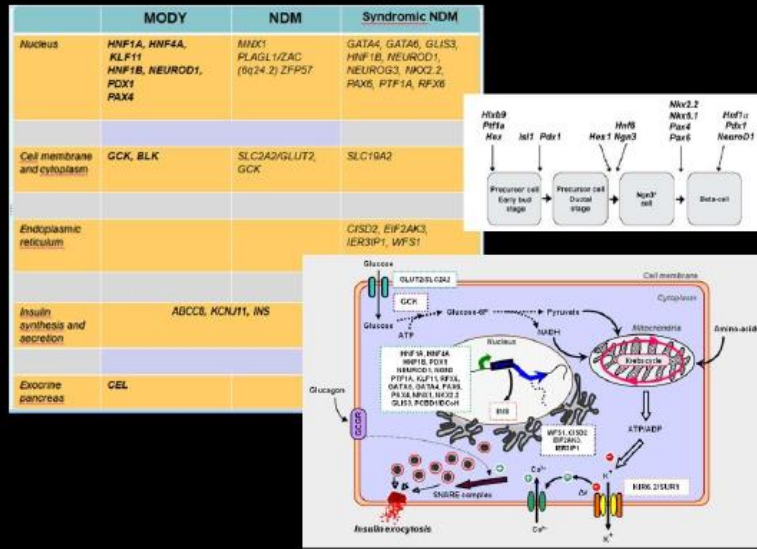
Causes génétiques connues : HNF-4 α (MODY 1), glucokinase (MODY 2), HNF-1 α (MODY 3), IPF-1 (MODY 4), HNF-1 β (MODY 5), NeuroD1 (MODY 6); HNF = *Hepatocyte Nuclear Factor*; IPF = *Insulin Promoter Factor*; NeuroD1 = *Neurogenic Differentiation Factor 1*.

La gravité du diabète dépend de son origine génétique.

Particularités des deux formes génétiques les plus fréquentes :

	MODY 2	MODY 3
Gène	Glucokinase	HNF-1 α
Signes	Avant la puberté (dès 2 ans) Hyperglycémie modérée Évolution très lente	À la puberté ou après Diabète Aggravation progressive
Traitement	Pas de médicaments dans les 2/3 des cas.	Antidiabétiques oraux (80 %) Insuline dans 20 % des cas
Complications	Moins de 5 % des patients	Dans environ 20 % des cas

13 MODY and 22 NDM genes have been identified



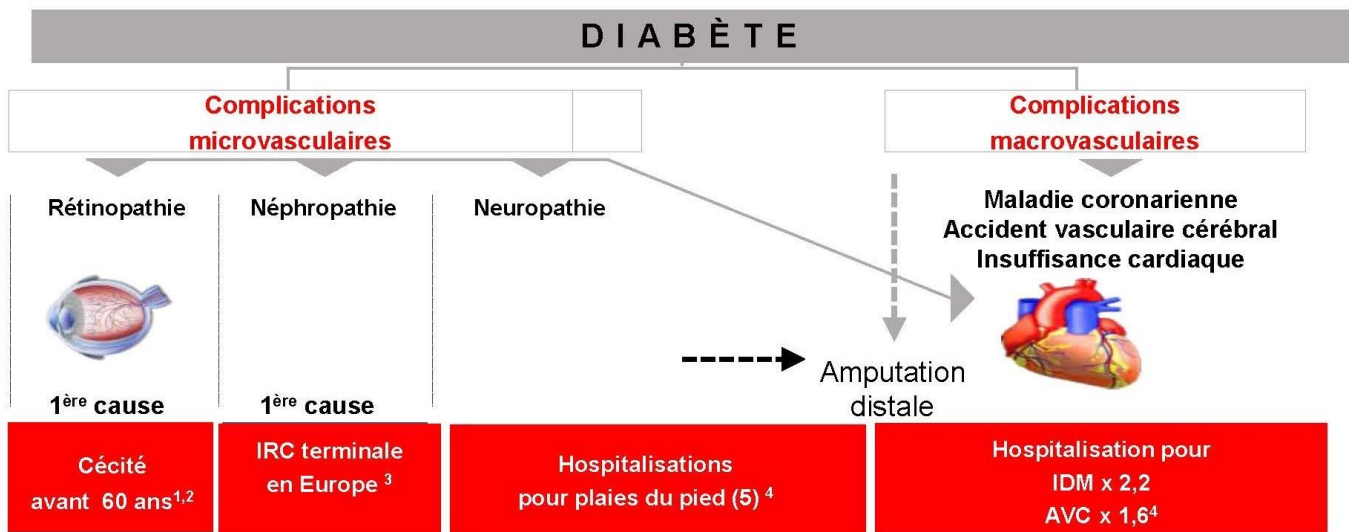
DIABETE TYPE 2

Facteurs de risque cardio-vasculaires (RCV)

Un enjeu majeur de la sante publique (prevalence, morbidite, difficultes prise en charge...).

Pathologie metabolique complexe caracterisee par une hyperglycemie progressive associee a un haut risque de complications micro et macro vasculaires

Morbidite vasculaire : enjeu de sante publique



- 1- Grobbee DE, How to ADVANCE prevention of cardiovascular complications in type 2 diabetetes. Metabolism. 2003;52 (8 Suppl 1):24-28
- 2- HAS : Recommandations en sante publique. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œ rgumentaire, Décembre 2010
- 3- American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care 2004 ;27 (suppl 1): s79-s83.
- 4- S. Fosse-Edorh. LE POIDS DES COMPLICATIONS LIÉES AU DIABÈTE EN FRANCE EN 2013. SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES. Bull Epidemiol Hebd (BEH) 2015;34-35:619-24

Epidémiologie



2015: 415 million 2040: 642 million

IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015

Données sur le DT2 (1994 - 2009)

Auteur	Source	Type d'étude	Population	Échantillon (n sujets)	Moyen diagnostic	Prévalence (%)	
						DT2	ITG
Houti L, <i>et al</i> (DESM 1994)	Diabetes International 2001;11:4-8.		30-64 ans Oran	641	HPGO GàJ \geq 126 mg/dl	6,3 6,6	
Kemali Z, 1994	Rev Alg Santé Mil 1995;24:7-14.		> 25 ans Alger	985	GàJ \geq 130 mg/dl	8,7	
Malek R, <i>et al</i> , 1998	Diabetes Metab 2001;27:164-71.	Échantillon	30-64 ans Sétif	1457	HPGO GàJ \geq 126 mg/dl	8,2 8,8	7,1 6,9
Belhadj M, <i>et al</i> , 2003	Diabetes Metab 2003;29 (Suppl 4):4S24 [Abstract 1370].		30-64 ans Adrar (Sud)	1000	GàJ \geq 126 mg/dl	1,3	
Approche Step Wise OMS Algérie 2003	Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans 2	Sondage à 2 degrés	25-64 ans Sétif, Mostaganem	4050	GàJ \geq 126 mg/dl	8,9	
INSP, enquête nationale de santé 2005	Institut National de Santé Publique, Projet TAHINA.	Échantillon représentatif 26 districts	35-70 ans National	4818	GàJ \geq 126 mg/dl	6% méconnus 12,2	
Yahia-Berrouiguet 2008	Rev.MMM V 3, n°3 2009, 313-19	Echantillon représentatif	35+ Tlemcen	1088	GàJ \geq 126 mg/l	8,6	
IDF 2006	Diabetes Atlas, Projections 2007		20-79 ans	20 346(103)	GàJ \geq 126 mg/dl	8.3%	5,7

Le diabète, une maladie mortelle

Adultes décédés du diabète, du VIH/SIDA, de la tuberculose et du paludisme



5,0 millions
dus au diabète
2015
FID



1,5 millions
dus au VIH/SIDA
2013
OMS Santé Mondiale
Données d'observatoire
Référentiel 2013



1,5 millions
dus à la tuberculose
2013
OMS Santé Mondiale
Données d'observatoire
Référentiel 2013



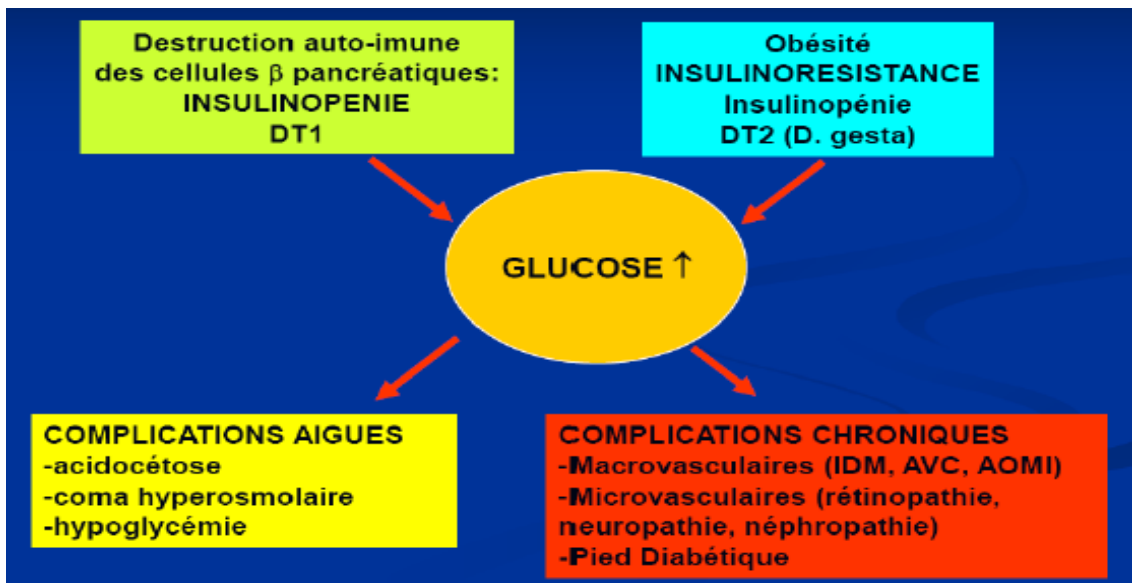
0,6 millions
dus au paludisme
2013
OMS Santé Mondiale
Données d'observatoire
Référentiel 2013

Caractéristiques du diabète de type 2

- Age de survenue ≥ 40 ans
- Antécédents familiaux ++
- Début : lent et insidieux
- Symptomatologie : pauvre ou absente
- Fardeau : Obésité ou surcharge adipeuse abdominale
- Hyperglycémie lors du diagnostic, souvent ~ 2 g/l
- Complications dégénératives : fréquentes au moment du diagnostic
- Cause principale de mortalité : maladies cardiovasculaires

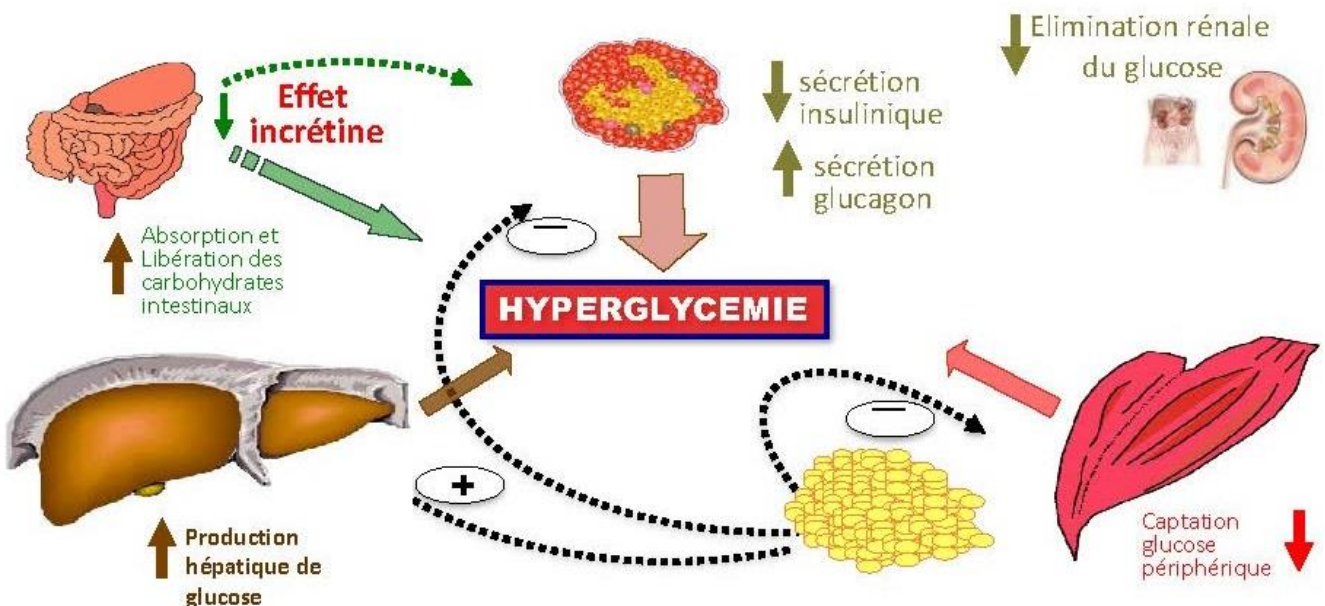


Watkins et al. Diabetes and its Management, Ed. 6. Blackwell Publishing, 2003 © Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladie métaboliques (Nov 2002).



DT2 une physiopathologie complexe

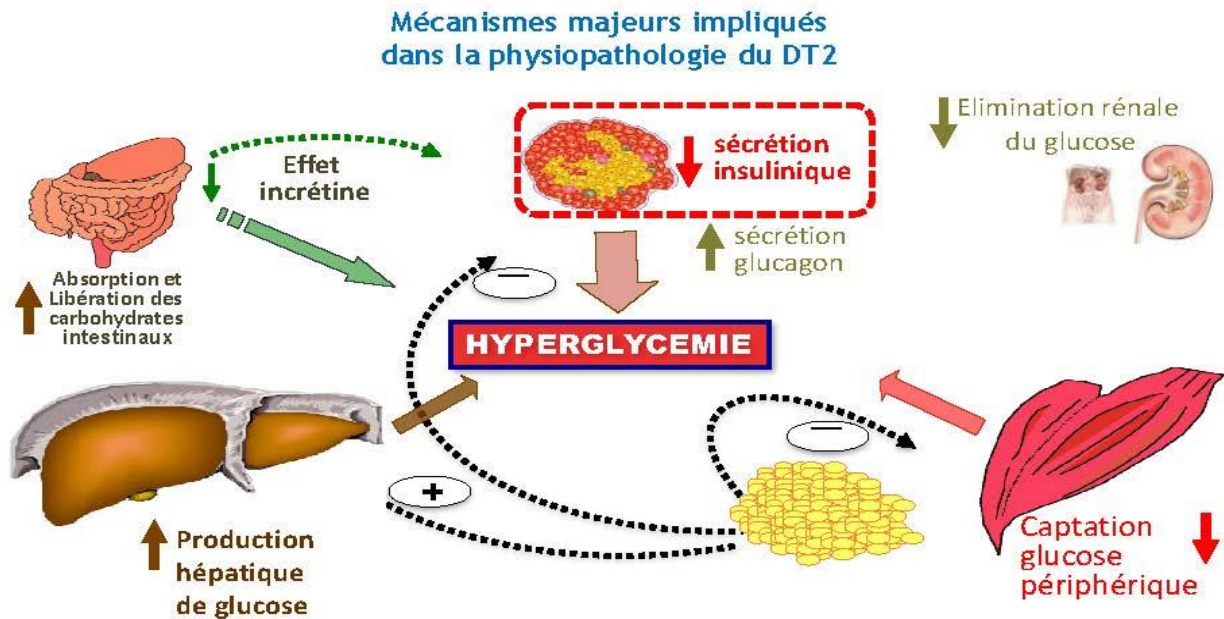
Mécanismes majeurs impliqués dans la physiopathologie du DT2



Adapted from: Inzucchi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011

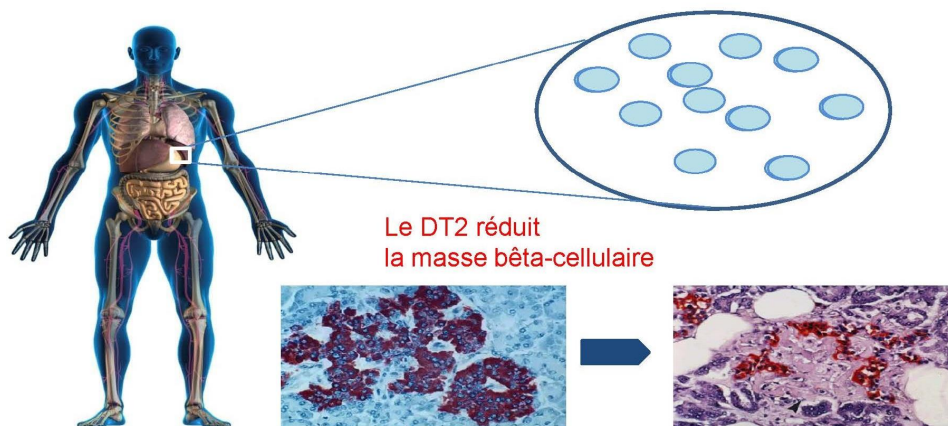
- Facteurs génétiques ++ 90-100%
- Facteurs environnementaux
- Résistance à l'insuline
 - Favorisée par l'obésité androïde, l'âge et la sédentarité
 - Concerne le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux
- Glucotoxicité, lipotoxicité: rôle aggravant
- Autres mécanismes récemment mis en évidence

TROUBLES DE L'INSULINO - SECRETION



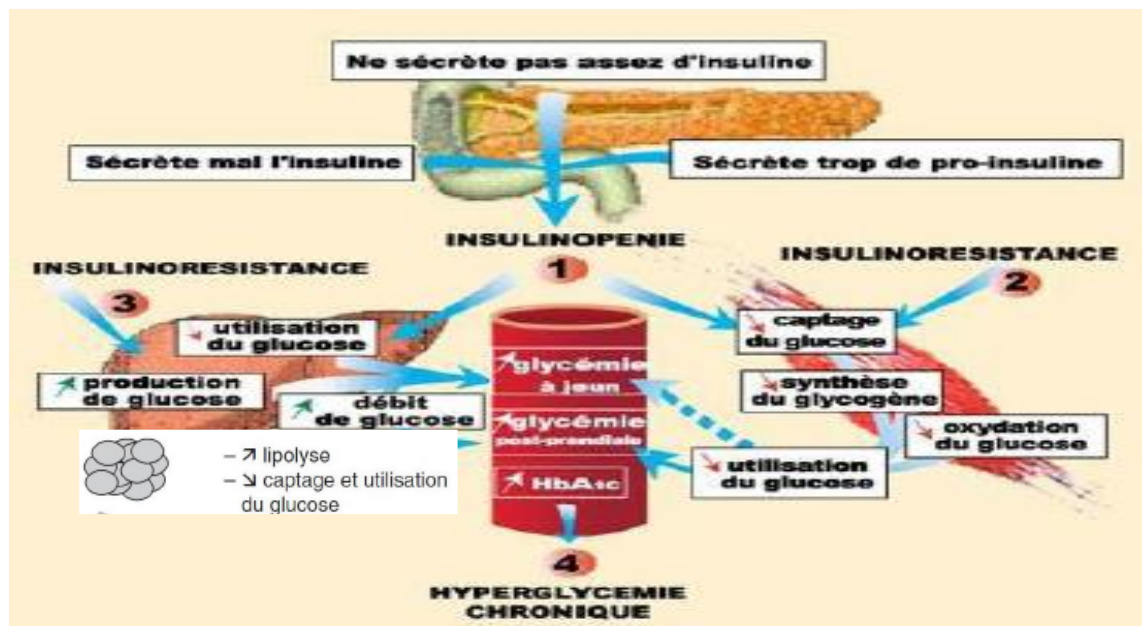
Adapted from: Inzucchi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011

La masse de cellules β est réduite chez les DT2 en raison d'une apoptose accrue



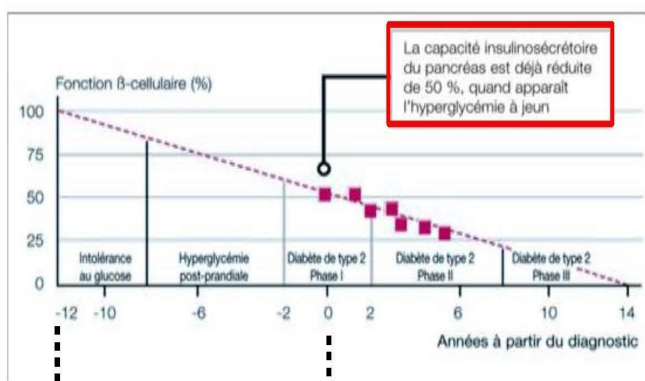
DYSFONCTION DES CELLULES β

- Abolition du pic précoce + abolition de la pulsatilité
- Désensibilisation spécifique au stimulus glucosé (glucotoxicité + lipotoxicité)
- Anomalie qualitative : précurseurs (pré-insuline)



Kahn CR, Saltiel AR. In: Kahn CR et al, eds. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:145-168.

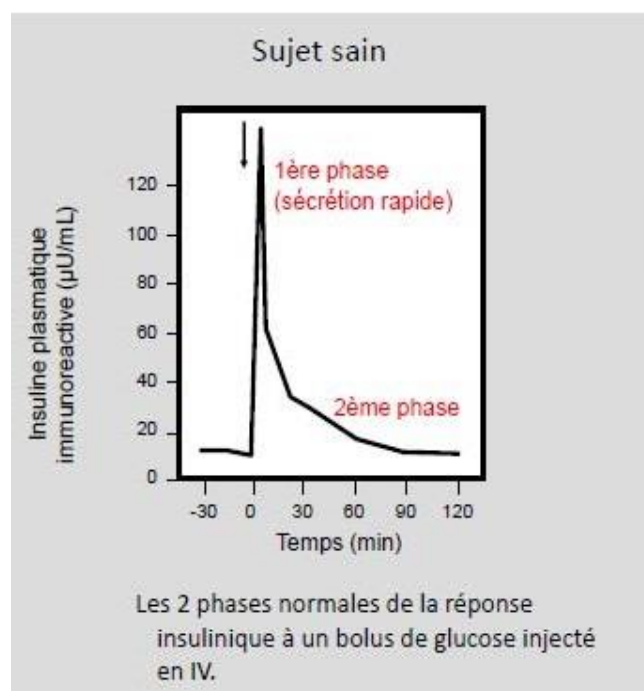
Insulinosecrétion



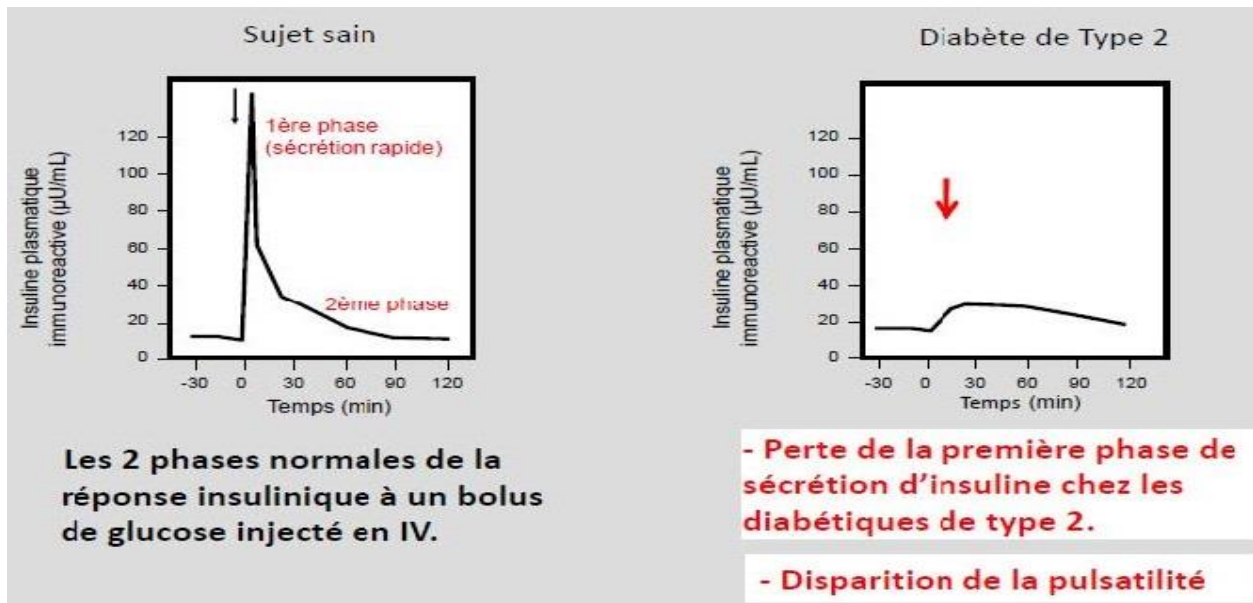
NORMAL → **IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE** → **TYPE 2 DIABETES**

< 1g/l 1 - 1.25 g/l ≥ 1.26 g/l

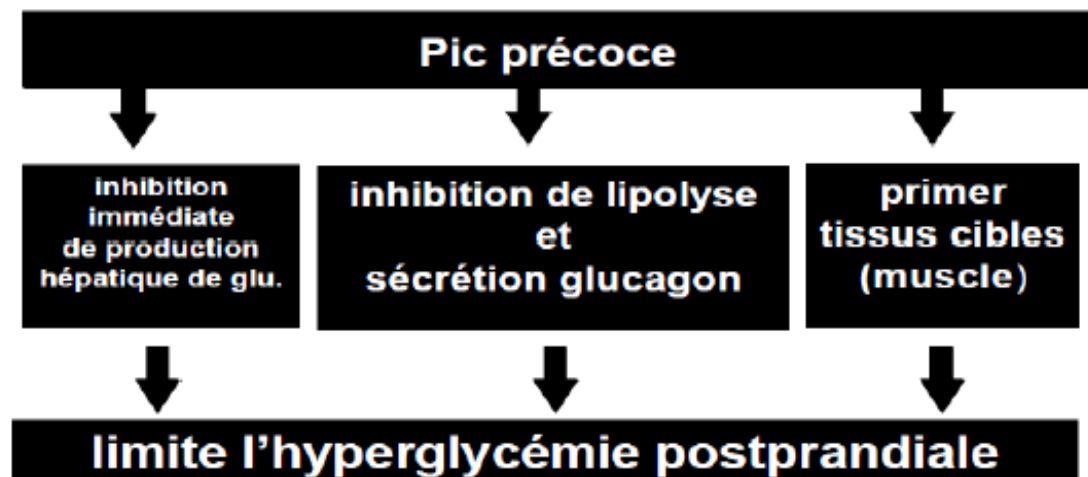
Sécrétion d'insuline en post-prandial



Sécrétion d'insuline en post-prandial : comparaison sujet sain et diabétique du type 2.



Rôle physiologique du premier pic (précoce)



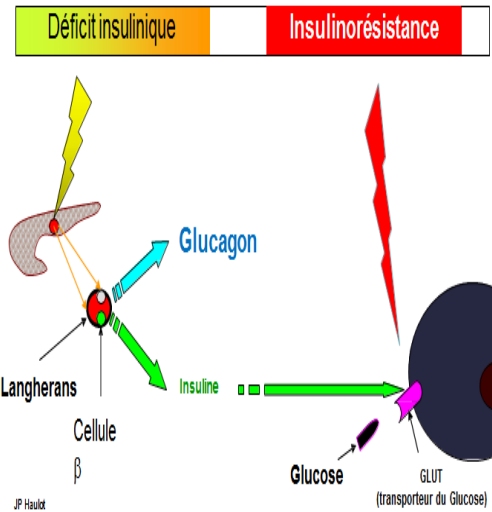
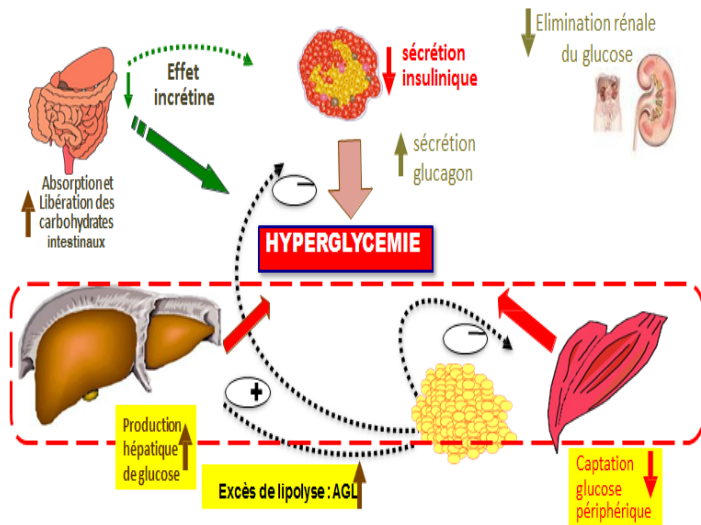
TROUBLES DE L'INSULINO - RESISTANCE

État de l'organisme dans lequel la réponse biologique pour une concentration (physiologique) d'insuline est diminuée (moindre que prévue).

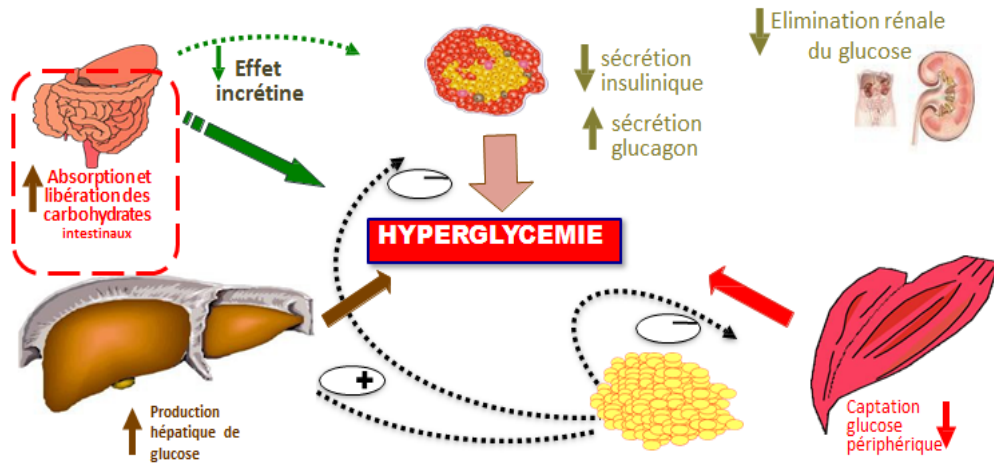
Dans ce cas, si la cellule B est intacte, elle sécrète plus d'insuline pour compenser cette résistance.

Quand la cellule B est défectueuse, elle ne compense pas et le diabète apparaît.

Mécanismes majeurs impliqués dans la physiopathologie du DT2

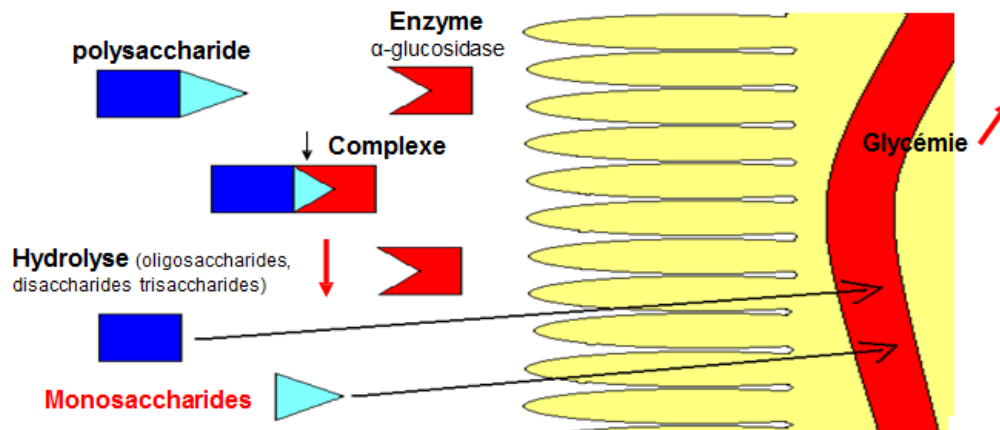


Adapted from: Tazuochi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011

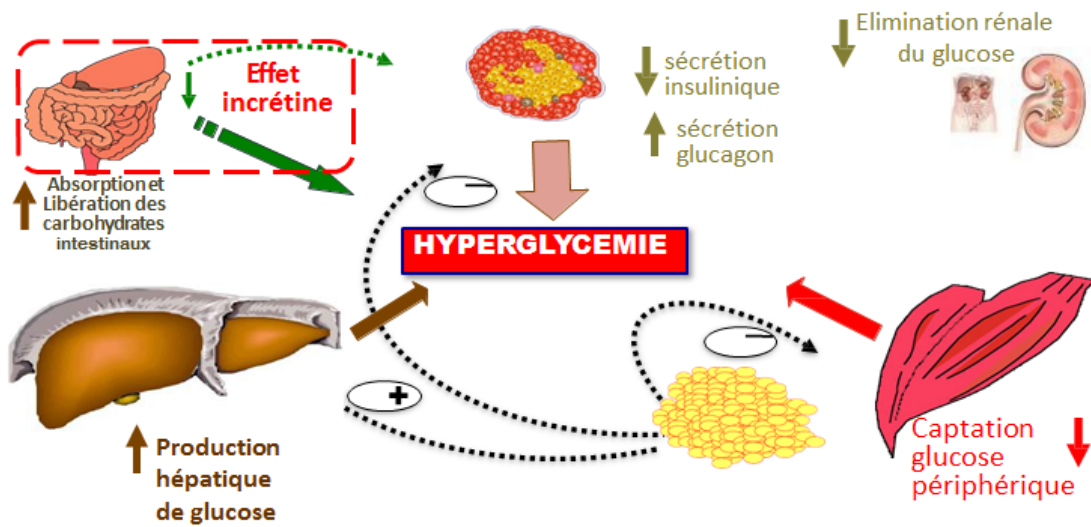


Absorption intestinale de glucose

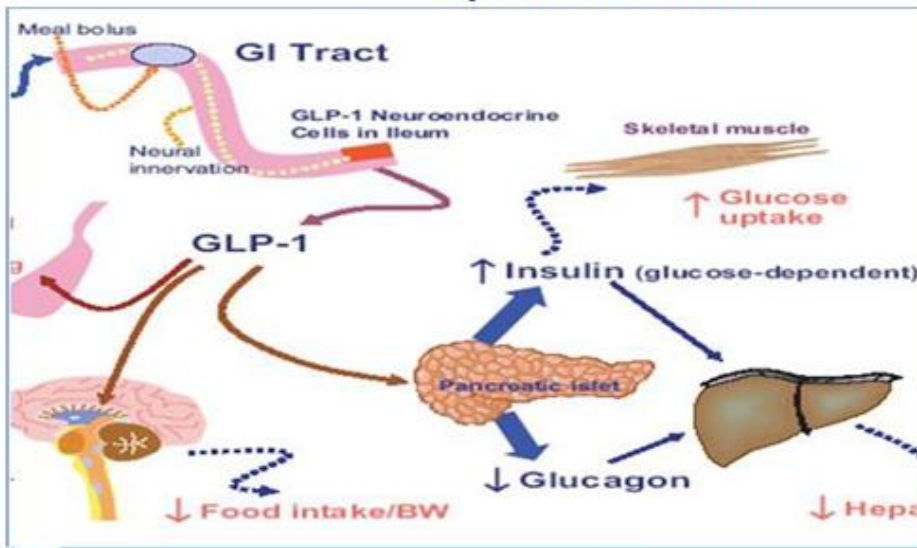
Intestin grêle



Mécanismes majeurs impliqués dans la physiopathologie du DT2

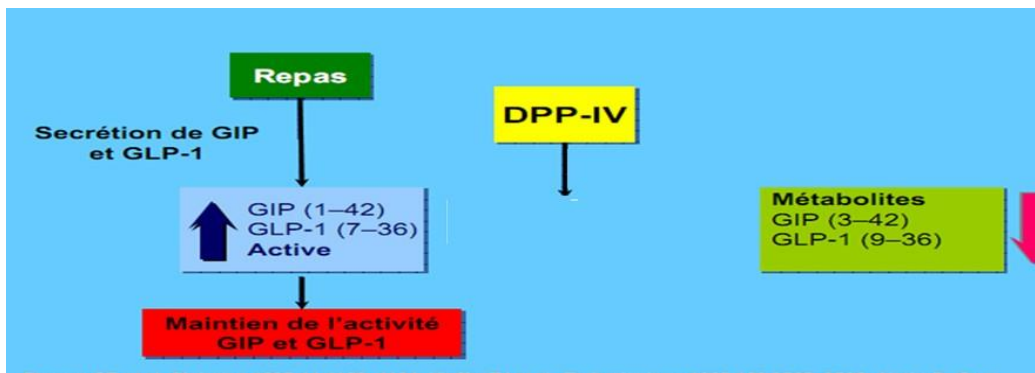


Systeme incrétine



GLP-1 = est une incrétine, c'est-à-dire une hormone intestinale, sécrétée par les cellules L de l'iléon en réponse à un repas. Est aussitôt dégradée par la **DPP IV**

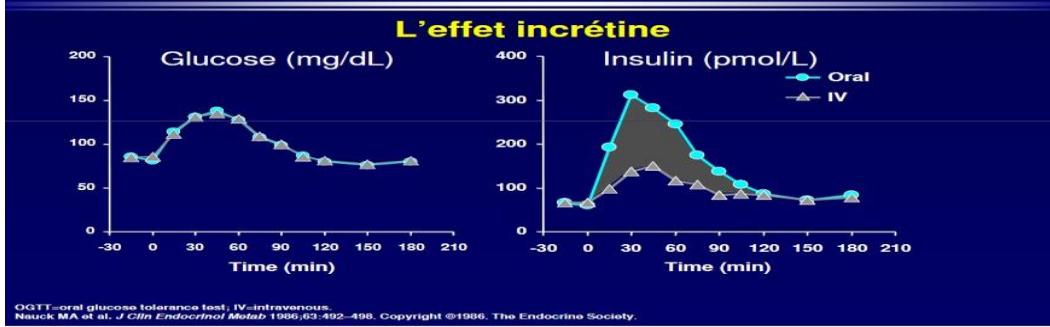
GIP glucose dependent insulinotropic peptide
GLP 1 glucagon like peptide 1



GLP1: glucagon-like peptide - 1

GIP glucose dependent insulinotropic peptide DPP IV : dipeptidyl peptidase - 4

Les incrétines qu'est-ce que c'est ?!



Les incrétines qu'est-ce que c'est ?!

Action physiologique des incrétines

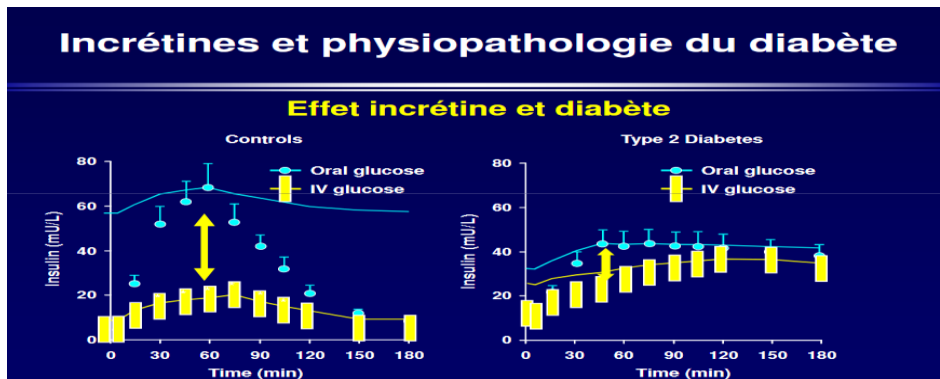
- Action hypoglycémisante indirecte
 - Stimulation puissante de la sécrétion d'insuline
- Pic post-prandial précoce Effet glucose dépendant
- Freination puissante de la sécrétion de glucagon

Effet glucose dépendant

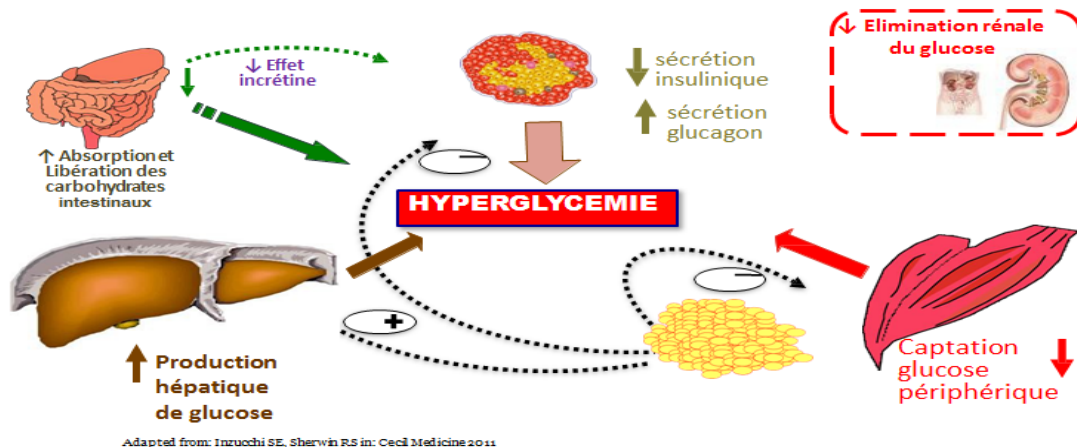
- Contrôle de la glycémie post-prandiale

Autres actions, pharmacologiques?

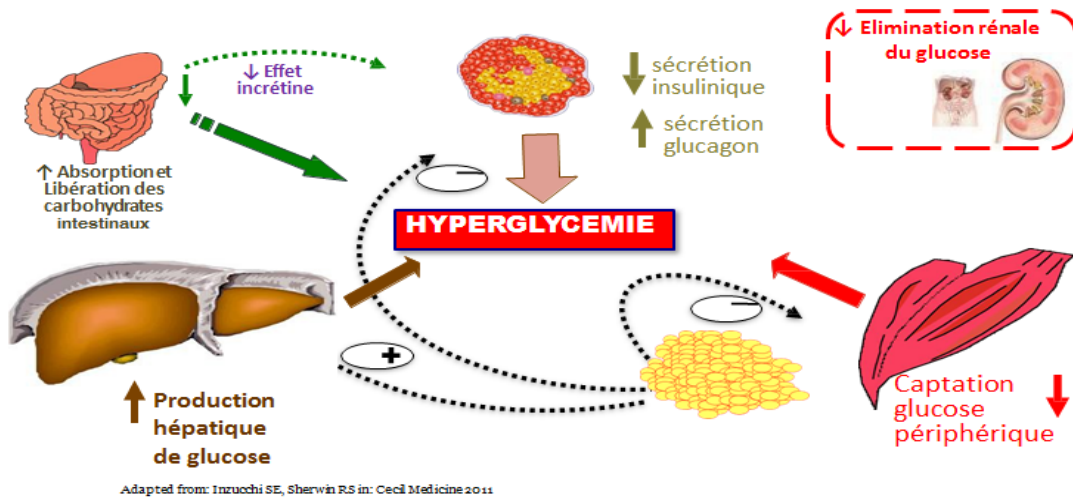
- Autres actions, pharmacologiques?**
- Ralentissent la vidange gastrique
 - Effet sur le rassasiement et la satiété
 - Effet trophique sur les cellules β pancréatiques



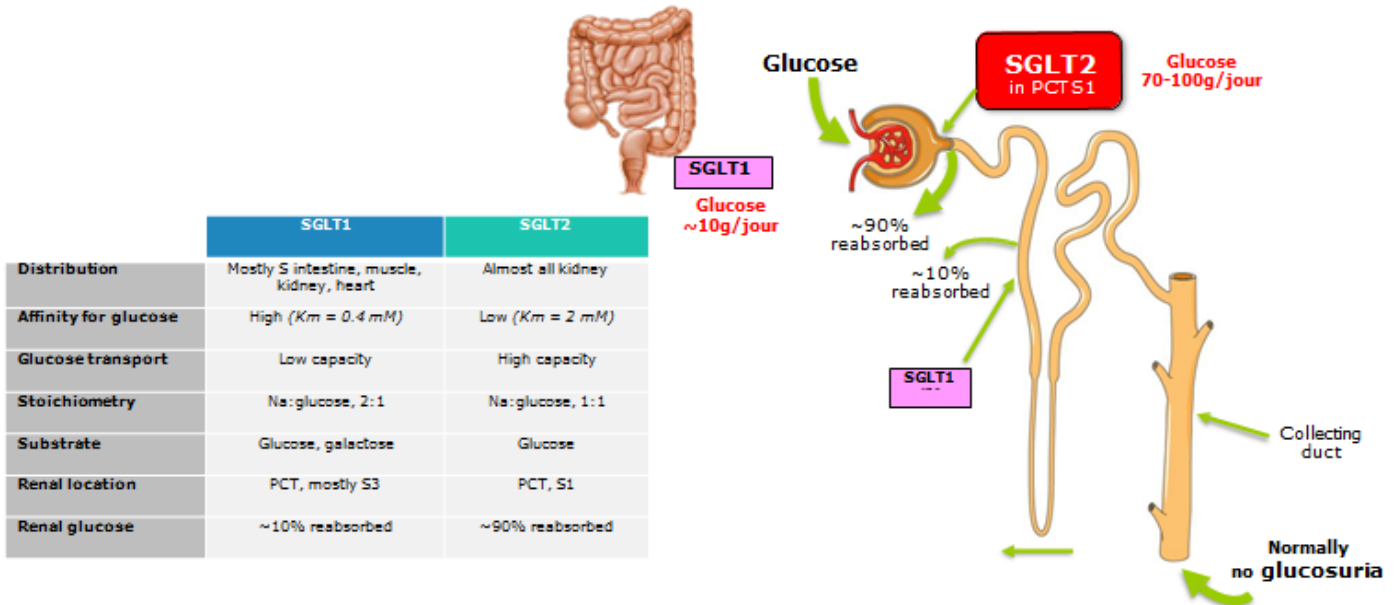
Mécanismes majeurs impliqués dans la physiopathologie du DT2



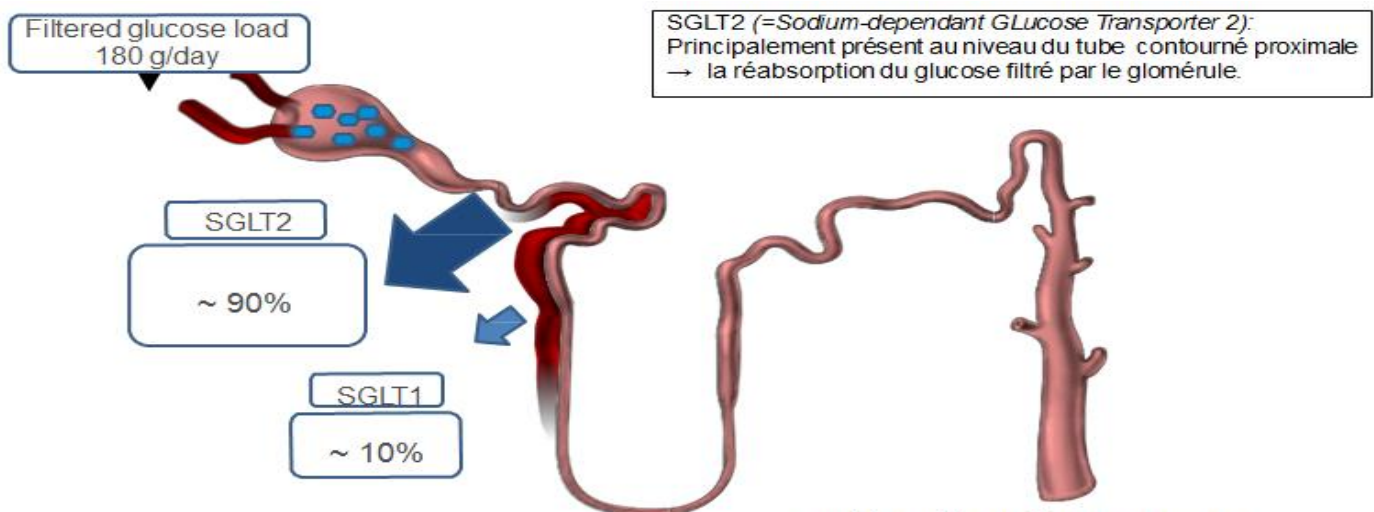
Mécanismes majeurs impliqués dans la physiopathologie du DT2



Caractéristiques des co-transporteurs SGLT1 and SGLT2



Renal glucose re-absorption in healthy individuals



Résumé

Anomalies physiopathologiques, actuellement découvertes

1) Déficit fonction β -cellulaire : baisse de sécrétion d'insuline

2) Excès fonction α -cellulaire : excès de glucagon mal freiné en PP

3) Insulinorésistance musculaire

4) Insulinorésistance hépatique

5) Excès de lipolyse (AGL élevés)

6) Augmentation de l'absorption intestinale du glucose

7) Baisse de l'effet « incrétine » ;

8) Baisse de l'élimination rénale du glucose

9) Troubles centraux

?????

Presse Med. 2013; 42: 855–860

Nombreuses nouvelles molécules

Les médicaments agissant sur
le système des incrétines

Nouvelles insulines



Les inhibiteurs de la réabsorption rénale du glucose

Caractéristique du DT2

1 Diabète de la maturité

- Ancien qualificatif
 - Habituellement observé **après 40 ans (actuellement enfant, aussi)**
 - Antécédents familiaux de diabète (soulignant le caractère **génétique**)
 - **Environnement** (surpoids, obésité)
 - **Âge** (*vieillesse*)
- ↑ la prévalence

2- Diabète pléthorique

- **Ne plus dire pléthorique**
- 80% des DT2 sont (ou ont été) obèses/excès pondéral
- **Mais 20% à poids normal** (parfois amaigris)

3 Diabète insidieux

- **Souvent asymptomatique** (latent)
- **Désordres glycémiques**, longtemps **modérés**.
 - Expliquant le retard diagnostique
- **Parfois, complication inauguratrice** :
 - Infarctus du myocarde
 - Lésions des pieds
 - Rétinopathie ou néphropathie.

Circonstances de découverte

Découverte fortuite

Complication dégénérative Pr-ur-it ana-vulvaire

Infection r-écidivante

Grossesse

Étude épidémiologique Hypotrophie néo-natale.

Devant un Facteur de risque + + + (rôle du dépistage)

Parfois, des symptômes révélateurs

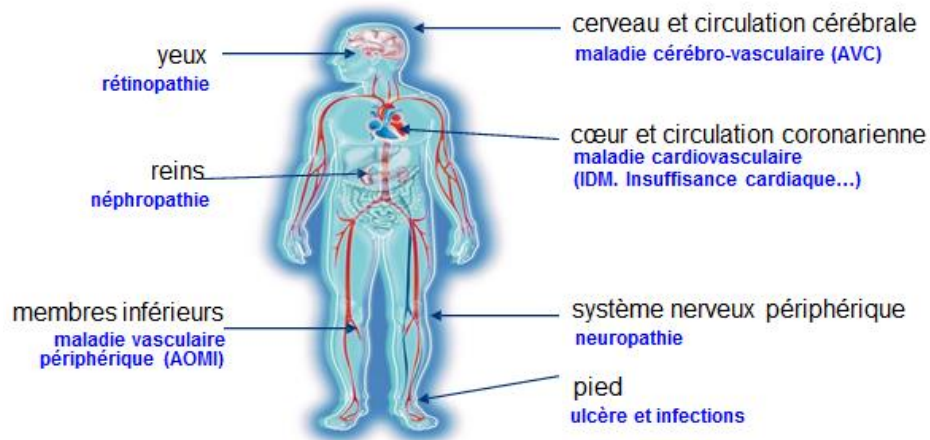
– **Classiques**: soif, polyurie, polyphagie, Obésité /amaigrissement

– ils sont moins marqués dans le diabète de type 2,



• **Diagnostic au stade des complications**

DIABÈTE 2 : MACRO ET MICRO-ANGIOPATHIES



Meltzer et al. CMAJ 1998;20(suppl. 8): S1-S29.

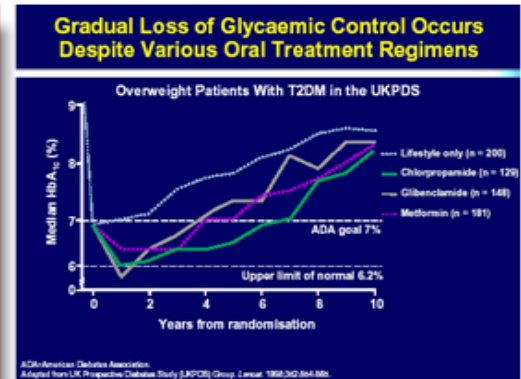
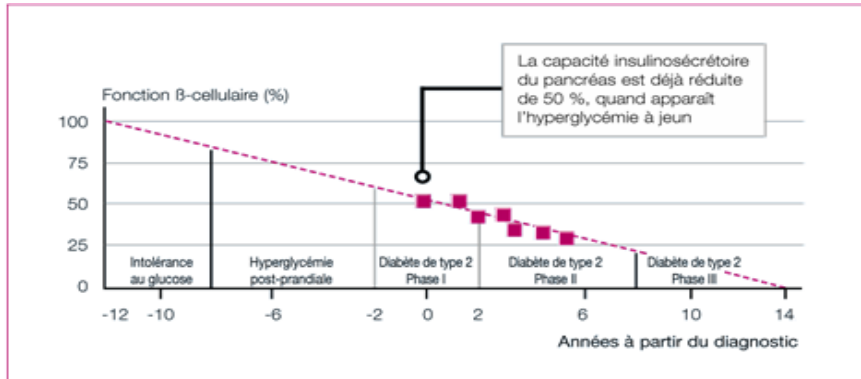
Caractéristique du DT2

4- Diabète non cétosique

- Une **insulinosécrétion suffisante** explique l'**absence de cétose**
- La **lipolyse** reste suffisamment contrôlée (pas de production de corps cétoniques)
- **DT2 évolué** (> 8-10 ans): stade d'insulinopénie → **CÉTOSE**

5 Diabète non insulinodépendant : DNID (à ne plus employer)

- **Qualificatif aujourd'hui inadapté**
- **++ DT2 traités par l'insuline** (évolution naturelle)



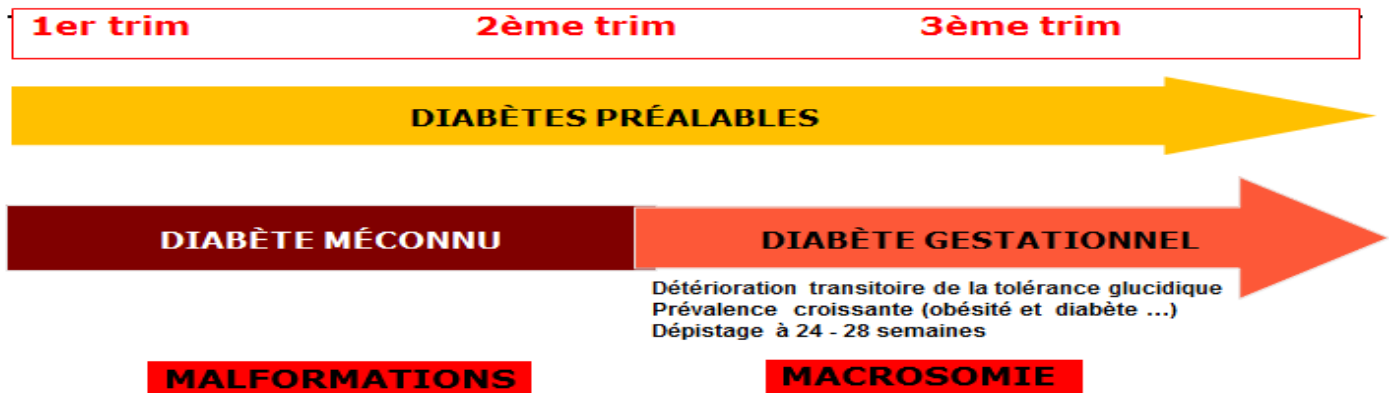
Formes intermédiaires de diabète

- Dégradation intermédiaire de l'insulinosécrétion :
- + rapide que dans le DT2
 - - rapide que celle observée dans le DT1
 - Correspondent à 2 états bien différents:
- 1. **DT1 lent** : Latent Auto-immune Diabetes in Adults (**LADA**)
 - destruction auto-immune lente des îlots Langerhans (**anticorps anti-îlots et anti-insuline positifs**)
- 2. **DT2**: destruction plus rapide que dans DT2 classique (**anticorps: négatifs**)

Evolution inéluctable vers l'insulinothérapie

Diabètes et Grossesse

L'hyperglycémie est délétère pour l'embryon et le fœtus



Diabète gestationnel

Chez qui le dépistage doit-il être pratiqué ?

- obésité sévère ;
- ATCD de diabète gestationnel ou macrosomie;
- Présence d'une glycosurie ;
- Diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques ;
- Histoire familiale de diabète sucré

Tests de dépistage: pratiqués entre la 24^e - 28^e semaines

- **GAJ ≥ 0.90 g/l**
- **GPP -2H ≥ 1.20 g/l**

D. Gestationnel : cibles thérapeutiques

Autocontrôles glycémiques recommandés : 4 - 6x/jour

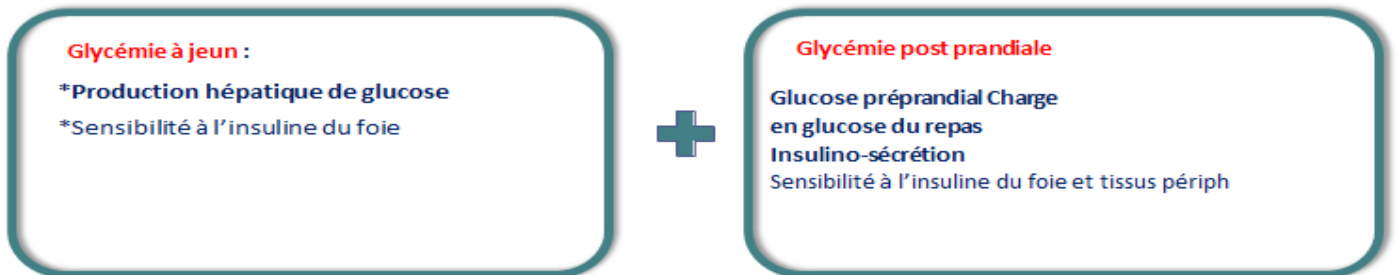
- Glycémie à jeun (pré- prandiale) : **< 90 – 95 mg/dl**
- Glycémie 1h après le début du repas : $\leq 130-140$ mg/dl
- Glycémie 2h après le début du repas : **≤ 120 mg/dl**

ADA. Standards of medical care in diabetes 2016, *Diabetes care* 2016; 39 (supplement 1): 18-20 and 86-93.
Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (11):4227-42249. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: 695-699.

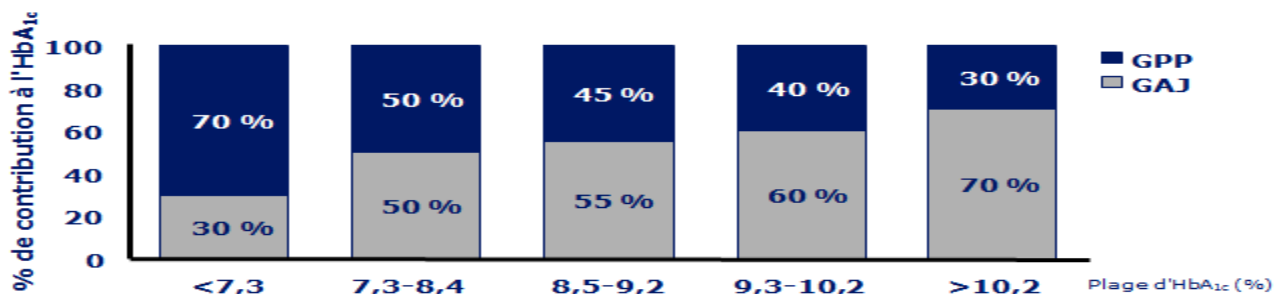
L'équilibre des GAJ & GPP

Nécessaire à la normalisation de l'HbA_{1c}

HbA_{1c}



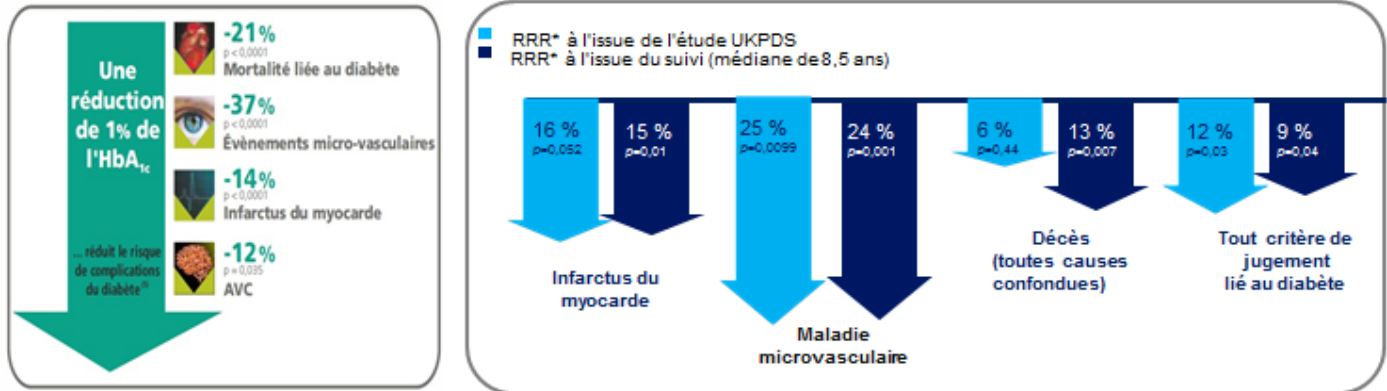
Normaliser l'HbA_{1c} = cibler la GAJ et GPP



Adapté de Monnier L et al. *Diabetes Care* 2003;26:881-5

INTERET DE BAISSER L'HbA1c

Relation entre HbA1c et complications



Le TRT optimisé dès le début permet une réduction importante des complications micro et macro-vasculaires qui perdure dans le temps (mémoire glycémique)

UKPDS 33, The Lancet 1998; 352 / 837-853.
UKPDS 35, Stratton IM et al. BMJ 2000; 32:405-12
UKPDS 80, Holman et al. NEJM 2008; 359:1577- 89.



ADA 2015 Guidelines

Common Comorbidities Associated With Diabetes

Assess & address comorbidities that may complicate diabetes management:

- Cancers: liver, pancreas, bladder, endometrium, breast, colon*
- Cognitive impairment
- Depression
- Dyslipidemia
- Fatty liver disease

- Fractures
- Hearing impairment
- Heart failure
- Hypertension
- Low testosterone (men)
- Obesity
- Obstructive sleep apnea
- Periodontal disease

*Possibly only associated with type 2 diabetes

American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl 1):S1-S93.

Common Comorbidities Association With Diabetes

2015 ADA guidelines

Assess & address comorbidities that may complicate diabetes management

<ul style="list-style-type: none"> - Cancer Liver, pancreas, bladder endometrium, breast, colon * - Cognitive impairment - Depression - Dyslipidemia - Fatty liver disease - Periodontal disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Fractures - Hearing impairment - Heart failure - Hypertension - Low testosterone (men) - Obesity - Obstructive sleep apnea
--	---

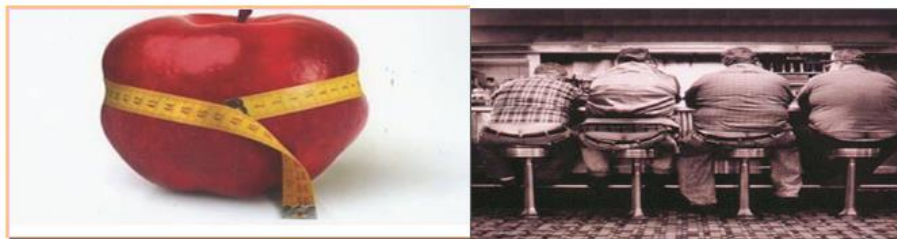
* Possibility only associated with type 2 diabetes

American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38 (suppl. 1): S1 – S93

Syndrome métabolique (obésité abdominale)

The silent killer

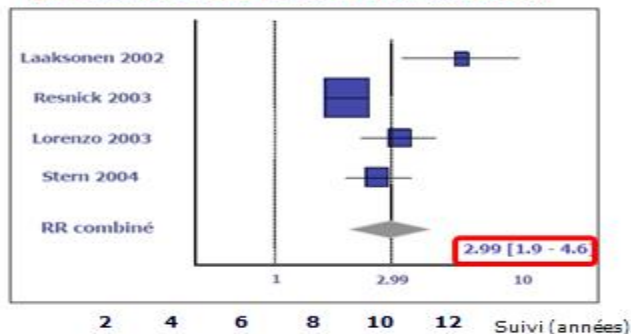
Une constellation d'anomalies mineurs



Risque métabolique (devenir diabétique)

RR de diabète pour Sd. Met. défini avec NCEP

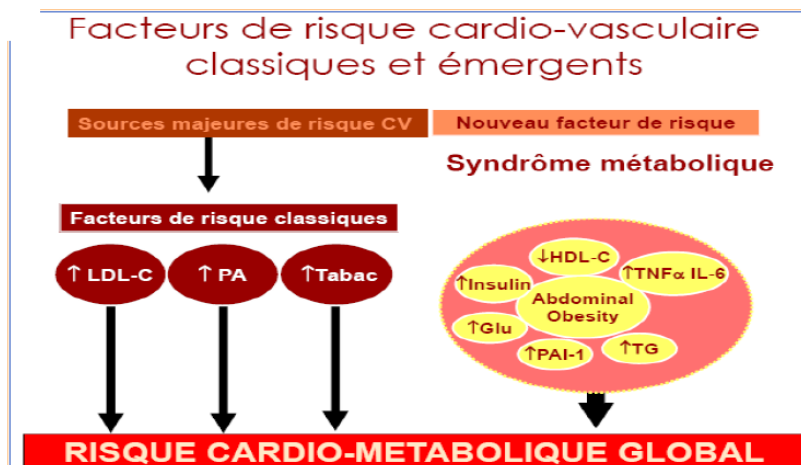
(La question ne se pose pas pour la définition de WHO)



Ford ES et al Diabetes Care 2005



Klein B, et al. Diabetes Care 2002 ; 25 : 1790-4



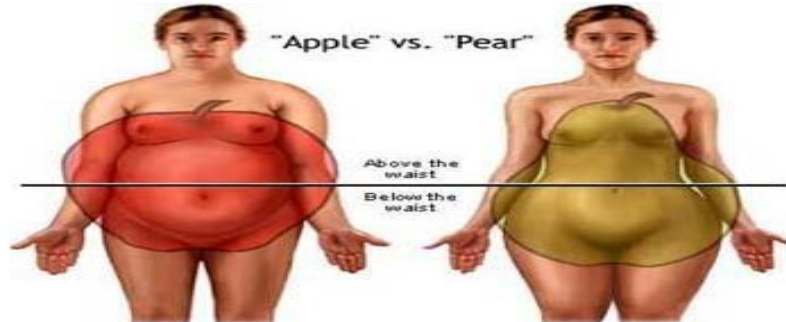
Pourquoi le connaître? (objectifs)

- Identifier le patient métabolique
 - Quand?
 - Pourquoi?
 - Comment? ...
- Proposer des interventions utiles

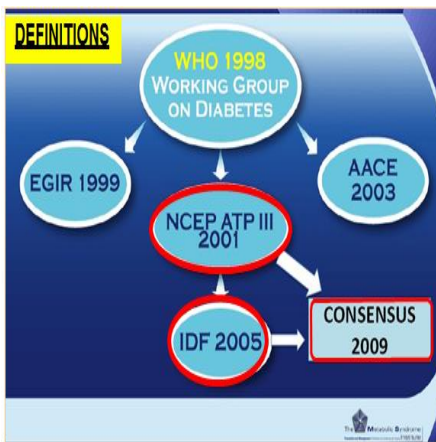
Appellations du syndrome métabolique

Le manque de consensus sur le **facteur sous-jacent** est illustré par l'histoire de son nom :

- syndrome plurimétabolique
- syndrome X
- quatuor mortel
- syndrome de l'insulinorésistance
- syndrome dysmétabolique
- syndrome cardio-métabolique...



Vers une définition consensuelle



Définition universelle consensuelle IDF/AHA/NHLBI (2009)

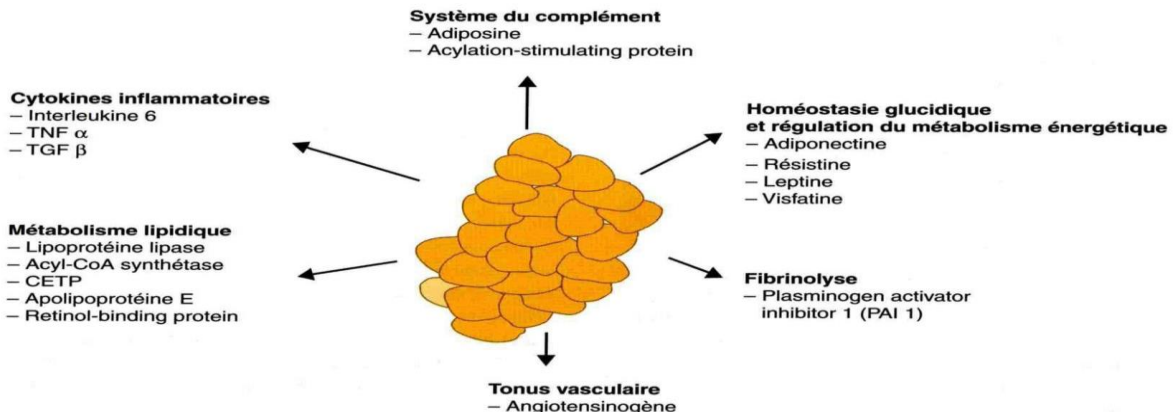
	NCEP (2001)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)
	≥ 3/5 critères	TT + 2/4 autres critères	≥ 3/5 critères
OBESITÉ ABDOMINALE (Tour de Taille)	≥ 102 cm/hommes ≥ 88 cm/femmes	INDISPENSABLE, Ethno-centrés; Europe > 94 cm/hommes > 80 cm/femmes	Seuils ethno-centrés - IDF 2005 ou - NCEP/ATP III
TRG	> 1,5 g/l ou TRT	> 1,5 g/l ou TRT	> 1,5 g/l ou TRT
HDLc	< 0,40 g/l : hommes < 0,50 g/l : femmes	< 0,40 g/l : hommes < 0,50 g/l : femmes	< 0,40 g/l : hommes < 0,50 g/l : femmes
Pression Artérielle	PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg ou TRT	PAS ≥ 130 mm Hg et/ou PAD ≥ 85 mm Hg ou TRT	PAS ≥ 130 mm Hg et/ou PAD ≥ 85 mm Hg ou TRT
Glycémie à jeun	≥ 1,1 g/l ou TRT	≥ 1,0 g/l ou TRT	> 1,0 g/l ou TRT

NCEP - ATP III. JAMA 285 (2001) 2486-2497 Murray
Alberti KG, Zimmet P, the IDF Consensus Group. Lancet 2005; 366:1059-62
Alberti GK et coll. Circulation 2009;120:1640 - 45

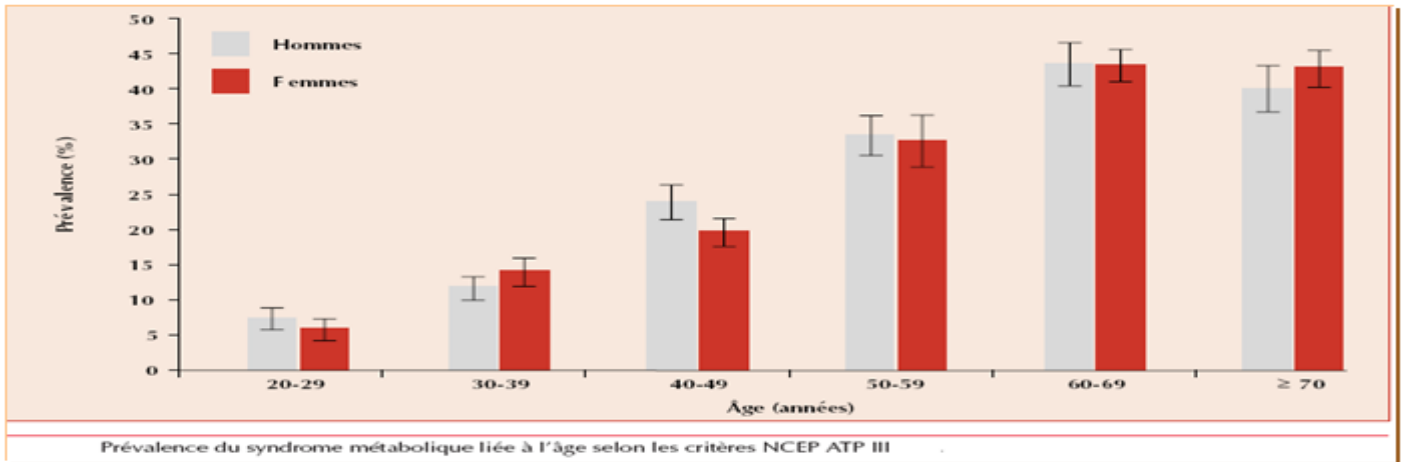
Approche physiopathologie

Tissu adipeux viscéral = glande endocrine

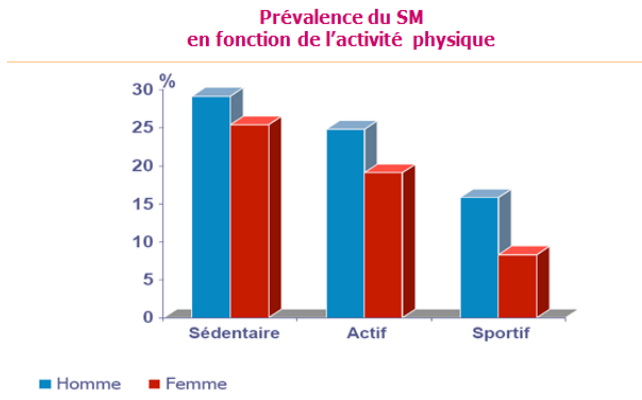
ADIPOCYTE : cellule sécrétrice d'adipokines endocrine, prothrombine, pro-inflammatoire



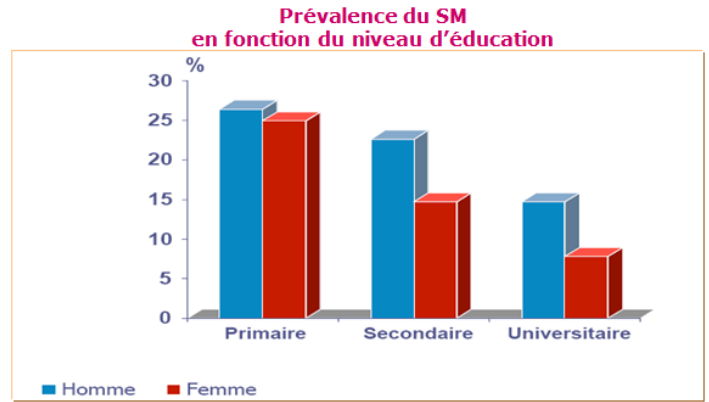
SM et âge



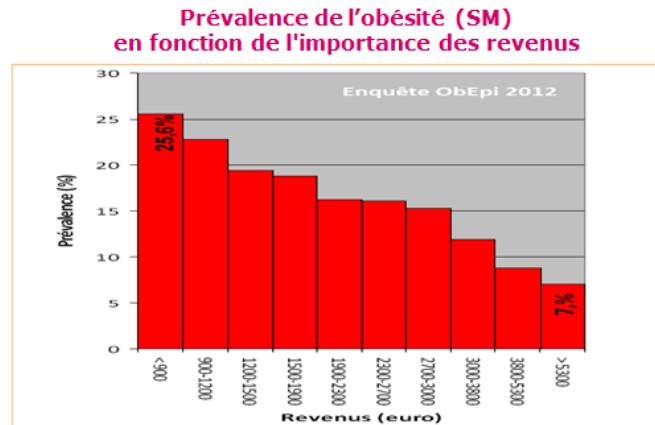
Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 ; 287 : 356-9.



Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 ; 287 : 356-9.



Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 ; 287 : 356-9.



Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 ; 287 : 356-9.

Comment repérer un SM?



- Mesure du tour de taille (périmètre abdominal)
- Prise de pression artérielle
- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique
 - TG, HDL-c (EAL)



Mesure du périmètre abdominal

Pourquoi Tour de Taille (périmètre abdominale) et pas l'IMC?

Limite de l'IMC (BMI = body mass index)

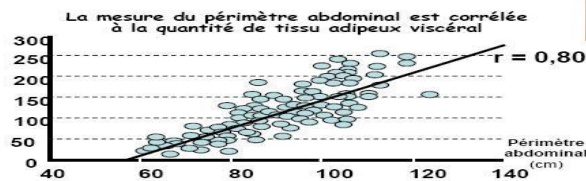


Ces deux hommes ont un BMI de 31 kg/m² !

MESURE DU PÉRIMÈTRE ABDOMINAL

Technique

Mètre ruban
 Mesure à mi-distance entre
 la base thoracique et la
 crête iliaque



Bilan des anomalies lipidiques

TG, HDL- cholestérol

Les anomalies lipidiques

- Une dyslipidémie
 - Quantitative : ↑TG (surproduction)
 - ↓HDL
 - ↑ lipémie post-prandiale (chylomicrons)
 - ↑ LDL-C (pas toujours)
 - Qualitative : ↑ nombre LDL petites et denses (phénotype B)
 - ↓taille des Lp riches en TG

Profil lipidique hautement athérogène

Définition universelle consensuelle IDF/AHA/NHLBI (2009)

	IDF/AHA/NHLBI -2009	
OBESITE ABDOMINALE (Tour de Taille)	Seuils ethno-centrés - IDF 2005 ou - NCEP/ATP III	
TRG	> 1,5 g/l ou TRT	
HDLc	< 0,40 g/l : hommes < 0,50 g/l : femmes	
Pression Artérielle	PAS ≥ 130 mm Hg PAD ≥ 85 mm Hg	ou TRT
Glycémie à jeun	> 1,0 g/l	ou TRT

Dyslipidémie mixte est-elle pathologique?

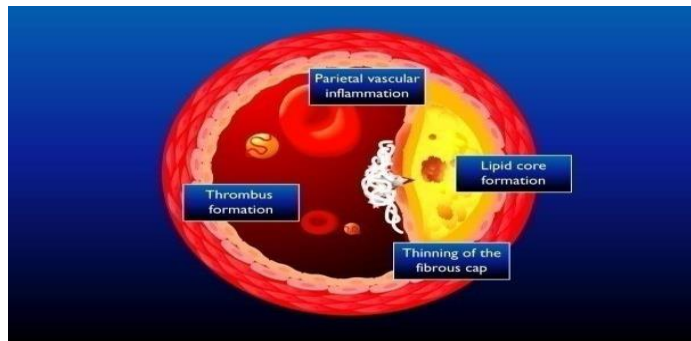
- Bilan à jeûn (12H)
- En dehors de fébricule
- Eliminer une cause secondaire (TSHu...)
- Eliminer une origine iatrogène (pillule, corticoïdes, b-bloquants..)

□

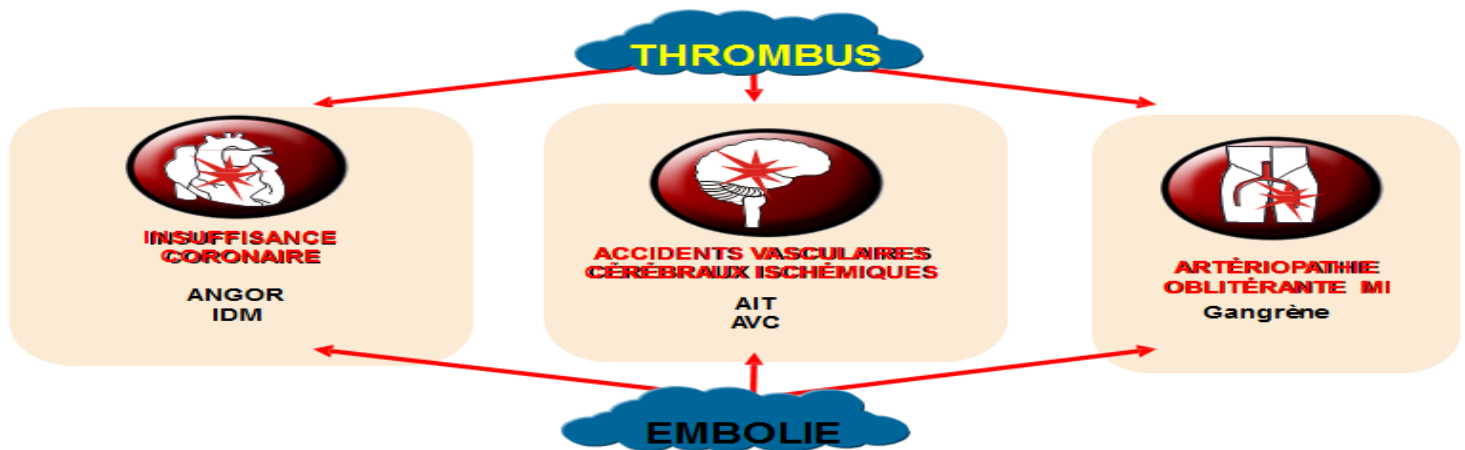
.....

La plaque d'athérome

(plaque cracking, fissuring, rupture – thrombosis start point)



LES MALADIES ATHÉROMATEUSES



Glycémie à jeun (veineuse)

Les anomalies glucidiques

■ Hyperglycémie modérée à jeun

GAJ \geq 1.10 g/l (IFG1:intolerance fasting glucose)

\geq 1.0 g/l (IFG2)

■ Intolérance aux hydrates de carbone: Glycémie post prandiale (GPP)

1,40 g/l \geq Glycémie $<$ 2g/l

HGPO (75 g glucose) ou GPP à 2H

■ Diabète type 2

GAJ \geq 1.26 g/l

Glycémie causuelle \geq 2 g/l

■ HTA

■ PAS \geq 130 mm Hg

■ PAD \geq 85 mm Hg

■ \uparrow des résistances périphériques (rigidité)

■ HVG

■ Dysfonction endothéliale

