

**M. Marre, F. Travert,  
K. Mohammadi, S. Olivier**

Service d'endocrinologie  
-diabétologie-nutrition,  
Groupe hospitalier Bichat – Claude-Bernard  
(AP-HP), Paris &  
INSERM U695, Faculté Xavier-Bichat,  
Université Paris VII, Paris.

# Le rationnel physiopathologique des risques vasculaires chez les diabétiques

*Pathophysiological rationale  
for vascular risk in diabetic subjects*

## Résumé

Les objectifs du contrôle glycémique sont essentiellement de réduire ou éviter les complications de micro- et macroangiopathie des diabètes. La microangiopathie est directement glycémie-dépendante et deux théories sont avancées : métaboliques et hémodynamiques, aujourd'hui unifiées. Un contrôle glycémique suffisamment strict permet de prévenir ou inverser les anomalies de la microcirculation (voir DCCT, UKPDS, et les effets des transplantations pancréatiques). La macroangiopathie est de mécanisme plus complexe, multifactorielle, et débute pour des glycémies très basses ; de ce fait, le contrôle de la glycémie a un effet moins marqué comme le montrent, de longue date, de nombreuses études : UGDP, puis DCCT/EDIC, UKPDS post-trial, ACCORD, VADT, ADVANCE. Cet article fait le point sur les mécanismes et les arguments ; il rappelle, *in fine*, l'efficacité et le devoir d'un traitement intensif de tous les facteurs de risque, surtout dans le diabète de type 2 comme l'a montré l'étude Steno 2.

**Mots-clés :** Diabète – facteurs de risque – glycémie – macroangiopathie – microangiopathie.

## Summary

The objectives for treating diabetes aim to prevent vascular complications, both micro- and macroangiopathy. Microangiopathy is largely due to hyperglycemia with two theories: metabolic and hemodynamic, which are now unified. Microcirculation disturbances must be prevented, or even reversed, by a strict glycemic control as shown by animal and clinical studies (DCCT, UKPDS, and pancreas transplantation). Macroangiopathy is a more complex situation, due to many other factors. The link with glycemic control is less clear but is present earlier as in prediabetic states. So the efficacy of glycemic control is largely discussed, from the "old" UGDP to the recent studies as DCCT/EDIC, UKPDS post-trial, ACCORD, VADT, ADVANCE. The relationships are discussed and reviewed. In fine, we stress on the need for an aggressive treatment of glycemia, lipids and blood pressure, particularly in type 2 diabetes mellitus as shown by the Steno 2 study.

**Key-words:** Diabetes – glycemia – macroangiopathy – microangiopathy – risk factors.

## Correspondance :

**Michel Marre**  
Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition  
Groupe hospitalier Bichat – Claude-Bernard  
46, rue Henri-Huchard  
75877 Paris cedex 18  
michel.marre@bch.aphp.fr

## Introduction

Le diabète sucré est associé à un risque accru de complications dans la microcirculation (microangiopathie) et dans la grande circulation (macroangiopathie ou complications cardiovasculaires). La relation de cause à effet entre l'hyperglycémie et la microangiopathie est forte. Au contraire, en ce qui concerne la macroangiopathie, il s'agit d'une relation d'association qui débute pour des

glycémies inférieures à celles définissant le diabète sucré, mais pour laquelle la relation de cause à effet reste encore sujette à controverse.

## Hyperglycémie et microangiopathie

Le niveau de preuve pour établir une relation de cause à effet entre hyperglycémie chronique et microangiopathie est fort. Le

## Risque cardiovasculaire et glycémie

premier niveau est évidemment les études de suivi prospectif de patients. Dans ce cadre, dès 1977, Jean Pirart à Bruxelles, a montré que le risque de complications de microangiopathie rétinienne, rénale, et nerveuse, est proportionnel au contrôle du diabète, qui était estimé à l'époque par la quantité de sucre dans les urines des diabétiques [1]. Le deuxième niveau est la médecine expérimentale. Pour ne citer qu'un travail, en 1975, Michaël Mauer *et al.* ont montré que les signes histologiques de la glomérulopathie diabétique (Kimmelstiel et Wilson) dépendent de l'hyperglycémie ambiante : lorsqu'on transplante des reins de rats non diabétiques à des rats diabétiques, en quelques semaines, les lésions apparaissent ; au contraire, lorsqu'on transplante des reins de rats diabétiques à des rats non diabétiques, en quelques semaines d'ambiance normoglycémique, les lésions disparaissent [2]. Même si ces données, obtenues chez l'animal, n'ont pu être reproduites que difficilement chez l'homme de nombreuses années après, elles étaient un argument fort pour penser que la manipulation de la glycémie provoquait ou réduisait la microangiopathie [3]. *In fine*, la meilleure preuve est l'essai thérapeutique, en particulier lorsqu'il est multicentrique et contrôlé. Le premier essai ayant démontré qu'une intensification du traitement de la glycémie par plusieurs injections d'insuline par jour, permettait de prévenir l'apparition et l'augmentation du nombre des microanévrismes sur la rétine de sujets diabétiques, a été publié par un groupe parisien en 1976, à une époque où ni l'autosurveillance de la glycémie, ni l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'existaient [4]. Les bénéfices ont été quantifiés grâce à l'étude DCCT (*Diabetes control and complications trial*) qui a montré que, en prévention primaire, un taux d'HbA1c à 7 %, par rapport à un autre à 9 %, pendant six ans et demi, permettait de réduire de 60 à 70 % le risque de rétinopathie, et de presque 50 % le risque de néphropathie [5].

### Par quels mécanismes l'hyperglycémie modifie-t-elle la microcirculation ?

Il y a deux théories historiques : la théorie biochimique et la théorie hémodynamique.

En fait, celles-ci sont actuellement réunifiées. Il est exact que l'hyperglycémie modifie les composants de la membrane, en particulier la transformation de proline en hydroxyproline, le collagène, favorisant le collagène de type IV, moins élastique que le collagène de type I, le tout favorisant la rigidité d'une part, et la porosité d'autre part [6]. Mais, sur le plan hémodynamique, il existe, au début du diabète sucré, une augmentation de débit dans tout le réseau capillaire [7]. Cet hyper-débit est facilement mis en évidence lorsqu'on mesure le débit de filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal, mais il existe aussi au niveau de la rétine et même de la circulation dans les nerfs (*vasa nervorum*). Selon la Loi de Laplace, la tension à la surface d'une sphère est proportionnelle au rayon de la sphère, et à la pression qui y règne, et inversement proportionnelle à l'épaisseur de sa paroi. C'est à peu près ce qui se passe dans le diabète : par le mécanisme que nous allons voir immédiatement, les résistances pré-capillaires sont ouvertes en cas d'hyperglycémie, le diamètre des capillaires légèrement augmenté, ce qui favorise l'épaississement de la membrane en activant la réaction dite du « stress d'étirement ». À côté de ces modifications hémodynamiques, l'hyperglycémie modifie la composition chimique du sang et en particulier la viscosité des globules rouges, les capacités de diapédèse des globules blancs, favorise l'hyper-agrégabilité plaquettaire et la réduction de la fibrinolyse. Tout ceci concourt à l'occlusion des capillaires. Lorsque ceux-ci sont occlus, le débit sanguin doit se reporter sur les capillaires restants, ce qui ne fait qu'accroître le cercle vicieux sur le plan hémodynamique. L'hyperglycémie chronique modifie les fonctions des cellules endothéliales vasculaires. Une concentration excessive de glucose entraîne la production de radicaux libres, ce qui passe par quatre voies biochimiques qui ne sont activées que lorsque la glycémie est élevée : la voie des hexosamines, la voie des polyols, la production de produits de glycation avancée, l'activation de la protéine-kinase C bêta. Cette production de radicaux libres entraîne une pseudo-hypoxie locale, et, par réflexe, les résistances pré-capillaires s'ouvrent,

exactement comme c'est le cas chez les alpinistes en très haute altitude : ceci a été démontré récemment chez des grimpeurs de l'Everest [8].

Dans le diabète de type 2, ces phénomènes hémodynamiques existent également ; ainsi, l'équipe de Scognamiglio a montré une moindre augmentation de la perfusion myocardique en postprandial chez les diabétiques de type 2, suggérant une réduction de leur réserve myocardique [9].

### Intervention primaire contre intervention secondaire

En cas d'intervention primaire, c'est-à-dire chez des sujets indemnes de lésions de microangiopathie, l'efficacité de la réduction de la glycémie est tout à fait spectaculaire et rend compte des bénéfices en termes de microangiopathie rapportés dans l'étude DCCT comme dans l'étude UKPDS (*United Kingdom prospective diabetes study*). En effet, à ce stade, la microcirculation n'est pas lésée et la réduction de débit sanguin qui est consécutive à la réduction de la glycémie s'effectue sans danger. En revanche, si la microcirculation est déjà atteinte, les capillaires modérément réduits et l'élasticité de la membrane réduite, la réduction de la pseudo-hypoxie liée à l'hyperglycémie va provoquer une véritable hypoxie par réduction du débit sanguin. On peut donc voir des poussées d'ischémie, et éventuellement de la néovascularisation inefficace et dangereuse, apparaître. Ceci a été étudié particulièrement au moment où les pompes à insuline ont été introduites chez des diabétiques insulino-dépendants [10]. Si on examine avec attention les résultats du DCCT, on voit que, dans la cohorte d'intervention secondaire (chez les sujets qui avaient déjà une rétinopathie simple) pendant les trois premières années, il a été constaté une aggravation de la rétinopathie dans le groupe traitement intensif par rapport au groupe témoin traitement conventionnel [5]. Cette absence d'amélioration immédiate des signes de microangiopathie lorsqu'on réduit rapidement l'hyperglycémie avait été démontrée de façon expérimentale chez le chien par Engerman et Kern, dès 1987 [11].

Ces anomalies de l'hémodynamique capillaire locale peuvent être corrigées par d'autres moyens que la réduction de la glycémie : en réduisant le tonus post-capillaire par inhibition de l'enzyme de conversion et réduction de la production d'angiotensine 2, il est bien connu que l'on peut prévenir ou stopper la néphropathie, et certaines études préliminaires suggèrent que des bénéfices du même ordre peuvent être obtenus sur la microcirculation rétinienne et nerveuse.

### Niveau d'hyperglycémie et risque cardiovasculaire

Sur le plan épidémiologique, l'excès de risque cardiovasculaire débute pour des glycémies à jeun et postprandiales (en réalité, la glycémie deux heures après une charge en glucose dans des conditions de recherche) inférieures à celles qui définissent le diabète. Dans cette zone de dysglycémie (glycémie à jeun entre 1,10 g/l et 1,26 g/l ; glycémie à deux heures de l'hyperglycémie provoquée entre 1,40 et 2,00 g/l), le risque microvasculaire n'est pas démontré, mais le risque cardiovasculaire existe. La question de savoir s'il reste indépendant, une fois pris en compte les facteurs de risque cardiovasculaire classiques qui y sont associés (hypertension artérielle, dyslipidémie, hyper-agrégabilité plaquettaire), n'est plus débattue : effectivement, il reste un risque relatif supplémentaire qui est modeste, mais indiscutable. Dans une méta-analyse de toutes les grandes études de cohortes, Coutinho *et al.* estiment qu'une glycémie à jeun à 1,10 g/l et postprandiale à 1,40 g/l, confèrent un risque relatif d'événement cardiovasculaire de 1,33 et 1,58 respectivement [12].

### La relation entre hyperglycémie et risque cardiovasculaire est-elle une relation de type cause à effet ?

Si l'on va directement aux preuves que constituent les essais thérapeutiques, la réponse est plus que surprenante : dès les années 1960, aux États-Unis, un essai

dénommé UGDP (*University group diabetes program*) tenta de démontrer que baisser la glycémie, avec les moyens de l'époque (pas très différents en réalité de ce dont nous disposons encore maintenant), permettait de réduire les ennuis liés au diabète et en particulier les ennuis cardiovasculaires. L'essai fut arrêté prématurément à cause d'un excès de mortalité cardiovasculaire [13]. On ne peut pas s'empêcher aujourd'hui de se remémorer les résultats de cet essai lorsque l'on examine ceux de l'essai ACCORD (*Action to control cardiovascular risk in diabetes*). Si l'on considère l'essai UKPDS, à la fin de la période d'intervention, la réduction du risque d'infarctus du myocarde était à peine significative et d'une amplitude relativement faible (réduction du risque relatif : 16 % ;  $p = 0,052$ ) et le bénéfice pour le risque d'accident vasculaire cérébral nul [14]. Dans l'essai ADVANCE (*Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation*), il n'y a pas de bénéfice significatif de la réduction de la glycémie, pas plus que dans l'essai VADT (*Veterans Affairs diabetes trial*).

Dans l'essai DCCT, suivi de l'étude DCCT/EDIC (*Epidemiology of diabetes interventions and complications*), en revanche, la réduction de la glycémie s'accompagne d'une réduction du risque cardiovasculaire. Ceci était déjà numériquement évident en 1993, mais avec l'augmentation de l'âge des anciens participants, le bénéfice est devenu significatif [15]. Il faut rapprocher ces résultats qui évoquent un phénomène de mémoire de la glycémie, de ceux de l'étude UKPDS dont le suivi a été récemment publié, indiquant que les

réductions du risque, en particulier d'infarctus du myocarde, sont conservées, mais la durée de suivi étant plus longue, la signification est obtenue [16].

### En quoi consiste l'effet mémoire au glucose ?

La mémoire peut être bonne ou mauvaise. Elle peut être bonne comme cela est supposé quand on regarde les résultats des essais d'intervention primaire comme le DCCT, et dans une certaine mesure, de l'UKPDS. Elle pourrait être mauvaise si l'on regarde les résultats de l'étude ACCORD et si l'on a *a priori* pour les interpréter, en reprenant sur des bases indirectes fournies par l'étude VADT et l'ensemble de la littérature : si le sujet avait une microangiopathie préalable, si l'on réduit sa glycémie de façon un peu rapide, on risque de créer pendant deux à quatre ans un excès de mortalité cardiovasculaire. La nature de cette mortalité est d'ailleurs sans doute multifactorielle.

### À quels niveaux, l'hyperglycémie peut-elle favoriser la constitution de la plaque d'athérome ?

En réalité, il y en a peu. Le plus solide reste l'effet de l'hyperglycémie sur les facteurs de l'hémostase, puisqu'il est bien démontré que l'hyperglycémie favorise l'hyper-agrégabilité plaquettaire et réduit les capacités de fibrinolyse. Hormis ceux-ci, les autres bases sont ténues, telle une augmentation

### Conclusion et perspectives

Contrôler la glycémie permet de conserver une microcirculation intacte. Celle-ci est vitale pour la conservation de certains organes, comme la rétine et les reins. Au niveau du cœur, du cerveau et des membres inférieurs, avoir une bonne microcirculation permet de conserver des propriétés contractiles de bonne nature pour le myocarde, des capacités de cicatrisation et d'oxygénation des muscles dans les membres inférieurs, et sans doute de réduire le risque de démence chez les diabétiques âgés. Les bases physiopathologiques sont fortes pour la microangiopathie, plus réduites pour la macroangiopathie diabétique. Ces données physiopathologiques sont une base pour les stratégies de multi-interventions (glycémie, pression artérielle, lipides, anti-agrégants plaquettaires) qui prévalent actuellement pour le soin des diabétiques, en particulier de type 2.

### Risque cardiovasculaire et glycémie

de l'affinité des récepteurs à l'apoprotéine B (apoB) en cas de glycation. On aurait tendance à penser que, au-delà de la grande circulation, l'effet principal est l'effet sur la microcirculation. Il faut qu'elle soit intacte : il est inutile d'essayer de déboucher ou de prévenir l'obstruction d'une grosse artère si le lit d'aval est obstrué par la microangiopathie diabétique.

#### Conflits d'intérêt :

Michel Marre est membre du board et a donné des lectures pour les laboratoires Servier, MSD, Sanofi, Novo Nordisk et Lilly. Florence Travert a donné des lectures pour les laboratoires Servier.

Les autres auteurs déclarent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt.

#### Références

- [1] Pirart J. Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une enquête prospective sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabète Metab* 1977;3:97-107; 173-82; 245-56.
- [2] Mauer SM, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Studies of the rate of regression of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation. *Diabetes* 1975;24:280-5.
- [3] Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- [4] Eschwège E, Guyot-Argenton C, Aubry JP, Tchobrousky G. Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1976;25:463-9.
- [5] The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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.
- [6] Spiro RG. Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 1976;12:1-14.
- [7] Parving HH, Viberti GC, Keen H, et al. Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* 1983;32:943-9.
- [8] Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, et al; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med* 2009;360:140-9.
- [9] Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;112:179-84.
- [10] Berger M, Sonnenberg G, Chantelau EA. Steno Study Group trial of continuous subcutaneous insulin. *Lancet* 1982;1:860.
- [11] Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 1987;36:808-12.
- [12] 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.
- [13] Shapiro AR. The UGDP mortality results. *JAMA*. 1972;219:1761-2.
- [14] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53. [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602].
- [15] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- [16] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.