

Hypoglycémie et mortalité cardiovasculaire au cours du diabète de type 2

Z. Tazi Mezalek

Médecine interne

Hôpital Ibn Sina - Rabat



On soigne mieux le DT2 !!!!

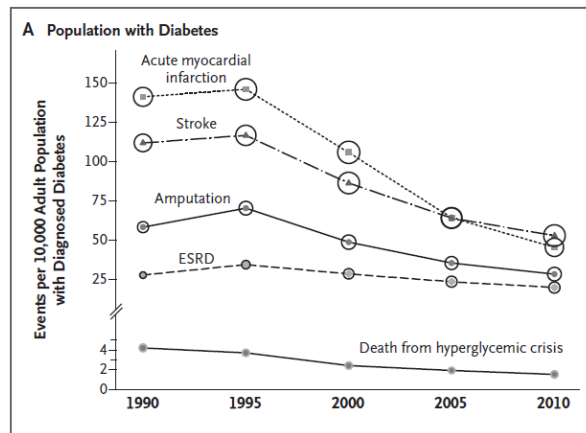
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Avril-Mai 2014

ORIGINAL ARTICLE

Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010

Edward W. Gregg, Ph.D., Yanfeng Li, M.D., Jing Wang, M.D.,



- 67.8% d'IDM
- 52% AVC
- 51% amputations
- 28% IR terminale

- Une coronaropathie est retrouvée dans 70% et un AVC dans 16% des décès en rapport avec le diabète (+ 65 ans)
- Les sujets diabétiques ont un risque d'AVC et d'IDM multiplié par 2 à 4
- Les événements CV sont responsables de plus de 50% des décès chez le DT2

Leçons des grands essais

Impact “négatif” des thérapies intensives au cours du diabète

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998
 Holman RR et al. *N Engl J Med.* 2008; DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993
 Nathan DM et al. *N Engl J Med.* 2005; Gerstein HC et al. *N Engl J Med.* 2008;
 Patel A et al. *N Engl J Med* 2008; Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009

* in T1DM



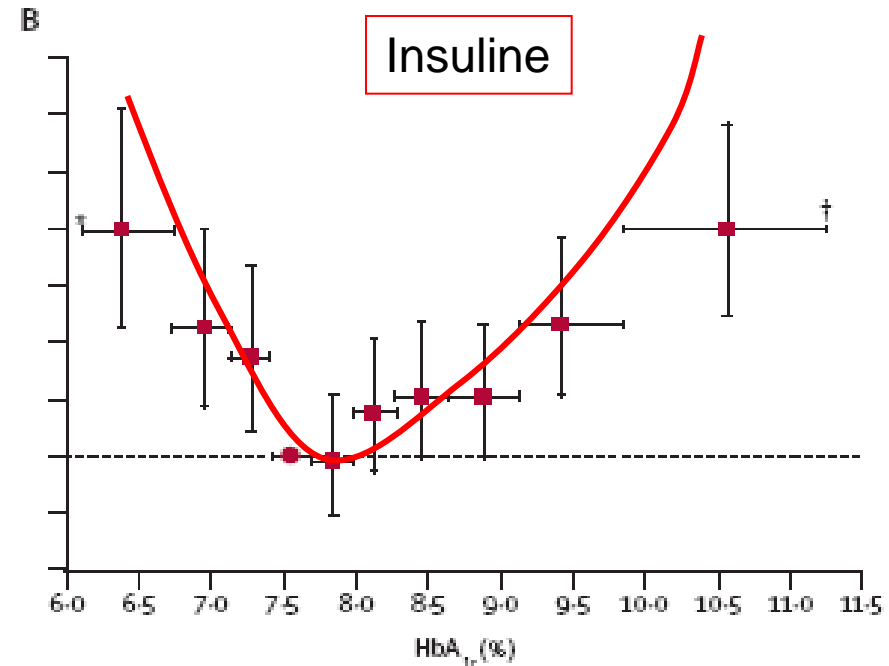
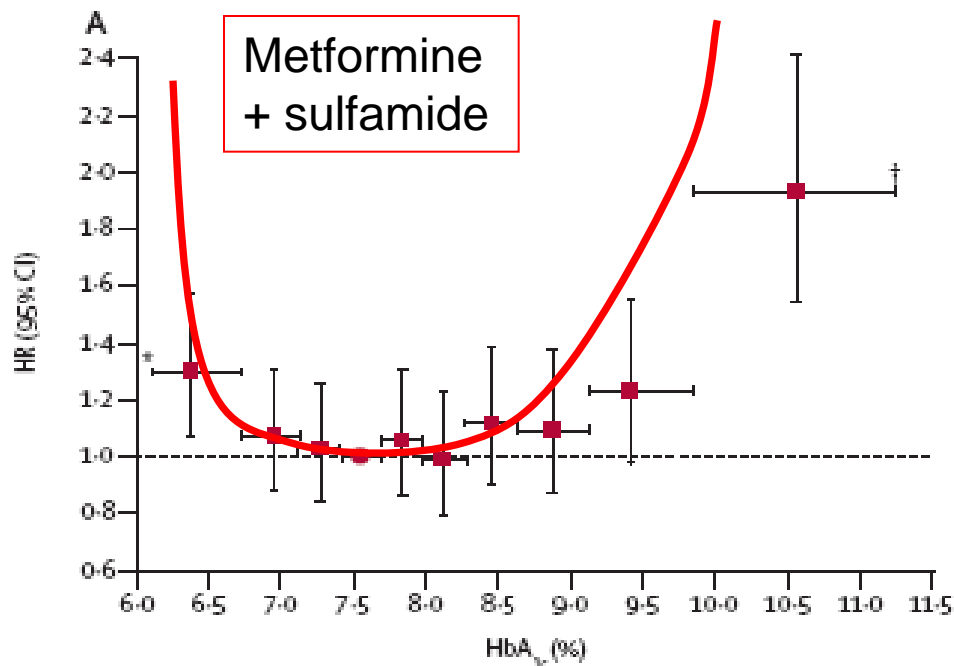
Initial Trial



Long Term Follow-up

Survie abaissée chez les sujets DT2 en fonction des « extrêmes » l'HbA1c

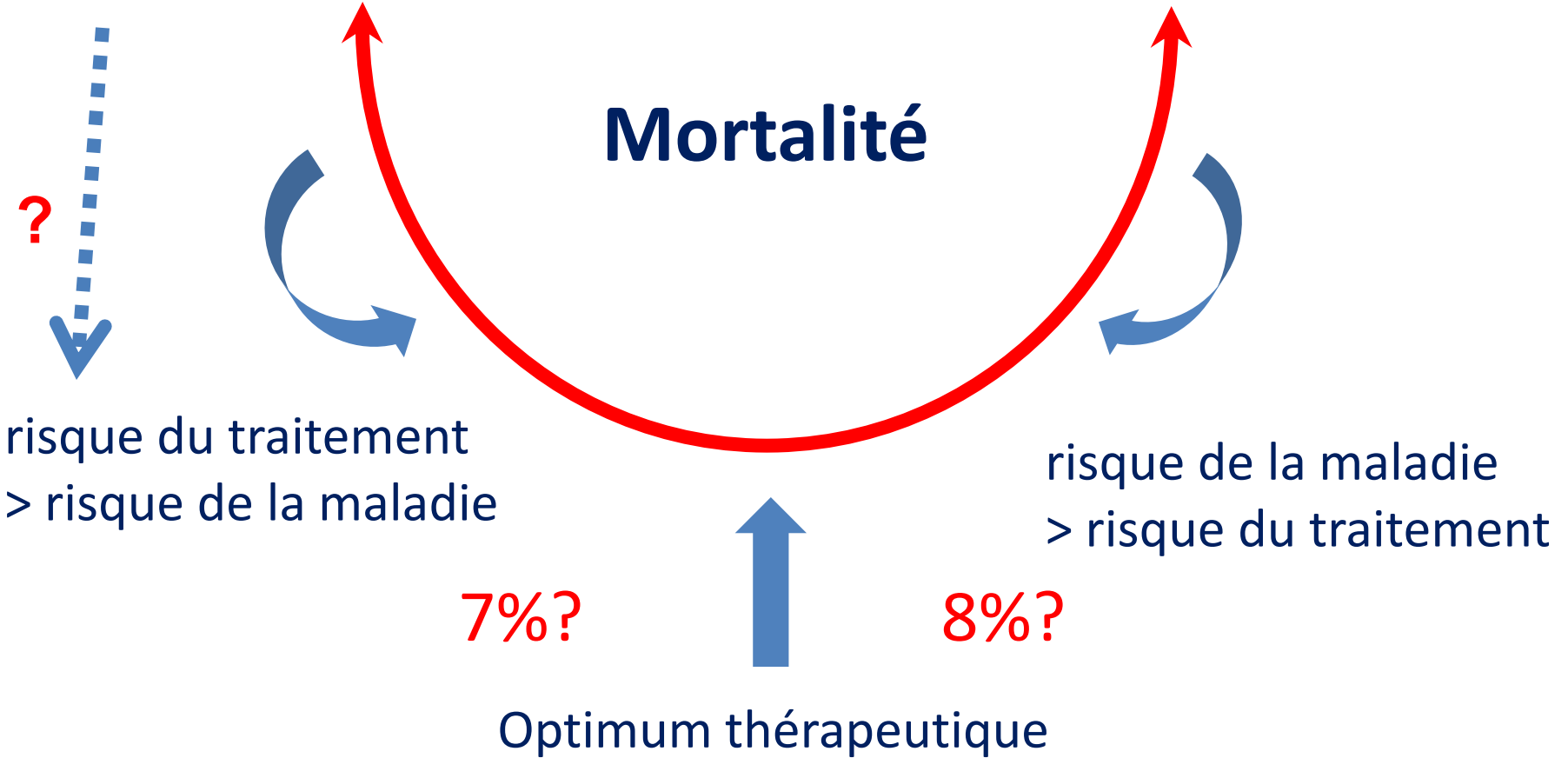
- Etude de cohortes rétrospectives intensification TTT
- Environ 50.000 DT2 → : monothérapie → TTT combinés / insulinsation
- HR de décès : 1.79 dans le quartile élevé
1.52 dans le quartile bas



Courbe en U : HbA1c et mortalité

HYPOGLYCEMIES

Mortalité



Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans

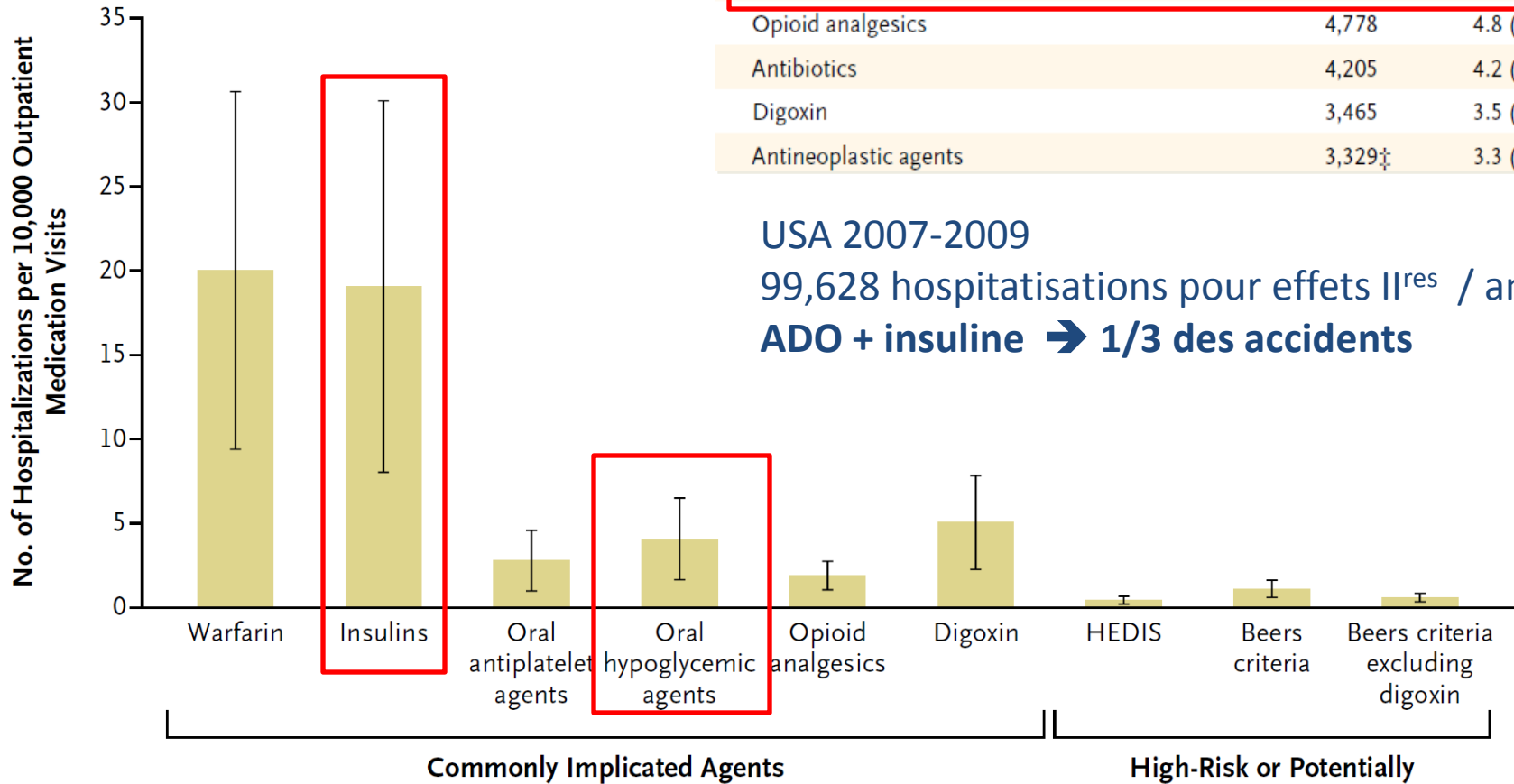
Daniel S. Budnitz, M.D., M.P.H., Maribeth C. Lovegrove, M.P.H.,

Annual National Estimate of Hospitalizations (N = 99,628)

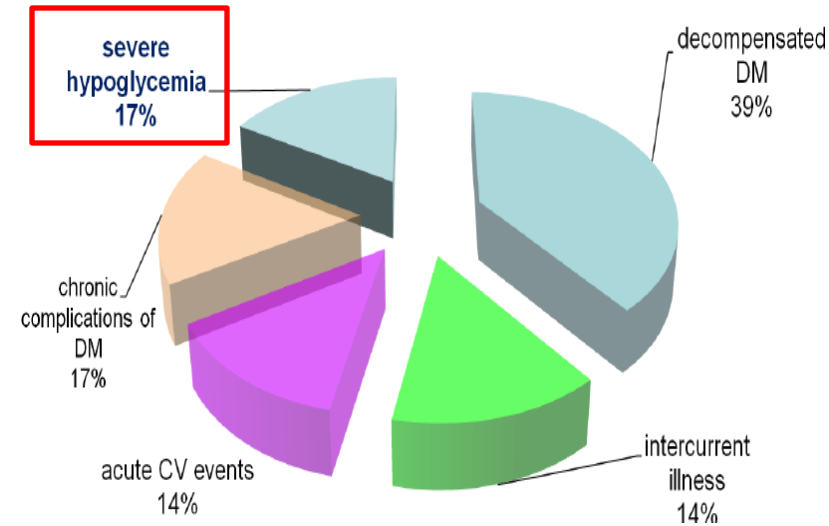
Medication

Most commonly implicated medications†

Medication	no.	% (95% CI)
Warfarin	33,171	33.3 (28.0–38.5)
Insulins	13,854	13.9 (9.8–18.0)
Oral antiplatelet agents	13,263‡	13.3 (7.5–19.1)
Oral hypoglycemic agents	10,656	10.7 (8.1–13.3)
Opioid analgesics	4,778	4.8 (3.5–6.1)
Antibiotics	4,205	4.2 (2.9–5.5)
Digoxin	3,465	3.5 (1.9–5.0)
Antineoplastic agents	3,329‡	3.3 (0.9–5.8)‡



Les hypoglycémies sévères sont une cause fréquente d'HP au cours du DT2



Van Staa T et al. J Clin Epidemiol 1997

Type of diabetes	Self-reported episodes of SH		SH episodes needing ambulance or emergency care	
	No. of episodes	Incidence (patients)	No. of episodes	Incidence (patients)
Type 1 diabetes	172 (74)	72.0	73 (35)	30.5
Type 2 diabetes, all	154 (77)	14.4	14 (11)	1.3
Insulin treated	116 (53)	27.0	13 (10)	3.0
Oral treated	38 (24)	6.0	1 (1)	0.2
Secondary diabetes	14 (5)	66.7	13 (1)	61.9

Définition de l'hypoglycémie :

- 1) l'apparition de symptômes autonomes ou neuroglycopéniques ;
- 2) une faible glycémie ($< 4,0$ mmol/L pour les patients sous insuline ou sécrétagogue);
- 3) un soulagement des symptômes après l'administration de glucides

Glycémie

Sévérité
des
symptômes

Symptômes adrénergiques

- Sudations
- Palpitations
- Anxiété
- Faim
- Nausées

Symptômes neuroglucopéniques

- Confusion
- Difficultés de concentration
- Faiblesse
- Vision trouble
- Troubles du langage
- Somnolence

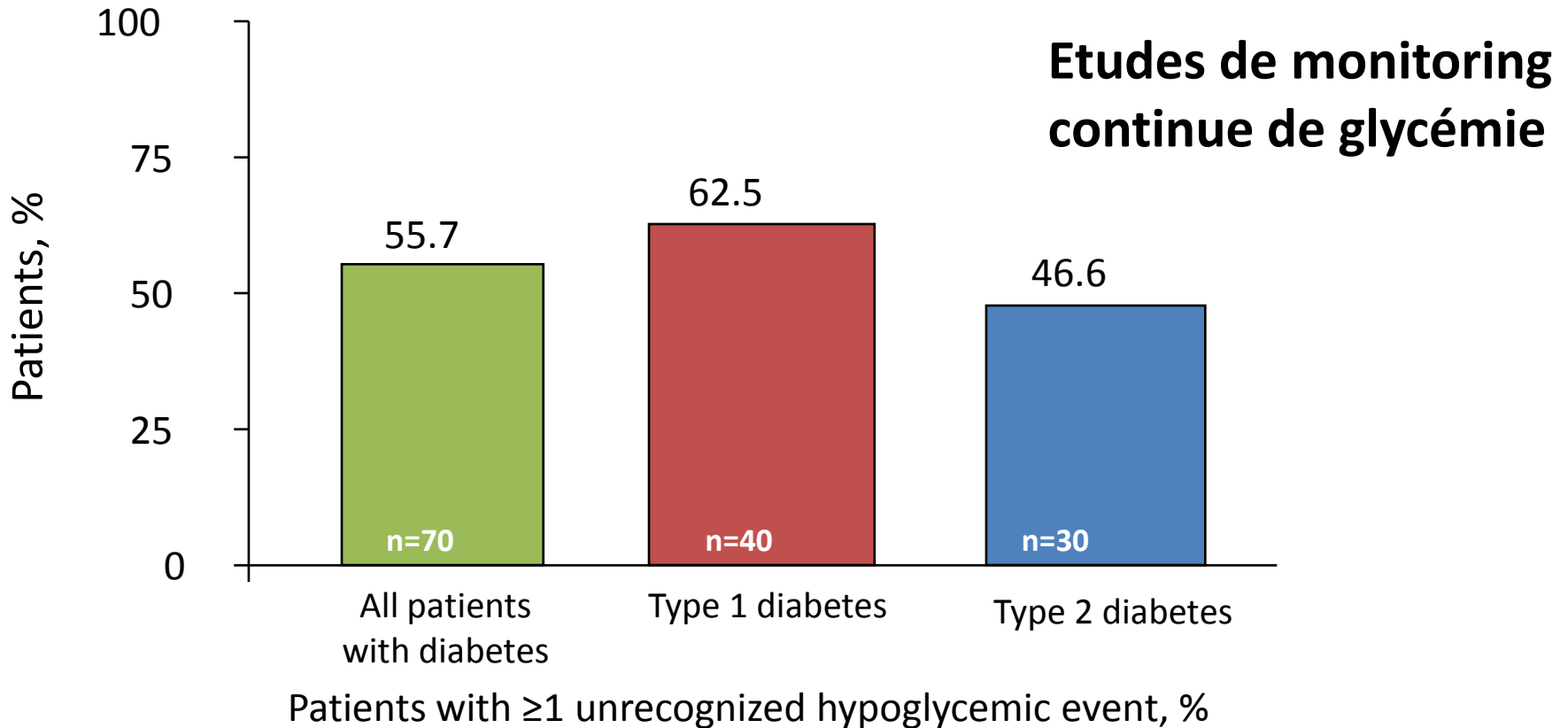
Gravité de l'hypoglycémie

Légère : Présence de symptômes autonomes. La personne est en mesure de se traiter elle-même.

Modérée : Présence de symptômes autonomes et neuroglycopéniques. La personne est en mesure de se traiter elle-même.

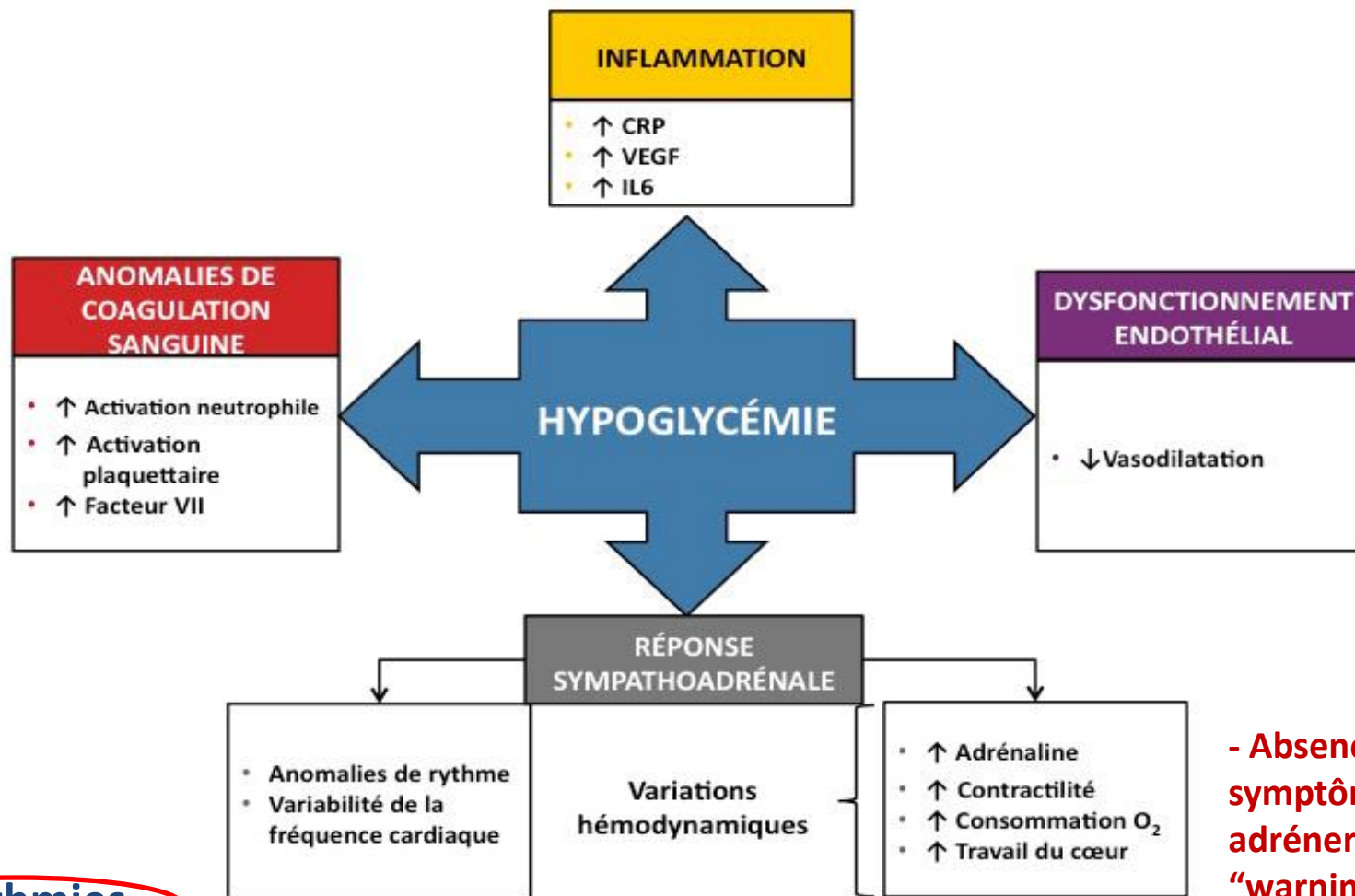
Grave : La personne a besoin de l'aide d'une autre personne. Elle risque de perdre connaissance. La glycémie est habituellement $< 2,8$ mmol/L.

Plus de 50% des diabétiques font des hypoglycémies asymptomatiques



1. Chico A, et al. *Diabetes Care* 2003
2. Weber KK, et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007
3. Zick R, et al. *Diab Technol Ther* 2007

Quels sont les mécanismes potentiels de la morbidité CV des hypoglycémies ?



- Absence des symptômes classiques adrénérgiques de “warning”,
- Echec mécanismes contre régulation

Arythmies

Ischémie myocardique silencieuse

Augmentation de la fréquence cardiaque

Relation de causalité mortalité CV et hypoglycémie ?

“Dead in Bed syndrome”



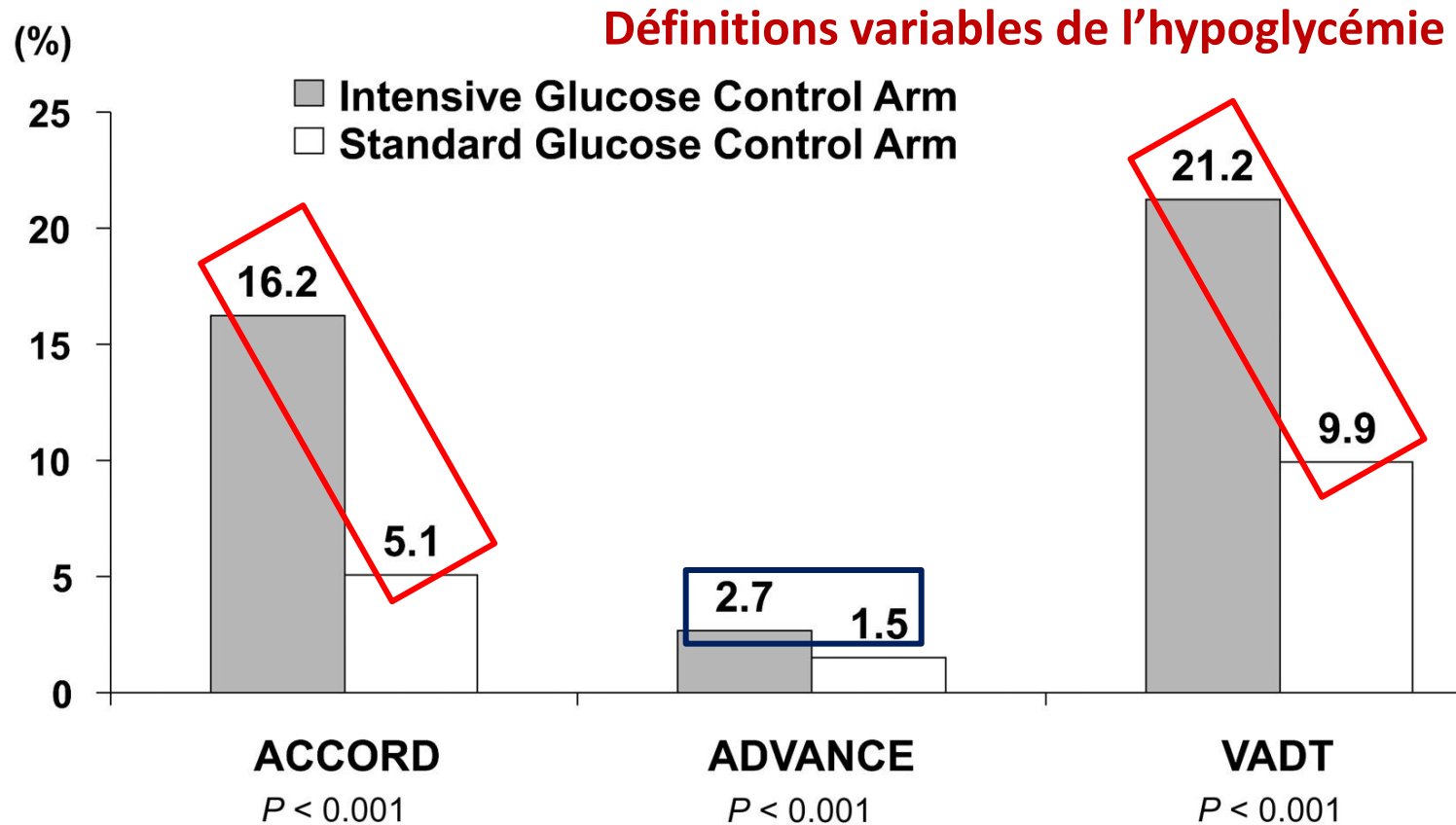
25 patients DT2 (type ACCORD) / Mesure en continu : glycémie + ECG

- nombreuses hypoG nocturnes asymptomatiques ,
- durée moyenne hypoglycémies diurnes vs nocturnes :
 - 62 +/- 42 min vs 170 +/- 112 min
- HypoG nocturnes vs diurnes
 - **Bradycardies**
 - **Activités ectopiques atriales et ventriculaires**
 - **Plus fréquentes et asymptomatiques**

42 patients DT2 (type ACCORD) / Mesure en continu 5j : glycémie + ECG (insuline / sulfamides vs metformine / DPP4)

- 12 hypoglycémies sévères vs 0
- significativement plus de troubles du rythme (ESV, ESSV, TV)

Les hypoglycémies sont plus fréquentes dans les groupes traités de manière intensive

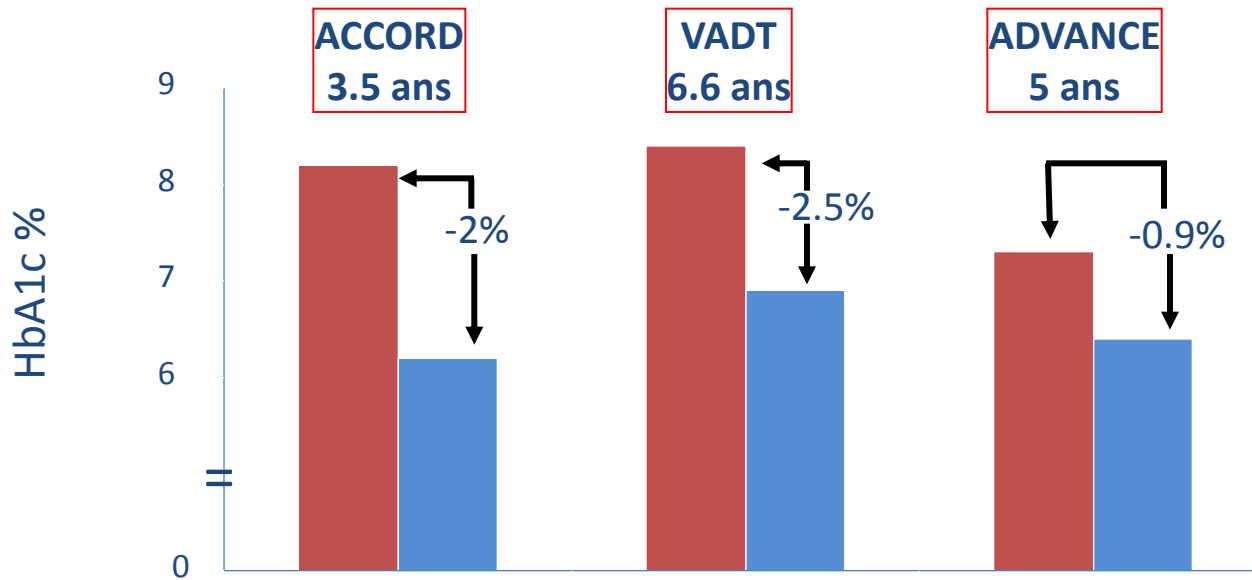


- Les hypoG sévères étaient associées à une ↗ du risque de décès dans les 2 groupes

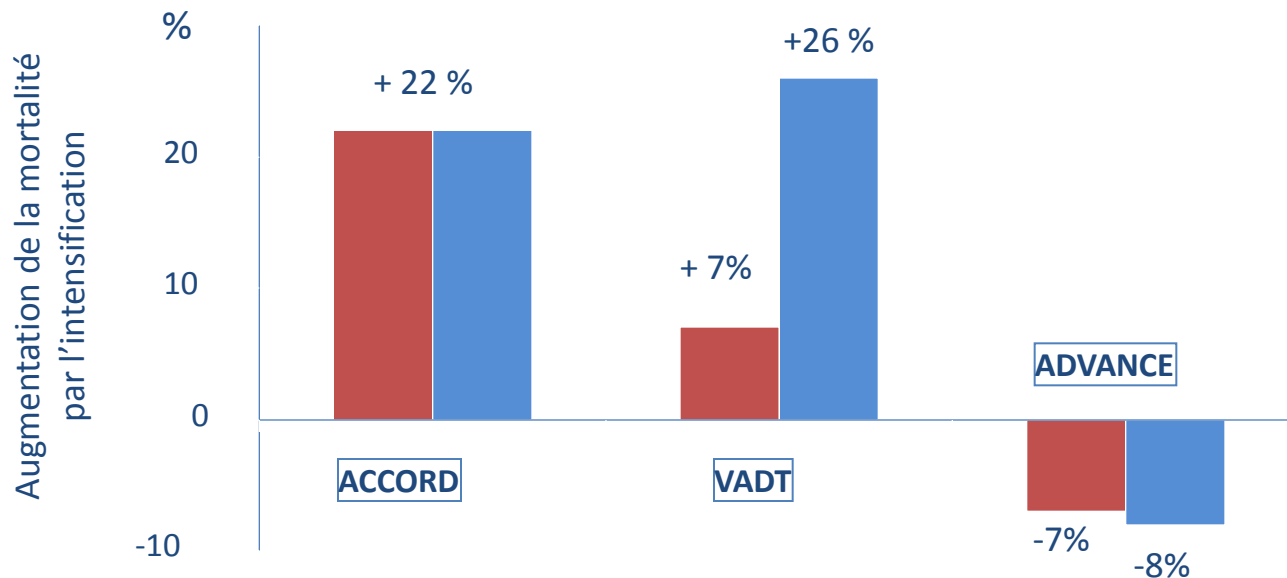
- Les hypoG sévères étaient associées à la mortalité totale et CV

- Les hypoG étaient un facteur prédictif de mortalité CV **OR = 4**

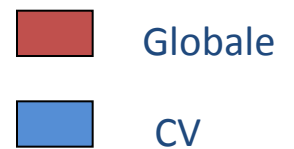
Intensification thérapeutique et mortalité DT2



Intensification

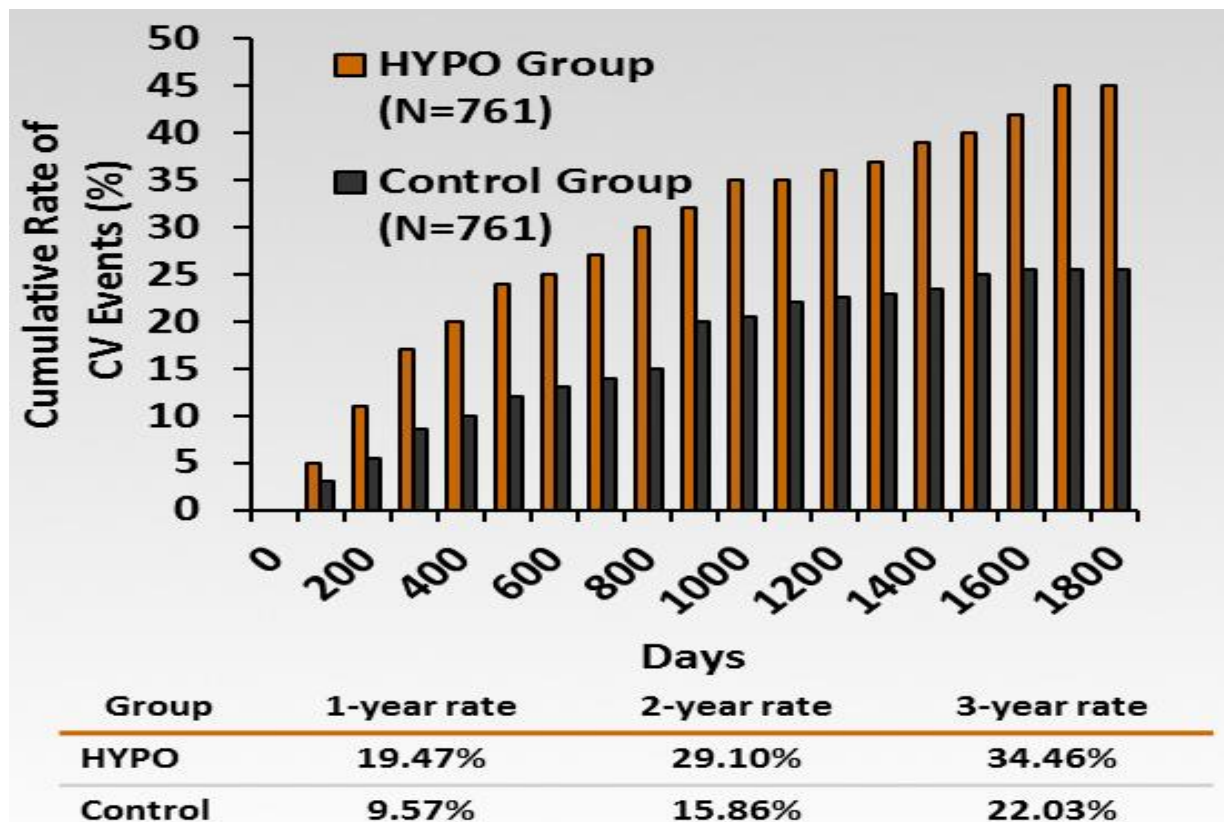


Mortalité



Hypoglycémies et augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients DT2

Analyse rétrospective, plus de 44.000 DT2

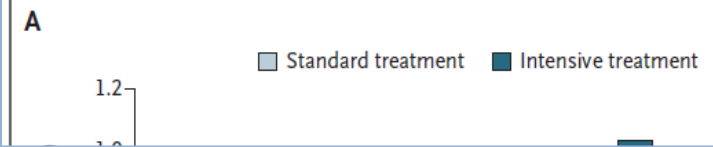


Mortalité Idem

Pas de différence d'HbA1c dans les deux groupes, avec ou sans hypo

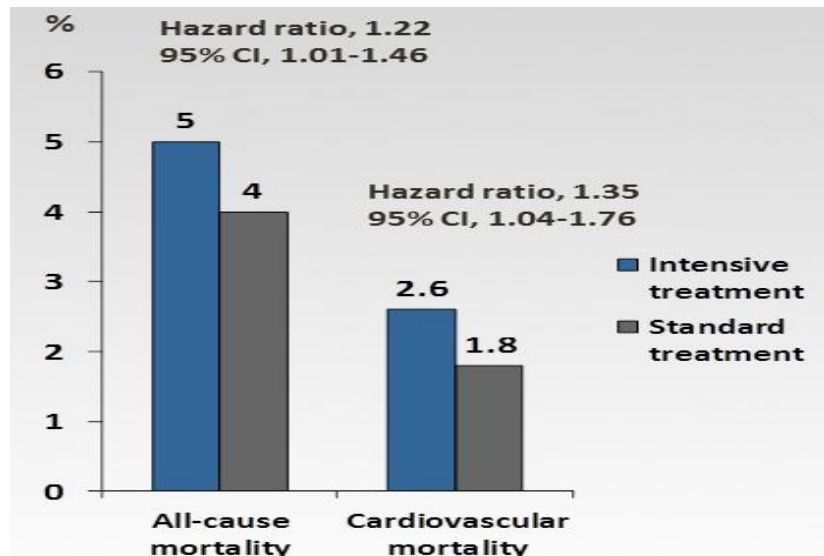
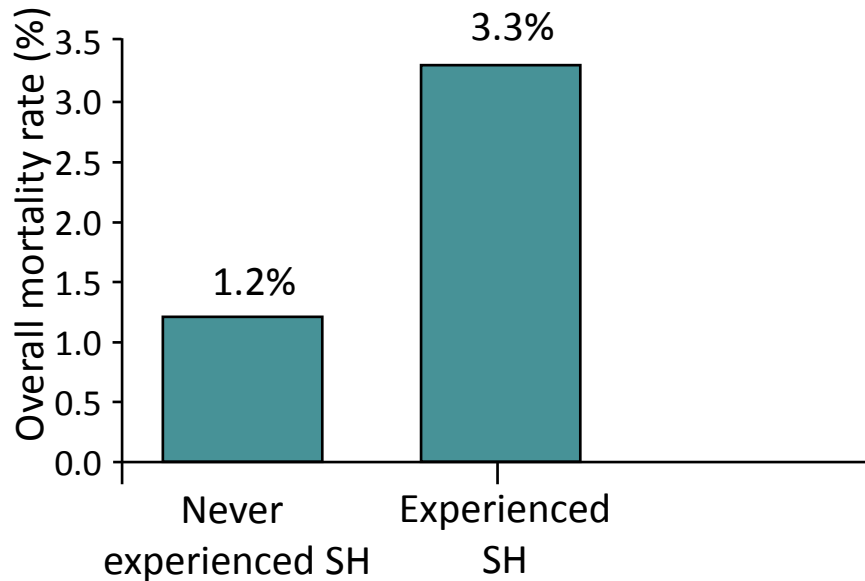
Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death

- 11,140 patients DT2 / Suivi 5 ans (ADVANCE)
- 231 patients (2.1%) ont eu au moins une hypoglycémie sévère : 2.7% vs 1.5%



Severe Hypoglycemia	Deaths (N=1031)		Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)
	Intensive Glucose Control	Standard Glucose Control	
	<i>no. of deaths/no. of person-yr (% per yr)</i>		
No episodes	472/26,034 (1.8)	514/26,392 (1.9)	0.93 (0.82–1.06)
One or more episodes	26/718 (3.6)	19/369 (5.1)	0.67 (0.37–1.21)
Death from any cause	19.5	9.0	3.3 (2.3-4.7)
Cardiovascular disease	9.5	4.8	3.8 (2.4-6.1)
Noncardiovascular disease	10.0	4.3	2.8 (1.6-4.8)

Hypoglycémies et augmentation de la mortalité DT2



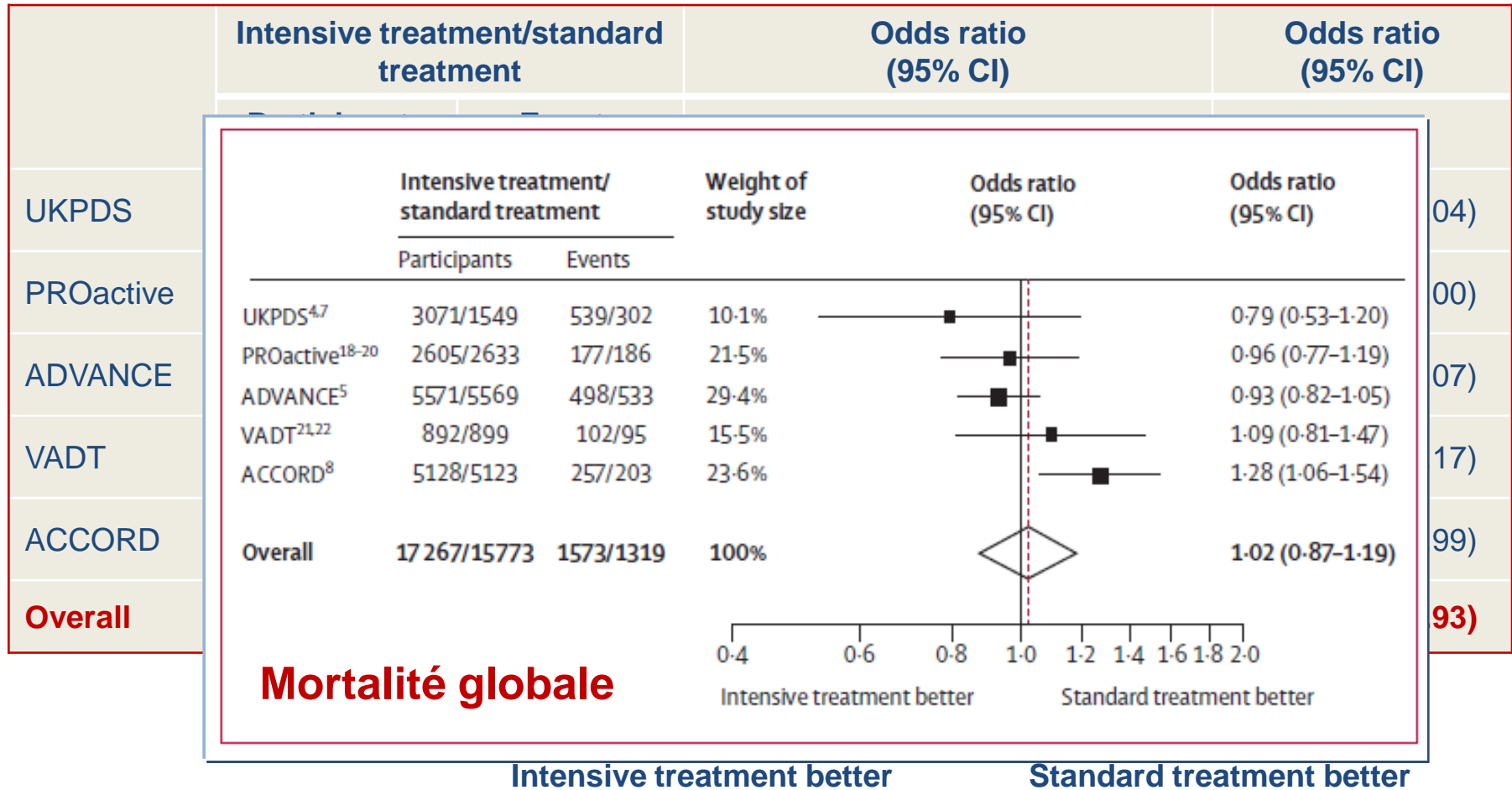
ACCORD :

☐ Hypoglycémies: + fréquentes dans le groupe traitement intensif : RR = 2-4
MAIS

☐ Excès de mortalité parmi les sujets ayant présenté hypoG sévères dans les 2 bras de TTT, **mais plus dans le bras conventionnel**

☐ Plus d'hypoG chez les patients ayant une HbA1c haute

Meta-analyse (1): impact du contrôle intensif de l'équilibre glycémique sur les événements coronaires*



*IDM non fatal et décès d'origine cardiaque inclus.

12 537 patients, DT2 (82%) ou intolérants au glucose à haut risque CV

Mesure prospective
des hypoglycémies
au cours du suivi (tous
avaient un lecteur)

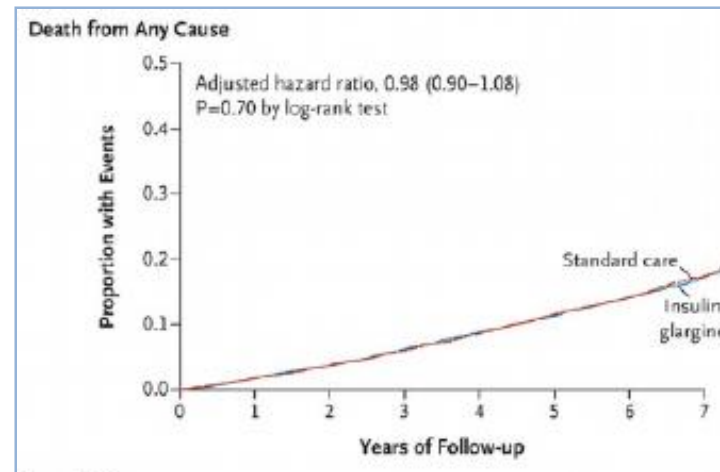
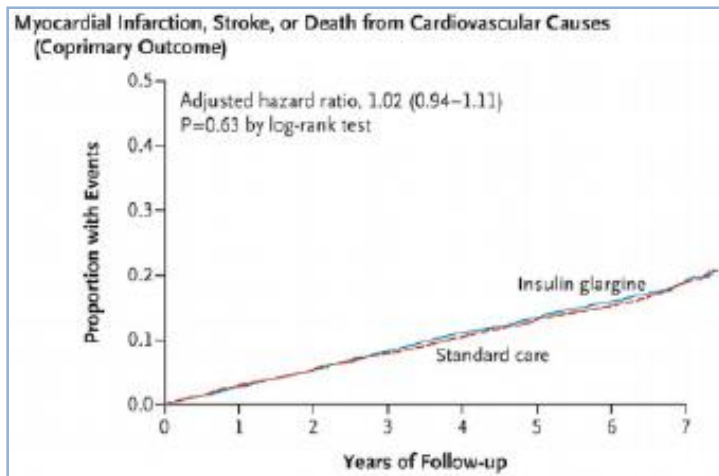
HbA1c: 6.4%

Glargine

Suivi médian: 6.2 ans

Tt standard

➔ Critère primaire CV: Décès CV ou IDM ou AVC



Les hypoglycémies sévères sont associées à une ↗ du risque CV

Outcome	Unadjusted hazard	P-value	Adjusted hazard with propensity score	P-value
Non-severe hypoglycaemia				
CV death or non-fatal MI or stroke	1.10 (0.98–1.23)	0.115	1.00 (0.88–1.12)	0.947
Mortality	1.21 (1.08–1.35)	<0.001	1.12 (0.99–1.26)	0.066
Cardiovascular death	1.16 (1.00–1.34)	0.049	1.03 (0.88–1.20)	0.688
Arrhythmic death	1.19 (0.97–1.47)	0.091	1.10 (0.88–1.36)	0.403
Severe hypoglycaemia				
CV death or non-fatal MI or stroke	1.77 (1.39–2.25)	<0.001	1.58 (1.24–2.02)	<0.001
Total mortality	2.05 (1.65–2.55)	<0.001	1.74 (1.39–2.19)	<0.001
Cardiovascular death	2.02 (1.52–2.69)	<0.001	1.71 (1.27–2.30)	<0.001
Arrhythmic death	2.14 (1.43–3.18)	<0.001	1.77 (1.17–2.67)	0.007
Severe nocturnal hypoglycaemia				
CV death or non-fatal MI or stroke	1.88 (1.18–3.00)	0.008	1.64 (1.01–2.65)	0.044
Total mortality	1.95 (1.25–3.04)	0.003	1.64 (1.04–2.58)	0.033
Cardiovascular death	1.99 (1.13–3.53)	0.019	1.61 (0.89–2.93)	0.116
Arrhythmic death	2.04 (0.91–4.57)	0.083	1.79 (0.80–4.02)	0.155

	Glargine group		Standard care	
	≥ 1 Episode of hypoglycaemia	No hypoglycaemia	≥ 1 Episode of hypoglycaemia	No hypoglycaemia
Non-severe episodes				
No. of participants	2614	3650	904	5369
CV death or non-fatal MI or stroke	318 (12.2)	723 (19.8)	100 (11.1)	913 (17.0)
Mortality	329 (12.6)	622 (17.0)	129 (14.3)	836 (15.6)
Cardiovascular death	199 (7.6)	381 (10.4)	64 (7.1)	512 (9.5)
Arrhythmic death	103 (3.9)	197 (5.4)	31 (3.4)	253 (4.7)
Severe episodes				
No. of participants	359	5905	113	6160
CV death or non-fatal MI or stroke	50 (13.9)	991 (16.8)	21 (18.6)	992 (16.1)
Total mortality.	52 (14.5)	899 (15.1)	34 (30.1)	931 (15.1)
Cardiovascular death	32 (8.9)	548 (9.3)	18 (15.9)	558 (9.1)
Arrhythmic death	15 (4.2)	285 (4.8)	11 (9.7)	273 (4.4)
Severe nocturnal episodes				
No. of participants	100	6164	18	6225
CV death or non-fatal MI or stroke	14 (14.0)	1027 (16.7)	4 (22.2)	1009 (16.1)
Total mortality	17 (17.0)	934 (15.2)	3 (16.7)	962 (15.4)
Cardiovascular death	10 (10.0)	570 (9.2)	2 (11.1)	574 (9.2)
Arrhythmic death	5 (5.0)	295 (4.8)	1 (5.6)	283 (4.5)

Les hypoglycémies ne paraissent pas directement en cause dans la surmortalité CV observée dans « les grands essais » mais semblent être un marqueur de fragilité

Les facteurs de risque des hypoglycémies dans DT2

- Age avancée / BMI bas
- Épisode antérieur d'hypoglycémie grave,
- Neuropathie autonome → non-perception de l'hypoG
- Durée d'évolution prolongé du DT2
- Atteinte rénale
-
- **Antidiabétiques utilisés : insuline / sulfamides**

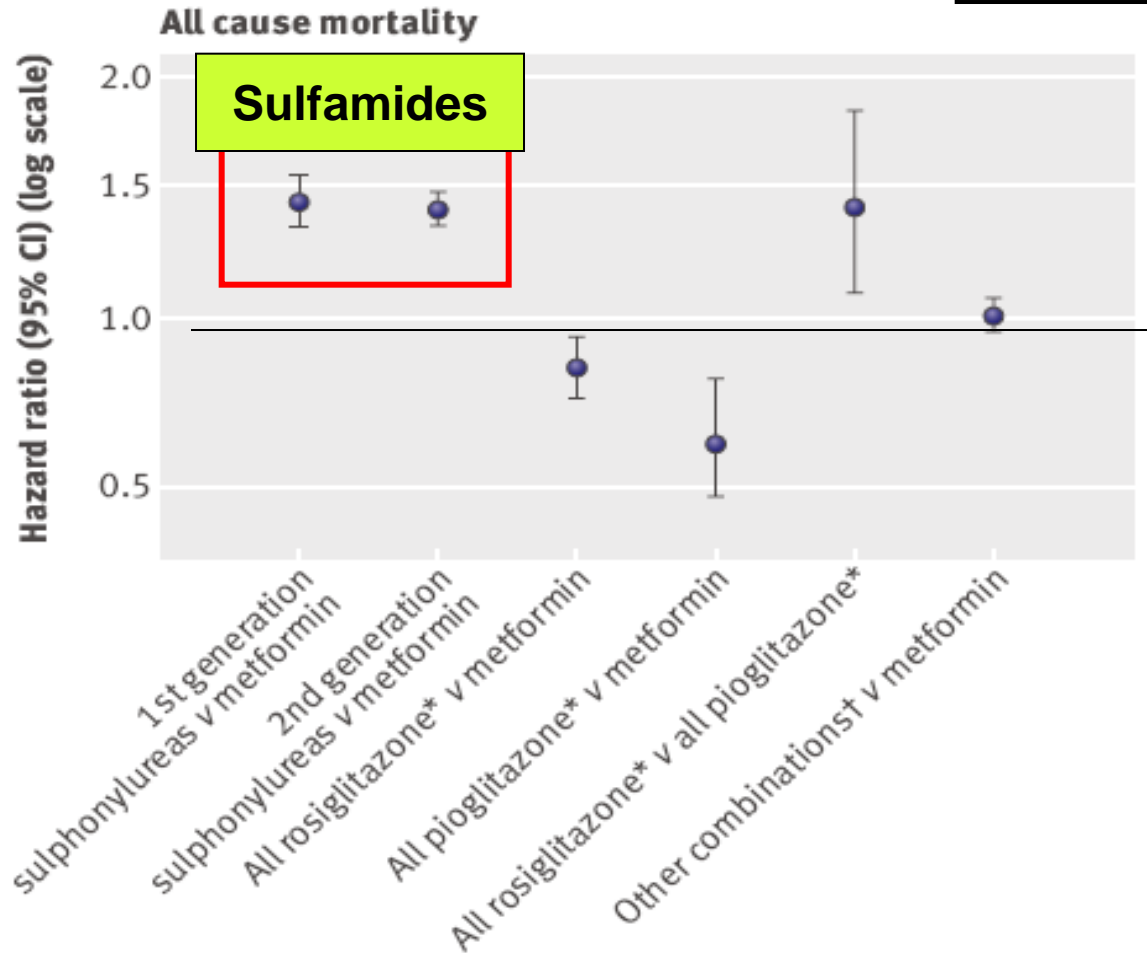
Risque CV associé aux sulfamides

Étude d'observation de cohorte (n=91 521)

Mortalité toutes causes

Design Retrospective cohort study.

Setting UK general practice research database, 1990-2005.



91 521 patients suivis en médecine générale

Comparaison à la metformine seule

Méta-analyse récente des études d'intervention effets des sulfamides sur le risque CV

115 essais prospectifs randomisés (durée \geq 6mois)

30 essais avec au moins 1 evt CV

➔ **risque de mortalité sous sulfamides**

HR: 1.22 (1.01-1.49), p=0.047

➔ **risque d'AVC sous sulfamides**

HR: 1.28 (1.03-1.60), p=0.026

➔ **du risque d'IDM sous sulfamides (NS)**

HR: 0.88 (0.75-1.04), p=0.13

Hypoglycémies

Facteurs prédisposant aux hypoglycémies

- ... la glycémie
 - . Durée (ancienneté du diabète)
 - . Hypoglycémies (sévères)
 - . Baisse initiale rapide de la glycémie
 - . Persistance d'un mauvais équilibre
- ... la prise de poids
- ... au terrain
 - . Complications CV
 - . Comorbidités
- ... l'état psycho-socio-économique
- ... aux polythérapies (↑ iatrogénies)

Arythmies
Ischémie myocardique

LES LECONS DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

- Le traitement intensif des diabétiques induit une baisse de la morbi-mortalité.
- Le traitement intensif **de la glycémie** "sans nuances" peut induire une augmentation de la mortalité.