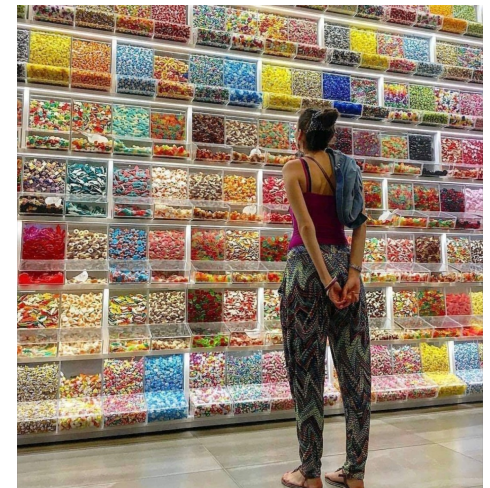


Diabète: seulement 2 types ?

Prof. Jean-Christophe PHILIPS

Service de Diabétologie

CHU Liège



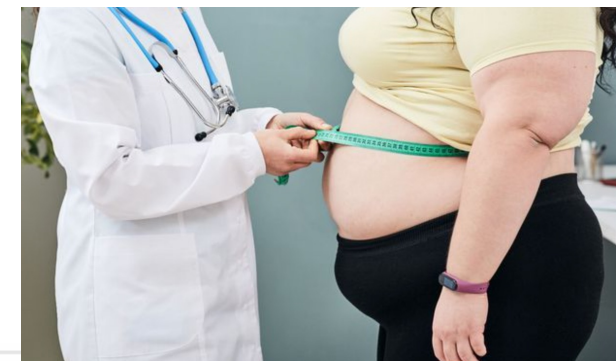
Type 1 »

Le diabète de type 1, aussi appelé diabète insulino-dépendant, se caractérise par l'absence totale de production d'insuline dans le pancréas.



Type 2 »

Le diabète de type 2, également connu comme diabète non insulino-dépendant, est une maladie qui se déclenche progressivement, en général après 40 ans.



Le diabète gestationnel »

Le diabète peut se développer durant la grossesse chez des femmes n'ayant auparavant jamais eu de glycémie élevée.



ROSE

- 68 ans
- IMC 23 kg/m²
- Glycémie 225 mg/dl / Indices HOMA-B et HOMA-R « normaux »
- Présence d'un auto-anticorps (anti-GAD)
- HbA1c 7.2 %
- FO normal

Quel type de diabète ?

Quel traitement ? Quel suivi ? Quels risques ?

AXEL

- 39 ans
- IMC 32 kg/m²
- Glycémie 225 mg/dl / Indice HOMA-B normal et HOMA-R majoré
- Pas d'auto-anticorps
- HbA1c 7.2 %
- FO normal

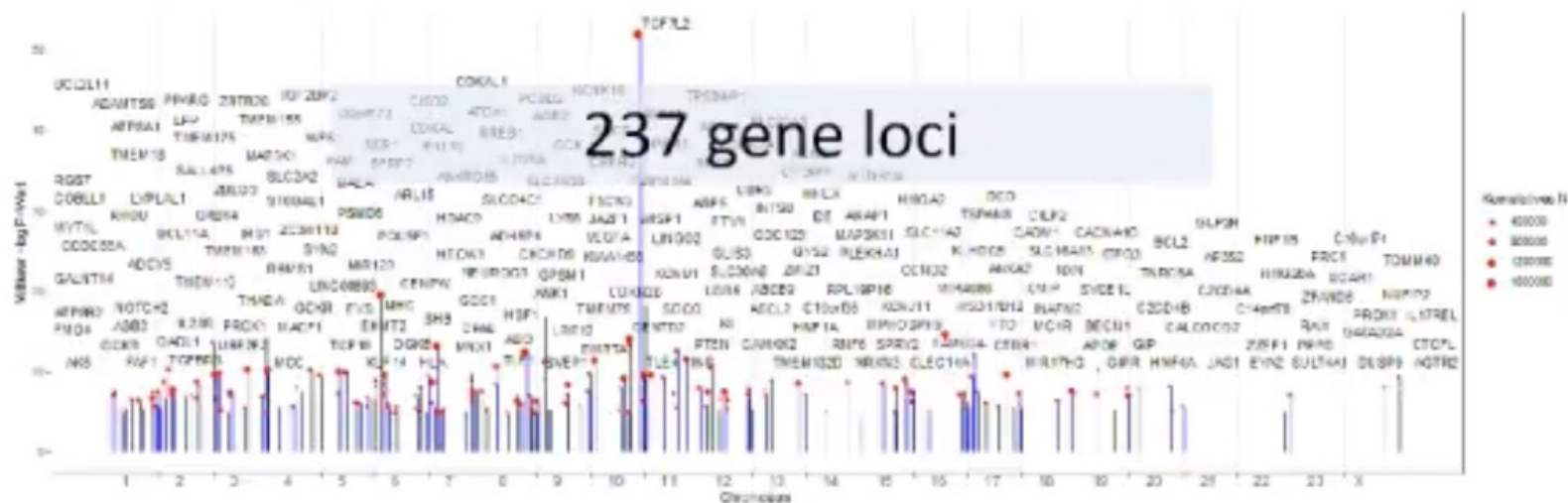
Quel type de diabète ?

Quel traitement ? Quel suivi ? Quels risques ?

“I expect there are about 12 genes involved [in diabetes], and that all of them will be discovered in the next two years”

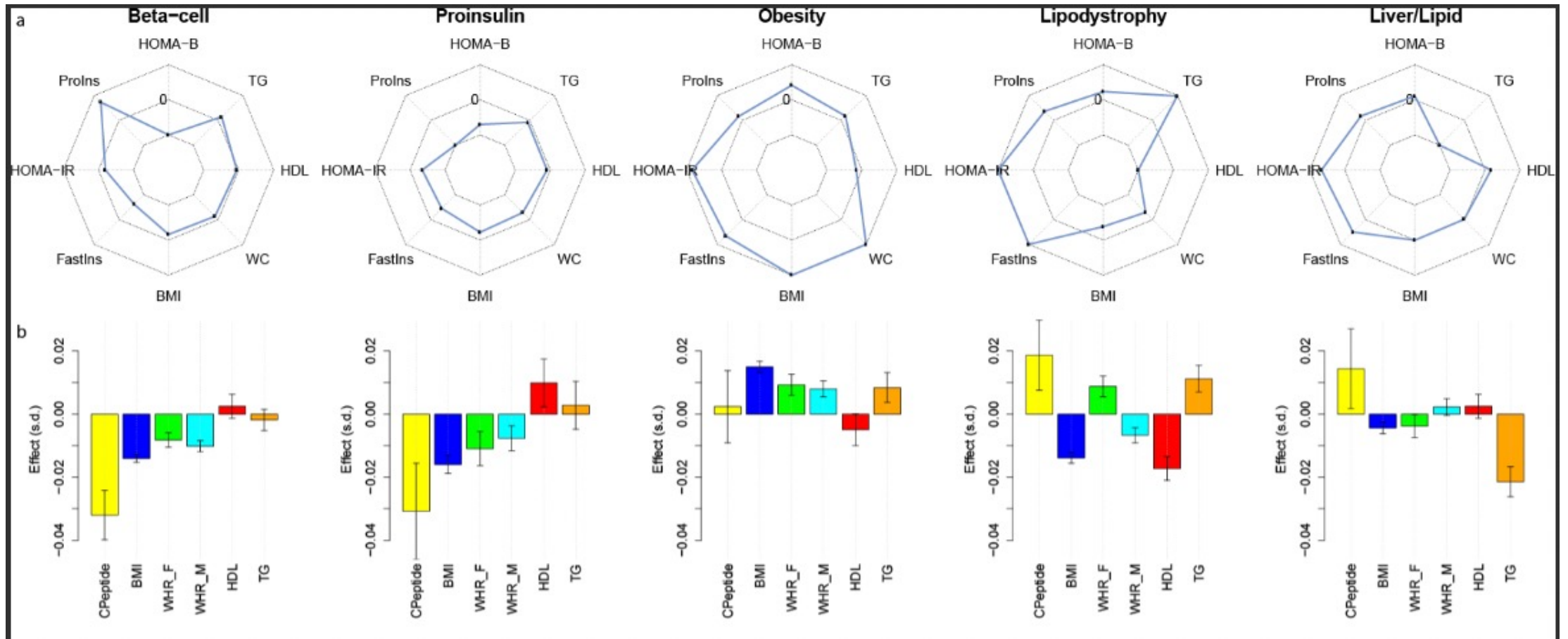


Francis Collins, 2006, Director, NIH

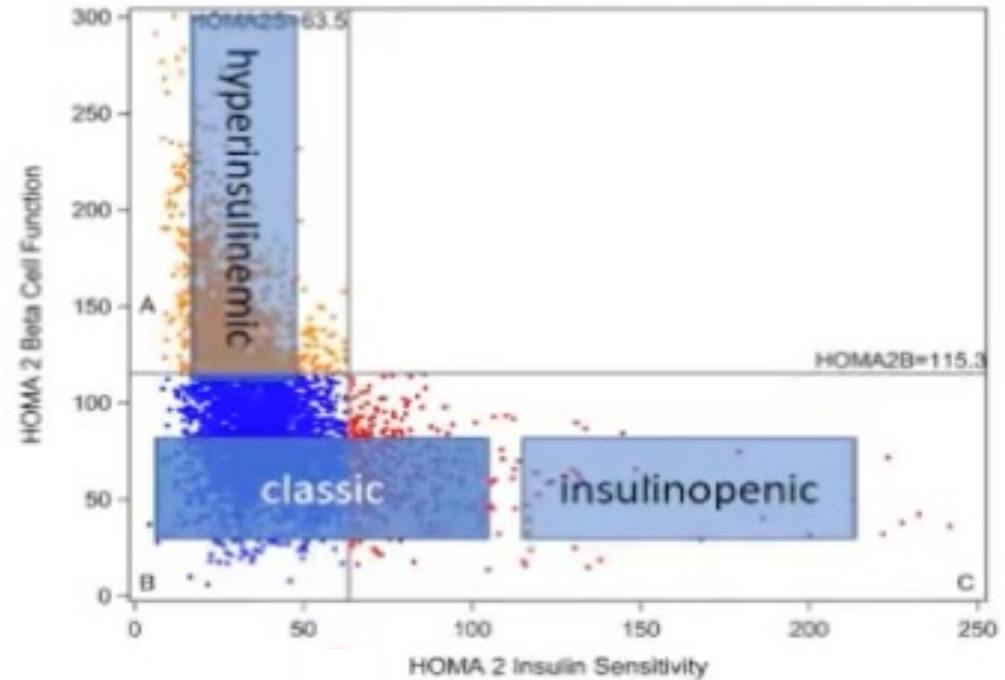
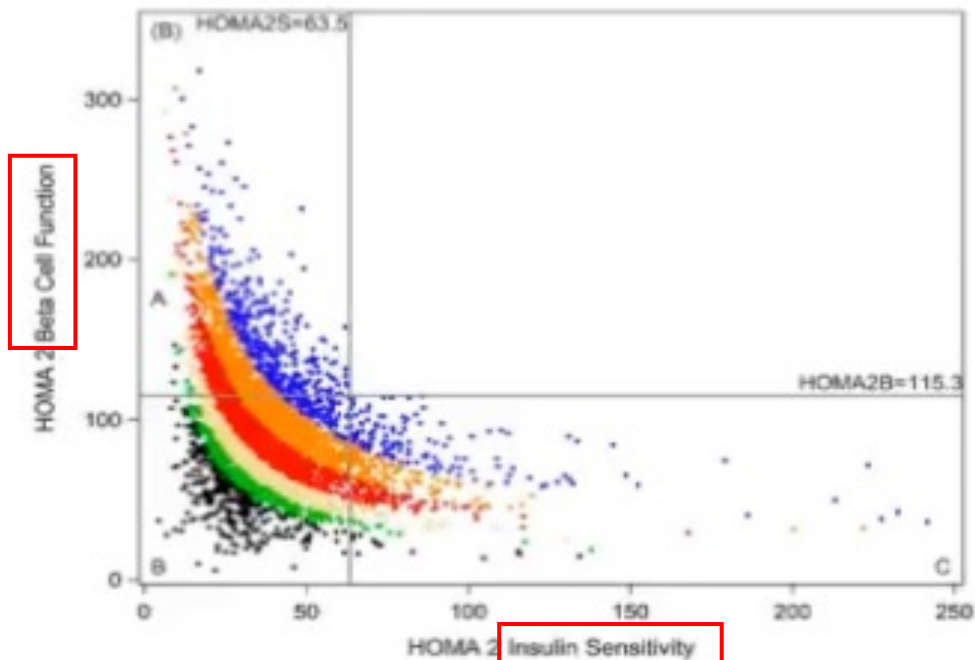


Wagner & Staiger, 2019; Mahajan et al, Nature Genetics, 2022

Mais des **variants génétiques** semblent associés à des mécanismes physiopathologiques...



Classifier sur le profil d'insulino-résistance / sécrétion



Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki, Mats Martinell*, Mozhgan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop*

www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Vol 6 May 2018

8980 patients suédois nouvellement diagnostiqués avec un diabète

Suivi prospectif en étudiant:

- Timing de mise en route des traitements
- Timing pour se situer dans les objectifs thérapeutiques
- Risques de présenter des complications
- D'éventuelles associations génétiques

Diabète ADULTES: 5 sous-groupes (clusters)

- 6 variables

Classification	Variables utilisées	Clusters				
		1	2	3	4	5
Scandinave [4]	(a) anticorps anti-GAD	++++	0	0	0	0
	(b) âge du diagnostic	Jeune	Jeune	Âgé	Jeune	Âgé
	(c) poids	Faible	Faible	Élevé	Élevé	Faible
	(d) HbA _{1c}	Élevée	Élevée	Moyenne	Moyenne	Moyenne
	(e) HOMA-B	Faible	Faible	Élevé	Moyenne	Moyenne
	(f) HOMA-IR	Moyenne	Moyenne	Élevé	Moyenne	Moyenne

NB: Rien au regard des « données » CV

Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361–9.

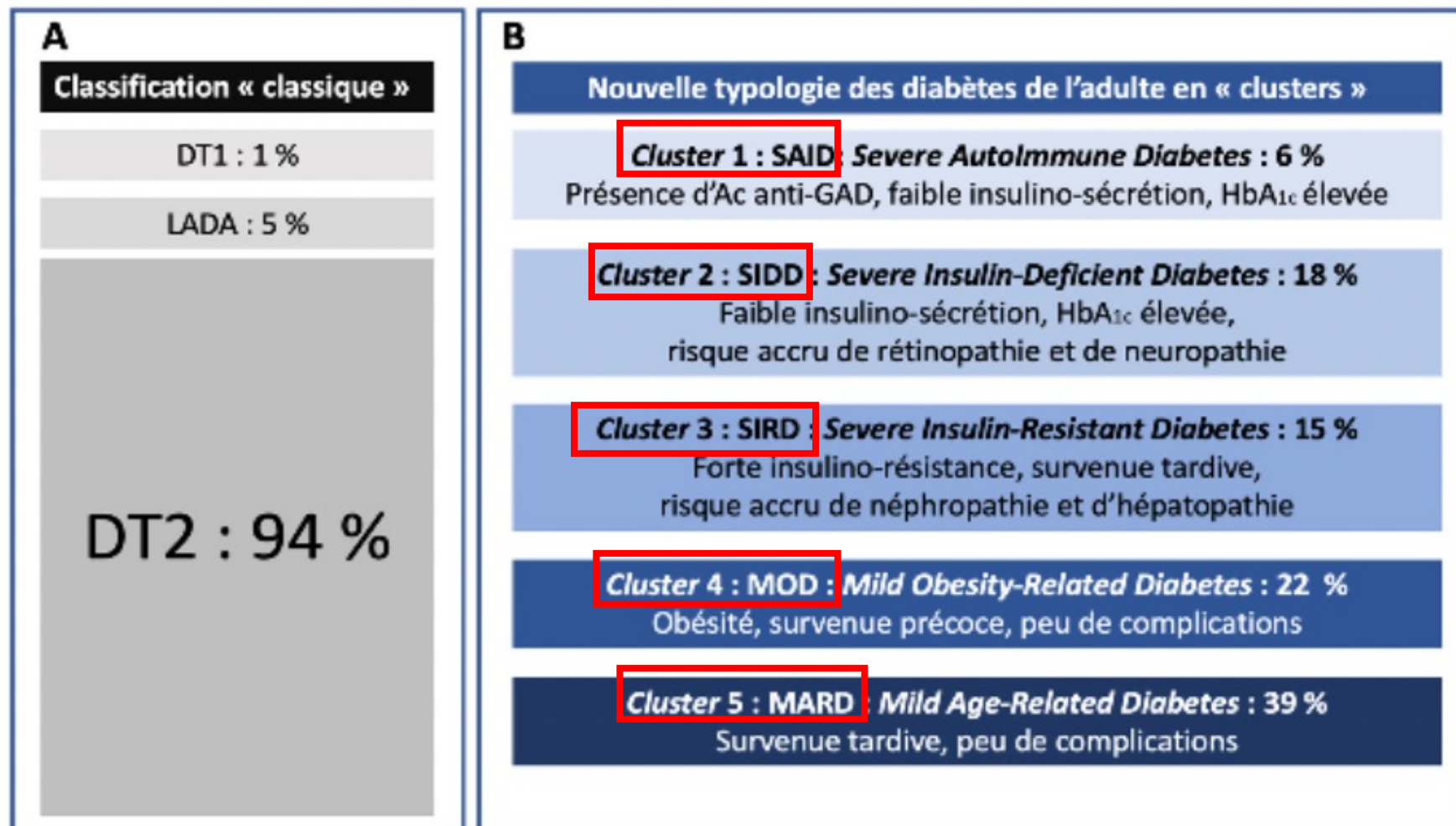


FIGURE 1

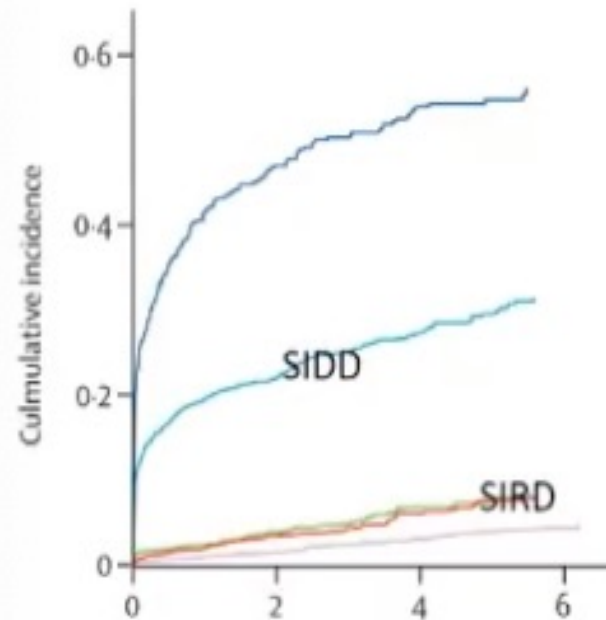
Classification des diabètes de l'adulte selon l'approche classique (A) ou selon la nouvelle typologie (B) proposée par l'équipe de Leif Groop (adapté de [11])

DT1 : diabète de type 1 ; LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults ; DT2 : diabète de type 2 ; Ac anti-GAD : anticorps anti-glutamate acide décarboxylase ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

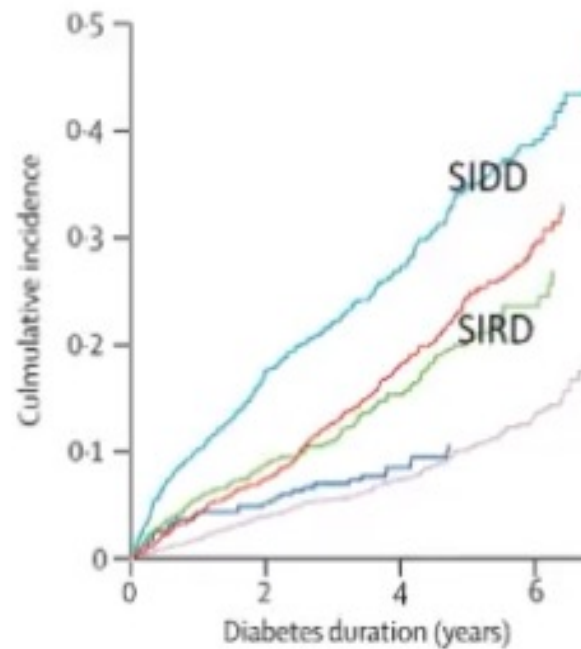
Devenir clinique différent des clusters

- Cluster 1
- Cluster 2 SIDD
- Cluster 3 SIRD
- Cluster 4
- Cluster 5

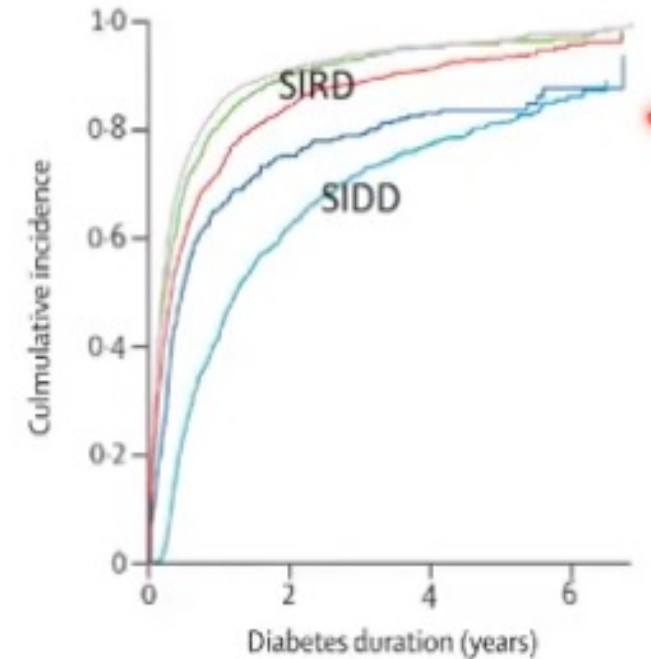
in the ANDIS cohort



Sustained insulin use



2nd oral diabetes drug

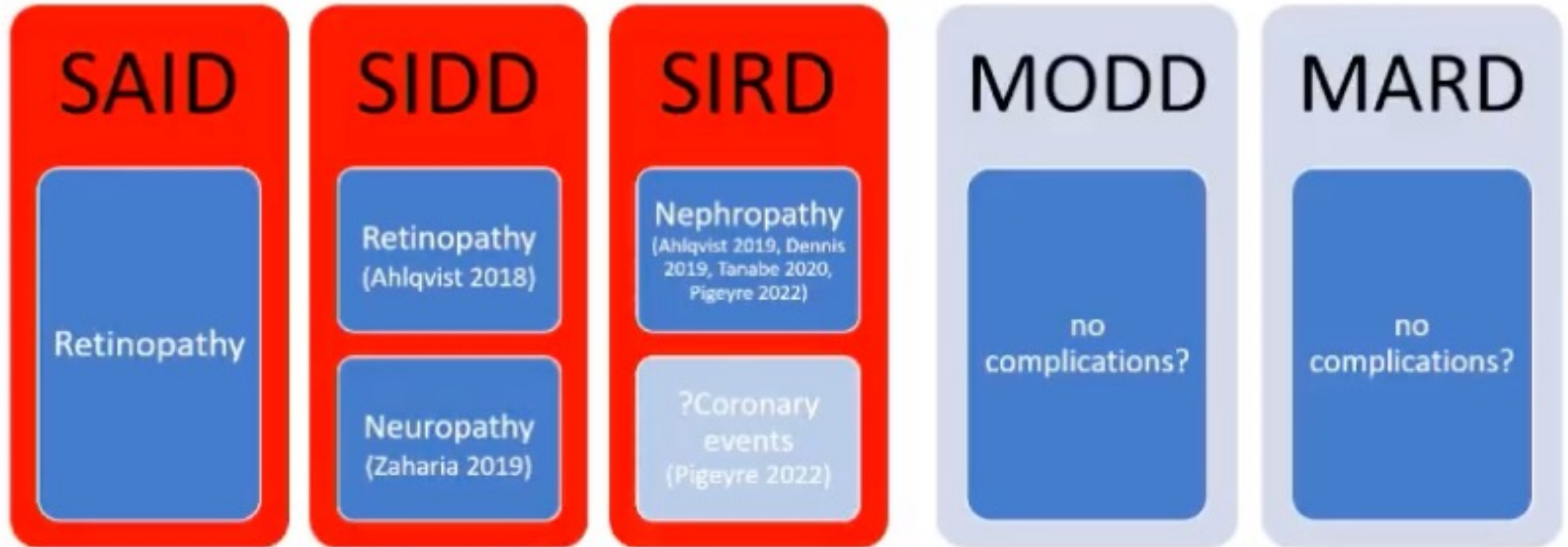


Glycemic goal A1c < 6.9%



Évolution délétère prépondérante dans chacun des cinq clusters individualisés dans la classification scandinave et dans les deux classifications apparentées (voir [tableau I](#) pour les définitions).

Cluster	Étude scandinave [4]	Étude chinoise [8]	Étude britannique [7]
1	(a) Insulino-réquérance rapide (b) tendance cétoacidotique	Tendance cétoacidotique	(a) Dégradation rapide de l'HbA _{1c} au cours du temps (b) Néphropathie
2	(a) insulino-requérance rapide (b) risque de rétinopathie	(a) tendance cétoacidotique (b) risque CV très élevé	Dégradation rapide de l'HbA _{1c}
3	(a) néphropathie (b) NASH (c) HTA	HTA systolique	Néphropathie
4	Pas de risque prépondérant	(a) tendance cétoacidotique (b) risque CV élevé (c) HTA diastolique (d) dyslipidémie	Dégradation marquée de l'HbA _{1c} au cours du temps
5	Pas de risque prépondérant	Pas de risque prépondérant	Pas de risque prépondérant

Des complications variables...



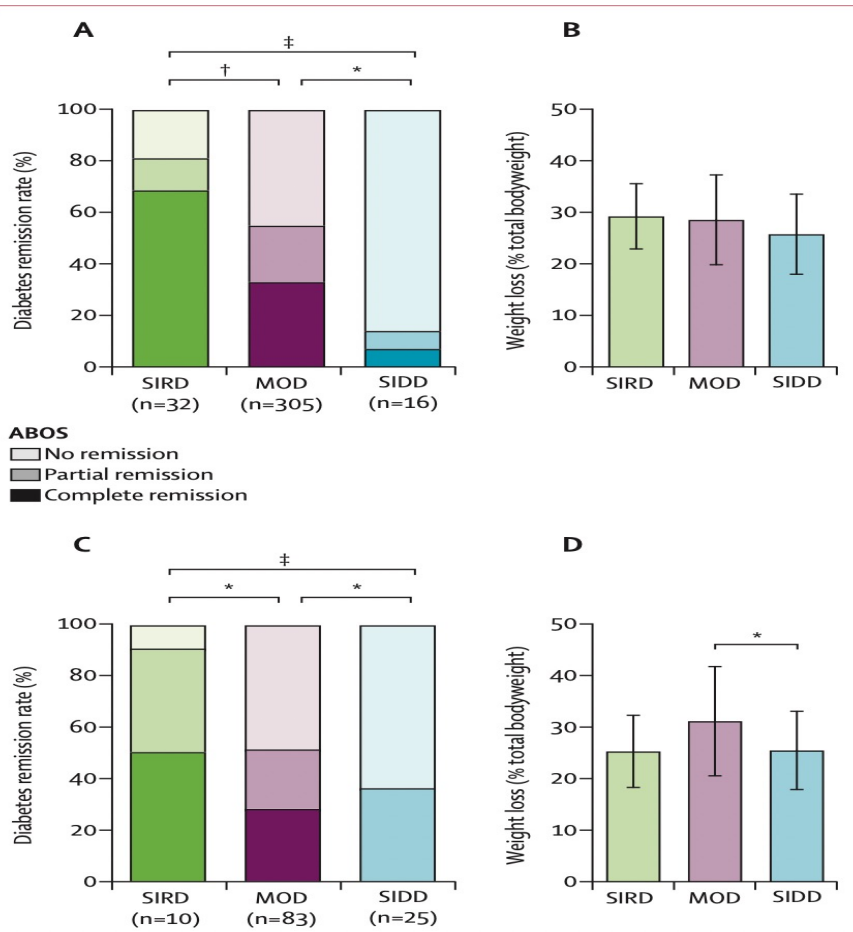
Des implications thérapeutiques différentes...

	Tx superiority for glycemic control:	Bariatric surgery:
 Cluster 1 (SAID)	Insulin (Pigeyre et al 2022)	
 Cluster 2 (SIDD)	Insulin! (Ahqvist et al 2018, Pigeyre et al 2022)	
 Cluster 3 (SIRD)	No insulin (Pigeyre et al 2022), TZDs (Dennis et al 2019)	
 Cluster 4 (MODD)	Insulin (?) (Pigeyre et al 2022)	
 Cluster 5 (MARD)	Sulfonylurea – only limited duration (Dennis et al 2019)	

Data-driven subgroups of type 2 diabetes, metabolic response, and renal risk profile after bariatric surgery: a retrospective cohort study

Violeta Raverdy, Ricardo V Cohen, Robert Caiazzo, Helene Verkindt, Tarissa Beatrice Zanata Petry, Camille Marciniak, Benjamin Legendre, Pierre Bauvin, Estelle Chatelain, Alain Duhamel, Elodie Drumez, Naima Oukhouya-Daoud, Mikael Chetboun, Gregory Baud, Emma Ahlqvist, Niels Wierup, Olof Asplund, Blandine Laferrère, Leif Groop, François Pattou

www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Vol 10 March 2022



Interpretation Patients in the SIRD subgroup had better outcomes after metabolic surgery, both in terms of type 2 diabetes remission and renal function, with no additional surgical risk. Data-driven classification might help to refine the indications for metabolic surgery.

Cluster 3 : SIRD : Severe Insulin-Resistant Diabetes : 15 %
Forte insulino-résistance, survenue tardive, risque accru de néphropathie et d'hépatopathie

Figure 2: Diabetes remission and weight loss 1 year after surgery in ABOS and São Paulo cohorts

(A) Rates of partial and complete remission 1 year after surgery in the ABOS cohort. (B) Weight loss in the ABOS cohort. (C) Rates of partial and complete remission 1 year after surgery in the São Paulo cohort. (D) Weight loss in São Paulo cohort. Error bars indicate SDs. ABOS=Atlas Biologique de l'Obésité Sévère. MOD=mild obesity-related diabetes. SIDD=severe insulin-deficient diabetes. SIRD=severe insulin-resistant diabetes. *p<0.05. †p<0.01. ‡p<0.001.

Objectifs en fonction des clusters de PRE-diabète ?



Reduce hyperinsulinemia?
Reduce visceral adiposity?



Improve insulin sensitivity,
reduce liver fat content



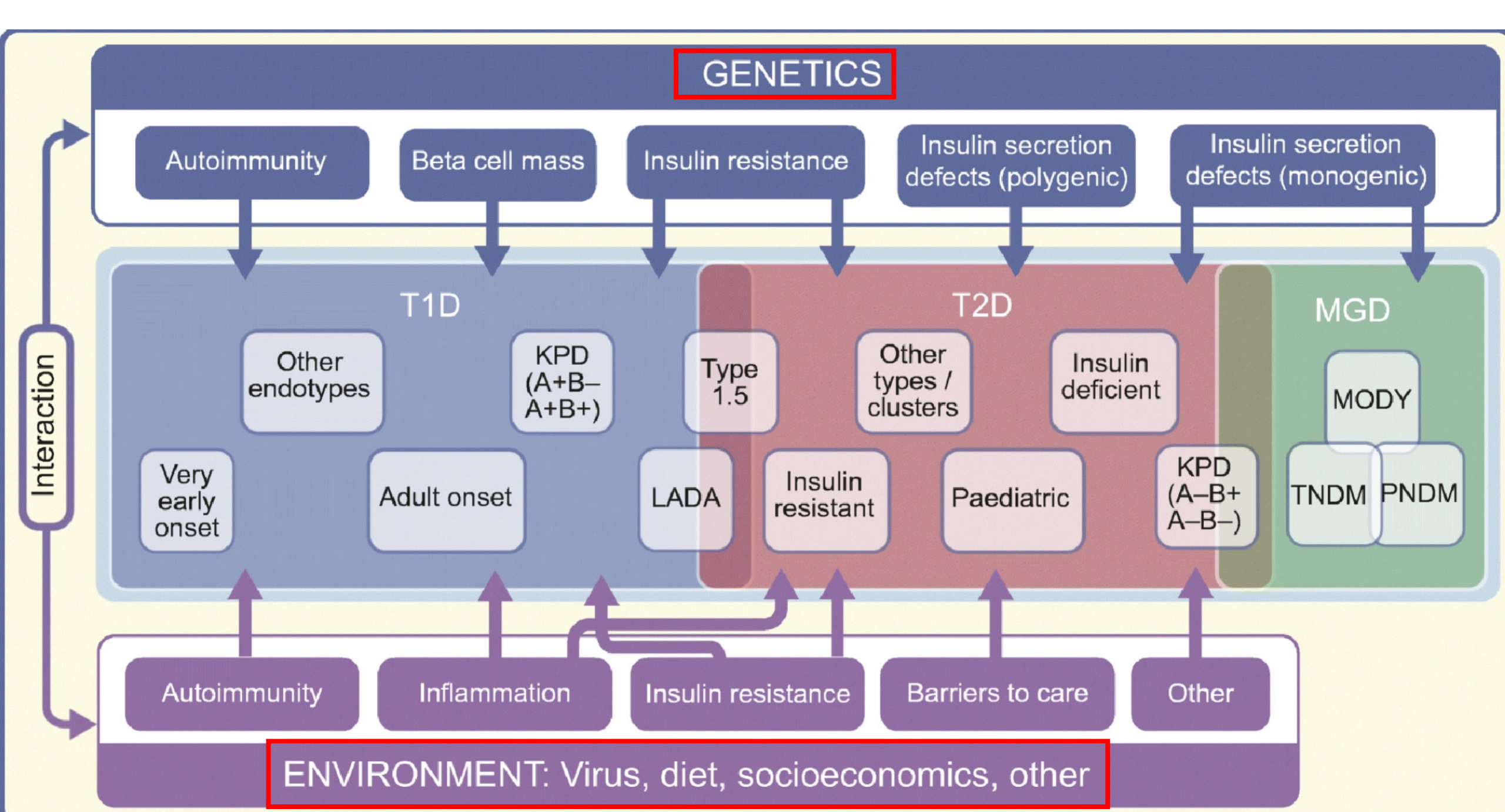
Beta-cell protection
(reduce glycemic
excursions?)

Choix thérapeutiques plus ciblés ?

- Metformine plus efficace pour la prévention du diabète si :
Personne jeune / obèse / glycémie à jeun élevée / ATCD de DG

Si diabète:

- TZD plus efficace si:
Plus âgé / obèse / sexe féminin
- DPP4i moins efficaces si insulino-résistance importante
- Pas d'évidence actuellement d'effets plus favorables ou moins intéressants dans la famille des GLP1-analogues par rapport aux clusters
- Gliflozines (SGLT2i) plus efficaces si GFR et HbA1c élevées





Cluster analysis

SAID

MARD

MOD

SIRD

SIDD

Digital phenotyping
Genetic and omics information
Sensor-based behavioural monitoring
Pharmacogenomics

Personalised treatment

Timely treatment initiation

Timely treatment modification



St. Del Prato

Des points communs mais pas complètement...



CONCLUSIONS (1)

- **Le diabète doit être / sera défini...**
 - au-delà d'une division binaire
 - au-delà d'une classification rigide
 - en fonction de la réponse aux différents traitements disponibles
- **Les éléments simples afin de clarifier le type du diabète sont / seront:**
 - glycémie
 - insulïnémie / c-peptide
 - présence d'auto-anticorps
 - des scores de risque génétique

CONCLUSIONS (2)

- **2 clusters** sont particulièrement différents:
 - SIDDD : défaut insulino-sécrétoire, risque élevé de rétinopathie
 - SIRD: IR élevée, risque important de néphropathie
- Le cluster 6 en **prédiabète** avec hyperinsulinémie, haut risque de néphropathie et mortalité toute cause plus élevée a été identifié
- Ces sous-types/clusters de (pré)diabètes peuvent guider vers la **médecine de précision** en terme de prévention et de prise en charge thérapeutique

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Diabetes thresholds

