

De la mémoire du glucose au droit à l'oubli : quantifier les années d'hyperglycémie

From legacy to oblivion: Quantification of the cumulated exposure to glucose

R. Roussel^{1,2,3}, A. Leye⁴, L. Potier^{1,2,3}

¹ INSERM, UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France.

² Service de diabétologie, endocrinologie et nutrition, Département Hospitalo-Universitaire FIRE, Hôpital Bichat, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France.

³ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UFR de Médecine, Paris, France.

⁴ Service de médecine interne, endocrinologie-diabétologie, CHUN de Pikine, Université Cheikh-Anta-Diop, Dakar, Sénégal.

Résumé

Le diabète de type 2 reste un facteur de risque majeur de pathologies cardiovasculaires. En particulier, les données observationnelles ont montré une association entre le niveau de contrôle glycémique et les risques d'événements cardiovasculaires. Cependant, ces observations n'ont pas été confirmées dans les essais randomisés de contrôle intensif de la glycémie. Nous proposons ici d'appliquer le concept d'exposition cumulée à l'hyperglycémie (les « paquets années » de la glycémie) aux complications cardiovasculaires du diabète. Ainsi, nous analysons le contrôle glycémique au-delà d'une simple approche binaire comme une variable quantitative basée sur la différence d'exposition cumulée à l'hyperglycémie (différence d'HbA_{1c} x années de suivi). Pour cela, nous avons étudié l'association entre la différence d'exposition cumulée entre les groupes de randomisation et le risque d'événements cardiovasculaires dans les essais de contrôle intensif *versus* conventionnel de la glycémie. Nous trouvons ainsi une très bonne corrélation entre ces deux variables. Des résultats similaires sont obtenus en analysant de la même façon les études de sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques. Ces résultats suggèrent qu'un effet cardioprotecteur nécessite une durée de suivi et une différence d'HbA_{1c} minimale. Avec cette approche, nous observons également que l'effet cardioprotecteur de l'empagliflozine, du liraglutide, et du semaglutide, démontré récemment, n'excède pas significativement ce qui pourrait être attendu de la réduction de l'exposition cumulée à l'hyperglycémie. Ces données mettent en évidence que la durée de l'intensification et l'amplitude du contrôle glycémique sont des paramètres essentiels à prendre en compte simultanément dans la prise en charge des patients diabétiques.

Mots-clés : Diabète - contrôle glycémique - risque cardiovasculaire - risque cumulé - essai randomisé

Summary

Type 2 diabetes remains a leading cause of cardiovascular disease (CVD). Glycemic level and risk of major adverse cardiovascular events (MACE) were consistently associated in observational studies. However, evidence from intervention studies supporting the reduction of cardiovascular burden of diabetes by intensive glucose control was limited. The concept of cumulative glycemic exposure may be helpful for explaining the protection against CVD in diabetes. We propose to move from a binary approach in trials to a more quantitative approach, based on differences in cumulative glycemic exposure. In this purpose, we plotted the association between differential glycemic exposure between the study arms and Hazard Ratio for MACE, in randomized controls trials comparing intensive vs. conventional glycemic control. There was a striking correlation between differential exposure and cardiovascular risk reduction. Similar results were obtained with trials comparing glucose-lowering agents vs. placebo. They suggest

Correspondance

Ronan Roussel
INSERM UMRS 1138 (Équipe 2)
Centre de Recherche des Cordeliers
15, rue de l'École de Médecine
75006 Paris - France
ronan.roussel@gmail.com

that a minimal study duration and a minimal gain in HbA_{1c} reduction are necessary to drive a relevant risk reduction in CVD risk, and we provide a quantitative perspective in that respect. According to this approach, we also found that the cardioprotective effect observed in recent studies evaluating empagliflozin, liraglutide, and semaglutide, did not significantly exceed what could be expected from the cumulated reduction of glycemic exposure. This analysis underlines that the duration of the intensification, and the amplitude of the resulting reduction in HbA_{1c}, are important notions for clinical decision making, and for future trial design.

Key-words: Diabetes - glycemic control - cardiovascular risk - cumulated risk - randomized trial.

Introduction

Malgré des progrès considérables, l'incidence des maladies cardiovasculaires est toujours en excès dans la population diabétique par rapport à la population de même sexe et de même âge. Cela a un coût important en termes d'espérance de vie perdue, mais aussi en qualité de vie, les séquelles des événements non fatals étant plus fréquentes avec le diabète. Ce dernier est caractérisé par l'hyperglycémie chronique, et la survenue de complications, notamment cardiovasculaires, et en proportion de sa sévérité, révélée, par exemple, par l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) : l'analyse épidémiologique de l'UKPDS, dans le diabète de type 2, nous a appris que 1 % d'HbA_{1c} en plus pronostiquait un risque d'infarctus du myocarde augmenté de 33 % environ. Pour autant, encore fallait-il apporter la preuve que l'intervention visant à améliorer le contrôle glycémique était efficace. On se rappelle que le DCCT ne l'a montré, dans le diabète de type 1, qu'après un long suivi, de même que les résultats de l'UKPDS étaient initialement, en 1998, discutablement positifs vis-à-vis des événements cardiovasculaires, mais entraînaient la conviction après le suivi post-intervention, en 2008. L'enthousiasme cette année-là, était bridé par les résultats négatifs sur ces mêmes événements

d'ADVANCE, ACCORD, et de VADT, bien que pour ce dernier, à nouveau, un suivi prolongé a changé en bien la tonalité des résultats.

La confusion des méta-analyses

La disponibilité de plusieurs essais randomisés avec un objectif commun, bien qu'appliqué à des populations et avec des stratégies thérapeutiques très différentes, ouvre la voie aux méta-analyses. Elles ont, *grosso modo*, soutenu l'idée d'une réduction modeste de l'incidence de l'infarctus du myocarde (une dizaine de pourcents) ou des événements cardiovasculaires associée au contrôle

intensif. Leur approche est systématique par souci de limiter les biais, mais elle entretient parfois de la confusion là où elle vise à clarifier : ainsi, un travail de la Collaboration Cochrane, retiré depuis, dont l'objet était de comparer les essais de contrôle intensif *versus* conventionnel, avait intégré au même niveau que les essais cités ci-dessus une étude d'une durée de vingt-quatre heures ! Sans doute que ces statisticiens auraient dû ouvrir un manuel de diabétologie, où ils auraient appris que les complications dont on parle sont chroniques : il est probable que la durée de l'intervention pour inverser leur cours compte aussi ; de même, il est sans doute de bon sens de penser qu'intervenir en baissant l'HbA_{1c} de 2 % pendant 10 ans sera plus efficace que de la baisser de 1 % sur la même durée. Or, cela aussi les méta-analyses l'ignorent : l'intensité de l'intervention n'est jamais prise en considération. Comment aller au-delà de l'approche basique et insuffisante des méta-analyses classiques ?

L'hyperHbA_{1c}-années, ou les « paquets-années » du diabétique

Chacun connaît la notion de paquets-années pour quantifier l'exposition chronique au tabac qui conditionne le risque de cancer du poumon. Orchard *et al.* ont proposé, dans les années 1990, de modéliser l'équilibre glycémique, non pas simplement par le paramètre « hémoglobine glycosylée (HbA1 dans son étude) », mais par un paramètre

Les points essentiels

- Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire.
- Le contrôle glycémique intensif est réputé être plutôt efficace en prévention cardiovasculaire primaire, peu ou pas en prévention secondaire.
- L'exposition chronique à l'hyperglycémie peut être quantifiée en tenant compte de la durée et de l'intensité des interventions glycémiques évaluées, comme les paquets-années du fumeur.
- En reprenant l'ensemble des essais du diabète, les interventions semblent en fait efficaces en proportion de la réduction de cette exposition cumulée à l'hyperglycémie, qu'elles soient primaires ou secondaires.
- Les molécules testées récemment tirent sans doute, au moins en partie, leur bénéfice cardiovasculaire de leur effet antidiabétique puissant.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5656687>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5656687>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)