

La variabilité glycémique

Quel impact sur le risque cardiovasculaire ?

Pr Fabrice Bonnet*

INTRODUCTION

La variabilité glycémique correspond à la mesure des fluctuations des glycémies au cours de la journée. Il existe des arguments pour penser que la variabilité glycémique puisse influencer le risque cardiovasculaire des patients diabétiques. Des travaux expérimentaux montrent que l'hyperglycémie transitoire répétée peut induire des modifications épigénétiques et moduler l'expression de gènes de l'inflammation. De même, il est probable que l'alternance d'hypoglycémies et d'hyperglycémies puisse exercer un rôle délétère sur le développement des complications. Cependant, il manque encore des études d'intervention démontrant que la correction de l'hyperglycémie post-prandiale diminue le risque CV.

DÉFINITION DE LA VARIABILITÉ GLYCÉMIQUE

La variabilité glycémique est exprimée par la moyenne des amplitudes des excursions glycémiques (MAGE) ou par la déviation standard de la glycémie moyenne mesurée sur une journée par un enregistrement continu de la glycémie. De manière simplifiée, la variabilité



© mayamaya - 123rf.com

glycémique est souvent réduite aux excursions hyperglycémiques post-prandiales. S'il est indéniable que l'hyperglycémie post-prandiale est une composante importante de la variabilité glycémique, on ne peut résumer cette variable à ce seul aspect.

TOXICITÉ DES EXCURSIONS HYPERGLYCÉMIQUES POST-PRANDIALES : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

MÉTA-RÉGRESSION DE COUTINHO

Dans la méta-régression de Coutinho qui concernait des sujets non diabétiques, il existait une relation continue entre la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO et le pronostic cardiovasculaire avec une pente plus forte pour la glycémie à jeun (1).

L'ÉTUDE DECODE

Dans l'étude DECODE conduite en Europe, l'incidence de la mortalité CV était également d'autant plus importante que la glycémie à 2 h lors de l'HGPO s'élevait (2). La relation entre la glycémie post-charge et le risque cardiovasculaire semblait globalement linéaire, sans effet seuil détecté. Il existe cependant moins de données épidémiologiques pour la population des patients diabétiques de type 2.

L'ÉTUDE DIS

L'étude DIS est une étude d'intervention prospective qui a examiné l'association entre le contrôle glycémique post-prandial et l'incidence des événements cardiovasculaires à 11 ans chez 1 139 diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués lors de l'inclusion. Dans cette étude, des glycémies post-prandiales supérieures à 10 mmol/l étaient associées à un taux de morta-

*Service Endocrinologie-Diabétologie, Hôpital Sud, CHU de Rennes

lité totale significativement plus élevée que chez les patients avec des glycémies post-prandiales inférieures à 8,0 mmol/l après ajustement sur les principaux facteurs de risque associés (3).

L'ÉTUDE DE CAVALOT

Une étude italienne a montré que la glycémie post-prandiale mesurée après le déjeuner sur un prélèvement capillaire était un meilleur facteur prédictif d'événements CV que la glycémie à jeun chez plus de 500 diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans (4).

L'ÉTUDE D'ESPOSITO

Une autre étude a mis en évidence une relation significative entre les pics hyperglycémiques post-prandiaux (mesurés à domicile sur 3 jours consécutifs) et l'athérosclérose évaluée par l'épaisseur intima-média carotidienne (5). Chez 642 diabétiques de type 2, le pic hyperglycémique post-prandial (qui était observé 1 h après le repas) était plus étroitement corrélé à l'épaisseur de l'intima-média ($r = 0,35$) que la glycémie à jeun ($r = 0,14$) ou même que l'HbA1c ($r = 0,21$). De manière intéressante, l'association entre l'amplitude des excursions hyperglycémiques et l'athérosclérose carotidienne était indépendante du niveau d'HbA1c (5). Ainsi même dans le groupe des diabétiques qui avaient une HbA1c inférieure à 7,0 %, ceux qui présentaient une élévation plus marquée de l'hyperglycémie post-prandiale avaient une épaisseur intima-média plus importante (Fig. 1). Ces données ne sont que transversales mais suggèrent que les excursions hyperglycémiques sont associées aux facteurs de risque cardiovasculaire et donc

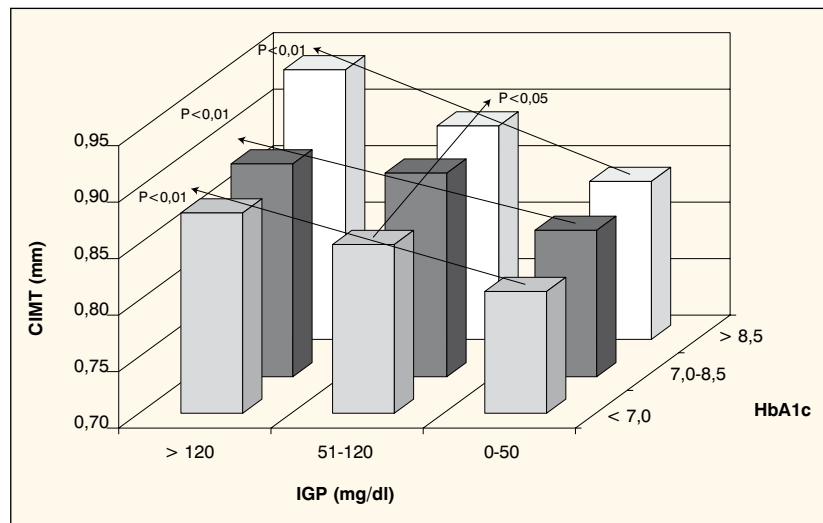


Figure 1 - Association entre les excursions glycémiques et l'athérosclérose en fonction de l'HbA1c.

à un niveau de risque plus élevé, sans pour autant que la relation soit causale.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES SOUS-JACENTS

Plusieurs mécanismes résumés sur la figure 2 sont susceptibles d'expliquer les effets délétères des fluctuations glycémiques sur le risque cardiovasculaire.

GLUCOTOXICITÉ

Les excursions hyperglycémiques induisent en effet une glucotoxicité liée à une augmentation du stress oxydatif, une diminution des concentrations de monoxyde d'azote (NO) disponible, une dysfonction endothéliale (Fig. 2). On constate également en post-prandial une élévation des lipoprotéines riches en triglycérides et des marqueurs de l'inflammation qui amplifie probablement les effets délétères de l'hyperglycémie.

STRESS OXYDATIF

L'équipe de Louis Monnier a mis en évidence une corrélation positive entre les fluctuations glycé-

miques post-prandiales et l'excrétion urinaire d'isoprostanes (8-iso PGF₂- α) qui est un témoin du stress oxydatif (6). L'intensité des excursions glycémiques semble favoriser l'oxydation de l'acide arachidonique par les radicaux libres. Cette corrélation était observée quel que soit le niveau d'HbA1c, soulignant l'effet spécifique et additionnel des excursions hyperglycémiques transitoires sur le stress oxydatif (6).

DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE

Des travaux plus anciens avaient montré que l'hyperglycémie induite par une charge en glucose favorisait la dysfonction endothéliale avec un effet plus marqué et plus prolongé chez le diabétique par rapport au sujet sain (7). Dans cette étude, plus l'hyperglycémie post-charge était élevée, plus la dilatation de l'artère brachiale était réduite, traduisant la dysfonction de la fonction vasodilatatrice de l'endothélium. Il était noté en parallèle une augmentation des marqueurs de la peroxydation lipidique, confirmant le rôle physiopathologique joué par le stress oxydatif (7).

LES PICS HYPERGLYCÉMIQUES PLUS DÉLÉTÈRES QUE L'HYPERGLYCÉMIE CONTINUE

Des données expérimentales chez le diabétique de type 2 ont montré que plusieurs pics hyperglycémiques (15 mmol/l) transitoires mais répétés avaient un effet plus délétère sur le stress oxydatif (apprécié par l'élévation du 8-iso-PGF2- α) que le maintien d'une hyperglycémie constante (8). La concentration de l'isoprostane urinaire était significativement plus élevée après plusieurs hyperglycémies répétées qu'après le maintien d'une hyperglycémie stable à 10 ou à 15 mmol/l confirmant la toxicité vasculaire des oscillations hyperglycémiques répétées (8). Ces effets pourraient être en lien avec des modifications de l'expression de gènes cibles. En effet, des travaux récents ont montré chez l'animal qu'une hyperglycémie transitoire induit des altérations persistantes de l'expression de plusieurs gènes au sein de la paroi artérielle (9). De même, des modifications épigénétiques (méthylation des histones) au niveau du promoteur du gène de NF- κ B ont été décrites après induction d'une hyperglycémie transitoire (10). Après l'hyperglycémie induite, il était observé une augmentation de l'expression de la sous-unité p65 de NF- κ B qui persistait 6 jours après le retour en normoglycémie (10).

LES PREUVES MANQUENT...

S'il est bien établi que les excursions hyperglycémiques répétées ont des effets sur plusieurs cibles physiopathologiques (inflammation, dysfonction endothéliale, fibrinolyse) pouvant contribuer au développement de maladies cardiovasculaires, à ce jour nous n'avons pas la

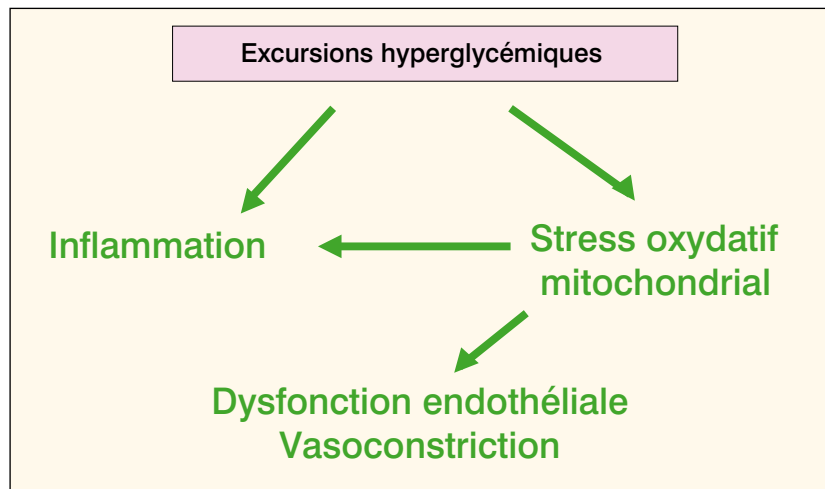


Figure 2 - Effets délétères des excursions hyperglycémiques.

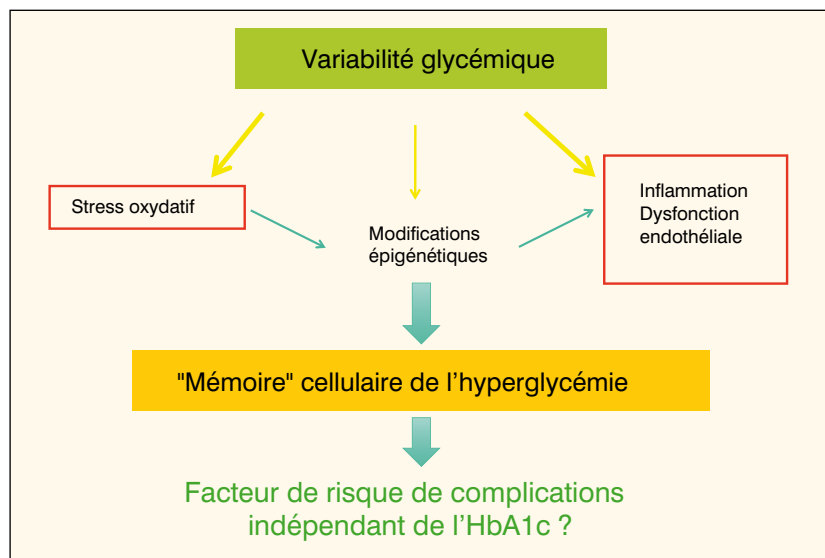


Figure 3 - Effets cellulaires de la variabilité glycémique.

preuve qu'une correction des pics hyperglycémiques (et/ou une diminution de la variabilité glycémique) diminue le risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2.

FONCTIONS COGNITIVES

L'hyperglycémie post-prandiale est associée à une altération des fonctions cognitives chez les diabétiques de type 2 âgés. Une étude récente a montré chez 128 diabétiques de type 2 âgés en moyenne de 78 ans que la variabilité glycémique était inverse-

ment corrélée aux performances cognitives (estimées avec le *minimal mental test* ou un score cognitif global). De manière intéressante, cette association entre la variabilité glycémique et l'altération des fonctions cognitives était indépendante de l'HbA1c et de la glycémie à jeun, suggérant le rôle spécifique joué par les pics hyperglycémiques (11).

HYPOGLYCÉMIES

La notion de variabilité glycémique sous-entend également l'alternance de pics hyperglyc-

miques et d'hypoglycémies qui sont relativement fréquentes chez les diabétiques. Les conséquences cardiovasculaires des hypoglycémies ont été très étudiées depuis l'essai ACCORD qui a montré une augmentation de la mortalité totale dans le groupe sous traitement intensif (12). Dans les trois grands essais récents dans le diabète de type 2 (ACCORD, ADVANCE et VADT), les données concordantes montrent que la survenue d'hypoglycémies sévères (nécessitant l'aide d'un tiers) est associée à l'incidence d'événements cardiovasculaires (13-15). Les mécanismes sous-jacents reliant les hypoglycémies et le risque CV ne sont pas encore clairement connus. Il a été mis en avant l'activation du système sympathique et la décharge adrénergique résultante qui est potentiellement arythmogène et source de poussée tensionnelle. Dans le diabète de type 1, des études avec enregistrement couplé au domicile du Holter-ECG

et du CGMS pour les glycémies ont confirmé la survenue de troubles du rythme au décours d'hypoglycémies d'intensité modérée (16).

Par ailleurs, des données récentes ont montré que l'induction d'une hypoglycémie s'accompagne d'une augmentation des marqueurs de l'inflammation, reproduisant ainsi l'effet des pics hyperglycémiques.

Même si nous n'avons pas la preuve que les hypoglycémies soient à l'origine de la surmortalité observée dans le groupe intensif de l'essai ACCORD, une association avec des épisodes d'ischémie coronarienne a été mise en évidence et une légitime prudence s'impose chez le diabétique âgé et/ou avec antécédents cardiovasculaires (17).

CONCLUSION

Les pics hyperglycémiques post-prandiaux sont associés à une

élévation des marqueurs de l'inflammation, à un stress oxydatif plus marqué et à une dysfonction endothéliale pouvant favoriser la survenue des événements cardiovasculaires, en particulier chez le patient fragile ou à haut risque. En pratique clinique, le contrôle de la variabilité glycémique impose donc la prévention des pics hyperglycémiques post-prandiaux mais également la survenue d'hypoglycémies répétées qui semblent tout autant délétères sur le plan vasculaire. Seules des études d'intervention ciblant spécifiquement la correction des excursions hyperglycémiques pourront permettre de démontrer formellement le rôle joué par la variabilité glycémique dans la genèse des complications. ■

Mots-clés :

Variabilité glycémique,
Hypertension, Hypotension,
Maladie cardiovasculaire

BIBLIOGRAPHIE

- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 233-40.
- Group DS. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 688-96.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1577-83.
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 813-9.
- Esposito K, Ciotola M, Carleo D et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 1345-50.
- Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006 ; 295 : 1681-7.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 146-54.
- Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008 ; 57 : 1349-54.
- Zervou S, Wang YF, Laiho A et al. Short-term hyperglycemia causes non-reversible changes in arterial gene expression in a fully 'switchable' in vivo mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2010 ; 53 : 2676-87.
- El-Osta A, Brasacchio D, Yao D et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 2409-17.
- Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 2169-74.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545-59.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010 ; 340 : b4909.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 129-39.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1410-8.
- Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 42-5.
- Desouza C, Salazar H, Cheong B et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1485-9.