

# Diabète et complications hépatiques

F. Bonnet

## PLAN DU CHAPITRE

Stéatose hépatique .....	345	Risque cardiovasculaire associé .....	347
Stéato-hépatite non alcoolique (NASH) .....	346	Quelle conduite à tenir en clinique? .....	348
Fibrose hépatique .....	347	Quels traitements proposer? .....	348
Hépatocarcinome .....	347	Conclusion .....	350
Lithiase biliaire .....	347		

Le foie est un organe qui joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique. Au-delà des complications micro et macrovasculaires du diabète, le patient diabétique de type 2 présente plus fréquemment certaines complications hépatiques avec, en premier lieu, la stéatose hépatique. Chez le diabétique de type 2, le risque d'évolution vers la fibrose et l'inflammation hépatique est plus important, ce qui expose un certain nombre de patients diabétiques à des conséquences cliniques potentiellement importantes avec notamment la survenue potentielle d'un hépatocarcinome. En parallèle, la présence de complications hépatiques chez le patient diabétique a été associée à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires, ce qui peut avoir des conséquences pratiques en termes d'optimisation de la prévention CV.

## Stéatose hépatique

La stéatose hépatique qui correspond à une accumulation excessive de lipides dans le parenchyme hépatique est une entité très fréquente chez les diabétiques de type 2 avec une prévalence d'environ 60 à 75 % selon les études [1, 2]. Elle se traduit sur le plan anatomo-pathologique par une accumulation lipidique macrovacuolaire avec de larges vacuoles intra-cytoplasmiques, refoulant le noyau en périphérie. Le diagnostic peut être effectué soit par l'échographie avec un aspect typique hyperéchogène, par rapport au rein ou à la rate avec atténuation des ultrasons. L'aspect est hypodense au scanner. L'IRM est rarement utilisée pour le diagnostic mais peut servir à quantifier le degré de stéatose.

Le diagnostic de stéatose simple nécessite l'exclusion des causes secondaires (hépatite C, maladie de Wilson, maladie coeliaque, médicaments, erreurs innées du métabolisme, etc.) et, en particulier, l'exclusion d'une consommation

quotidienne excessive d'alcool ( $\geq 30$  g pour les hommes et  $\geq 20$  g pour les femmes).

La stéatose hépatique simple peut évoluer vers la stéato-hépatite (NASH des Anglo-Saxons) avec des composantes inflammatoires, fibrotique et nécrotique plus marquées et qui présente un risque d'évolution vers un hépatocarcinome. Il convient de noter que le diagnostic formel de stéato-hépatite requiert une biopsie hépatique avec un examen anatomo-pathologique.

## Relations entre diabète et stéatose hépatique

Comme évoqué précédemment, la prévalence de la stéatose est plus importante chez le patient diabétique de type 2 que chez le diabétique de type 1 ou dans la population non diabétique. En effet, l'insulinorésistance (périphérique mais aussi hépatique), qui constitue une entité très fréquente dans le diabète de type 2, est un élément physiopathologique clé du développement de la stéatose hépatique.

Dans le diabète de type 2, il a été montré que le contenu intra-hépatique en lipides était augmenté d'environ 80 % par comparaison à des témoins non diabétiques appariés pour l'âge, le sexe et le poids [3]. La concentration des alanines transaminases semble être moins corrélée au contenu hépatique en lipides chez les diabétiques que dans la population non diabétique et serait ainsi un marqueur moins fiable de stéatose sous-jacente [3].

La stéatose hépatique peut aussi précéder la survenue d'un diabète de type 2 et être considérée comme un marqueur de risque de diabète, indépendamment des facteurs traditionnels comme l'indice de masse corporelle, le tour de taille, l'âge, etc. [4]. De plus, l'aggravation de la stéatose au cours du temps s'accompagne d'une augmentation du risque de diabète de

type 2, ce qui suggère l'implication directe de l'accumulation intra-hépatique de graisses dans l'aggravation de l'insulinorésistance et le développement de l'hyperglycémie [5]. En effet, les dépôts ectopiques de lipides dans le foie aggravent l'insulinorésistance hépatique avec une augmentation de la néoglucogenèse, une diminution de la synthèse de glycogène et des altérations de la signalisation moléculaire de l'insuline (figure 13.1).

L'insulinorésistance périphérique s'accompagne d'une lipolyse accentuée au niveau du tissu adipeux (liée à une inhibition insuffisante de la lipase hormono-sensible), ce qui favorise l'afflux d'acides gras vers le foie. Il s'ensuit une augmentation des concentrations d'acylCoA et d'acetylCoA et enfin de malonylCoA, ce qui fournit ainsi le substrat pour la synthèse hépatique de triglycérides (lipogenèse intra-hépatique), *via* l'action du facteur de transcription SREBP<sub>1c</sub> (*Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c*) et en raison de la présence de concentrations élevées d'insuline.

Bien que l'obésité favorise le risque de stéatose hépatique, celle-ci peut aussi s'observer chez des sujets avec lipodystrophie qui ont, par ailleurs, une insulinorésistance très marquée, ce qui suggère que ce n'est pas tant le volume de la masse grasse qui prime mais plutôt le fonctionnement du tissu adipeux [6]. L'augmentation des flux d'acylCoAs à longue chaîne dans le foie promeut l'insulinorésistance et l'inflammation hépatique par le biais de l'accumulation de di-acyl glycerols (DAGs) et l'activation de la protéine kinase Cε (PKC-ε) [7]. La DAG active la translocation à la membrane de la protéine kinase Cε, ce qui inhibe l'activité kinase du récepteur à l'insuline et favorise ainsi l'insulinorésistance. Il a été démontré que la concentration des DAGs au sein des gouttelettes lipidiques intra-hépatiques était corrélée au degré de l'insulinorésistance hépatique [8].

La diminution de la sensibilité à l'insuline tend à diminuer la synthèse de glycogène en situation post-prandiale. De plus, l'augmentation de l'influx vers le foie des acides gras à longue chaîne favorise la production hépatique de glucose, ce qui tend à augmenter la néoglucogenèse et l'hyperglycémie, en particulier à jeun. La lipolyse accrue favorise la production de glycérol

libérée par l'hydrolyse des molécules de triacylglycérol. Cet afflux de glycérol (qui ne peut pas être ré-estérifié par l'adipocyte) vers le foie, induit la production de dihydro-acétone phosphate et *in fine* favorise la néoglucogenèse hépatique [7].

### Stéato-hépatite non alcoolique (NASH)

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une forme d'hépatite chronique avec des lésions histologiques ressemblant à celles notées après une consommation excessive d'alcool. Le diagnostic de stéato-hépatite indique un risque de fibrose plus important avec un risque plus élevé d'évolution vers une cirrhose, voire un hépatocarcinome. Ces patients doivent être suivis de manière plus régulière en hépatologie. La biologie et l'imagerie ne permettent pas de distinguer la stéato-hépatite de la simple stéatose hépatique car l'élévation des transaminases fait plus souvent défaut chez le patient diabétique de type 2. Le diagnostic est fait sur la biopsie hépatique à partir de l'analyse anatomopathologique : présence d'une inflammation lobulaire avec balonisation des hépatocytes, en présence de stéatose associée.

### Physiopathologie : lipogenèse et lipotoxicité

La synthèse hépatique de lipides concerne également d'autres dérivés lipidiques comme les céramides qui jouent un rôle important dans la physiopathologie de la stéato-hépatite, de l'inflammation hépatique et de l'insulinorésistance hépatique [9, 10]. Ces lipides, qui ne sont pas estérifiés, peuvent s'accumuler dans les cellules de Kupffer et induire un stress du réticulum endoplasmique qui conduit à l'activation de facteurs inflammatoires comme NF-κB (*nuclear factor kappa*) ou *c-Jun N-terminal kinases*, deux acteurs clés de la réponse inflammatoire qui favorisent la phosphorylation d'IRS-1 (*Insulin Receptor Substrate*), aggravant ainsi l'insulinorésistance hépatique [7].

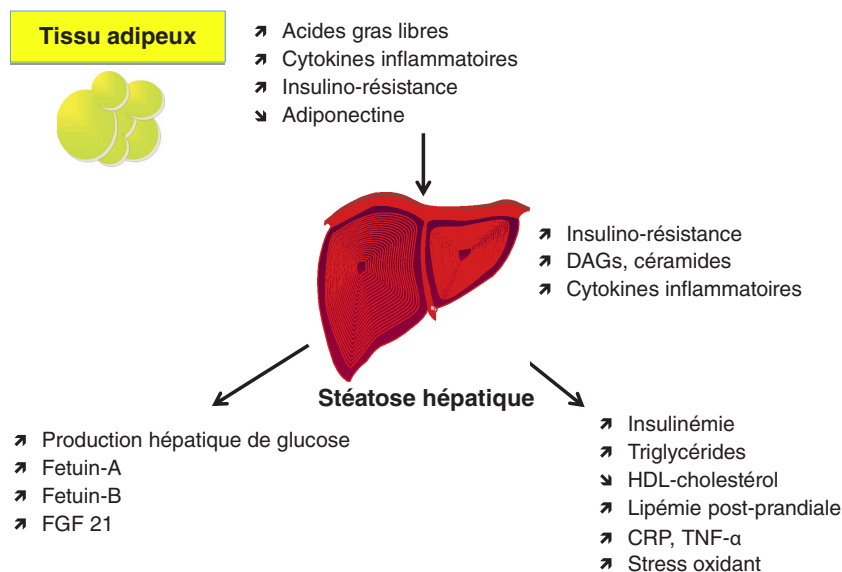


Figure 13.1. Relations physiopathologiques entre la stéatose hépatique et les complications vasculaires.

L'accumulation intra-hépatique de lipides favorise ainsi, *via* le maintien d'une inflammation chronique, la progression vers la fibrose et la cirrhose hépatique.

La stéatose hépatique s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion des particules VLDL (*very low-density lipoprotein*), ce qui se traduit par une élévation classiquement observée des triglycérides circulants. La concentration du HDL-cholestérol est le plus souvent abaissée (en l'absence de consommation importante d'alcool) en raison d'altérations de l'activité de la lipase hépatique.

De récentes découvertes suggèrent que des altérations du microbiote pourraient aussi jouer un rôle dans le développement et l'entretien de la stéatose. L'administration du microbiote de souris obèses à des souris minces sans flore induit une accumulation de lipides dans le foie et une insulino-résistance hépatique [11].

Une augmentation de la perméabilité intestinale favorisant l'absorption des lipides et des endotoxines bactériennes a été évoquée. La dysbiose intestinale altère le métabolisme des acides biliaires et leur cycle entéro-hépatique, ce qui peut influencer le métabolisme hépatique des glucides et des lipides.

### Rôle des hépatokines

Plusieurs peptides sécrétés par le foie sont capables d'avoir une influence sur le métabolisme du glucose au cours de la stéatose : fétuin-A, *angiopoietin-like protein*, FGF-21 [12]. Il a été suggéré que ces molécules et, en particulier, la fétuin-A qui se lie au récepteur TLR-4 (*Toll-Like Receptor 4*), pourraient représenter un lien entre la stéatose et l'insulinorésistance hépatique [13]. Très récemment, des chercheurs ont montré que des protéines du foie de patients avec stéatose pouvaient induire une inflammation et une insulinorésistance sur des cellules en culture. À partir de l'étude du profil protéique, il a été identifié que la fétuin-B était davantage sécrétée chez les patients diabétiques et que la fétuin B induit une insulinorésistance *ex vivo* sur des myocytes ou des hépatocytes [14]. Ces données suggèrent donc que le foie stéatosique est capable de sécréter des hépatokines ayant une fonction endocrine s'exerçant au-delà du parenchyme hépatique et contribuant à augmenter l'insulinorésistance et à favoriser l'hyperglycémie.

### Fibrose hépatique

Le degré de fibrose est le facteur pronostic péjoratif le plus important en clinique. Il est corrélé au risque de cirrhose et à la mortalité. Ces patients doivent être suivis en hépatologie et bénéficient le plus souvent d'une biopsie hépatique à titre de diagnostic avec un suivi ultérieur par des scores biologiques. Parmi eux, deux principaux ont été validés : *NAFLD fibrosis score* (NFS) et *fibrosis 4 calculator* (FIB-4). Cependant, ces tests sont surtout performants pour exclure une fibrose avancée mais ne peuvent pas, chez tous les patients, exclure la présence d'une fibrose plus modeste. L'élastographie peut aider à porter un diagnostic de cirrhose mais avec un taux non négligeable de faux positifs. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus général sur des seuils ou des stratégies pour l'utilisation de ces scores et de l'élastographie pour éviter le recours à une biopsie hépatique. Il s'agit de décision au cas par cas.

### Hépatocarcinome

De nombreuses données épidémiologiques ont montré que les patients diabétiques de type 2 ont un risque beaucoup plus élevé ( $\times 10$ ) de développer un hépatocarcinome par comparaison à une population de patients non diabétiques [15]. Il n'existe, cependant, pas de stratégie validée ou consensuelle de dépistage d'un hépatocarcinome chez le patient diabétique.

### Lithiase biliaire

L'obésité est un facteur de risque de lithiase biliaire bien connu, en particulier chez la femme, indépendamment de l'âge. Le diabète de type 2 semble aussi associé à un risque de lithiase plus important mais aussi de pancréatite aiguë d'origine biliaire. La physiopathologie de la lithiase biliaire dans l'obésité et le syndrome métabolique fait intervenir une sursaturation de la bile en cholestérol. Il faut également noter qu'une perte de poids rapide est un facteur de risque reconnu de lithogénèse, en particulier, après chirurgie bariatrique. De même, les traitements par agonistes du récepteur du GLP-1 semblent augmenter le risque de lithiase biliaire, par un mécanisme vraisemblable de ralentissement de la vidange et de la motricité de la vésicule.

### Risque cardiovasculaire associé

Dans le diabète de type 2 la présence d'une stéatose hépatique est associée à une augmentation du risque de mortalité totale (d'environ deux fois) par comparaison à des diabétiques sans stéatose [16]. Les causes les plus fréquentes de décès chez les diabétiques avec stéatose sont les affections cardiovasculaires et les cancers. Les mécanismes sous-jacents à cette augmentation du risque restent, pour le moment, mal connus mais sont probablement liés à la présence d'une insulinorésistance sous-jacente. La présence d'une stéatose (diagnostiquée à l'échographie) a été associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires incidentes dans le diabète de type 2, y compris après ajustement pour la présence des principaux facteurs de risque [17].

D'autres études transversales ont retrouvé une association entre la présence d'une stéatose hépatique et une athérosclérose carotidienne plus importante ou un score calcique plus élevé [18]. Il faut, néanmoins, noter que d'autres équipes, notamment françaises, n'ont pas retrouvé d'association entre stéatose et une épaisseur intima-média carotidienne plus élevée [19].

Sur le plan cardiaque, la stéatose hépatique a été associée, chez les diabétiques de type 2, à un risque plus important de fibrillation atriale [20], d'insuffisance cardiaque et à la présence d'altérations de la perfusion myocardique ou d'anomalies du métabolisme du glucose au niveau du myocarde [21]. Récemment, la stéatose hépatique a été également associée à une dysfonction diastolique chez des patients diabétiques avec fonction systolique préservée [22].

Sur le plan clinique, au-delà de considérations purement hépatologiques liées à la présence d'une éventuelle fibrose hépatique sous-jacente, l'identification d'une stéatose chez un patient DT2 pourrait inciter à reclassifier le niveau de

risque de ces patients et à rechercher la présence de complications macrovasculaires.

Néanmoins, au-delà de l'association observée entre la stéatose hépatique et un risque accru de complications macrovasculaires dans le diabète de type 2, la relation de causalité n'est pas démontrée et il n'est pas certain que la stéatose soit un facteur de risque réellement indépendant. La stéatose hépatique est, en effet, associée au syndrome métabolique et la quantité de lipides intra-hépatiques est corrélée avec la concentration des enzymes hépatiques et le nombre de composants du syndrome métabolique. Enfin, il faut noter que la valeur additionnelle conférée par la présence d'une stéatose hépatique, en termes de stratification du risque CV, reste débattue et non formellement démontrée.

### Quelle conduite à tenir en clinique ?

D'après les dernières recommandations de la Société européenne d'hépatologie et de diabétologie, il est conseillé de rechercher la présence d'une stéatose ou d'une stéato-hépatite chez un patient diabétique de type 2, même en l'absence d'élévation des enzymes hépatiques [23]. L'échographie est l'examen de première intention pour le diagnostic de stéatose. L'utilisation des biomarqueurs et des scores semble peu intéressante pour la prédiction d'une stéatose mais serait plus pertinente pour le diagnostic de fibrose avancée (*Fibrosis-4* ou *FIB-4*; *NAFLDS fibrosis score*; *Enhanced Liver Fibrosis* ou *ELF*, *FibroTest*).

Si la présence d'une fibrose sous-jacente ne peut être écartée, il est recommandé de référer le patient pour la réalisation d'une élastographie [23]. En cas d'élévation associée des marqueurs hépatiques comme les transaminases et/ou les GGT, il est recommandé d'adresser le patient à une hépatologue pour une recherche de fibrose sous-jacente (figure 13.2). Néanmoins, cela représente un nombre très important de patients diabétiques et il est peu réaliste d'envisager d'adresser systématiquement tous ces patients vers un centre d'hépatologie et encore moins de leur proposer une biopsie hépatique en systématique [24]. Il serait intéressant de déterminer si l'évaluation d'un score de fibrose chez les patients diabétiques de type 2 avec des concentrations modérément élevées de transaminases et/ou GGT permet-

trait de diminuer le nombre de patients devant être adressés en hépatologie. Aucune donnée scientifique ne permet d'apprécier cette question à l'heure actuelle. Enfin, il convient de noter que la modification de l'hygiène de vie, même pendant une courte période, peut permettre de normaliser ces paramètres hépatiques dans un grand nombre de cas.

### Quels traitements proposer ?

#### Perte de poids

La perte de poids reste un élément clé de la prise en charge. En effet, il a été bien établi que toute perte pondérale contribue à diminuer l'accumulation intra-hépatique des lipides mais présente aussi un effet favorable sur l'insulinorésistance [25]. Des études avec biopsies hépatiques successives ont mis en évidence qu'une perte de poids d'au moins 5 % est associée à une amélioration de la stéatose et qu'une perte de poids de 10 % induit une réduction de près de 80 % du contenu intra-hépatique en graisses [25]. Nous manquons, cependant, de données spécifiques pour le diabète de type 2. Des données suggèrent que le patient diabétique de type 2 est plus résistant à l'effet bénéfique hépatique induit par la perte de poids.

En termes de conseils diététiques, la réduction de la consommation des acides gras saturés, des sucres simples et du fructose sera préconisée. Les études ayant testé la supplémentation en acides gras oméga 3 ont montré une réduction modeste du contenu hépatique en graisses et il n'y a donc pas lieu de recommander systématiquement cette approche à l'heure actuelle [26].

Il existe très peu d'études ayant testé l'impact de l'activité physique (indépendamment de la perte de poids) sur la stéatose hépatique. Un essai a montré que trois séances par semaine d'exercices physiques de résistance durant environ 45 minutes pendant huit semaines consécutives induisaient une réduction de 13 % de la graisse intra-hépatique sans modification du poids ou de la graisse viscérale, suggérant l'intérêt de cette approche [27].

#### Vitamine E

L'effet anti-oxydant de la vitamine E a été recherché en clinique puisque le stress oxydatif est augmenté à la fois dans le diabète de type 2 et en cas de stéatose hépatique. Un essai chez

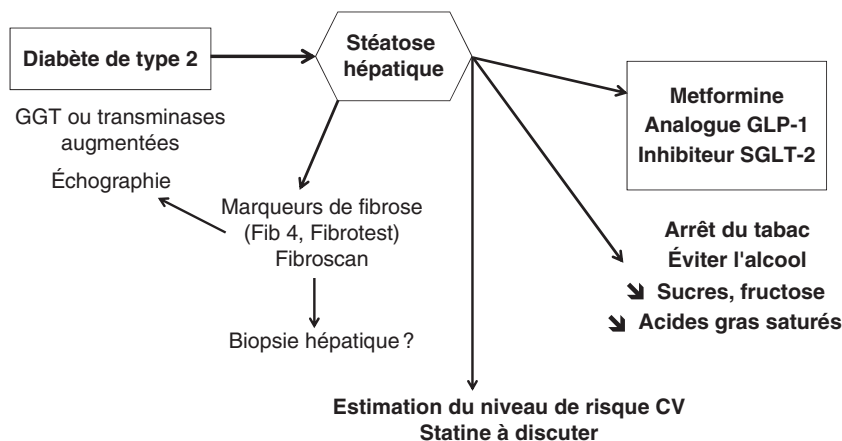


Figure 13.2. Conduite à tenir proposée devant un patient diabétique avec stéatose hépatique.

247 patients non diabétiques a montré une amélioration de la stéatose et des lésions nécrotico-inflammatoires sous 800 UI/jour de vitamine E *versus* placebo après 96 semaines [28] mais il n'existe pas de données spécifiques chez le patient diabétique et il n'y a pas à ce jour de recommandation officielle pour l'utilisation de vitamine en cas de stéatose.

## Vitamine D

La carence en vitamine D est fréquente en population générale mais encore plus en cas d'obésité. Plusieurs études cas-témoins ont montré que les patients avec stéatose ou stéato-hépatite avaient une concentration plasmatique plus faible de 25(OH) vitamine D que les sujets sans atteinte hépatique. Chez des patients avec ayant bénéficié d'une biopsie hépatique, la sévérité de l'atteinte histologique était inversement corrélée à la concentration en vitamine D, indépendamment de facteurs confondants [29]. Des données expérimentales suggèrent que la carence en vitamine D puisse favoriser l'accumulation hépatique de lipides et l'inflammation tissulaire, contribuant ainsi à la progression vers la stéato-hépatite. Cependant, nous n'avons pas de résultats d'essais randomisés démontrant que l'administration de vitamine D améliore la stéatose ou la stéato-hépatite.

## Metformine

La metformine a démontré une réduction modeste des transaminases mais, globalement, il n'a pas été mis en évidence d'effet sur l'amélioration de la stéatose ou la progression de la fibrose. La metformine pourrait, cependant, avoir un rôle bénéfique dans la prévention des complications de la stéato-hépatite avec une meilleure survie et une diminution du risque de carcinome hépato-cellulaire démontrée pour les patients sous metformine avec une cirrhose [30, 31].

## Chirurgie bariatrique

Chez des patients diabétiques avec une obésité importante, la chirurgie bariatrique constitue ainsi une option thérapeutique intéressante en lien avec l'amplitude de la perte pondérale obtenue. Dans l'étude suédoise SOS, il a été observé une diminution des enzymes hépatiques qui était proportionnelle à la perte de poids après chirurgie et qui a persisté pendant 10 ans, suggérant une amélioration notable de la stéato-hépatite associée [32]. Dans une étude récente avec biopsies hépatiques, la chirurgie bariatrique s'accompagnait d'une résolution de la stéato-hépatite dans près de 85 % des cas [33].

## Agonistes du récepteur du GLP-1

Il existe une hyperglucagonémie chronique au cours du diabète de type 2 qui contribue à augmenter la production hépatique de glucose. Le rôle du glucagon dans la stéatose hépatique n'est pas établi mais les thérapeutiques qui contribuent à augmenter la concentration du GLP-1 semblent être intéressantes chez les patients DT2 avec stéatose même si l'expression du récepteur du GLP-1 au niveau hépatique n'a pas été clairement démontrée. Des données favorables sont en faveur d'une diminution de la graisse intra-hépatique avec les agonistes du récepteur du GLP-1, à la fois chez l'animal et chez l'homme. La perte de poids conférée par cette

classe thérapeutique contribue à l'effet bénéfique observé sur la stéatose hépatique.

Une étude pilote a testé l'effet du liraglutide à la dose de 1,8 mg par jour pendant 48 semaines et a mis en évidence une amélioration de certains critères histologiques [34].

## Inhibiteurs du SGLT2

Cette nouvelle classe d'anti-diabétiques présente un profil d'action favorable pour les patients diabétiques avec stéatose hépatique car ces produits induisent une perte de poids d'environ 2 à 3 kg avec une diminution parallèle de la glycémie et des triglycérides plasmatiques. Les données des essais cliniques de phase 3 ont montré une diminution prometteuse de la concentration des enzymes hépatiques sous canagliflozine [35]. Une étude pilote a montré, chez des diabétiques déjà traités par un analogue du récepteur du GLP-1 ou un inhibiteur de DPP-4 et qui conservaient un bilan hépatique perturbé, que l'adjonction d'un inhibiteur de SGLT2 (ipragliflozine) permettait une amélioration des transaminases et du score plasmatique de fibrose (FIB-4) ainsi qu'une baisse supplémentaire de l'HbA<sub>1c</sub> [36]. Ces données encore parcellaires suggèrent que l'inhibiteur de SGLT2 puisse devenir, à terme, un traitement incontournable, en seconde ou troisième ligne, pour les patients diabétiques avec stéatose ou stéato-hépatite.

## Insuline

L'insuline a un effet lipogénique mais il n'y a pas de données suggérant un impact délétère sur la NASH.

L'insulinorésistance hépatique qui est observée en cas de stéatose peut bien sûr expliquer le besoin de doses plus importantes d'insuline, notamment d'insuline basale chez les patients diabétiques de type 2 avec stéatose ou stéato-hépatite. Il existe une corrélation entre la quantité intra-hépatique de lipides et la dose d'insuline exogène nécessaire pour contrôler la glycémie à jeun chez des patients avec DT2 [37]. Récemment, il a été montré une diminution plus marquée de la clairance hépatique de l'insuline en cas de stéatose hépatique, par comparaison à des sujets témoins, ce qui représente une autre explication à l'hyperinsulinémie couramment notée chez ces patients [38].

## Statine

L'augmentation du niveau de risque cardiovasculaire en présence d'une stéatose hépatique plaide pour une utilisation plus large d'une statine chez les diabétiques de type 2 concernés. Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation d'une statine en présence d'une stéatose ou même d'une stéato-hépatite (avec une surveillance des transaminases à trois mois). En l'absence de recommandations ou de consensus sur la stratégie thérapeutique de prévention cardiovasculaire des patients DT2 avec stéatose, il est proposé de prescrire une statine (qui a démontré un bénéfice CV dans le DT2 à haut risque CV) si le risque d'événements CV estimé est supérieur à 15 % à 10 ans. La présence d'une stéatose n'est pas comptabilisée dans les différents algorithmes ou échelles de risque proposées. En cas de prévention secondaire, la prescription d'une statine est recommandée avec un objectif de LDL-c inférieur à 0,7 g/L.

## Conclusion

La présence d'une stéatose hépatique est banale dans le diabète de type 2 mais est associée à une augmentation significative du risque de maladies cardiovasculaires, de mortalité. La difficulté pour le clinicien est d'apprécier (sans recours à la biopsie) la présence éventuelle d'une stéato-hépatite qui majore le risque d'évolution vers une fibrose. La présence d'une stéatose hépatique doit donc inciter le médecin à surveiller régulièrement le bilan hépatique mais aussi l'imagerie du foie et, si besoin, l'adresser à l'hépatologue pour décider d'une éventuelle biopsie hépatique. Une approche multidisciplinaire peut être nécessaire en fonction de l'évolution. Cependant, il semble déraisonnable d'adresser tous les patients diabétiques avec une stéatose et/ou une élévation modérées des marqueurs à l'hépatologue et l'utilisation de scores ou de tests spécifiques discriminants serait utile pour aider à identifier les patients les plus à risque.

De plus, le clinicien doit avoir à l'esprit que la présence d'une stéatose peut moduler la stratification du risque CV du patient même si elle n'est pas prise en compte dans les échelles de risque conventionnelles. Enfin, certaines thérapeutiques du diabète comme les analogues du récepteur du GLP-1 et les inhibiteurs de SGLT2 semblent avoir des effets bénéfiques sur les marqueurs hépatiques et l'accumulation intra-hépatique de lipides, indépendamment du contrôle glycémique et seront probablement dans le futur les traitements de choix à considérer chez les patients DT2 avec stéatose hépatique.

## Références

- [1] Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16 : 141–9.
- [2] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease : a systematic review. *JAMA* 2015; 313 : 2263–73.
- [3] Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31 : 165–9. al.
- [4] Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007; 30 : 2940–4.
- [5] Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 : 3637–43.
- [6] Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase Cepsilon and hepatic insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15 : 574–84.
- [7] Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance : integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 2016; 126 : 12–22.
- [8] Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 : 16381–5.
- [9] Leroux A, Ferrere G, Godie V, et al. Toxic lipids stored by Kupffer cells correlates with their pro-inflammatory phenotype at an early stage of steatohepatitis. *J Hepatol* 2012; 57 : 141–9.
- [10] Perry RJ, Samuel VT, Petersen KE, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014; 510 : 84–91.
- [11] Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 : 637–44.
- [12] Kantartzis K, Machann J, Schick F, et al. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia* 2010; 53 : 882–9.
- [13] Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med* 2012; 18(8) : 1279–85.
- [14] Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metab* 2015; 22 : 1078–89.
- [15] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer : the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60 : 110–7.
- [16] Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes : a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 : 1567–73.
- [17] Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30 : 2119–21.
- [18] Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome : relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35 : 2359–64.
- [19] Petit JM, Guiu B, Terriat B, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 : 4103–6.
- [20] Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125 : 301–9.
- [21] Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35 : 389–95.
- [22] Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2015; 10. e0135329.
- [23] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes. EASL-EASD Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64 : 1388–402.
- [24] Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease : evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2018; 35 : 368–75.
- [25] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149 : 367–78. e5; quiz e14–5.
- [26] Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease : a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56 : 944–51.
- [27] Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011; 60 : 1278–83.
- [28] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362 : 1675–85.
- [29] Targher G, Scorletti E, Mantovani A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and reduced serum vitamin D(3) levels. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11 : 217–28.
- [30] Lai SW, Chen PC, Liao KF, 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.
- [31] Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients : a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 : 78–87.

- [32] Burza MA, Romeo S, Kotronen A, et al. Long-term effect of bariatric surgery on liver enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One* 2013; 8. e60495.
- [33] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149 : 379–88. al, quiz e15–6.
- [34] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN) : a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387 : 679–90.
- [35] Leiter LA, Forst T, Polidori D, et al. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016; 42 : 25–32.
- [36] Ohki T, Isogawa A, Toda N, Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Drug Investig* 2016; 36 : 313–9.
- [37] Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49 : 749–58.
- [38] Bril F, Lomonaco R, Orsak B, et al. Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59 : 2178–87.

