

Le diabète gestationnel : que permet-il de prédire pour l'avenir?

RAVI RETNAKARAN, M.D.

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une intolérance au glucose de gravité variable qui apparaît ou est reconnue pour la première fois durant la grossesse. C'est une affection fréquente touchant de 2 à 3 % de toutes les femmes enceintes¹. Jusqu'à présent, le débat de longue date sur le rôle du dépistage du DG était axé sur les résultats foetaux et obstétricaux. Cependant, il est important de reconnaître que le diagnostic de DG identifie également une population de femmes qui présentent un risque futur élevé de diabète de type 2. Dans ce numéro *d'Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les implications des antécédents de DG. Les thèmes suivants seront examinés :

- les risques de troubles métaboliques futurs
- les changements physiopathologiques chez les femmes ayant des antécédents de DG
- les facteurs prédictifs cliniques ante partum d'évolution vers le diabète de type 2
- les stratégies interventionnelles pour modifier le risque.

Le risque de diabète de type 2 et de syndrome métabolique

Des antécédents de DG entraînent un risque significativement élevé de diabète de type 2 (DT2). Ce risque a été estimé de façon variable de 17 à 63 % durant les 3 à 16 ans suivant la grossesse de référence². La variation importante de l'importance du risque notée entre les études a été attribuée à plusieurs facteurs, comprenant des différences dans :

- la composition ethnique des populations étudiées
- la durée du suivi
- le maintien de la cohorte
- les critères diagnostiques du DG
- la définition du DT2.

Pour examiner l'importance relative de ces facteurs comme sources de variation du risque signalé, Kim et coll. ont mené une revue systématique de 28 études, dans lesquelles les sujets ont subi un test de dépistage du DG durant leur grossesse suivi d'un test ultérieur de dépistage du DT2³ pendant la période postpartum. Dans les 28 études analysées, l'incidence cumulative du diabète après la grossesse de référence variait de 2,6 % à > 70 % entre la 6^e semaine et 28 ans postpartum. Cependant, un ajustement en fonction de la durée du suivi et du taux de maintien de la cohorte a notablement réduit les différences entre les études à une incidence cumulative de 30 % à 50 % à 5 ans. En outre, après un diagnostic de DG, on a noté une progression vers le DT2 d'un taux similaire chez les femmes de cohortes mixtes ou non caucasiennes



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

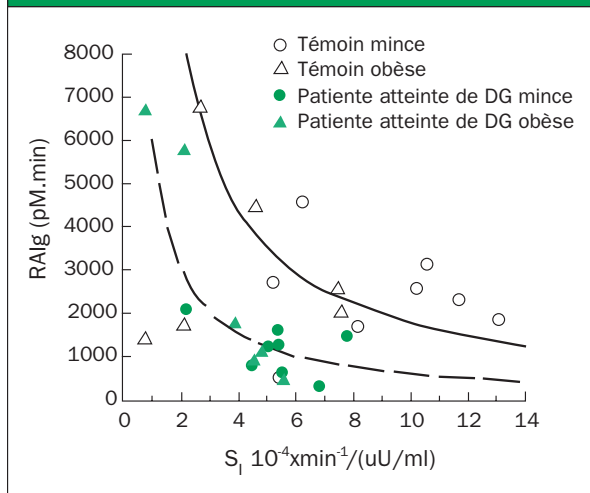
LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Figure 1 : Courbes de disposition pour les témoins (ligne pleine) et les patientes ayant des antécédents de DG (ligne en pointillés)⁹



(les données pour évaluer la progression dans les cohortes principalement caucasiennes étaient insuffisantes). Parmi les groupes ethniques, l'incidence cumulative de l'évolution vers le DT2 a fortement augmenté durant les 5 premières années après l'accouchement et stagnait après 10 ans. Ces observations confirment le bien fondé d'identifier les femmes ayant des antécédents de DG comme une population à risque élevé et soulignent l'importance des années postpartum initiales dans la progression vers le DT2.

En outre du diabète, les femmes ayant des antécédents de DG présentent un risque accru d'autres anomalies métaboliques. Plusieurs études ont démontré un taux accru d'obésité, d'hypertension systolique et de dyslipidémie, se manifestant par un taux élevé de cholestérol total, de LDL et de triglycérides^{4,5}. Étant donné la constellation d'anomalies métaboliques dans cette cohorte, Verma et coll. ont étudié la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes qui avaient souffert de DG. La caractérisation métabolique de 106 femmes qui avaient souffert de DG et de 101 témoins a été effectuée à 6 occasions entre 4 et 11 ans après l'accouchement⁶. À 11 ans, 27,2 % des sujets ayant souffert antérieurement de DG avaient manifesté le syndrome métabolique comparativement à 8,2 % des témoins. Le risque était le plus élevé chez les femmes atteintes d'obésité avant la grossesse. Ainsi à 11 ans, le risque cumulatif de développer le syndrome métabolique au cours des deux années suivantes était 26 fois plus élevé chez les femmes ayant des antécédents de DG et d'obésité avant la grossesse que chez les témoins minces (définis comme ayant un

indice de masse corporelle $< 27,3 \text{ kg/m}^2$). En outre, l'association entre le DG et le syndrome métabolique est également appuyée par la relation inverse : on a démontré que des composantes du syndrome métabolique permettent de prédire l'apparition future du DG⁷. Ainsi, on a émis l'hypothèse que le diagnostic de DG peut dévoiler transitoirement un syndrome métabolique latent, qui peut devenir cliniquement apparent ultérieurement sous la forme de DT2 ou de syndrome métabolique⁷.

Modifications physiopathologiques chez les femmes présentant des antécédents de DG

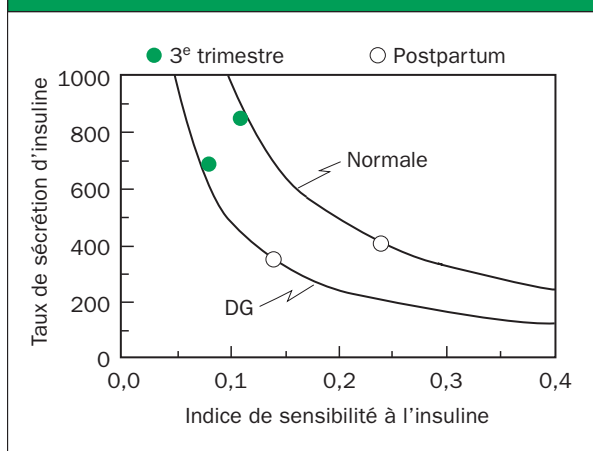
Étant donné que le DG identifie une population de femmes présentant un risque élevé de DT2 subséquent, il offre une occasion unique d'étudier les événements précoces durant l'histoire naturelle du DT2. Par conséquent, une caractérisation physiopathologique soignée de la cohorte des femmes qui ont souffert de DG présente un intérêt évident. Dans cette section, nous étudions les caractéristiques physiopathologiques suivantes dans cette cohorte : dysfonction des cellules bêta, résistance à l'insuline, dysfonction endothéliale et inflammation.

Dysfonction des cellules bêta et résistance à l'insuline

La grossesse normale est caractérisée par une baisse progressive de la sensibilité à l'insuline, conduisant finalement à une importante résistance à l'insuline au 3^e trimestre⁹. Le DG apparaît chez un sous-groupe de femmes chez qui la compensation de cette résistance à l'insuline par les cellules bêta est insuffisante pour maintenir l'euglycémie. Étant donné que la résistance à l'insuline et la dysfonction des cellules bêta sont des signes de DT2, l'évaluation de ces caractéristiques postpartum chez les femmes ayant des antécédents de DG présente un intérêt particulier.

Ryan et coll. ont étudié 14 femmes normoglycémiques ayant des antécédents de DG au cours des 8 années précédentes et les ont comparés à des témoins qui ont été appariées en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) et du rapport taille/hanche⁹. Tous les sujets ont subi une épreuve orale de tolérance au glucose et des épreuves intraveineuses fréquentes de tolérance au glucose. L'indice de sensibilité à l'insuline (S_1), déterminé à l'aide du modèle minimal de Bergman, était significativement réduit chez les sujets ayant des antécédents de DG comparativement aux témoins. La sécrétion de l'insuline de première phase en réponse au glucose intraveineux

Figure 2 : Relation entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline chez des femmes normales et des femmes atteintes de DG¹¹



était également moins importante dans le groupe ayant des antécédents de DG. Étant donné la résistance accrue à l'insuline de ces sujets, leur sécrétion d'insuline en réponse au glucose était particulièrement altérée. L'indice de disposition, qui reflète la relation hyperbolique entre S_1 et la réponse aiguë de l'insuline au glucose (RAI_g) fournit une mesure de la compensation de la résistance à l'insuline par les cellules bêta. Comme le montre la figure 1, les antécédents de DG étaient associés à une tendance défavorable de la courbe de disposition vers la gauche, chez les sujets minces et obèses. Ainsi, il apparaît que les anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline sont présentes avant l'apparition de l'hyperglycémie (progression vers le DT2) chez les femmes ayant des antécédents de DG.

Homko et ses collègues ont utilisé une approche différente pour étudier ces anomalies apparentes¹⁰. Ils ont déterminé les taux de sécrétion d'insuline préhépatique (par la déconvolution des concentrations de peptide C périphérique au moyen de paramètres cinétiques du peptide C déterminés individuellement) chez 7 patientes atteintes de DG et 8 patientes appariées en fonction de l'âge et du poids ayant une tolérance au glucose normale (TGN) durant le troisième trimestre et 3 mois après l'accouchement. Comme prévu, l'indice de sensibilité à l'insuline s'est amélioré pendant la période postpartum dans les groupes présentant une TGN et ceux ayant des antécédents de DG. Cependant, la différence dans la

sensibilité à l'insuline entre la fin de la grossesse et le postpartum était beaucoup plus importante dans le groupe ayant une TGN. Cette constatation indique que les femmes qui développent un DG présentent une résistance chronique à l'insuline comparativement aux femmes ayant une TGN. Si l'on considère à nouveau la relation entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline (figure 2), il apparaît que les patientes ayant une TGN et celles atteintes de DG régulent la sécrétion d'insuline sur deux hyperboles séparées¹¹. Les femmes atteintes de DG ont eu une réponse d'insuline moins importante pour leur degré de résistance à l'insuline durant leur grossesse. Après la grossesse, la réponse à l'insuline est demeurée anormalement basse pour le degré de résistance à l'insuline chez les femmes ayant des antécédents de DG. En outre, en utilisant l'indice de disposition comme mesure quantitative de la fonction des cellules bêta, l'anomalie des cellules bêta chez ces femmes était d'importance similaire pendant et après la grossesse¹¹. Ces observations suggèrent que l'anomalie sous-jacente des cellules bêta, qui devient cliniquement apparente sous la forme de DG durant la résistance élevée à l'insuline de fin de grossesse, est encore présente pendant la période postpartum (bien que moins facilement apparente, étant donné la sensibilité à l'insuline plus élevée des femmes lorsqu'elles ne sont pas enceintes).

Le rapport proinsuline-insuline (PI:I) qui est élevé dans le DT2, a également été étudié dans le DG comme marqueur de la dysfonction des cellules bêta. On a obtenu des données contradictoires concernant cette mesure dans le contexte du DG. Certaines études ont démontré un rapport PI:I accru chez les patientes atteintes de DG comparativement aux femmes enceintes ayant une TGN^{12,13}. En revanche, Festa et coll. n'ont constaté aucune différence dans les taux de proinsuline circulante, en terme absolu et par rapport aux taux d'insuline spécifique, mesurés par le rapport PI:I¹⁴. L'absence de cohérence entre les études est due aux différences dans la taille et les caractéristiques des populations à l'étude (p. ex. critères d'inclusion, définition du DG, âge gestationnel, poids moyen). En ce qui concerne les antécédents de DG, Persson et ses collaborateurs ont montré un rapport molaire PI:I accru chez les patientes minces, normoglycémiques atteintes antérieurement de DG comparativement aux témoins, 3 à 4 ans après la grossesse

de référence¹⁵. Cette observation concordait avec des tests effectués à plusieurs reprises chez la même cohorte 3 ans plus tard (6 à 7 ans après la grossesse de référence) et l'on a noté une corrélation importante entre le rapport PI:I dans la première et la deuxième étude de suivi¹⁶. Étant donné qu'il n'existait pas de corrélation entre le rapport PI:I durant le premier suivi et le résultat de l'épreuve orale de tolérance au glucose durant le deuxième suivi, l'hypothèse des chercheurs qu'un rapport PI:I élevé permettait de prédire l'apparition subséquente d'une intolérance au glucose chez des patientes ayant des antécédents de DG ne pouvait pas être soutenue. Actuellement, cette mesure ne peut être interprétée que comme un marqueur de dysfonction des cellules bêta dans cette cohorte.

Les fondements de l'anomalie des cellules bêta chez les femmes ayant des antécédents de DG demeurent obscurs. Les mécanismes possibles comprennent la glucotoxicité, la lipotoxicité et le dépôt d'amyloïde. Bien qu'il existe un risque accru de diabète de type 1 dans cette cohorte, la destruction autoimmunitaire des cellules bêta n'est pas un facteur chez la plupart des patientes ayant des antécédents de DG¹⁷. En particulier, il existe une faible incidence de marqueurs immunologiques prédisant le diabète de type 1, tels que les anticorps contre les cellules des îlots pancréatiques, les anticorps contre l'insuline et les anticorps contre l'acide glutamique décarboxylase¹. En outre, la fréquence des antigènes HLA-DR2, DR3 et DR4 est semblable chez les femmes enceintes en bonne santé et chez celles qui développent le DG¹.

Buchanan a émis l'hypothèse que l'anomalie des cellules bêta chez les femmes atteintes de DG est causée par la résistance chronique à l'insuline¹¹. Cette hypothèse établit un lien entre les deux anomalies métaboliques typiques présentes dans le DG et le DT2. Surtout, cette théorie a des implications potentielles pour le traitement des patientes ayant des antécédents de DG, étant donné qu'elle suggère que la réduction de la résistance chronique à l'insuline pourrait possiblement limiter ou améliorer la dysfonction concomitante des cellules bêta.

Dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale, un signe précoce de maladie cardiovasculaire, a été démontrée dans le DT2 et dans des composantes du syndrome métabolique, comprenant l'hypertension, la dyslipidémie et l'obésité¹⁸⁻²². On a suggéré que la dysfonction endothéliale

précède l'apparition de l'intolérance au glucose chez les sujets à risque de diabète²³. Ainsi, les patientes ayant des antécédents de DG, qui sont généralement des femmes jeunes et en bonne santé présentant peu de maladie comorbide, représentent une population intéressante pour l'évaluation de la fonction endothéliale.

Anastasiou et coll. ont évalué la réponse vasodilatatoire de l'artère brachiale durant l'hyperémie réactionnelle (une mesure de la vasodilatation dépendante de l'endothélium) chez 33 femmes ayant des antécédents de DG (16 obèses, 17 non obèses) et 19 témoins en bonne santé 3 à 6 mois après l'accouchement²⁴. La dilatation causée par le flux sanguin était altérée de plus de 80 % chez les sous-groupes de patientes obèses et non obèses ayant des antécédents de DG comparativement aux témoins. Le DG est inversement corrélé à la résistance basale à l'insuline, selon l'estimation du modèle d'homéostasie. Ainsi, la résistance chronique à l'insuline chez les patientes ayant des antécédents de DG, comme nous l'avons démontré ci-dessus, peut expliquer l'altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium observée dans cette cohorte.

La diméthylarginine asymétrique (DMAA), un inhibiteur endogène du monoxyde d'azote synthase, est un marqueur récemment décrit de la fonction endothéliale. Les concentrations sériques élevées de DMAA sont associées à la dysfonction endothéliale et à un risque cardiovasculaire accru²⁵. On a observé un taux accru de DMAA dans diverses affections associées à la maladie cardiovasculaire, comprenant l'hypertension, la dyslipidémie, le DT2, l'hyperhomocystéinémie et l'insuffisance rénale²⁶⁻²⁹. Par conséquent, on a suggéré qu'un taux accru de DMAA est l'une des causes d'anomalie de la fonction endothéliale dans ces affections. Stuhlinger et ses collègues ont démontré une relation positive importante entre la concentration de DMAA et la résistance à l'insuline (mesurée par l'épreuve de freinage de la sécrétion de l'insuline), indépendamment d'autres facteurs de risque cardiovasculaire³⁰. En outre, ils ont constaté que le traitement avec la rosiglitazone, une thiazolidinedione qui augmentent la sensibilité à l'insuline, a réduit le taux de DMAA tout en améliorant la sensibilité à l'insuline. Dans l'ensemble, ces observations ont mené à l'hypothèse que la DMAA peut être un facteur de la dysfonction endothéliale observée dans la résistance à l'insuline.

Mittermayer et coll. ont mesuré les concentrations de DMAA chez 77 femmes normoglycémiques ayant

des antécédents de DG (46 obèses, 31 non obèses) et 17 témoins en bonne santé, de 14 à 16 semaines après la grossesse et à nouveau après un an³¹. Les concentrations sériques de DMAA étaient approximativement 20 % plus élevées chez les femmes obèses et non obèses ayant des antécédents de DG que chez les témoins aux deux points d'évaluation. Il est intéressant de noter que par opposition aux observations de Stuhlinger et coll., la concentration de DMAA n'était pas significativement liée à l'indice de sensibilité à l'insuline déterminée par les épreuves intraveineuses fréquentes de tolérance au glucose. Cet écart peut être dû aux différences dans les populations à l'étude ou dans les mesures utilisées pour estimer la sensibilité à l'insuline. D'autres études dans ce domaine sont de toute évidence nécessaires.

Inflammation

L'inflammation subclinique chronique, qui se manifeste par des taux sériques élevés de protéines de phase aiguë, a été associée au DT2, au syndrome métabolique et aux maladies cardiovasculaires³²⁻³⁶. Les biomarqueurs de phase aiguë, tels que la protéine C réactive (PCR), l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'interleukine-6, sont devenus des facteurs prédictifs d'apparition du DT2. Ceci met potentiellement en cause l'inflammation subclinique chronique dans la pathogenèse du diabète³⁷⁻⁴⁰. Dans ce contexte, le statut des biomarqueurs de l'inflammation chez les femmes ayant des antécédents de DG présente un intérêt évident.

Le taux total d'acide sialique est un marqueur intégré de la réponse de phase aiguë, étant donné que la plupart des réactifs de phase aiguë contiennent des résidus d'acide sialique. Par conséquent, Sriharan et coll. ont mesuré le taux d'acide sialique chez 46 femmes ayant des antécédents de DG et chez 50 témoins, 7 ans après leur grossesse de référence⁴¹. Le taux moyen total d'acide sialique était significativement plus élevé chez les femmes ayant des antécédents de DG que chez les témoins, après ajustement en fonction de l'IMC et de la sensibilité à l'insuline. Ces observations indiquent que les antécédents de DG peuvent être associés à une réponse inflammatoire chronique. Cependant, on notera que le DG *per se* n'est pas un état inflammatoire, indépendamment des effets inflammatoires de l'obésité maternelle⁴². Il est recommandé d'effectuer d'autres études visant à faire concorder ces observations.

Facteurs prédictifs cliniques de risque de DT2

Malgré la recommandation à l'effet que les femmes atteintes de DG devraient subir une épreuve orale de tolérance au glucose en postpartum, afin que l'on classe leur statut en ce qui concerne leur tolérance au glucose, < 50 % de ces patientes subissent ce test⁴³. Une étude récente chez des femmes d'Ottawa ayant reçu un diagnostic de DG en 1997 et 2000 montre qu'aucune n'a subi une épreuve orale de tolérance au glucose pendant la période postpartum⁴⁴.

Les facteurs prédictifs cliniques ante partum de risque de progression future vers le DT2 au moment du diagnostic de DG durant la grossesse pourraient avoir une valeur toute particulière pour identifier les femmes qui présentent le risque le plus élevé. Dans la plus grande étude traitant de cette question, Schaefer-Graf et leurs collègues ont étudié 1636 patientes atteintes de DG qui ont subi une épreuve orale de tolérance au glucose de 1 à 4 mois postpartum⁴³. Le DG postpartum a été diagnostiqué chez 230 femmes (14,1 %). D'après ces données, 6 facteurs prédictifs indépendants de l'apparition du DT2 ont été identifiés par le modèle de régression logistique multivarié. Tous les facteurs prédictifs étaient liés à la gravité ou à la durée de l'hyperglycémie. Le modèle final des facteurs prédictifs indépendants comprenait les paramètres suivants dans un ordre décroissant de signification :

- le taux plasmatique de glucose à jeun le plus élevé durant la grossesse
- un taux plasmatique de glucose à jeun $\geq 5,8$ mmol/L
- la surface sous la courbe de l'épreuve orale de tolérance au glucose durant la grossesse
- l'âge gestationnel au moment du diagnostic
- des antécédents de DG
- le résultat de l'épreuve de charge en glucose de 50 g

Les paramètres associés au risque le plus élevé de diabète de type 2 postpartum comprenaient :

- un taux plasmatique à jeun maximal > 6,7 mmol/L
- un diagnostic de DG avant 19 semaines de grossesse
- des antécédents de DG
- un taux de glucose > 11,2 mmol/L lors de l'épreuve de charge en glucose (tableau 1)

Tous ces paramètres sont mesurés systématiquement durant le traitement des femmes atteintes de DG et

Tableau 1 : Paramètres associés au risque le plus élevé de DT2 futur chez les femmes atteintes de DG⁴³

- Taux plasmatique à jeun maximal pendant la grossesse > 6,7 mmol/L
- Diagnostic avant 19 semaines de grossesse
- Antécédents de DG
- Glycémie 1 heure après l'ingestion de 50 g de glucose > 11,2 mmol/L à l'épreuve de charge en glucose

peuvent donc être utilisés avant la naissance pour identifier les femmes présentant le risque le plus élevé.

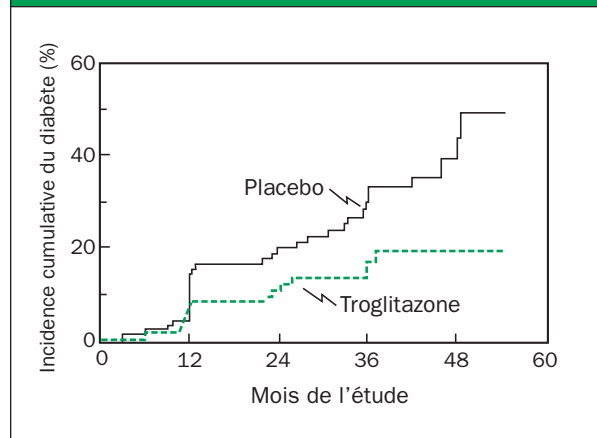
On notera que dans cette étude, aucune mesure du poids maternel n'était un facteur prédictif indépendant du DT2 postpartum. L'obésité avant la grossesse a été identifiée comme un facteur important dans d'autres études de plus petite envergure. Cet écart peut être dû à la prévalence élevée de l'obésité dans la cohorte de cette étude (IMC moyen avant la grossesse $29 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$).

Stratégies d'intervention chez les femmes ayant des antécédents de DG

Après avoir établi que les femmes ayant des antécédents de DG représentent une population à risque élevé de DT2 futur, il est clairement nécessaire de mettre au point des stratégies d'intervention pour modifier le risque de progression. La surveillance glycémique avec une épreuve orale de tolérance au glucose de 6 semaines à 6 mois postpartum et un dépistage subséquent du glucose plasmatique à jeun sont recommandés. On devrait également envisager des exercices réguliers et la modification du régime alimentaire pour favoriser la perte de poids postpartum dans cette population. En outre, il est recommandé d'accorder une attention particulière aux facteurs de risques cardiovasculaires modifiables.

L'hypothèse de Buchanan selon laquelle l'anomalie des cellules bêta chez les femmes atteintes de DG peut être due à une résistance chronique à l'insuline indique que l'amélioration de la résistance chronique à l'insuline peut préserver la fonction des cellules bêta dans cette population. Ce concept a fourni la base de l'étude TRIPOD (*Troglitazone in Prevention of Diabetes*)⁴⁵. Dans cette étude à répartition aléatoire, à double insu, avec contrôle placebo, 266 femmes hispaniques ayant des antécédents de DG ont été assignées au hasard soit au troglitazone (thiazolidinedione retirée du

Figure 3 : Taux cumulatif d'incidence du DT2 chez les femmes recevant le placebo ou la troglitazone dans l'étude TRIPOD⁴⁵



marché) soit à un placebo et traités pendant une période médiane de 30 mois. Les sujets ont été évalués annuellement au moyen d'une épreuve orale de tolérance au glucose et de l'épreuve intraveineuse de tolérance au glucose avant traitement, après 3 mois de traitement et 8 mois après qu'elles aient cessé de prendre le médicament à l'étude. Comme le montre la figure 3, l'incidence du DT2 a été réduite de plus de 50 % parmi les patientes ayant des antécédents de DG traitées avec la trogli-tazone comparativement à celles traitées avec un placebo. Dans le groupe de l'étude recevant la troglitazone, la protection contre le diabète était associée à une augmentation initiale de la sensibilité à l'insuline à 3 mois, la protection la plus notable ayant été notée chez les femmes qui répondaient à leur sensibilité accrue à l'insuline par une réduction importante de la sécrétion d'insuline. En outre, la persistance de la protection contre le diabète 8 mois après qu'elles aient cessé de prendre le médicament à l'étude indiquait que la thiazolidinedione pouvait modifier la progression vers le DT2 dans cette population à haut risque. Enfin, alors que les patientes traitées avec le placebo montraient une aggravation de leur indice de disposition, les patientes traitées avec la troglitazone ont montré une compensation de la résistance à l'insuline par les cellules bêta au cours de l'étude, indiquant que le médicament à l'étude était associé à la préservation de la fonction des cellules bêta. Dans l'ensemble, ces observations indiquent que le traitement avec la thiazolidinedione chez les femmes ayant des antécédents de DG peut préserver la fonction des cellules bêta et prévenir ou retarder la progression vers le DT2. D'autres études sont

maintenant nécessaires pour déterminer si l'on peut appliquer ces observations à d'autres groupes ethniques et d'autres thiazolidinediones. Cependant, les résultats de l'étude TRIPOD laissent entrevoir la possibilité intéressante de la modification du risque dans la cohorte de femmes à risque élevé ayant des antécédents de DG.

Conclusion

En résumé, le DG identifie une population de femmes présentant un risque élevé de développer le DT2. Après la grossesse de référence, cette cohorte présente plusieurs changements physiopathologiques qui peuvent refléter des événements précoces dans la pathogenèse du DT2, comprenant la résistance chronique à l'insuline, la dysfonction des cellules bêta et la dysfonction endothéliale. Les facteurs prédictifs cliniques de la progression vers le DT2 comprennent le taux plasmatique à jeun maximal de glucose, l'âge gestationnel lors du diagnostic, des antécédents de DG et le résultat de l'épreuve de tolérance au glucose. Ainsi, les femmes ayant des antécédents de DG représentent une population importante dans laquelle on peut envisager des interventions préventives. En particulier, on doit explorer davantage la mise au point de stratégies pour réduire la résistance à l'insuline, étant donné que l'on a démontré récemment que la réduction des exigences imposées aux cellules bêta en ce qui concerne la sécrétion d'insuline peut retarder ou même prévenir la progression vers le DT2. Les stratégies à étudier comprennent les modifications du style de vie pour favoriser la perte de poids (régime, exercice) et le traitement pharmacologique avec des thiazolidinediones.

Le D^r Ravi Retnakaran est un boursier chargé de cours en endocrinologie et métabolisme à l'Université de Toronto.

Références

- Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(suppl 2):B19-B26.
- Kjos S, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341(23):1749-1756.
- Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868.
- O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among GDM women. Dans : Sutherland HW, Stowers JM, réd. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. New York: Churchill Livingstone; 1984:174-180.
- Meyers-Seifer CH, Vohr B. Lipid levels in former gestational diabetes mothers. *Diabetes Care* 1996;19:1351-1356.
- Verma A, Boney C, Tucker R, Vohr B. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3227-3235.
- Clark CM Jr, Qui C, Amerman B, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997;20:867-871.
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance and mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1014.
- Ryan E, Imes S, Liu D et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995;44:506-512.
- Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:568-573.
- Buchanan TA. Pancreatic β -cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):989-993.
- Dornhorst A, Davies M, Anyaoku V, et al. Abnormalities in fasting proinsulin concentration in mild gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 1991;34:211-213.
- Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, et al. Elevated islet amyloid, pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes* 1997;46:607-614.
- Festa A, Shnawa N, Schernthaner G, Haffner S. Proinsulin in pregnant women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107:447-452.
- Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C. Follow-up of women with previous GDM: insulin, C-peptide and proinsulin responses to oral glucose load. *Diabetes* 1991;40 (suppl 2):136-141.
- Hanson U, Persson B, Hartling SG, Binder C. Increased molar proinsulin-to-insulin ratio in women with previous gestational diabetes does not predict later impairment of glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996;19(1):17-20.
- Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:607-616.
- Sandeman DD, Pym CA, Green EM, Seamark C, Shore AC, Tooke JE. Microvascular vasodilatation in feet of newly diagnosed non-insulin dependent diabetic patients. *Br Med J* 1991;302:1122-1123.
- Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S9-S13.
- Iiyama K, Nagano M, Yo Y, et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* 1996;132:779-782.
- Chowienzyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992;340:1430-1432.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Bretchel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-2610.
- Hannerman M, Liddell W, Shore A, Clark P, Tooke J. Vascular function in women with previous gestational diabetes. *J Vasc Res* 2002; 39:311-319.
- Anastasiou E, Lekakis J, Alevizaki M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(12):2111-2115.
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2032-2037.
- Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tomvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:111-116.
- Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;88:1201-1203.

28. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:652-658.
29. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:594-600.
30. Stuhlinger M, Abbasi F, Chu J, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-1426.
31. Mittermayer F, Mayer BX, Meyer A, et al. Circulating concentrations of asymmetrical dimethyl-L-arginine are increased in women with previous gestational diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1372-1378.
32. Pickup JC, Crook MA. Is Type 2 DM a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241-1248.
33. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40(11):1286-92.
34. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000; 102:42-47.
35. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 972-978.
36. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
37. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring J, Ridker PM. C-Reactive protein, interleukin 6 and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-334.
38. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:1596-600.
39. Barzilay JJ, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50:2384-2389.
40. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131-1137.
41. Sriharan M, Reichelt AJ, Opperman ML, et al. Total sialic acid and associated elements of the metabolic syndrome in women with and without previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(8): 1331-1335.
42. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; in press.
43. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):751-756.
44. Clark HD, van Walraven C, Code C, Karovitch A, Keely E. Did publication of a clinical practice guideline recommendation to screen for type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice. *Diabetes Care* 2003;26(2): 265-268.
45. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51(9):2796-2803.

Réunions scientifiques à venir

16 au 21 septembre 2003

75^e réunion annuelle de l'American Thyroid Association

The Breakers

Palm Beach, Floride

Renseignements : Tél. : 703 998-8890

Site Web : <http://www.thyroid.org>

19 au 23 septembre 2003

American Society for Bone and Mineral Research

Minneapolis Convention Center

Minneapolis, Minnesota, É.-U.

Renseignements : www.asbmr.org

15 au 18 octobre 2003

7^e Conférence professionnelle et réunions annuelles de l'Association canadienne du diabète (ACD) et de la

Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme

Ottawa, Ontario

Renseignements : Lucy Montana

Tél. : 416 363-0177 ext. 571

Fax : 416 363-7465

Site Web : www.diabetes.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2003 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. ^{MC}Endocrinologie – Conférences scientifiques est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

118-019F

SNELL