

Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulino-résistance

S. Halimi

Service d'endocrinologie – nutrition, CHU de Grenoble; Laboratoire CardioStress et pathologies associées, Université Joseph Fourier, Grenoble

Les sujets diabétiques, de type 1 (anciennement DID) et surtout de type 2 (anciennement DNID) sont porteurs d'un risque cardiovasculaire élevé, 75% de la mortalité, risque double de celui de la population générale chez l'homme et triple chez la femme diabétiques. Ceci est la conséquence des effets de l'hyperglycémie chronique souvent associée à l'hypertension artérielle et des dyslipidémies. Parmi les patients diabétiques, ceux dont le débit d'albuminurie est anormal et plus encore les diabétiques protéinuriques et insuffisants rénaux sont porteurs du risque cardio-vasculaire le plus élevé, connu six à huit fois plus élevé pour les diabétiques dialysés que dans la population générale. Les diabétiques de type 2, qui représentent 90% de l'ensemble des diabétiques, offrent des particularités du métabolisme des lipoprotéines qu'ils partagent pour partie avec les états pré-diabétiques et d'insulino-résistance. Celles-ci s'apparentent grandement aux anomalies lipidiques décrites chez les insuffisants rénaux et les dialysés non diabétiques.

■ Etats d'insulino-résistance

Quoique très utilisé, le terme « d'états d'insulino-résistance » recouvre des situations très disparates et demeure très imprécis dans sa définition. Il existe plus exactement un syndrome métabolique, qualifié par certains de syndrome X, qui associe une intolérance au glucose, autrefois nommée pré-diabète, une insulino-résistance, des dyslipidémies mixtes dominées par une hypertriglycéridémie et des taux abaissés de HDL-cholestérol. Ces troubles métaboliques s'associent le plus souvent à une hypertension artérielle. Ces sujets offrent une particularité morphologique quant à la répartition des graisses qui est centrale et intra-abdominale, dont le drainage intra-portal des acides gras produits par la lipolyse induit des modifications très sensibles du métabolisme hépatique, production accrue de VLDL, petite taille et densité élevée de ces lipoparticules et des LDL, extraction réduite de l'insuline par le foie, hyperinsulinisme systémique... Ce tableau plurimétabolique s'accompagne d'un risque d'athérome élevé mais aussi d'un risque de thrombose accru.

■ Les états diabétiques

Les diabètes de type 2 partagent à un degré variable ces caractéristiques et sont exposés de plus à une hyperglycémie chronique qui aggrave le risque cardiovasculaire inhérent au syndrome X. Les diabétiques de type 1 n'ont pas ces caractéristiques

biologiques ou morphotypiques, sauf s'ils ont hérité du morphotype central, sont issus de famille d'hypertendus, ou sont porteurs de dyslipidémies de type IIb. Chez le diabétique de type 1 les conséquences de l'hyperglycémie chronique, glycation des lipoprotéines surtout, voire les conséquences de la carence relative en insuline par moments ou d'un hyperinsulinisme thérapeutique à d'autres, sont les facteurs essentiels de risque cardiovasculaire.

■ Impact des facteurs de risque lipoprotéiques chez les diabétiques

Le facteur de risque cardiovasculaire « cholestérol » pèse beaucoup plus chez le diabétique que dans la population générale. On constate ainsi que dès 1,8 g/l de cholestérol total, le diabétique présente un risque cardiovasculaire accru, qui équivaut à celui d'un sujet non diabétique dont le taux de cholestérol total est de 2,8 g/l et sans autre facteur de risque cardiovasculaire. Ceci signifie que l'approche quantitative de l'hypercholestérolémie n'est qu'un aspect de son rôle pathogène. Ainsi le risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les sujets diabétiques est fonction du niveau de cholestérol total, mais aussi, l'abaissement du taux de HDL-cholestérol et le niveau des triglycérides, situation très souvent constatée des sujets diabétiques de type 2 et des sujets insulino-résistants. Chez les diabétiques de type 2 de plus l'équilibre glycémique moyen, jugé par l'hémoglobine glycosylée, joue aussi un rôle. On voit ainsi se constituer un tableau complexe, où chaque facteur de risque atteint des valeurs modérément élevées mais associées à des degrés divers et dont les effets s'additionnent.

A l'avenir on devra prendre également en considération les anomalies de la lipémie post-prandiale, qui pourraient représenter une composante plus déterminante du risque vasculaire chez ces patients. Toutefois la période post-prandiale étant difficile à étudier aujourd'hui, il convient de limiter notre étude aux composantes classiquement mesurées en routine.

■ Données épidémiologiques

Chez le diabétique de type 1, on trouve environ 9% d'élévation du cholestérol total (> 6,5 mmol/l) chez l'homme et 6% chez les femmes, contre respectivement 11% et 6% dans la population témoin. Il n'y est pas décrit non plus d'augmentation quantitative des triglycérides chez des sujets diabétiques bien

contrôlés sur le plan glycémique. En revanche les diabétiques de type 1 présentent essentiellement des anomalies qualitatives des lipoprotéines qui ne sont pas aisément identifiées par les dosages classiques (glycation des lipoprotéines surtout dont l'effet principal est d'en modifier la cinétique).

Dans le type 2, les choses sont différentes. La présentation phénotypique classique est celle d'hypercholestérolémies du type IIb (mixtes), cholestérolémie modérément élevée avec hypertriglycéridémie $\leq 3\text{g/l}$ et un HDL-cholestérol abaissé, et des formes où l'hypertriglycéridémie est plus importante. En réalité, le phénotype lipidique se modifie d'un moment à l'autre chez ces mêmes patients en relation avec la qualité de leur contrôle glycémique. Les hypercholestérolémies modérées y sont fréquentes, 54% des diabétiques de type 2. Dans la San Francisco Heart Study, les triglycérides circulants sont augmentés et le HDL abaissé chez 19 à 23% des diabétiques de type 2, d'autres études trouvent une prévalence de 40% et dans celle du NIH 70%. En France, les statistiques trouvent environ 50% d'anomalies, et en Europe du Nord, 70% de dyslipidémies dans le diabète du type 2 au moment du diagnostic.

Fait notable, les sujets intolérants au glucose ou les diabètes de type 2 au moment du diagnostic sont dyslipidémiques dans les mêmes proportions, que le sont les diabètes de type 2 de plus grande ancienneté d'évolution. Ceci signifie qu'il existe un très long laps de temps durant lequel une dyslipidémie fait le lit des atteintes vasculaires, et probablement rénales, avant l'apparition d'une hyperglycémie marquée et qu'au moment où le diagnostic de diabète de type 2 est posé, les atteintes cardiovasculaires sont déjà engagées.

■ Physiopathologie

L'insuline joue un rôle essentiel sur plusieurs enzymes-clés du métabolisme des lipoprotéines. La carence en insuline (type 1) ou l'insulino-résistance (type 2) sont ainsi en cause. L'hyperglycémie chronique, glycation des apoprotéines, participe à ces troubles.

● Diabétiques non insulino-dépendants ou type 2

L'hypertriglycéridémie est le phénomène quantitativement le plus notable, la production hépatique de VLDL est augmentée par abondance des substrats (acides gras et glucose) et un catabolisme retardé, surtout du fait d'une activité réduite de l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL) qui permet l'hydrolyse des particules de basse densité, VLDL d'une part et les chylomicrons en post-prandial). Les LDL ont un taux souvent voisin de la normale sauf en période d'hyperglycémie importante. Enfin les HDL-cholestérol sont abaissées (HDL-2 essentiellement) par un catabolisme accru (activité triglycéride lipase hépatique augmentée). Les données sur les taux de Lpa sont contradictoires. Les anomalies qualitatives sont dominées par la taille faible, et la densité élevée, des VLDL enrichies en triglycérides, mal catabolisées en LDL et dont le métabolisme s'oriente vers les remnants des VLDL, particules très athérogènes. La glycation des apoprotéines, AI, AII, C et E est un facteur déterminant, ainsi l'apo E glyquée possède une affinité plus faible pour son récepteur spécifique. De même la glycation de l'apo B des LDL ralentit son catabolisme physiologique et accroît sa capture par les macrophages. Ces LDL sont ainsi plus exposées au phénomène d'oxydation et une

production locale de complexes immuns contribuant finalement à un risque athérogène très accru. Les particules HDL subissent une glycation de l'apo AI réduisant l'efflux de cholestérol cellulaire. Enfin l'activité CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) qui échange les triglycérides et le cholestérol entre les voies aller et retour, est accru dans le diabète de type 2 et participe aux phénomènes sus-décrits.

● Diabétiques insulino-dépendants ou type 1

Ici les anomalies quantitatives, hypertriglycéridémie majeure phénotype IV ou V, ne sont notées que lors des périodes d'hyperglycémie sévère par carence insulinique profonde (décompensation céto-acidosique inaugurale ou secondaire). En dehors de ces périodes, les anomalies sont surtout qualitatives, glycation de l'apo B et de l'apo AI, enrichissement des LDL en triglycérides avec son corollaire des LDL de densité élevée et de petite taille, des HDL enrichies en triglycérides.

■ Conclusion

Les anomalies quantitatives des lipoprotéines sont fréquentes chez les diabétiques de type 2 et les anomalies qualitatives presque constantes dans les deux formes de diabète. Ces anomalies font partie de la maladie métabolique et contribuent au risque cardiovasculaire accru des diabétiques. L'association à une insuffisance rénale puis la prise en charge en dialyse ne font qu'accroître ces phénomènes de façon dramatique. C'est pourquoi le traitement énergique des diabétiques exige des objectifs lipidiques plus stricts en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire, que dans la population générale avant ce stade d'atteinte rénale. Au stade de l'atteinte rénale chez les diabétiques le traitement intensif des dyslipidémies devient alors une obligation absolue dans la prévention cardiovasculaire de ces patients. Les modalités et les résultats de ce traitement, constituent aujourd'hui un important sujet de recherche clinique pour les néphrologues et les diabétologues.

Adresse de correspondance :

Pr S. Halimi
Service d'endocrinologie
CHU
B.P. 217
F-38043 Grenoble Cedex 09



Références

1. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28 : 613-28.
2. Laasko M, Sarlund H, Mykkänen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990;10 : 223-31.
3. Vergès B, Brun JM, Vaillant G, et al. Influence of obesity and hypertriglyceridemia on the low HDL 2-cholesterol level and on its relationship with prevalence of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1992; 18 : 289-97.
4. Brun JM. Dyslipoprotéinémies et diabète sucré. *STV* 1997; 9 : 31-8.