



**MESURE DE
L'INSULINORÉSISTANCE CHEZ
DES PATIENTS CIRRHOTIQUES
AVEC OU SANS CARCINOME
HÉPATOCELLULAIRE**

Personeni Estelle

30 mars 2012

INTRODUCTION

- Risque de développer un cancer et diabète type 2 :
Etudes observationnelles
 - Inoue (1) : étude japonaise, RR = 1,27 (foie, pancréas, rein),
 - Jee (2), étude coréenne, RR = 1,29 (pancréas)
 - Stattin (3), étude suédoise, RR = 1,26 (pancréas, mélanome)
- Mécanismes physiopathologiques:
 - Insulinorésistance (IR)
 - Balkau (4), étude française : hyper insulinémie et risque de décès suite à un CHC, RR = 2,72
 - Hyper insulinémie et biodisponibilité de l' IGF 1
 - TA et Cytokines pro-inflammatoires

(1) Inoue M et al Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 1871-7.

(2) Jee SH et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. JAMA 2005 ; 293 : 194-202.

(3) Stattin P et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. Diabetes Care 2007; 30 : 561-7.

(4) Balkau B et al. Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: the Paris Prospective Study. Diabetes Care 2001; 24 : 843-9.



INTRODUCTION

- Effet opposé des différentes thérapeutiques antidiabétiques: études observationnelles
 - Biguanide et glitazone
 - TTT par metformine et réduction du risque de développement du CHC (1) et du cancer du sein (2)
 - TTT par glitazones et réduction du risque de développement du CHC (3)
 - Insulinosécréteurs et insuline
 - TTT par insuline et augmentation de l'incidence des cancers (4)

(1) Donadon V et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2010 ; 30 : 750-8.

(2) Bosco JL et al. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 ; 20 : 101-11)

(3) Lai SW et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2012 ; 107 :46-52.

(4) Buchs AE et al. Incidence of malignancies in patients with diabetes mellitus and correlation with treatment modalities in a large Israeli health maintenance organization: a historical cohort study. *Metabolism.* 2011 ; 60 :1379-85.



PROTOCOLE: OBJECTIFS

- Objectif principal: comparer le degré d' IR entre patients CHC et patients cirrhotiques (IR évaluée lors de clamp hyperinsulinique euglycémique)
- Objectifs secondaires:
 - Comparer la production hépatique de glucose (PHG)
 - Comparer l' action anti-lipolytique de l' insuline



PROTOCOLE: CRITÈRES PATIENTS

- Critères d'inclusion
 - Age > 18 ans
 - Porteurs d'une cirrhose OH ou NASH compliquée d'un CHC (cas) ou non (témoins)
- Critères d'exclusion
 - Cirrhose d'étiologie virale
 - Cancer extra-hépatique
 - Cancer du foie autre qu'un CHC
 - CHC sur foie non cirrhotique
 - Maladie somatique ou psychiatrique grave
 - Infection par le VIH
 - OMS ≥ 3
 - Grossesse



PROTOCOLE: MÉTHODOLOGIE

- 2 groupes
 - Cas « groupe CHC », témoin « groupe CIR »
 - Appariement
 - Age : +/- 6 ans
 - Sexe
 - Etiologie de la cirrhose
 - Statut Child Pugh
 - Statut diabétique ou non
- Nombre sujets à inclure (1,2)
 - 10 cirrhotiques compliqués d'un CHC
 - 10 cirrhotiques
- Statistique
 - Calcul de la somme des différences intra paire
 - Est-ce statistiquement différent de 0?

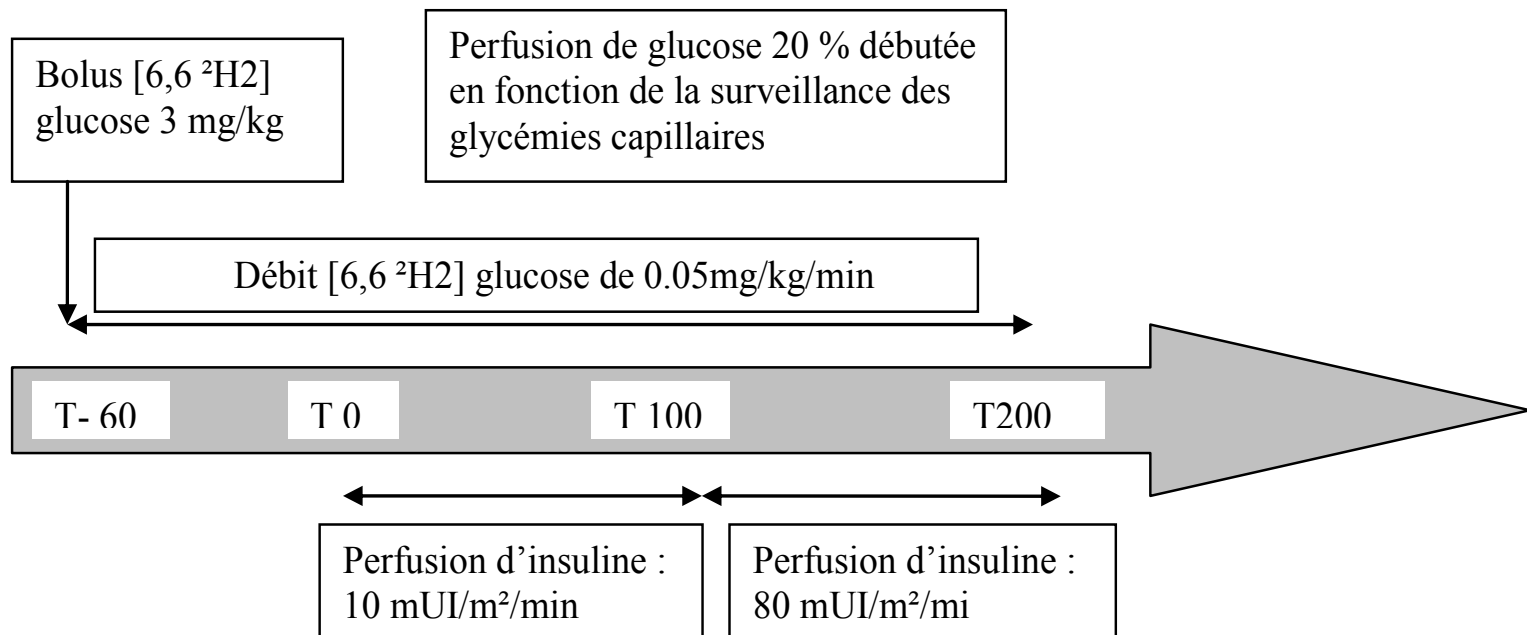
(1) Petrides AS et al. Insulin resistance in cirrhosis : prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. Hepatology 1998 ; 28 :141-9.

(2) Perseghin G et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: Effect of liver transplantation. Hepatology 2000 ; 3 : 694-703.



PROTOCOLE: DÉROULEMENT

- HGPO : J1
 - Définition statut, indice insulino-génique, HOMA IR
- Absorptiométrie biphotonique : J1
 - Mesure MM/MG, Densité osseuse
- Clamp hyperinsulinique euglycémique : J2



RÉSULTATS : DESCRIPTION POPULATION

	Cirrhoses compliquées d' un CHC : Groupe CHC	Cirrhoses non compliquées : Groupe CIR
Age en années Moyenne (écart-type) médiane (minimale; maximale)	66 (7,31) 65 (55 ; 75)	65 (7,34) 67.5 (50 ; 74)
IMC (Kg/m²) Moyenne (écart-type) Médiane (minimale ; maximale)	27,41 (3,28) 28,2 (22,6 ; 31,5)	28,57 (3,25) 29,5 (23,1 ; 32,5)
AFP (µg/L) Moyenne (écart-type) Médiane (minimale ; maximale)	2332,82 (6917) 36,26 (3,5 ; 22000)	5,03 (2,59) 4,22 (11,64 ; 3,09)
HbA1c (%) Moyenne (écart-type) médiane (minimale ; maximale)	6,42 (0,59) 6,1 (4,3 ; 8,80)	6,07 (1,23) 5,55 (5 ; 9)

RÉSULTATS : HGPO

- Statut diabétique, intolérant au glucose, normoglycémique

- Groupe CHC :

- 4 diabétiques connus
- Découverte de 1 nouveau cas de diabète
- Découverte de 5 intolérants au glucose

- Groupe CIR :

- 4 diabétiques connus
- Découverte de 2 nouveaux cas de diabète
- Découverte de 3 intolérants au glucose

- HOMA IR

- Groupe CHC : Homa IR = 5,9
- Groupe CIR: Homa IR = 6,7

Moyenne des différences
= -0,82 (7,11)
(p = 0,84)

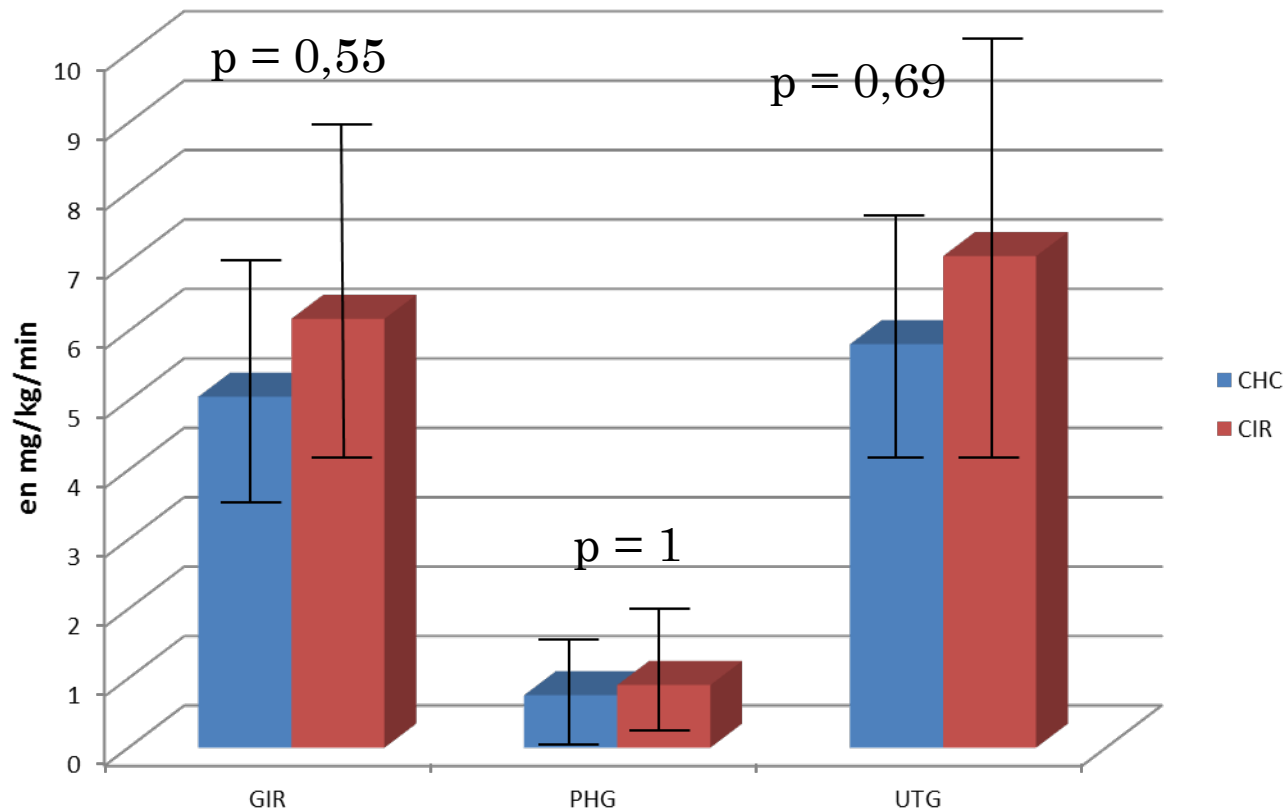
RÉSULTATS : HGPO

- Indice insulinogénique: potentiel insulinosécrétoire

	Moyenne des valeurs du groupe CHC (n=10)	Moyenne des valeurs du groupe CIR (n=10)	Moyenne des différences intra paire (écarts-type)	Médiane des différences (min ; max)	p
Glycémie T0 (mmol/L)	7,58	7,59	-0,01 (2 3)	0,65 [(-5 5) ; 2 4]	0,42
Insulinémie T0 (mU/L)	17,5	19,27	-1,77 (20,4)	-1,50 [(-47) ; 29]	0,91
Glycémie T30 (mmol/L)	10,22	12,02	-1,8 (4,31)	-1,4 [(-9,9) ; 3,3]	0,23
Insulinémie T30 (mU/L)	41,9	44,92	-3,02 (59,04)	-3,5 [(-130) ; 101,6]	0,86
Indice insulinogénique (mU/mmol)	9,11	6,12	2,99 (12,17)	-0,73 [(-9,6) ; 27,14]	1

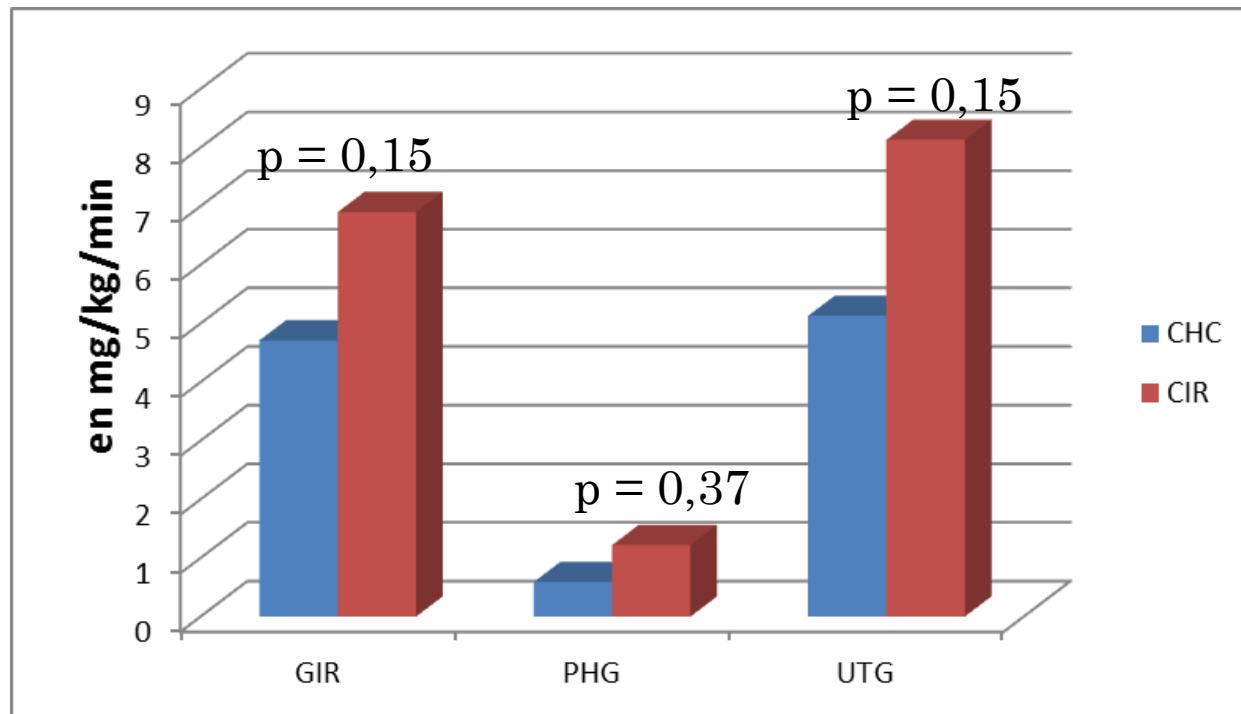
RÉSULTATS: CLAMP HYPERINSULINIQUE EUGLYCÉMIQUE

- GIR, PHG, UTG des patients CHC / Patients cirrhotiques (10 paires de patients)



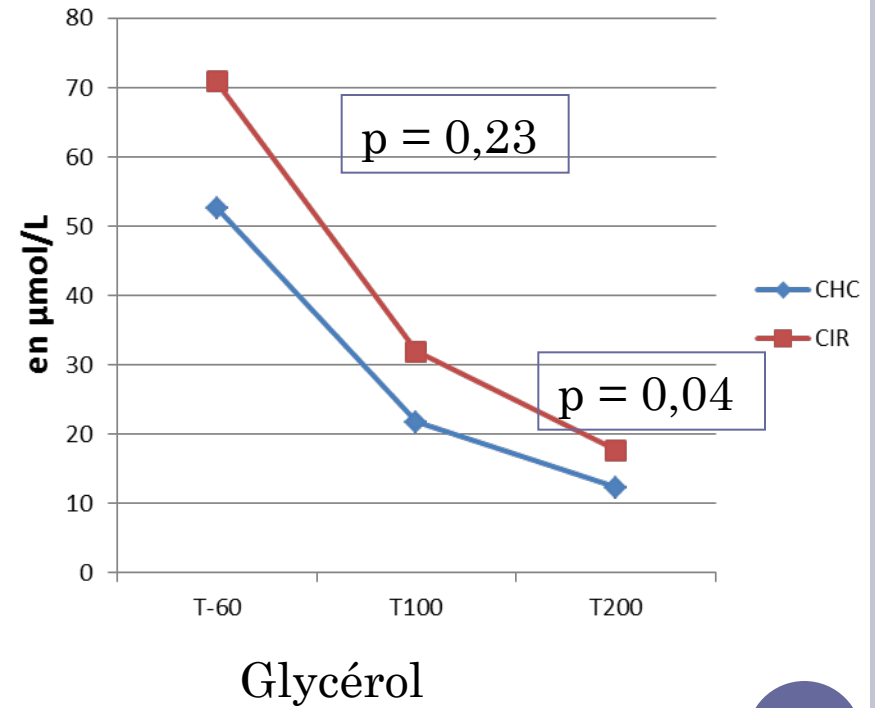
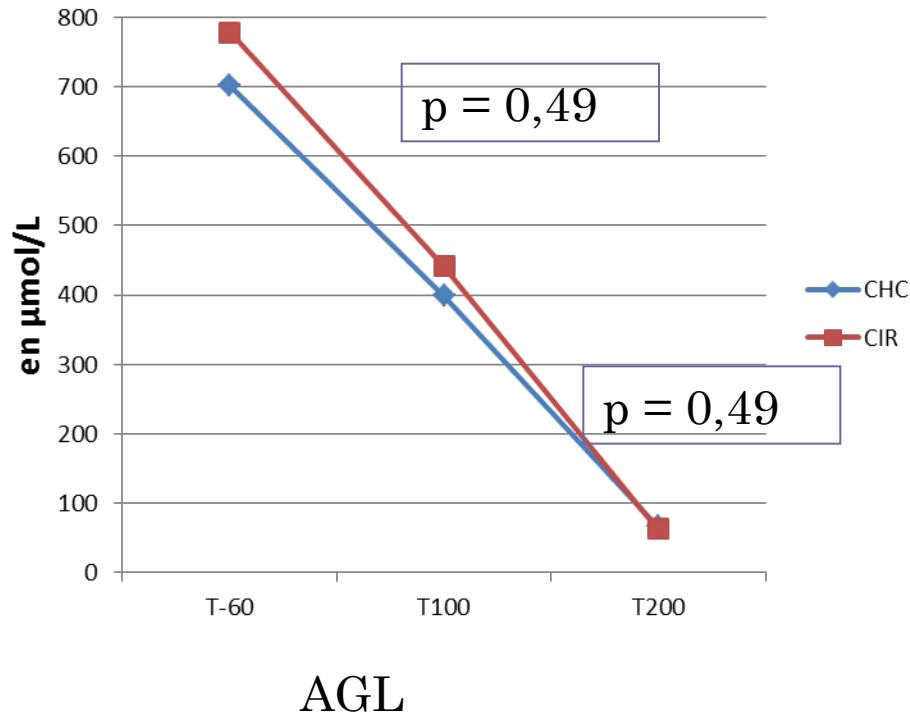
RÉSULTATS : CLAMP HYPERINSULINIQUE EUGLYCÉMIQUE

- GIR, PHG, UTG : Child Pugh A (7 paires de patients)



RÉSULTATS: CLAMP HYPERINSULINIQUE EUGLYCÉMIQUE

○ AGL, GLYCEROL



DISCUSSION

○ HGPO

- Hyperinsulinémie basale
 - Taux identiques à ceux de la littérature (1)
 - IR basale
 - Altération de la dégradation hépatique de l'insuline (2)
- Indice insulino-génique
 - Indice plus bas que dans population normale (3)
 - Dysfonction des cellules B avec retard de sécrétion

(1) Tietge JF et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : 1030-40

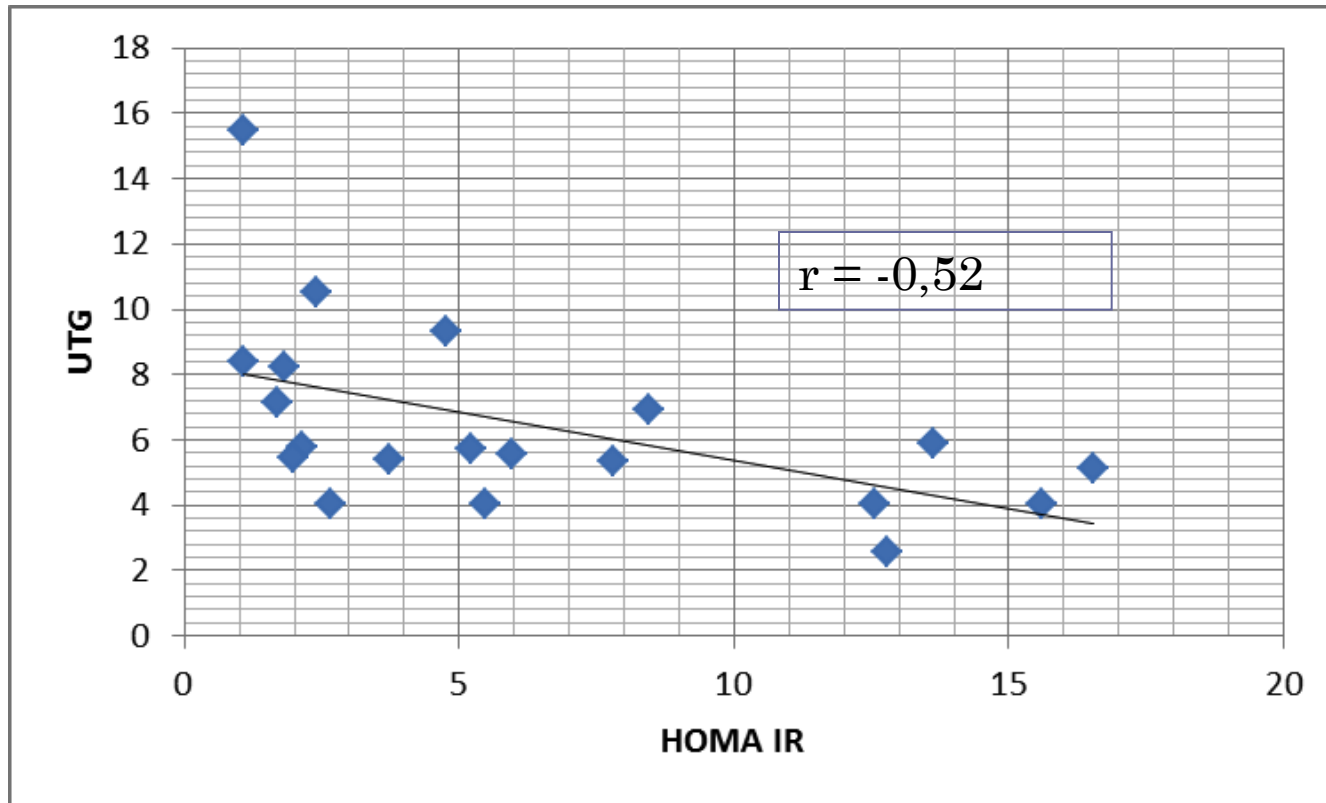
(2) Merli A et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999 ; 30 : 649-54.

(3) Choukem S et al. Multitissue insulin resistance despite near-normoglycemic remission in Africans with ketosis-prone diabetes. *Diabetes care* 2008; 31 : 2332-7.



DISCUSSION

- Corrélation HOMA IR, UTG



DISCUSSION

- GIR, PHG, UTG
 - Meilleure insulinosensibilité dans notre étude: technique du clamp? (1,2)
 - PHG conservée chez le cirrhotique (2)

- Différence de résultats statut Child Pugh A et B
 - Fiabilité de l'absorptiométrie biphotonique
 - Sous estimation de la masse maigre en cas d'oedème ou d'ascite (3)
 - Mais dans notre étude, la masse maigre est plus élevée parmi les patients Child Pugh B CHC
 - PHG inadaptée
 - Patient Child Pugh B: PHG plus importante chez les patients CHC
 - Pas de cause retrouvée dans la littérature

(1) Petrides AS et al. Insulin resistance in cirrhosis : prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. Hepatology 1998 ; 28 :141-9.

(2) Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: Effect of liver transplantation. Hepatology 2000 ; 3 : 694-703.

(3) Muller JM, Rieger A, Wilmann O. Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. Clin Nutr 1992 ; 11 : 193-206.



CONCLUSION

- Pas de différence significative de l' IR entre patients cirrhotiques versus patients CHC
- Mais,
 - Effectif trop faible?
 - Particularité du statut Child Pugh B?
- Première étude comparant l' IR, par la technique du clamp hyperinsulinique euglycémique, de ces 2 types de population



The left side of the slide features a decorative design consisting of several vertical stripes of varying shades of gray and blue, and a cluster of five dark blue circles of different sizes arranged in a descending, slightly curved pattern.

**MERCI DE VOTRE
ATTENTION**