

## Séance dédiée : « Cœur et diabète »

### INTRODUCTION

Claude JAFFIOL \*

*Cœur et diabète ne font pas bon ménage. Les accidents cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les diabétiques et sont à l'origine de déséquilibres glycémiques à même de compliquer les choix thérapeutiques.*

**Cette séance dédiée permettra d'écouter trois exposés.**

Le professeur J. Bringer s'interrogera sur le lien existant entre la perte de poids et la mortalité cardiovasculaire ; le choix des techniques de revascularisation coronaire fera l'objet des deux exposés suivant, d'abord le point de vue du cardiologue avec le professeur M. Komadja, puis celui du chirurgien, le professeur A. Pavie. Nul doute qu'ils n'apportent un éclairage intéressant sur un sujet débattu, actuellement en pleine évolution. Il sera intéressant d'en savoir davantage sur l'avenir des nouvelles technologies encore au stade expérimental concernant l'exploration non invasive des coronaires et les méthodes de désobstruction des thrombi intra vasculaires.

*Cependant, ce sujet, « cœur et diabète », est trop vaste pour être traité sous tous ses aspects dans une seule séance. Mais, Je souhaite profiter de ce temps introductif pour aborder un problème, celui de **la prévention de la pathologie cardiovasculaire des diabétiques.***

Prendre en charge des lésions installées est certes un bien pour le patient qui en retire une amélioration du pronostic vital et de sa qualité de vie, mais ne vaudrait-il pas mieux en prévenir l'apparition ou tout au moins les repérer à un stade précoce ?

- *La première démarche sera de dépister les états pré-diabétiques et les diabètes méconnus.* Le rôle des médecins généralistes est primordial à ce stade du fait de leur contact en première ligne avec la population à risque. C'est d'autant plus nécessaire qu'existent des lésions coronariennes débutantes chez les pré-diabétiques dont l'évolution peut être infléchie par de simples mesures hygiéno-diététiques dont l'efficacité a été prouvée par de larges études.

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine

- La deuxième démarche de prévention secondaire concerne les diabétiques connus, particulièrement ceux de type 2 plus susceptibles de développer à bas bruit des lésions coronariennes. Une prise en charge attentive de tous les facteurs de risque s'impose où le médecin généraliste a un rôle déterminant à jouer. Ils ont été parfaitement évalués dans l'étude INTERHEART où l'hyperglycémie apparaît comme le facteur le plus important après l'élévation du rapport Apo B / APO A.

*À ce propos, je souhaite insister sur l'importance d'équilibrer au mieux et le plus précocément possible le diabète.* Cette affirmation, qui peut paraître triviale, s'impose du fait que certains n'hésitent pas à mettre en doute l'intérêt de suivre régulièrement les indicateurs de l'équilibre glycémique (HbA1c), qu'ils considèrent sans valeur significative pour le pronostic cardiovasculaire et le risque de mortalité des diabétiques.

Faut il rappeler que l'étude UKPDS prolongée a confirmé le bénéfice d'un bon équilibre glycémique sur la micro angiopathie mais aussi sur la macro angiopathie, après dix ans d'observation. Rappelons aussi une étude importante de notre regretté confrère, le Professeur H. Guize, portant sur 40 977 hommes et 21 277 femmes afin d'évaluer la mortalité du syndrome métabolique qui concernait 12 % des hommes et 8 % des femmes. La responsabilité indépendante des divers facteurs de risque a été précisée dans cette enquête après ajustement sur l'âge et le sexe. L'hyperglycémie apparaissait comme le risque majeur (1,77) devant le périmètre abdominal élevé (1,68), l'hypertension artérielle (1,45) et l'hyper-triglycéridémie (1,41). **Mettre en doute l'importance de bien équilibrer nos diabétiques peut s'avérer dangereux pour leur avenir cardiovasculaire.**

Bien évidemment, tous les autres facteurs de risque doivent être contrôlés : tabagisme, hypertension artérielle, obésité viscérale, dyslipidémie. Il est essentiel de lutter à la fois contre le défaut d'observance des patients et l'inertie thérapeutique. Améliorer l'observance serait, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le principal progrès que peut connaître la médecine. Il s'agit là d'une action longue et difficile dont le succès dépend de l'engagement de tous les acteurs, où l'aide des associations de patients est précieuse. Au-delà de l'intérêt sanitaire de cette démarche, il faut considérer aussi son importance économique. En effet, les plus lourdes dépenses induites par le diabète sont dues à ses complications cardiovasculaires et néphrologiques. Or, il serait possible d'en éviter la plus grande partie en insistant davantage sur l'intérêt d'un dépistage et d'une prise en charge précoces.

Une récente présentation faite au congrès de l'American Diabetes Association laisse espérer que la communauté diabétologique est sur la bonne voie. Ce travail confirme, chez plus de 1 million de diabétiques, en prévention primaire ou secondaire, une réduction significative de la mortalité et des événements cardiovasculaires sur une période d'observation de six ans alors que des résultats moins satisfaisants étaient relevés sur un nombre équivalent de sujets non diabétiques.

## COMMUNICATION

### **Effets de la perte de poids sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des diabétiques de type 2**

MOTS-CLÉS : PERTE DE POIDS. CHIRURGIE BARIATRIQUE. DIABÈTE DE TYPE 2. OBÉSITÉ. SURPOIDS. MORBIDITÉ. MORTALITÉ

KEY-WORDS: WEIGHT LOSS. BARIATRIC SURGERY. DIABETES MELLITUS, TYPE 2. OBESITY. OVERWEIGHT. MORBIDITY. MORTALITY

Florence GALTIER, Jacques BRINGER \*

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*La grande majorité des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses. L'excès pondéral est associé aux facteurs de risques métaboliques et vasculaires responsables de la morbidité et de la mortalité des diabétiques de type 2. La perte de poids retarde ou prévient le passage du pré-diabète au diabète et améliore le contrôle glycémique des diabétiques.*

*De plus, nombre d'études observationnelles montrent une association entre perte de poids et réduction des facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques obèses ou en surpoids. Cependant, les données du seul essai randomisé (Look AHEAD) mené chez les diabétiques obèses ou en excès pondéral a bien montré la difficulté à obtenir une perte de poids significative à long terme et à objectiver un bénéfice de la perte de poids sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.*

*Par contre, la plupart des études interventionnelles montrent une réduction des apnées du sommeil, une amélioration de l'équilibre métabolique, une prévention de la dépression une meilleure qualité de vie et une plus grande mobilité après perte de poids chez les diabétiques en excès pondéral. Le fait que l'importante perte pondérale induite par la chirurgie bariatrique s'associe à une réduction de la morbi-mortalité globale et cardiovasculaire à long terme doit faire considérer assez tôt l'option chirurgicale métabolique chez les diabétiques obèses, notamment chez ceux ne répondant pas à une éducation et un suivi intensifs. Les médecins doivent donc s'attacher à favoriser et soutenir la perte de poids chez tous les*

\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. Service des maladies endocriniennes, Hôpital Lapeyronie CHU Montpellier, 371 avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5.

*Tirés-à-part* : Professeur Jacques BRINGER, même adresse

Article reçu et accepté le 22 juin 2015.

*patients diabétiques dans le souci du bienfait à la personne au-delà de l'absence actuelle de preuve sur le bénéfice de la seule intervention sur le mode de vie en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.*

## SUMMARY

*The vast majority of patients with type 2 diabetes (T2DM) are overweight or obese. Overweight is associated with cardiovascular risk factors and an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in T2DM. Weight loss delays or prevents T2DM in prediabetes, and improves glycemic control, in overt T2DM. Weight loss was also associated with a reduction in cardiovascular risk factors in several observational studies.*

*However, the only randomized trial conducted among overweight or obese patients with T2DM (Look AHEAD) has shown the difficulty in maintaining a significant weight loss in the long term and to demonstrate a beneficial effect of weight loss on cardiovascular morbidity and mortality.*

*Most interventional studies show a reduction of sleep apnea, improved metabolic control, prevention of depression, improved quality of life and greater mobility after sustained weight loss in patients with T2DM. The substantial weight loss obtained by bariatric surgery is associated with a reduction in overall cardiovascular morbidity and mortality in the long term, therefore this option must be considered early enough in the management of obese T2DM patients, particularly in those not responding to education and intensive monitoring.*

*Physicians should therefore promote a sustained weight loss in all T2DM patients in order of benefit to the individual beyond the current lack of evidence on the benefits of lifestyle management in terms of cardiovascular morbidity and mortality.*

## INTRODUCTION

Plus de 80 % des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses. Les hommes obèses ont 7 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 que les hommes de poids normal alors que, chez la femme, ce risque est multiplié par 12 [1]. De plus, les personnes obèses ont un risque cardiovasculaire plus élevé [2], et cela est encore plus important en cas de diabète de type 2 associé [3]. La perte de poids est recommandée chez les diabétiques de type 2 en excès pondéral. Cette recommandation s'appuie sur des études menées à court terme, objectivant de nombreux bénéfices de la perte de poids, incluant un meilleur contrôle de la glycémie et des différents facteurs de risques, une amélioration de la qualité de vie et une réduction des co-morbidités associées à l'obésité. Le niveau de preuve est moins clair sur le long terme, avec des données essentiellement épidémiologiques, et peu d'études contrôlées, encore moins randomisées. Que peut-on actuellement dire des bénéfices cardiovasculaires de la perte de poids chez les diabétiques de type 2 ?

### **Perte de poids non chirurgicale et événements cardiovasculaires des diabétiques : des études contradictoires**

Certaines études observationnelles sont en faveur d'un effet bénéfique de la perte de poids sur le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2. Dans une analyse

prospective de 4 970 diabétiques en surpoids suivis pendant 12 ans, la perte pondérale était associée à une réduction de 25 % de la mortalité globale et de 28 % de la mortalité cardiovasculaire ou en lien avec le diabète (par comparaison aux participants qui ne déclaraient pas de modification pondérale) [4]. Paradoxalement, dans cette même étude, une prise de poids n'était pas associée avec une mortalité plus élevée alors qu'une perte de poids importante ( $> 31$  kg) s'accompagnait d'une augmentation de la mortalité [4]. Les participants à cette étude indiquaient que leur perte de poids était bien intentionnelle, ce qui permettait à priori d'écarter la responsabilité des comorbidités dans l'amaigrissement.

Une très large étude de la population de Cuba, menée entre 1991 et 2011, est un bon exemple illustrant la forte association entre les variations pondérales, le risque de diabète et la mortalité cardiovasculaire [5]. La crise économique sévère affectant Cuba dans le début des années 1990 a induit une pénurie alimentaire et de l'approvisionnement en pétrole, avec pour conséquence une réduction de la consommation calorique et une importante augmentation de l'activité physique. Dans le même temps, une perte pondérale moyenne de 4-5 kilos observée dans la population s'associait à une baisse de la mortalité due au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Après la crise, un rebond pondéral s'accompagnait d'une élévation de 140 % de l'incidence du diabète et de 49 % de la mortalité attribuée à cette affection. Ces données confortent donc l'assertion selon laquelle une modification du mode de vie responsable d'une perte de poids représente la première ligne de prévention et traitement du diabète de type 2 et du contrôle de l'ensemble des facteurs de risque responsables de la mortalité cardiovasculaire [6].

L'étude randomisée UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) a démontré qu'un contrôle intensif de la glycémie réduisait le risque de complications vasculaires à court et long terme malgré une prise de poids observée lors de l'intensification par insuline et sulfonylurés [7]. Une perte de poids aurait-elle amplifié plus encore la réduction du risque cardiovasculaire obtenu par le contrôle glycémique ?

Dans une analyse post hoc de l'étude PROactive (5 238 patients diabétiques de type 2, randomisés Pioglitazone vs placebo, suivi moyen de 34 mois), le plus faible taux de mortalité toutes causes a été observé chez les patients qui présentaient une obésité (IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>) à l'inclusion. Par comparaison, la mortalité toute cause était plus élevée dans les groupe IMC  $< 22$  (HR 2.96 [IC 95 % : 1.27-6.86] ; P=0.012) et IMC 22 à 25 kg/m<sup>2</sup> (HR 1.88 [IC 95 % : 1.11-3.21] ; P=0.019). La perte de poids était aussi associée à une surmortalité globale et cardiovasculaire, avec pour une perte de 1 % de poids corporel un HR respectivement de 1.13 [IC 95 % : 1.11-1.16] ; P<0.0001 et 1.08 [IC 95 % : 1.04-1.11] ; P<0.0001. Les auteurs concluent à l'existence d'un effet paradoxal de l'obésité chez les patients atteints de diabète de type 2 avec facteurs de risque cardiovasculaire [8].

L'étude SCOUT a évalué si la perte de poids induite par Sibutramine ou observée sous placebo et toujours associée à une intervention sur le mode de vie pouvait réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire [9]. La grande majorité des

patients (84 %) randomisés selon leur traitement par Sibutramine ou placebo était diabétique de type 2. Après 3,4 années de traitement et malgré une réduction significative de la perte de poids, le risque d'événement cardiovasculaire (infarctus et AVC non fatals) a augmenté de 16 % dans le groupe Sibutramine par comparaison au placebo. Ces résultats ont conduit au retrait de l'autorisation de prescription de la Sibutramine. L'analyse en seconde intention de cet essai montre cependant, indépendamment du traitement, qu'une corrélation est retrouvée entre l'intensité de la réduction pondérale et la baisse du risque de survenue d'événement cardiovasculaire. Ainsi, mis à part l'effet délétère de la Sibutramine, ces résultats supportent le concept qu'une perte pondérale réduit le risque cardiovasculaire chez les diabétiques.

L'étude ACCORD visait à déterminer si un contrôle très intensif de l'HbA1c (< 6 %) pouvait réduire le risque cardiovasculaire par comparaison à un groupe de diabétiques traités avec plus de nuances (objectif de l'HbA1c entre 7 et 7,9 %). La thérapeutique intensive a induit une mortalité supérieure qui a conduit à l'arrêt de cet essai [10]. De multiples facteurs favorisant la mortalité au cours du traitement intensif ont été évoqués dont la survenue d'hypoglycémies et la prise de poids. Le gain pondéral à 3 ans était de 3,5 kilos dans le groupe intensif contre 0,4 kilos dans le groupe contrôle et les prises de poids de plus de 10 kilos apparaissaient plus fréquentes chez les diabétiques traités intensivement. L'analyse secondaire des résultats paraît écarter le rôle causal des hypoglycémies puisque le groupe intensif avec des épisodes hypoglycémiques plus fréquents avait une réduction de la mortalité. Dès lors, cette étude renforce l'hypothèse d'une responsabilité de la prise pondérale sur l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Néanmoins, seul un essai clinique randomisé peut apporter un niveau de preuves permettant de répondre à la question de l'impact réel d'un programme de réduction pondérale sur la morbidité et mortalité des diabétiques. L'étude Look AHEAD est à ce jour le seul essai conçu pour apporter une réponse à cette question [11].

### **L'étude randomisée Look AHEAD : une remise en question du bénéfice de la perte de poids**

Cet essai incluant 5 145 diabétiques sur 16 centres répartis sur le territoire des États Unis, a randomisé les patients diabétiques de type 2 en 2 groupes : l'un assigné à une intervention intensive portant sur le mode de vie et l'autre moitié à un simple programme d'éducation et de soutien à la prise en charge du diabète. La répartition ne pouvait être menée en aveugle et les 2 groupes bénéficiaient de soins et de thérapeutiques habituellement prescrits dans le diabète de type 2. À un an, la perte de poids atteignait 8,6 % dans le groupe intensif contre 0,7 % dans le second groupe. Ces résultats n'étaient que partiellement maintenus tout au long de l'étude avec une perte de poids de 6 % dans le groupe intensif et 3,5 % dans le groupe contrôle à la fin de l'étude soit 10 ans après l'inclusion. L'intervention intensive a permis une augmentation initiale de la pratique de l'exercice physique, une réduction significative de l'HbA1c et de tous les facteurs de risque cardiovasculaire excepté le cholestérol LDL. Malgré ce, le groupe intensif n'avait pas de réduction significative

de la survenue des événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angor justifiant une hospitalisation). La cible composite incluant ces différents événements était observée chez 403 patients dans le groupe interventionnel et 418 dans le groupe contrôle (soit respectivement 1,83/100 année-personnes et 1,92/100 année-personne). Cette étude conclut à l'absence de bénéfice de l'intervention intensive sur le mode de vie et de la perte de poids sur la prévention cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 [12]. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un débat en soulignant ses limites. D'une part, dans la première partie de cet essai, le taux d'événements cardiovasculaires du groupe contrôle est apparu en deçà de celui attendu. D'autre part, la prescription très large dans les 2 groupes de thérapeutiques cardio-protectrices (incluant metformine, anti hypertenseurs, beta bloqueurs et statines) a pu neutraliser l'effet potentiel de la perte de poids sur la survenue des événements cardiovasculaires. Enfin, la différence de perte de poids en fin d'étude entre les 2 groupes était modeste, soulignant la difficulté à obtenir un résultat pondéral à long terme malgré une intensification de l'accompagnement et du soutien avec une importante mobilisation de ressources humaines. En dépit de ces remarques, l'étude Look Ahead questionne sur l'efficacité d'un soutien intensif visant à obtenir une perte de poids chez les diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses. Par contre, cette étude n'éclaire pas sur le bénéfice éventuel que pourrait obtenir une modification de la composition alimentaire dans le sens d'un régime méditerranéen [13]. En réalité, cette étude remet plus en question la stratégie d'obtention d'une perte de poids (soutien intensif, efficace à court terme mais générateur de lassitude à long terme) que la perte de poids elle-même, qui au final a été peu différente entre les deux groupes.

Malgré le doute ainsi créé par les résultats de cette étude, les autres bénéfices de la perte de poids chez les diabétiques de type 2 obèses ou en surpoids ne doivent pas être occultés : les résultats de nombreuses études interventionnelles objectivent l'effet favorable de la perte de poids sur la réduction de moitié du risque de développer un diabète chez les sujets à risque [14, 15]. De même ces essais ont montré une réduction des apnées du sommeil [16], de la dépression [17, 18], de l'incontinence urinaire chez la femme [19] et chez l'homme [20] et une amélioration de la qualité de vie [18, 21] et de la mobilité [22] avec la perte pondérale.

### **Perte de poids obtenue par chirurgie bariatrique : résultats chez les diabétiques**

#### ***Evènements cardiovasculaires***

Actuellement, la seule étude prospective comparative évaluant l'effet de la chirurgie bariatrique sur les événements cardiovasculaire est la Swedish Obese Study (SOS), dont les résultats dans le sous-groupe des diabétiques ont été publiés en 2012 [23]. Au total, 4 047 sujets ont été inclus dans la SOS entre septembre 1987 et janvier 2001 (2010 sujets ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique, 2 037 témoins appariés). Le sous-groupe des diabétiques de type 2 représente 607 sujets, dont 345 ont eu une

chirurgie (227 gastroplastie verticale calibrée, 61 anneaux gastriques ajustables et 57 bypass gastriques), les 262 témoins ayant bénéficié d'une prise en charge médicale standard.

À l'inclusion, certains facteurs de risque cardiovasculaires étaient légèrement moins marqués chez les témoins : IMC ( $40 \pm 5$  vs  $42 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ), valeurs tensionnelles (PAS :  $144 \pm 19$  vs  $151 \pm 19$  mmHg,  $P < 0.05$  ; PAD :  $87 \pm 11$  vs  $93$  mmHg  $\pm 11$ ,  $P < 0.05$ ), cholestérolémie ( $2,22 \pm 45$  vs  $2,29 \pm 48$  g/L,  $P < 0.05$ ). Les données ont été ajustées sur ces paramètres ainsi que sur l'ensemble des facteurs de risque.

Le critère de jugement était la survenue d'un évènement cardiovasculaire (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) fatal ou non fatal, ainsi que chacun des évènements analysés séparément. Un total de 128 évènements a été observé au cours du suivi (durée médiane de suivi : 13,3 années), dont 63/345 dans le groupe chirurgie, et 65/262 dans le groupe traitement médical. Cela correspond pour l'ensemble des évènements à un HR non ajusté de 0.63 [IC 95 % 0.45-0.90],  $P = 0.01$ , et de 0.53 [IC 95 % 0.35-0.79],  $P = 0.002$  après ajustement sur les facteurs de risque (sexe, âge, antécédents cardiovasculaires, tabagisme, IMC, tour de taille, pression artérielle systolique, cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, durée du diabète).

Si l'on sépare les deux types d'évènements, on constate que l'effet de la chirurgie reste significatif pour les infarctus du myocarde (HR ajusté 0.56 [IC 95 % 0.34-0.93],  $P = 0.025$ ), mais pas pour les AVC (HR ajusté 0.73 [IC 95 % 0.41-1.30],  $P = 0.29$ ). Exprimé différemment, il faudrait traiter 16 sujets pour éviter un infarctus du myocarde en 15 ans. Le nombre d'infarctus n'était pas différent selon la technique chirurgicale utilisée. Le bénéfice du traitement chirurgical était plus important chez les patients dyslipidémiques, alors que les autres caractéristiques cliniques et métaboliques de base n'étaient pas associées à l'efficacité de la chirurgie. Enfin, la stratification selon la médiane d'IMC ( $40,6$  kg/m<sup>2</sup>) permettait de montrer un effet protecteur de la chirurgie sur le risque d'infarctus pour les sujets en dessous de la médiane (HR 0.43 [IC 95 % 0.22-0.84],  $P = 0.01$ )

Les forces de cette étude sont nombreuses : un suivi de longue durée (médiane 13,3 ans), une analyse complète des comorbidités associées et des facteurs de risque, un groupe témoin. Bien évidemment, il ne s'agit pas d'un essai randomisé, mais à l'heure actuelle cette étude est celle qui apporte le meilleur niveau de preuve concernant l'efficacité de la perte de poids obtenue par chirurgie bariatrique sur les évènements cardiovasculaires dans une population de sujets atteints de diabète de type 2.

### ***Modification des facteurs de risque cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 : comparaison chirurgie bariatrique / traitement médical***

Les bénéfices sur les évènements cardiovasculaires démontrés dans la SOS sont sous-tendus par d'importantes modifications des facteurs de risque. Les tableaux 1



et 2 synthétisent les principales études cliniques contrôles, randomisées, effectuées chez des diabétiques de type 2, et portant sur les facteurs de risque cardiovasculaires, d'une durée d'au moins 1 an.

- La perte pondérale, bien que parfois inférieure à ce que l'on observe chez les non diabétiques, est nettement plus importante après chirurgie (de 17 à 40 kilos selon les études et les processus opératoires) que ce qui a pu être obtenu dans les essais médicamenteux : à titre de comparaison, les pertes de poids moyennes à 1 an par rapport au groupe contrôle étaient de 3,9 kg sous Rimonabant (étude RIO diabète) [24], de 7,8 kg sous Sibutramine [25] et de 3,6 kg sous Liraglutide (étude LEAD-3) [26] ;
- Les effets sur la pression artérielle ne sont pas toujours significativement meilleurs que ce qui est obtenu sous prise en charge médicale intensive, mais on observe dans la plupart des cas une réduction notable des traitements anti-hypertenseurs : dans l'essai STAMPEDE, à 3 ans, 42 et 39 % des patients après respectivement bypass et sleeve ne prennent aucun traitement cardiovasculaire, contre 2 % des sujets contrôles [27] ;
- les effets sur les lipides sont dominés par une baisse des triglycérides et une élévation du HDL-cholestérol. Parmi les traitements médicamenteux, seul le rimonabant avait permis d'obtenir des effets d'intensité similaire [24]. Les analogues du GLP-1 sont associés à une réduction modeste des niveaux de LDL-cholestérol, cholestérol total et triglycérides mais pas d'amélioration significative du HDL-cholestérol [28].

Ces effets différentiels selon la méthode ayant permis d'obtenir la perte de poids montrent que l'ensemble des paramètres doit être prise en compte, et surtout que l'analyse des évènements est essentielle.

### ***Chirurgie bariatrique et rein chez le diabétique de type 2***

Dans l'étude STAMPEDE, à 3 ans, le ratio urinaire albumine/créatinine (en milligrammes d'albumine/grammes de la créatinine) a diminué de 9 à 6 dans le groupe bypass ( $P = 0,08$ ) et de 12 à 7 dans le groupe sleeve-gastrectomie ( $P < 0,001$ ), par comparaison avec des valeurs de 6,5 à 5,5 dans le groupe traitement médical intensif ( $P = 0,77$ ). Parmi les patients présentant une albuminurie à l'inclusion, un retour à des valeurs normales à 3 ans a été observé chez 8 des 13 patients (62 %) dans le groupe bypass ( $p = 0,04$  pour la comparaison intra-groupe), 8 patients sur 10 (80 %) dans le groupe sleeve ( $P = 0,11$ ), et 1 sur 4 patients (25 %) dans le groupe traitement médical intensif ( $P = 1,00$ ). Il n'a pas été observé de différence significative des taux de créatinine sérique et de filtration glomérulaire entre les trois groupes au cours du suivi [27].

TABLEAU 1. — Caractéristiques des études randomisées évaluant les facteurs de risque cardiovasculaires après chirurgie bariatrique dans le diabète de type 2

Auteur, année	Groupes (effectifs)	Age	IMC	Durée DS	HbA1c
Schauer 2014 (27)	Traitement médical (50)	49.7 ± 7.4	36.8 ± 3.0	8.9 ± 5.8	8.9 ± 1.
	Sleeve (50)	47.9 ± 8.0	36.2 ± 3.9	8.5 ± 4.8	9.5 ± 1.
	RYGB (50)	48.3 ± 8.4	37.0 ± 3.3	8.2 ± 5.5	9.3 ± 1.
Ikramuddin 2013 (29)	Traitement médical (60)	49 (47-51)	34.3 (33.5-35.1)	9.1 (7.7-10.5)	9.6 (9.3-9)
	RYGB (60)	49 (47-52)	34.9 (34.2-35.7)	8.9 (7.3-10.4)	9.6 (9.4-9)
Mingrone 2012 (30)	Traitement médical (20)	43.5 ± 7.3	45.6 ± 6.2	6.1 ± 1.2	8.5 ± 1.
	RYGB (20)	43.9 ± 7.6	44.9 ± 5.2	6.0 ± 1.2	8.6 ± 1.
	Dérivation bilio-pancréatique (20)	42.8 ± 8.1	45.1 ± 7.8	6.0 ± 1.3	8.9 ± 1.

TABLEAU 2. — Résultats des études randomisées évaluant les facteurs de risque cardiovasculaires après chirurgie bariatrique dans le diabète de type 2

Méthode	Durée suivi	Poids (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Cholestérol (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Tg (mmol/L)	HbA1c (%)	GA (mm)
Sleeve (27)	3 ans	<b>-17.0*</b>	<b>-5.3*</b>	-4.93	0.21	DM	<b>30.4 %*</b>	12 %	<b>-10.0 %*</b>	-1.9	<b>-2</b>
Bypass (27)	3 ans	<b>-21.8*</b>	<b>-7.6*</b>	0.66	1.73	DM	<b>30.1 %*</b>	14.5 %	<b>-24.4 %*</b>	-1.9	<b>-4</b>
Bypass (29)	1 an	<b>-17.1*</b>	<b>-5.8*</b>	<b>-8*</b>	<b>-6*</b>	-0.21	<b>0.23*</b>	-0.13	<b>-0.89*</b>	<b>-1.5*</b>	<b>-2</b>
Bypass (30)	2 ans	<b>-37.2*</b>	<b>-13.0*</b>	7.1	4.43	0.77	<b>0.28*</b>	0.38	0.07	<b>-1.39*</b>	<b>-1</b>
Dérivation BP (30)	2 ans	<b>-40.0*</b>	<b>-13.4*</b>	-4.5	-1.81	<b>-1.56*</b>	0.03	<b>-1.15*</b>	<b>-0.95*</b>	<b>-3.11*</b>	<b>-3</b>

## CONCLUSION

L'augmentation de la prévalence du surpoids et celle du DT2 vont de pair, et les deux constituent des facteurs de risque cardiovasculaire, principale cause de décès chez les patients atteints de DT2. Si la perte de poids a toujours été considérée comme indispensable dans la gestion du DT2, elle reste difficile à obtenir et maintenir sur le long terme par une prise en charge médicale, même intensive.

Les bénéfices de la perte de poids sont bien établis pour la prévention du DT2 chez les sujets prédiabétiques. En cas de DT2 patent, le lien entre perte de poids et réduction des évènements cardiovasculaire est moins clair, et varie selon les conditions de l'étude (perte de poids volontaire ou non, utilisation de traitements médicamenteux ayant leurs effets propres, chirurgie ou non) ainsi que selon l'importance et la durée de la perte de poids,

La comparaison des études Look AHEAD et SOS suggère qu'une perte de poids modeste ne peut pas avoir des avantages évidents pour la protection cardiovasculaire dans le DT2, alors qu'une perte de poids importante est associées à un net bénéfice à long terme. Cet effet passe par une amélioration beaucoup plus marquée de l'ensemble des facteurs de risque. Toutefois, les résultats bénéfiques obtenus par la chirurgie ne peuvent être généralisés aux autres approches visant à obtenir une perte de poids et ne répondent pas aux critères stricts d'une étude randomisée. Ainsi, le doute persiste sur la capacité d'une intervention intensive sur le mode de vie, la diététique et l'activité physique à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses. Enfin, on ne dispose actuellement que de peu d'informations concernant les complications microvasculaires du diabète.

Cependant, les avantages de la perte de poids sur d'autres aspects de la santé et de la qualité de la vie des diabétiques de type 2 en surpoids sont indéniables. De ce fait, les médecins doivent continuer à encourager la perte de poids chez leurs patients DT2, et toujours considérer l'impact pondéral des traitements hypoglycémiants.

## RÉFÉRENCES

- [1] Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.(doi):10.1186/471-2458-9-88.
- [2] Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1720-8.
- [3] Jonsson S, Hedblad B, Engstrom G, Nilsson P, Berglund G, Janzon L. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22,025 men from an urban Swedish population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(8):1046-53.

- [4] Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(10):1499-504.
- [5] Franco M, Bilal U, Ordunez P, et al. Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality in Cuba 1980-2010: repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends. *BMJ* 2013; 346:f1515.(doi):10.1136/bmj.f1515.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S11-66.(doi):10.2337/dc13-S011.
- [7] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.(doi): 10.056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10.
- [8] Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*. 2012;162(1):20-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.039. Epub Oct 29.
- [9] James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-17. (doi): 10.1056/NEJMoa1003114.
- [10] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59. (doi): 10.1056/NEJMoa0802743. Epub 2008 Jun 6.
- [11] Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54. (doi): 10.1056/NEJMoa1212914. Epub 2013 Jun 24.
- [12] National Institutes of Health. Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. 2012 <http://nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm> (accessed January 21 2013)
- [13] Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90. (doi):10.056/NEJMoa1200303. Epub 2013 Feb 25.
- [14] Gong Q, Gregg EW, Wang J, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia*. 2011 ; 54(2):300-7. (doi): 10.1007/s00125-010-1948-9. Epub 2010 Nov 3.
- [15] Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003 ; 26(12):3230-6.
- [16] Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1619-26. (doi): 10.001/archinternmed.2009.266.
- [17] Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, et al. One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(4):783-93. (doi): 10.1038/oby.2011.315. Epub Oct 20.
- [18] Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1544-53. (doi): 10.2337/dc13-1928.
- [19] Phelan S, Kanaya AM, Subak LL, et al. Weight loss prevents urinary incontinence in women with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol*. 2012; 187(3):939-44. (doi): 10.1016/j.juro.2011.10.139. Epub 2 Jan 20.

- [20] Breyer BN, Phelan S, Hogan PE, et al. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol*. 2014;192(1):144-9. (doi): 10.1016/j.juro.2014.02.036. Epub Feb 14.
- [21] Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2009; 169(2):163-71. doi: 10.1001/archinternmed.2008.544.
- [22] Foy CG, Lewis CE, Hairston KG, et al. Intensive lifestyle intervention improves physical function among obese adults with knee pain: findings from the Look AHEAD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(1):83-93. doi: 10.1038/oby.2010.120. Epub Jun 17.
- [23] Romeo S, Maglio C, Burza MA, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(12):2613-7. (doi): 10.337/dc12-0193. Epub 2012 Aug 1.
- [24] Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006; 368(9548):1660-72.
- [25] McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care*. 2003; 26(1):125-31.
- [26] Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009; 373(9662):473-81. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61246-5. Epub 2008 Sep 24.
- [27] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002-13. (doi): 10.1056/NEJMoa1401329. Epub 2014 Mar 31.
- [28] Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015; 37(1):225-41.e8. (doi): 10.1016/j.clinthera.2014.11.008. Epub Dec 29.
- [29] Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(21):2240-9. doi: 10.1001/jama.2013.5835.
- [30] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-85. doi: 10.056/NEJMoa1200111. Epub 2012 Mar 26.

