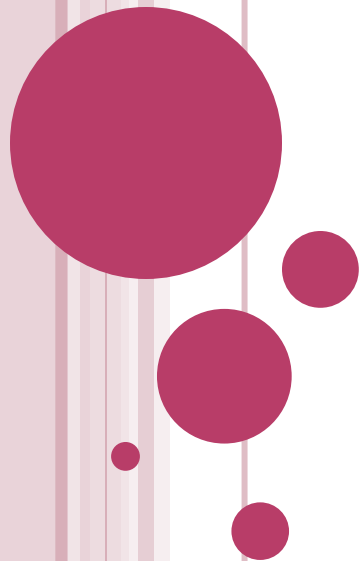


Mémoire de DES
Spécialité Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques
CHU de Dijon

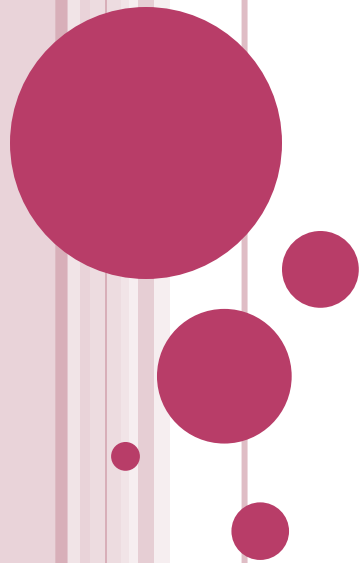
**PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE
DE DIABETE DANS UNE POPULATION
HOSPITALIERE DE 1068 PATIENTS
CIRRHOTIQUES ATTEINTS OU NON D'UN
CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE**

**Influence du polymorphisme P446L de
GCKR**

**Vanessa SIGONNEY
Reims, le 12/04/2013**



INTRODUCTION



CONTEXTE

- Association cirrhose et diabète
- Diabète ⇔ cirrhose
- Notion de diabète hépatogénique
- Diabète et CHC
- Rôle diabétogène de l'hépatite C

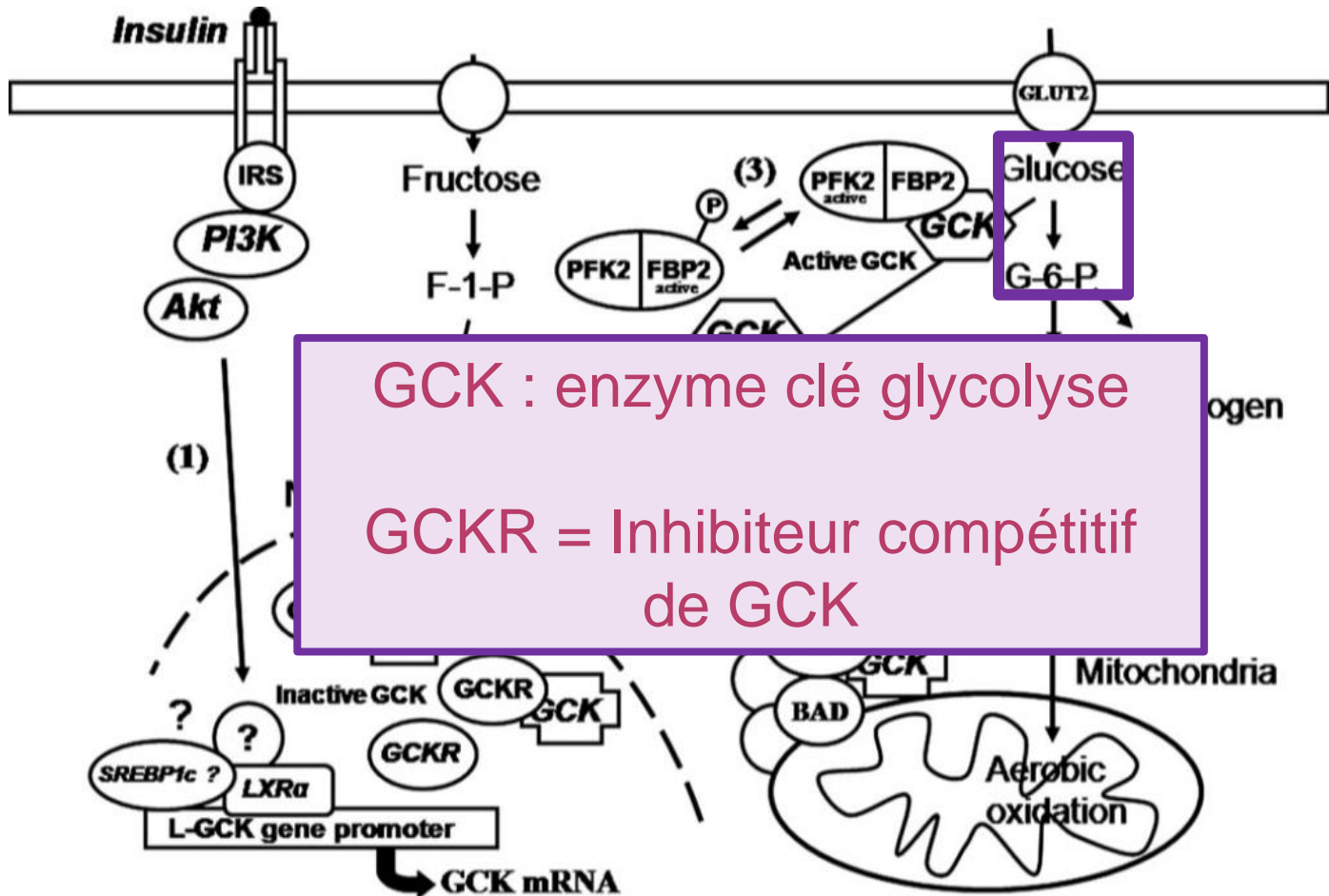


PROBLEMATIQUE

- Données littérature peu nombreuses
- Rôle de l'étiologie et de la gravité de la cirrhose sur la survenue du diabète ?
- Prise en charge du patient cirrhotique diabétique ?



ROLE DE LA GLUCOKINASE (GCK) ET DE GCKR DANS LA GLYCOLYSE



LIEN ENTRE GCKR, CIRRHOSE ET DIABETE

POLYMORPHISME P446L DE GCKR

o Mutation inhibitrice de GCKR

o D'où ↑ a

- ↑ assim
 - o ↓ gly
 - o Rôle

Population générale :

- Protecteur // diabète
- Mais ↑ stéatose

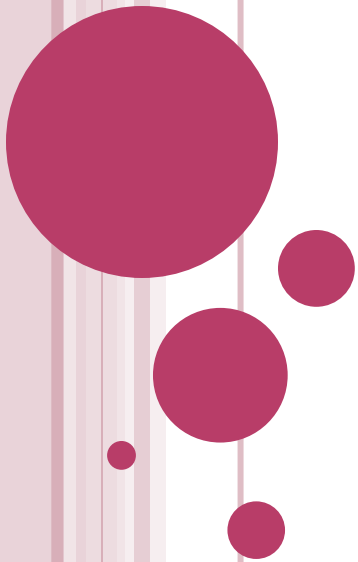
=> Effet chez cirrhotique ?

• MAIS ↑ lipogénèse hépatique :

- o Par augmentation du substrat glucose
- o ↑ taux triglycérides et ↑ risque stéatose hépatique



MATERIEL ET METHODES



NOTRE POPULATION

- 1068 patients
- Atteints ou non d'un CHC
- Issus de la cohorte CiRCE (Cirrhose et Risque de CHC grand Est)
- Recherche d'un diabète :
 - Patient connu antérieurement comme diabétique
 - Une glycémie à jeûn dans bilan d'inclusion $\geq 1,26$ g/L



RECUEIL DE DONNEES

- **Entretien spécifique avec ARC**
- **Consentement éclairé signé**
- **Prélèvements à jeûn chez tous les patients :**
Bilan standard, sérothèque, DNATHèque, étude du polymorphisme de GCKR



OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

- **Evaluer la prévalence du diabète dans notre population**
- **Etudier les facteurs de risque (notamment hépatiques) associés au diabète**
- **Etudier l'influence du polymorphisme de GCKR sur le risque de diabète**



○ CRITERES D'INCLUSION :

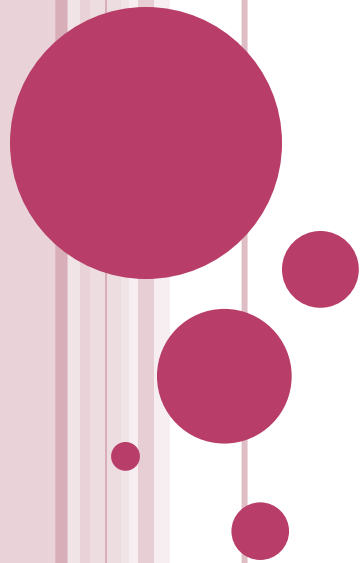
- Age \geq 35 ans
- Affiliation à un régime de sécurité sociale
- Cirrhose compliquée ou non de CHC

○ CRITERES DE NON INCLUSION :

- Age < 35 ans
- Cancer extra-hépatique évolutif ou en cours de ttt
- Cancer hépatique autre que CHC
- CHC sur foie non cirrhotique
- Infection VIH
- Maladie somatique ou ψ grave
- Tutelle ou sauvegarde de justice



RESULTATS



N=1068 cirrhoses	Y=diabète		% diabétiques	p
	NON	OUI		
Sexe Homme=788 Femme=280	457 198	331 82	42 29,3	<0,001
Age <65 ans=695 65 ans + =373	453 203	242 170	34,8 45,6	0,001
BMI (N=1065) <27=533 27 + =532	371 162	162 170	30,4 32,1	<0,001
Conso OH (N=1068) Non=30 Oui=749				
Tabac (N=1068) Non=263 Oui=802	163 490	100 312	38,0 38,9	0,80
Antécédents familiaux de diabète (N=959) Non=642 Oui=317	448 148	194 169	30,2 53,3	<0,001
Complications macroangiopathiques AVC (N=1062) Non=1024 Oui=38	634 20	390 18	38,1 47,4	0,25
IDM (N=1063) Non=1004 Oui=59	624 31	380 28	37,8 47,5	0,140

PREVALENCE DU CHC=35,9%

PREVALENCE DIABETE=38,6%



ETIOLOGIE DE LA CIRRHOSE ET RISQUE DE DIABETE

N=1068 cirrhoses	Y=diabète		% de diabétiques	p
	NON	OUI		
Virus (N=1047)				
Pas de virus =778	451	327	42,0	<0,001
Présence d'un virus =269	191	78	29	
Etiologie cirrhose (N=1039)				
Cirrhose virale non OH =167	115	52	31,1	0,010
Cirrhose OH =731	451	280	38,3	
NASH =141	71	70	49,6	



PAS DE LIEN ENTRE LA GRAVITÉ DE LA CIRRHOSE ET L'EXISTENCE D'UN DIABÈTE

CHILD N=1038	DIABETE		% diabétiques	p
	NON	OUI		
A (N=551)	335	216	39,2	0,248
B (N=332)	197	135	40,7	
C (N=155)	104	51	32,9	



POLYMORPHISME P446L DE GCKR ET DIABETE : PAS DE LIEN

GCKR (N=681)	Diabète		% de diabétiques	p
	NON	OUI		
TT (Majoritaire) N=128	85	43	33,6 %	0,33
CT (Hétérogène) N=331	196	135	40,8 %	
CC (Minoritaire) N=222	140	82	36,9 %	



1068 cirrhotiques dont 406 diabétiques Traitement anti-diabétique	307 patients diabétiques traités	Pourcentage 75,6 %	Dont 86 statines
Insuline seule	59	19,2 %	8
Sulfamide seul	32	10,4 %	7
Glitazone seule	3	1,0 %	2
Metformine seule	41	13,4 %	14
Acarbose seul			
Insuline+sulfam			
Insuline+metfo			
Sulfamide+glit			
Sulfamide+me			
Glitazone+met			
Insuline+sulfam +metformine			
Insuline+sulfamide +metformine	37	12,0 %	14
Sulfamide+glitazone +metformine	10	3,3 %	6
Insuline+glitazone +metformine	3	1,0 %	1

75,6 % diabétiques traités

- 1. METFORMINE=59,6%**
- 2. SULFAMIDES=51,8%**
- 3. INSULINE=50,5%**



ANALYSE MULTIVARIEE

Facteurs N=1064	OR	IC	p
Sexe			
Masculin	1		0,001
Féminin	0,59	[0,40-0,78]	
Age			
<65	1		0,013
65 +	1,47	[1,08-1,94]	
BMI			
<27	1		<0,001
27+	1,77	[1,37-2,34]	
ATCD familiaux			
Non	1		<0,001
Oui	2,86	[2,11-3,81]	
Statines			
Non	1		<0,001
Oui	2,79	[1,92-4,13]	

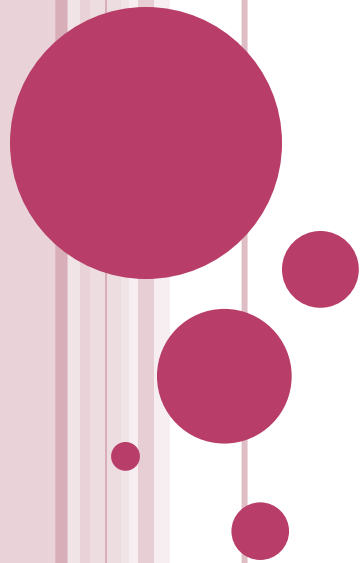


INTERACTION ENTRE CHC ET ETIOLOGIE DE LA CIRRHOSE SUR LA SURVENUE D'UN DIABETE

	CHC	
	NON	OUI
Etiologie		
Cirrhose virale non OH	1	1
Cirrhose OH	0,87 [0,55-1,39 p=0,565]	2,95 [1,44-6,04] p=0,003
NASH	1,08 [0,60-1,95 p=0,787]	5,3 [2,00-14,09] p=0,001



DISCUSSION



PREVALENCE DANS LA LITTÉRATURE

ETUDES	NOMBRE DE PATIENTS	PREVALENCE DIABETE
Notre étude	1068	38,6%
Pazhanivel et al	582	17,69 %
Kwon SY	606	22,4 %
Wlazlo et al	94	37 %



INTERET DE L'HGPO 75 G

MATSUMOTO et al	263 cirrhotiques sur hépatite B ou C avec GAJ<1,26 g/L	Prévalence diabète : 16,7 %
HAGEL et al	78 patients hospitalisés pour décompensation cirrhotique	IGT=37% DM=33% Facteur pronostique – de survie à 30 jours
BRAGANCA et al	62 cirrhotiques en attente de transplantation	Diabète=64,5% Dont GAJ=22,5% Dont HGPO=77,5%
KONISHI et al	197 patients avec hépatite C sans cirrhose	IGT=25% DM=12% FR de CHC
NISHIDA et al	56 cirrhotiques	IGT=23% (68,8%*) DM=38% (56,6%*) NG=39% (94,7%*)

* Taux de survie cumulative à 5 ans



DIABETE ET CHC

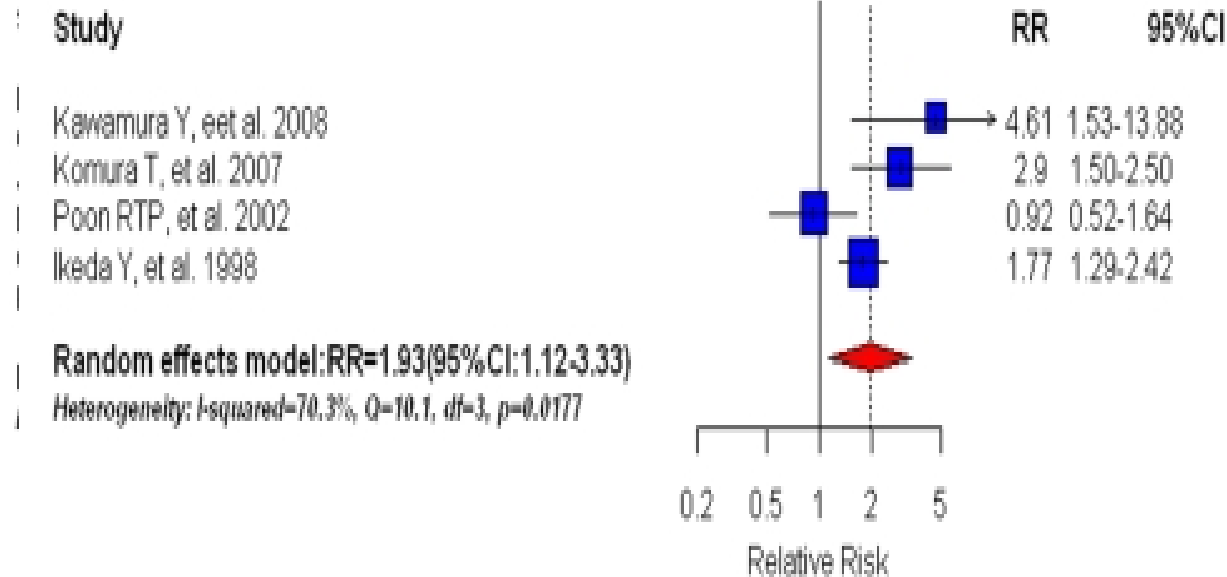


Figure 15 : Survie sans récurrence de la maladie

Figure 12 : Risque de survenue d'un CHC chez les patients diabétiques



Traitement anti-diabétique et risque de CHC

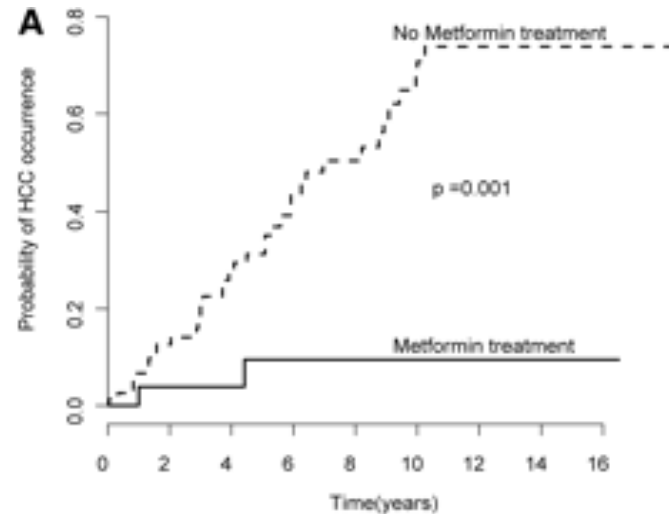
○ DONADON et al :

- Insuline + SH : OR à 2,99 (IC=1,34-6,65, p à 0,007)
- Metformine : OR à 0,33 (IC=0,1-0,7, p à 0,006)

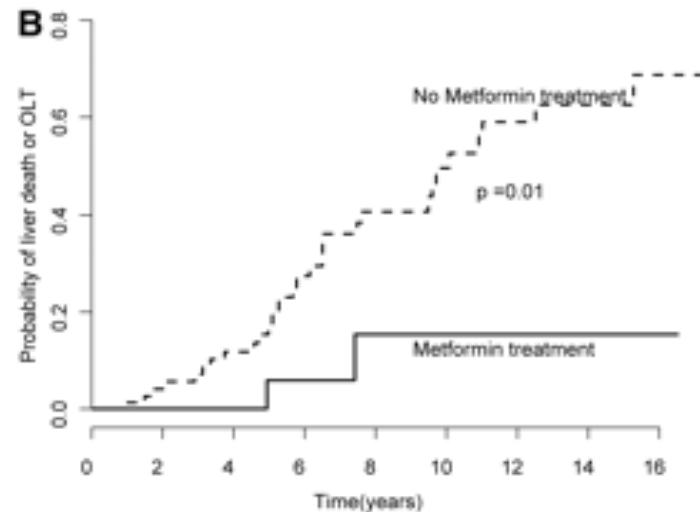
○ HUI ZHANG et al : méta-analyse

- Metformine : RR à 0,24 (IC=0,13-0,46, $p < 0,001$)

○ NKONTCHOU et al :



No Met	74	58	41	25	19	11	8	7	3
Met	26	22	17	12	8	4	3	3	1



No Met	74	67	52	33	25	16	12	9	4
Met	26	23	18	14	8	4	3	3	1



CIRRHOSE ET STATINES

- LIEN ENTRE DIABETE ET STATINES :
 - Prescription plus facile chez le diabétique ?
 - Effet diabéto-gène des statines ?
 - Sattar et al : méta-analyse => risque de diabète augmenté de 9%

- STATINES ET RISQUE DE CHC
 - El-Serag et al
 - Risque de CHC diminué de 25 à 40 %

Sattar et al LANCET 2010;375(9716):735-742

El-Serag et al Gastroenterology 2009;136(5):1601-1608

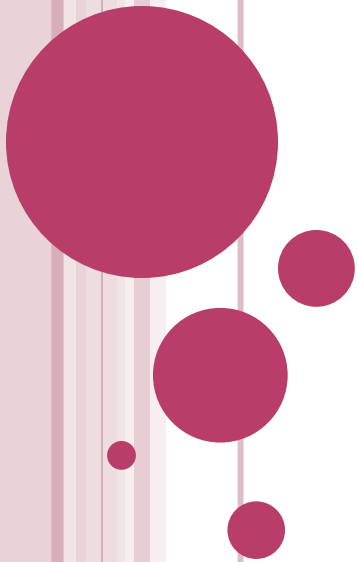


PEC DU PATIENT DIABETIQUE CIRRHOTIQUE

- HGPO diagnostique et pronostique ?
- Catabolisme hépatique des médicaments
- Hypoglycémies fréquentes
- Patient fragile et dénutri
- Médicaments et CHC



CONCLUSION



- Prévalence diabète=38,6%
- Risque de diabète :
 - Non associé aux caractéristiques de la maladie hépatique
 - Mais aux FR « classiques » de DT2
- Interaction CHC et étiologie cirrhose (NASH+OH)
- Association statines + diabète :
 - Rôle diabétogène des statines ?
- Polymorphisme P446L de GCKR non protecteur
- Risque CV non augmenté





MERCI DE VOTRE ATTENTION

