



P. VALENSI, E. COSSON

Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition,
CHU Jean Verdier, BONDY.

L'hyperglycémie chronique occupe une place de premier rang dans la physiopathologie des complications microvasculaires du diabète. Plusieurs données récentes suggèrent aussi son rôle dans les complications macro-angiopathiques.

L'hyperglycémie intervient en induisant une cascade d'événements biochimiques qui impliquent différentes voies métaboliques et qui concourent au stress oxydant. Celui-ci participe à la dysfonction endothéliale qui affecte à la fois la microcirculation et les vaisseaux artériels. Le contrôle glycémique optimisé dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2 est ainsi très efficace dans la prévention des complications micro-angiopathiques, mais aussi dans la prévention des événements cardiovasculaires.

L'optimisation tensionnelle et lipidique a par ailleurs fait preuve de son efficacité dans la prévention et la limitation des complications vasculaires du diabète.

Physiopathologie des complications du diabète

Les complications vasculaires du diabète de type 1 comme du diabète de type 2 relèvent de deux types d'atteintes : la micro-angiopathie et la macro-angiopathie. La physiopathologie des complications vasculaires du diabète est complexe, multifactorielle. L'hyperglycémie joue un rôle central bien établi dans les complications micro-angiopathiques. En ce qui concerne les complications macro-angiopathiques, ce sont les facteurs de risque traditionnels qui sont régulièrement mis en avant comme chez les patients non diabétiques, mais avec des conséquences majorées. En fait, des données récentes suggèrent également que l'hyperglycémie peut y jouer un rôle important.

■ L'HYPERGLYCEMIE : UN ROLE MAJEUR DANS LES COMPLICATIONS MICRO-ANGIOPATHIQUES

Plusieurs études épidémiologiques ont bien montré que l'incidence des complications microvasculaires est associée à un déséquilibre glycémique plus sévère. Cela a été mis en évidence notamment dans l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) qui avait clairement indiqué que le niveau moyen d'HbA1c au cours d'un suivi de 11 ans était associé à une incidence plus élevée de rétinopathie, de néphropathie et de neuropathie [1].

Les études d'intervention apportent des preuves formelles de l'efficacité du contrôle glycémique dans la prévention des complications microvasculaires du diabète. C'est le cas du DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) au cours duquel le traitement insulinique intensif des diabétiques de type 1 a permis une réduction de la survenue de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie à 5 ans, respectivement de 75, 40 et 70 %, comparativement au traitement conventionnel, ainsi qu'une diminution de la progression de ces complications de plus de 50 % à 5 ans [2]. Les résultats de l'UKPDS dans le diabète de type 2 allaient dans le même sens, avec une réduction de 29 % de la survenue de toutes les complications micro-angiopathiques à 10 ans de traitement antidiabétique intensif [3].

1. – Plusieurs mécanismes sont invoqués pour rendre compte de la toxicité cellulaire du glucose

>>> Les facteurs métaboliques

Les mécanismes bien établis impliquent :

- **La voie des polyols**, mise en cause essentiellement dans la neuropathie, à travers laquelle le glucose est réduit en sorbitol par le NADPH sous l'effet de l'aldose réductase, et où le sorbitol est ensuite oxydé en fructose en présence de NAD⁺ et de la sorbitol déshydrogénase.
- **La voie des glycations non enzymatiques des protéines**, impliquée dans la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie, à travers laquelle une réaction covalente s'établit entre des résidus glucose et des radicaux NH₂ libres des protéines. In vivo, la réaction d'Amadori est la principale voie d'élaboration des produits de glycation. Cette réaction s'effectue en plusieurs étapes : formation d'une base de Schiff, résultat de la liaison entre le groupement aldéhyde du glucose et le résidu aminé d'une protéine, puis formation de produits de glycation précoce par une réaction d'Amadori. Les composés peuvent ensuite réagir entre eux, aboutissant aux produits de Maillard ou produits avancés de la glycation (AGE ou advanced glycation end-products). Des récepteurs spécifiques aux AGE (RAGE) ont été mis en évidence dans la plupart des cellules, notamment au niveau des macrophages, des monocytes, des cellules endothéliales et des cellules mésangiales glomérulaires.
- Plus récemment, d'autres voies ont été identifiées, en particulier l'implication du **stress oxydatif** dans les complications microvasculaires a été relancée. En fait, il y aurait une interaction entre ces différentes voies qui concourent toutes à la dysfonction endothéliale. L'accélération de la voie du stress oxydatif résulte d'une part de l'augmentation de la production de radicaux libres, d'autre part d'une diminution des anti-oxydants permettant de les éliminer. L'augmentation de la production de radicaux libres au cours du diabète procède de différents mécanismes :
 - glycosylation auto-oxydative débutée par l'oxydation d'un aldose aboutissant à un sucre dicarboxylé, qui pourrait interagir avec une protéine,
 - réaction des protéines glyquées avec l'oxygène pour former des radicaux libres (glyco-oxydation),
 - augmentation du rapport NADH/NAD⁺,
 - enfin, interaction des AGE avec leurs récepteurs. Les radicaux libres altèrent les protéines, peroxydent les lipides membranaires et induisent des lésions de l'ADN.

>>> Les facteurs vasculaires

A côté des facteurs métaboliques, certains facteurs vasculaires consécutifs à l'hyperglycémie interviennent certainement de façon importante. Il s'agit de :

- **La diminution de la synthèse de monoxyde d'azote (NO)**, un puissant vasodilatateur synthétisé par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les péricytes. La relaxation endothélium-dépendante des cellules musculaires lisses est altérée au cours du diabète. Cette altération peut résulter d'une déplétion en NO par défaut de synthèse ou défaut de sécrétion, mais aussi d'une diminution de la sensibilité au NO des cellules musculaires lisses, ou encore de son inactivation par les radicaux libres.
- **L'activation de la protéine kinase C (PKC)** : l'hyperglycémie chronique stimule la PKC via le diacylglycérol, le stress oxydatif et le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Cette activation a notamment pour conséquence de modifier la réactivité vasculaire, la perméabilité vasculaire, des facteurs de coagulation ou de fibrinolyse, de stimuler la synthèse de protéines de la matrice extracellulaire et d'inhiber l'activité de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase. Des inhibiteurs de la PKC sont en cours d'évaluation dans la prévention des complications microvasculaires du diabète.

>>> Les facteurs génétiques

Des mécanismes génétiques pourraient intervenir dans la protection de certains patients vis-à-vis de ces complications malgré un équilibre glycémique précaire. Plusieurs gènes candidats ont été proposés, comme ceux affectant l'activité de l'aldose réductase, l'activité du système rénine-angiotensine ou celle de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase.

2. – Interactions entre les différents facteurs physiopathologiques

Des interactions sont décrites entre les facteurs métaboliques et les facteurs vasculaires. Citons en particulier l'hypothèse de Brownlee [4] selon laquelle l'hyperglycémie induit dans les tissus exprimant les transporteurs du glucose GLUT1 une utilisation accrue de glucose par accélération du processus de glycolyse, avec production accrue de pyruvate. Celui-ci est soit transformé en lactate, soit transporté dans la mitochondrie avec pour conséquence une majoration du flux d'électrons dans la mitochondrie. Ce flux génère un gradient électrochimique au niveau de la membrane mitochondriale qui,

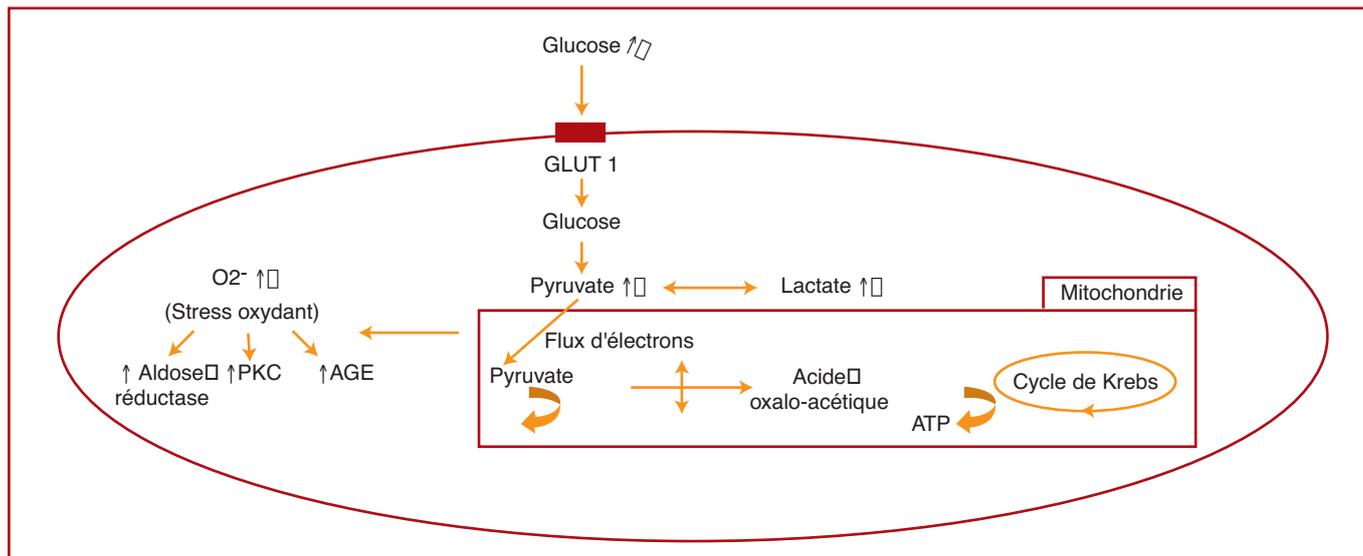


Fig. 1.

au-delà d'un seuil critique, bloque le transport d'électrons. Ce phénomène est à l'origine de la production accrue de radicaux libres intracellulaires, en particulier d'anion superoxyde O_2^- . Ce mécanisme a été démontré dans les cellules endothéliales. Les inhibiteurs de transport du pyruvate au niveau mitochondrial préviennent l'augmentation des radicaux libres oxygénés induits par l'hyperglycémie, l'augmentation de l'activité de la PKC et de l'aldose réductase, et la production des AGE. Cela plaide fortement en faveur du rôle de cette hypothèse mitochondriale dans les différentes voies métaboliques consécutives à l'hyperglycémie (*fig. 1*).

3. – L'hypertension artérielle

En dehors de l'hyperglycémie chronique, l'hypertension artérielle joue certainement un rôle initiateur ou au moins dans la progression de certaines complications microvasculaires, notamment dans l'aggravation de la néphropathie et de la rétinopathie. Plusieurs études d'intervention se sont révélées positives dans le cadre de la néphropathie. L'étude "Hypertension" de l'UKPDS a bien montré l'efficacité du contrôle tensionnel dans la prévention des complications microvasculaires [5]. L'HTA exercerait un effet délétère, notamment vis-à-vis de la fonction endothéliale.

■ L'HYPERGLYCEMIE EST-ELLE UN FACTEUR DE RISQUE DE MACRO-ANGIOPATHIE?

Les études épidémiologiques ont surtout montré que le diabète en tant que tel était un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, mais aussi que les facteurs de risque tradition-

nels, à savoir l'HTA et l'hypercholestérolémie et bien sûr le tabagisme, constituaient d'authentiques facteurs de risque chez les diabétiques.

Il existe toutefois peu de données convaincantes en faveur du rôle de l'hyperglycémie dans les processus d'athérogenèse. Dans l'étude UKPDS, une relation significative a été rapportée entre l'incidence des complications cardiovasculaires et le taux d'HbA_{1c} au cours du suivi [1]. Le rôle de l'hyperglycémie a été montré de façon beaucoup plus claire en prévention secondaire, en particulier dans le post-infarctus, notamment par les études DIGAMI (Diabetes Insulin Glucose in Acute Myocardial Infarction) où le niveau glycémique à l'admission avait une forte valeur prédictive sur la mortalité cardiovasculaire tardive [6, 7].

Dans le diabète de type 1, le DCCT n'avait pas mis en évidence une telle relation entre HbA_{1c} et événements cardiovasculaires, ce qui est relativement peu surprenant dans cette population à risque cardiovasculaire plus modéré puisqu'il s'agit de patients plus jeunes que dans le diabète de type 2 [2]. Le DCCT, une étude d'intervention de 5 ans où un traitement insulinaire intensif a été comparé à un traitement insulinaire conventionnel, a été suivi par l'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) au cours de laquelle l'ensemble des deux groupes de patients ont bénéficié d'une insulinothérapie intensifiée. Il apparaît alors dans les dix années de suivi dans le cadre de EDIC que le groupe qui avait bénéficié initialement du traitement intensif connaissait une réduction du risque de complications cardiovasculaires d'environ 50 % [8].

- ▶ **L'hyperglycémie chronique joue un rôle central dans les complications micro-angiopathiques du diabète, mais aussi un rôle maintenant documenté dans les complications cardiovasculaires de la maladie.**
- ▶ **La dysfonction endothéliale est une étape précoce du processus d'athérogenèse. C'est une anomalie commune et précoce chez les patients diabétiques. Elle est même observée dans les états prédiabétiques, en relation avec l'insulinorésistance.**
- ▶ **Les cibles thérapeutiques dans la prévention des complications du diabète sont triples : glycémique, tensionnelle et lipidique. L'optimisation des traitements est susceptible de réduire de moitié l'incidence de l'ensemble des complications.**

Un intérêt particulier a été porté plus récemment pour le rôle pathogène potentiel de la glycémie en période postprandiale. Dans l'étude DIS (Diabetes Intervention Study) qui a inclus des diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués et suivis pendant 11 ans, la glycémie une heure après le petit-déjeuner était un prédicteur indépendant d'infarctus du myocarde [9]. Il faut reconnaître que cette donnée unique est relativement fragile, mais d'autres études viennent à l'appui de la période postprandiale en se focalisant cette fois-ci sur les états prédiabétiques. Cette période est certainement d'intérêt dans la mesure où le risque cardiovasculaire chez les diabétiques est accru dès la découverte du diabète et même dans les états prédiabétiques. Sur des cohortes de sujets non diabétiques, plusieurs études ont en effet identifié la glycémie dosée deux heures après prise orale de glucose comme un facteur prédicteur de complications cardiovasculaires plus puissant que la glycémie à jeun [10-12]. Ainsi, dans l'étude DECODE qui a rassemblé plusieurs cohortes de sujets non diabétiques, l'intolérance au glucose est apparue comme un prédicteur significatif de complications cardiovasculaires et de mortalité de toutes causes, l'excès de mortalité cardiovasculaire était même retrouvé plus nettement chez les intolérants au glucose qui avaient une glycémie à jeun < 6,1 mmol/L [10]. La mortalité cardiovasculaire augmentait graduellement avec le niveau de la glycémie deux heures après glucose et ne variait pas significativement selon le niveau de la glycémie à jeun. Enfin, dans la RANCHO Bernardo Study, la glycémie après glucose était également prédictive de décès cardiovasculaires chez la femme [12].

L'étude de certains intégrateurs artériels du risque vient conforter ces données exprimant le risque cardiovasculaire en relation avec la glycémie postprandiale. En particulier dans l'étude prospective de Bruneck, le risque incident de sténoses carotidiennes était de 2,6 chez les intolérants au glucose et supérieur à 5 chez les diabétiques de type 2 comparativement aux sujets ayant une tolérance au glucose normale [13].

L'étude RIAD a noté une corrélation entre l'épaisseur intima-média artérielle et la glycémie après glucose, corrélation plus forte qu'avec la glycémie à jeun [14].

II MECANISMES DES EFFETS ARTERIELS DELETERES DE L'HYPERGLYCEMIE

Une des voies essentielles implique la dysfonction endothéliale comme pour la micro-angiopathie. Une altération de la vasomotricité endothélium-dépendante a bien été mise en évidence au niveau des artères de moyen et gros calibre chez les patients diabétiques [15, 16]. Dans des conditions expérimentales, l'augmentation de la concentration de glucose dans le milieu induit des altérations endothéliales au niveau des anneaux aortiques de lapins normaux. De même, l'hyperglycémie aiguë altère la fonction endothéliale chez l'homme normal [17]. L'augmentation du stress oxydant associée à l'hyperglycémie chronique est sans doute en cause, ainsi que le suggère l'effet en aigu de l'administration intracoronaire de déféroxamine qui normalise la vasodilatation coronaire endothélium-dépendante chez les patients diabétiques [16]. Ces données plaident surtout en faveur du rôle de l'augmentation de la production de radicaux libres plutôt que d'une place importante pour le défaut de production de NO.

Le rôle de certaines glycoprotéines d'adhésion dans les processus d'adhésion leucocytaire à la paroi endothéliale, étape initiale de l'athérogenèse, a été démontré. Chez des diabétiques mal équilibrés, les concentrations sériques des formes solubles de VCAM-1 et de sélectine-E, mais aussi de PAI-1 et du facteur von Willebrand, témoins de la dysfonction endothéliale, sont augmentées [18, 19]. La dysfonction endothéliale participe sans doute aussi à l'état d'hypercoagulabilité et à l'hypofibrinolyse documentée chez les diabétiques. Ces anomalies portant sur les facteurs endothéliaux sont réversibles après quelques jours d'insulinothérapie optimisée chez les diabétiques de type 2.

Toutefois, en dehors de l'hyperglycémie elle-même, d'autres facteurs contribuent chez les diabétiques à la dysfonction endothéliale. Plusieurs études suggèrent en particulier le rôle des produits de glycation avancée et de l'augmentation du taux circulant des acides gras libres. En outre, les AGE pourraient aussi exercer des effets vasculaires délétères en induisant des anomalies de la fonction matricielle extracellulaire et en affectant la structure et la fonction des gros vaisseaux [20, 21].

Les altérations de la fonction endothéliale sont également mises en évidence chez l'obèse non diabétique et une relation a

été établie entre l'altération de la vasodilatation endothélium-dépendante et l'insulinorésistance. Enfin, l'HTA peut encore participer à la dysfonction endothéliale macrovasculaire.

■ CONCLUSION

L'hyperglycémie chronique constitue un facteur de risque indiscutable de complications microvasculaires, mais aussi, semble-t-il, de complications macrovasculaires. Les mécanismes en jeu sont divers, mais les effets de l'hyperglycémie sur la fonction endothéliale occupent sans doute une place centrale dans les deux types d'atteinte vasculaire. Cependant, le patient diabétique présente un surcroît de risque cardiovasculaire dès la découverte de la maladie, qui peut résulter d'un retard au diagnostic, mais aussi de l'insulinorésistance et de l'hyperglycémie en période postprandiale.

En ce qui concerne les effets propres de l'insuline au plan cardiovasculaire, rappelons que son action essentielle est d'exercer un effet vasodilatateur médié par l'activation de la NO-synthase. Cet effet est altéré chez les diabétiques et les obèses. L'insuline exerce d'autre part un effet positif sur la prolifération des cellules musculaires lisses. Certains des effets de l'insuline peuvent aussi contribuer à élever la pression artérielle, mais sont contrebalancés normalement par son effet vasodilatateur.

Au total, on ne peut retenir l'effet délétère de l'insuline endogène ni de l'insuline exogène au long cours sur les complications cardiovasculaires. Tout au plus peut-on envisager que si l'effet vasodilatateur de l'insuline perdure, l'augmentation des flux sanguins pourrait contribuer aux complications vasculaires par une augmentation des forces de cisaillement liées à l'augmentation des débits sanguins régionaux.

Le traitement intensifié triple des cibles glycémique, tensionnelle et lipidique a fait preuve de son efficacité dans la prévention des complications macro- et microvasculaires du diabète de type 2 [22]. D'autres approches thérapeutiques peuvent être envisagées, visant à corriger la fonction endothéliale et les différentes cascades biochimiques consécutives à l'hyperglycémie chronique. Ces approches sont encore au stade des recherches expérimentales ou précliniques. ■

Bibliographie

1. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HA, MATTHEWS DR, MANLEY SE, CULL CA, HADDEN D, TURNER RC, HOLMAN RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospectiv observational study. *BMJ*, 2000; 321: 405-12.

2. Diabetes Control and Complications Trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977-86.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 352: 837-53.
4. BROWNLEE M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005; 54: 1615-25.
5. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998; 317: 703-13.
6. MALMBERG K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*, 1997; 314: 1512-5.
7. MALMBERG K, RYDEN L, WEDEL H, BIRKELAND K, BOOTSMA A, DICKSTEIN K, EFENDIC S, FISHER M, HAMSTEN A, HERLITZ J, HILDEBRANDT P, MACLEOD K, LAAKSO M, TORP-PEDERSEN C, WALDENSTROM A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005; 26: 650-61.
8. NATHAN DM, LACHIN J, CLEARY P, ORCHARD T, BRILLON D, BACKLUND J, O'LEARY D, GENUTH S. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2003; 348: 2349-52.
9. HANEFELD M, FISCHER S, JULIUS U, SCHULZE J, SCHWANEBECK U, SCHMECHEL H, ZIEGELASCH HJ, LINDNER J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996; 39: 1577-83.
10. The DECODA Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hr diagnostic criteria. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 397-404.
11. NAKAGAMI T. The DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*, 2004; 47: 385-94.
12. BARRETT-CONNOR E, FERRARA A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1236-9.
13. BONARA E, KIECHL S, OBERHOLLENZER F, EGGER G, BONADONNA R, MUGGEO M, WILLEIT J. Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia*, 2000; 43: 156-64.
14. HANEFELD M, KOEHLER C, HENKER E. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Diabet Med*, 2000; 17: 835-40.
15. NITENBERG A, VALENSI P, SACHS R, DALI M, APTECAR E, ATTALI JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes*, 1993; 42: 1017-25.
16. NITENBERG A, PAYCHA F, LEDOUX S, SACHS R, ATTALI JR, VALENSI P. Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. *Circulation*, 1998; 97: 736-43.
17. CERIELLO A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*, 2005; 54: 1-7.
18. ALBERTINI JP, VALENSI P, LORMEAU B, AUROUSSEAU MH, FERRIERE F, ATTALI JR, GATTEGNO L. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1008-13.
19. LORMEAU B, AUROUSSEAU MH, VALENSI P, PARIES J, ATTALI JR. Hyperinsulinemia and hypofibrinolysis: effects of short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type II diabetic patients. *Metabolism*, 1997; 46: 1074-9.
20. HUIBERTS M, WOLFFENBUTTEL B, BOUDIER H. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest*, 1993; 92: 1407-11.
21. WOLFFENBUTTEL B, BOULANGER C, CRIJNS F. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 4630-4.
22. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383-93.