

Le diabète :

Facteur de risque coronarien
de la personne âgée ?

Pr T. CONSTANS

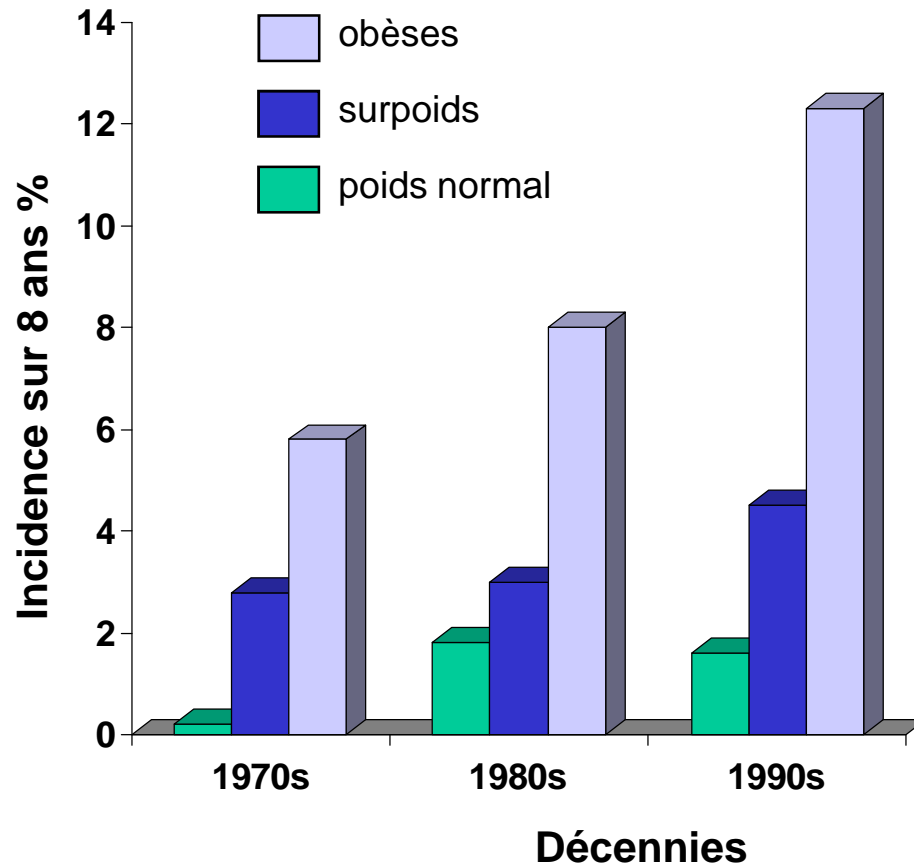
Faculté de Médecine de Tours

Pôle Gériatrie ; CHU de Tours

Le diabète : facteur de risque coronarien

La prévalence du diabète de type 2 a considérablement augmenté ces dernières années, du fait principalement de la modification du **style de vie**, de la prévalence croissante de **l'obésité** et du **vieillissement de la population**.

Incidence du diabète stratifiée par décennie et IMC parmi des sujets âgés de 40 à 55 ans (Framingham Heart Study)



3104 sujets des 2 sexes (40 à 55 ans) non-diabétiques, soit environ 700 personnes de chaque sexe évalués par décennie.

Examen de routine ; 8 années de suivi.

L'incidence du diabète t2 a doublé en 30 ans.

Le diabète : facteur de risque coronarien

- Les travaux épidémiologiques ont principalement été réalisés chez l'adulte jeune. Les études sur le risque coronarien chez le sujet âgé sont moins nombreuses, et de valeur inférieure à celles conduites chez l'adulte jeune.
- Nous avons choisi de présenter préférentiellement des études **européennes**, qui avaient inclus des **sujets âgés**, avec une **longue période de suivi**.

Question 1 :

*Le diabète augmente-t-il
la mortalité coronarienne ?*

3 études

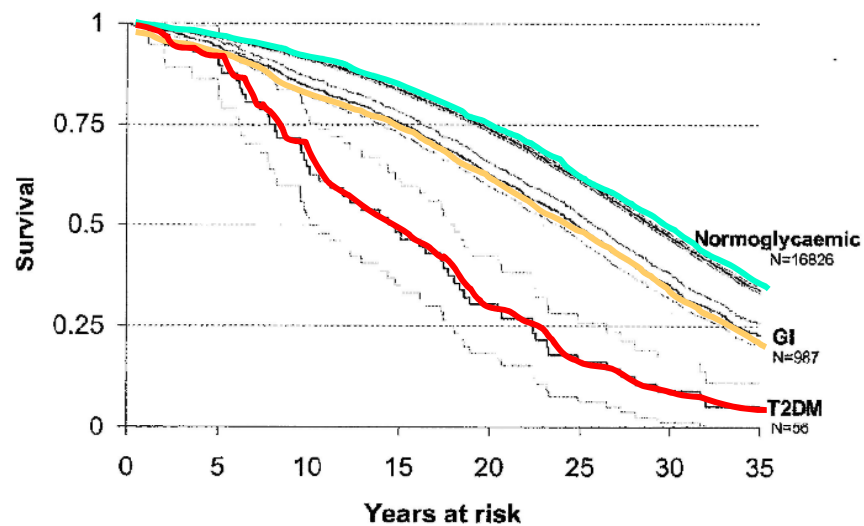
**Mortalité coronarienne selon le niveau
de glycémie post-charge ;
suivi de 33 ans (Whitehall Study)**

18 245 hommes âgés de 40 à 64 ans à l'inclusion (1967-1970) ;
Evaluation initiale de la tolérance au glucose (50 g) ;
Suivi de 33 ans : 11 426 décès, dont 3 286 de cause coronarienne

Mortalité coronarienne selon le niveau de glycémie post-charge (50 g) à l'inclusion ; suivi de 33 ans (Whitehall Study)

— Normoglycémie < 5,3 mmol/l	— Intolérance au glucose 5,3 – 11,0 mmol/l	— Diabète t2 ≥ 11,1 mmol/l
1,0	1,36 (1,20-1,55)	3,70 (2,55-5,38)

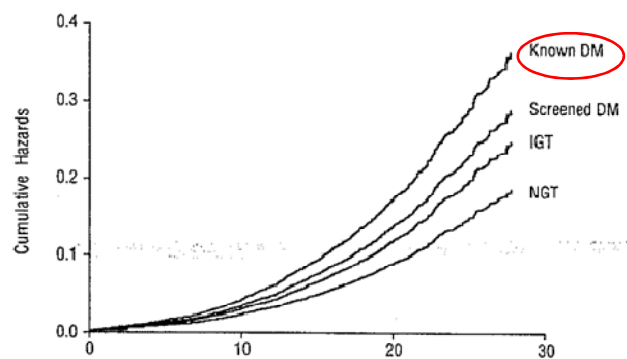
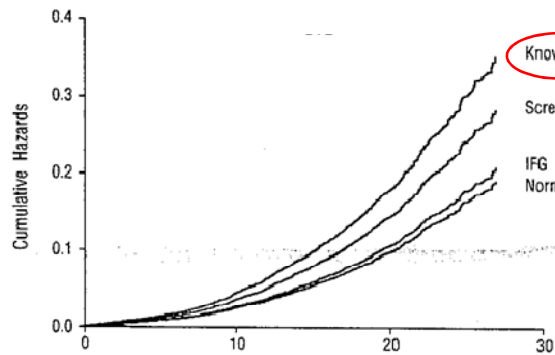
Blood glucose and coronary mortality



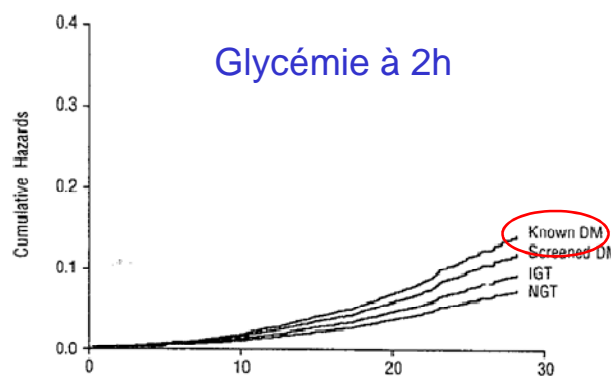
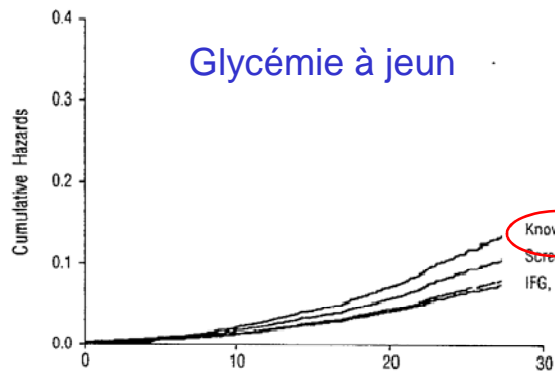
Mortalité cardio-vasculaire, glycémie à jeun et glycémie post-charge

(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe ; **DECODE Study**)

13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.



← Les diabétiques connus ont un excès de mortalité cardio-vasculaire : **1,96 (1,62-2,37)**



← ...et de mortalité coronarienne : **1,94 (1,51-2,50)**

suivi, années

Mortalité, morbidité et facteurs de risque chez les sujets âgés diabétiques (Nagano Study)

390 sujets diabétiques des 2 sexes **âgés** ($73,0 \pm 5,1$ ans) inclus en 1998 ;
P/T² = **23,4** kg/m² ; HbA_{1c} = **6,8%** ; suivis 3 ans :
34 décès et 42 complications graves en lien avec le diabète.

- Chez des patients diabétiques âgés, bien équilibrés, la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires **n'est pas différente** de celles de la population du même âge et du même sexe.
- L'**insuffisance rénale** et un **antécédent d'AVC** sont des facteurs de risque d'évolution défavorable. Mais... plus d'AVC dans la population japonaise que dans la population occidentale.

Le poids des f. de risque modifiables s'amenuise avec le vieillissement.

Question 2 :

*Faut-il redéfinir le diabète et le
risque qui lui est lié ?*

Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance

NATIONAL DIABETES DATA GROUP

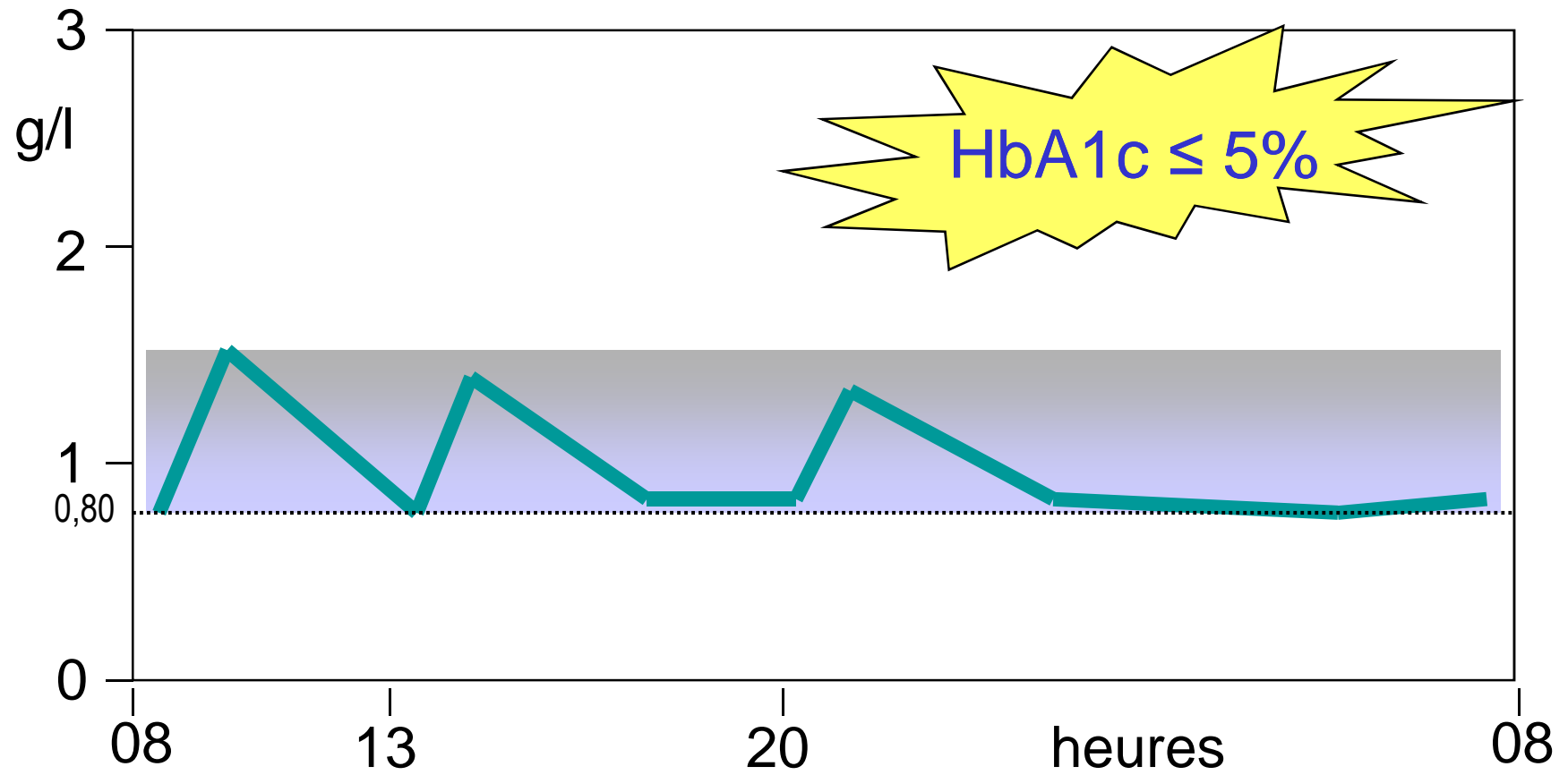
- Symptomes de diabète associés à une glycémie manifestement élevée.
- **Glycémie à jeun $\geq 1,40$ g/l** à au moins 2 occasions ;
- **Glycémie > 2 g/l 2h après une charge en glucose de 75 g ET** à un moment quelconque entre 0 et 2h

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

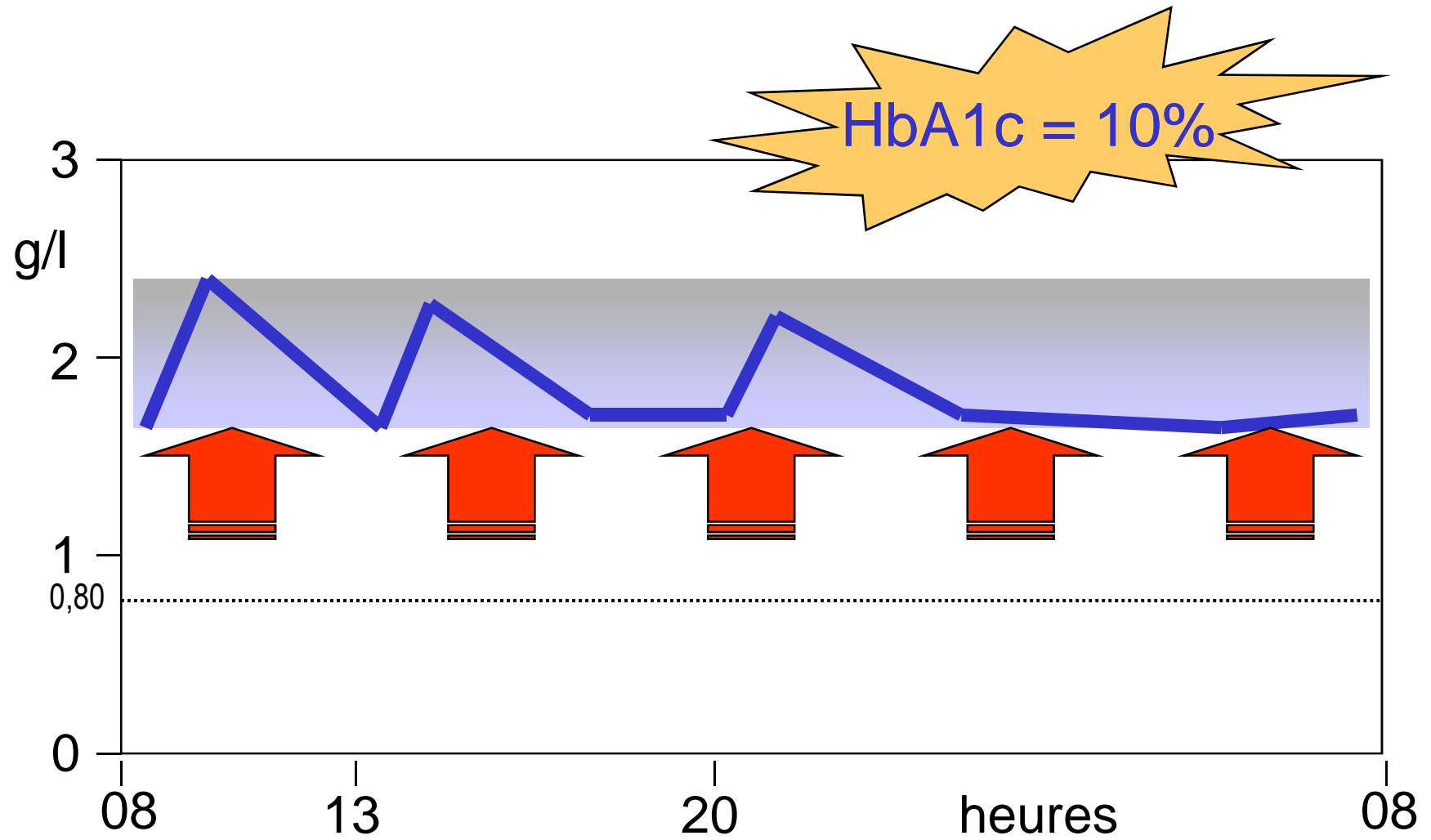
THE EXPERT COMMITTEE ON THE
DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF
DIABETES MELLITUS*

- **Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) à au moins 2 occasions ;**
- **Glycémie > 2 g/l, 2h après une charge en glucose de 75 g ;**
- Symptomes de diabète associés à une glycémie ≥ 2 g/l.

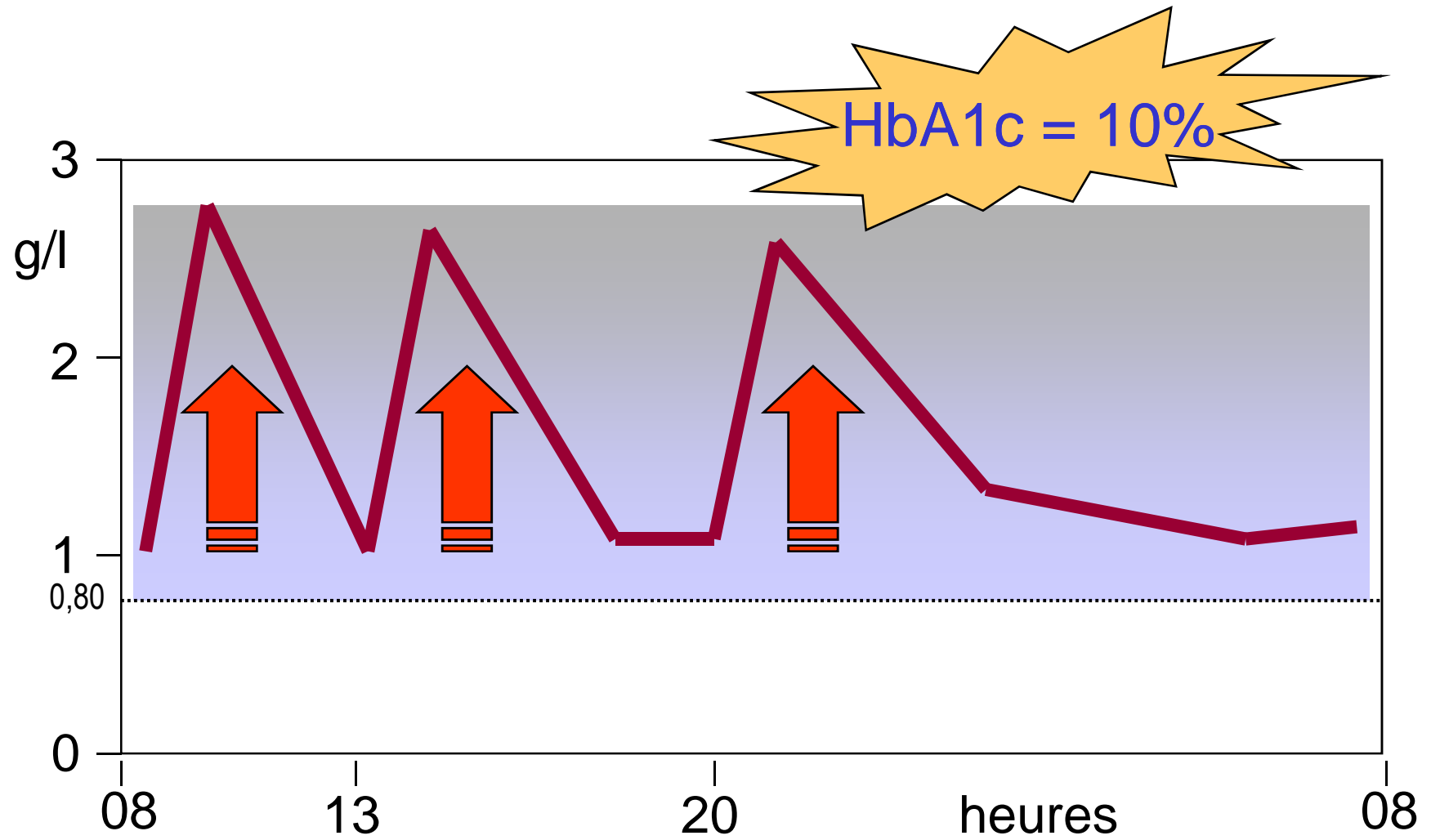
Un profil glycémique normal au cours du nyctémère...



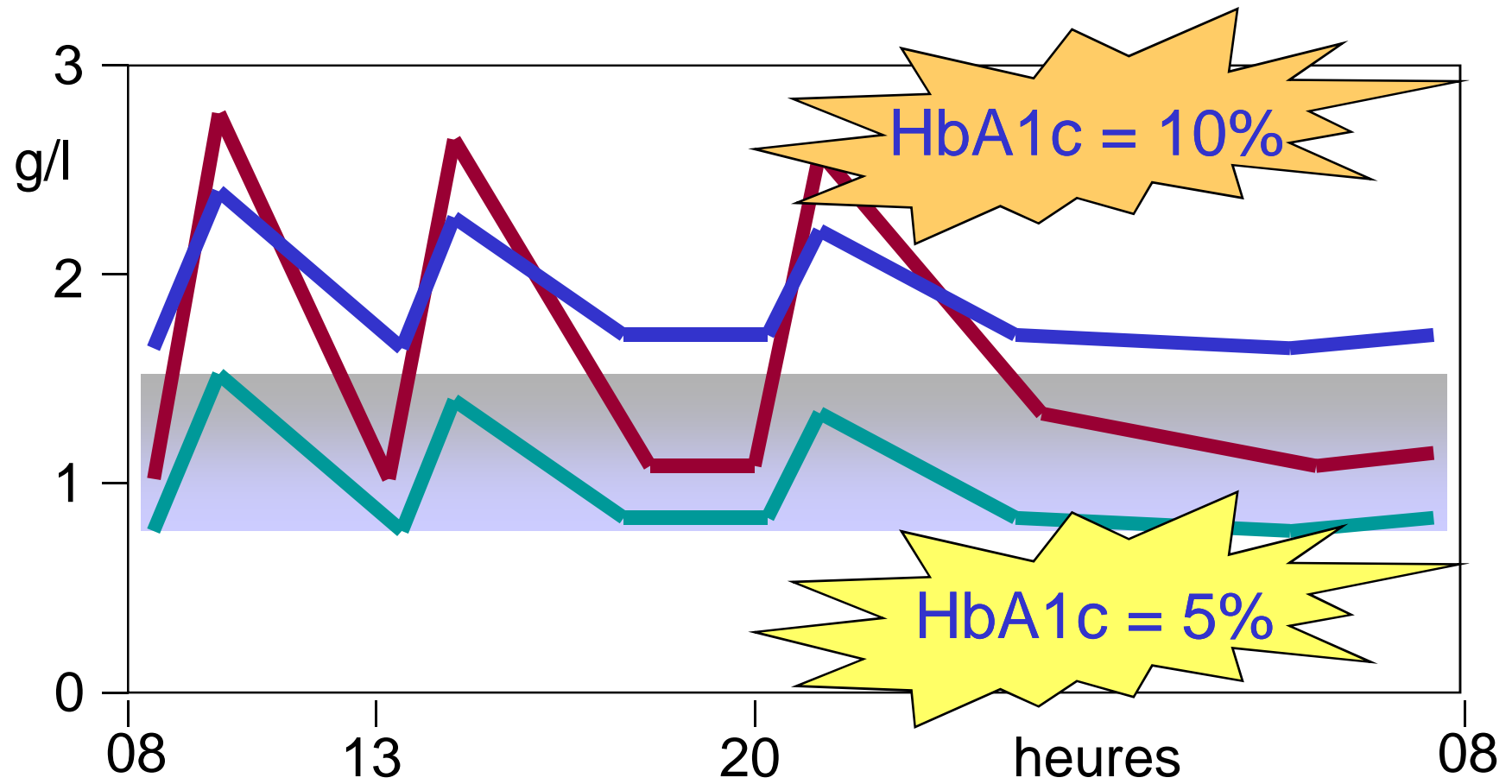
Etre diabétique, est-ce cela ?...



ou cela ?...



L'un ces 2 profils est-il plus dangereux ?



Question 3 :

*L'hyperglycémie post-prandiale
est-elle plus délétère que
l'hyperglycémie à jeun ?*

Mortalité **cardio-vasculaire**, glycémie à jeun et glycémie post-charge (DECODE Study)

13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.

Glycémie plasmatique, mmol/l (sujets non-diabétiques à l'inclusion)

critères G0 (mmol/l)			critères G2h (mmol/l)			Sujets diabétiques connus ↓
G0 : 6,1-6,9	G0 ≥ 7	χ^2	G2h : 7,8 -11	G2h ≥ 11,1	χ^2	
1,01 (0,77-1,31)	1,09 (0,71-1,67)	$p > 0,1$	1,27 (1,01-1,58)	1,56 (1,03-2,36)	$p < 0,05$	1,94 (1,51-2,50)

Mortalité **cardio-vasculaire**, glycémie à jeun et glycémie post-charge (DECODE Study)

13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.

Glycémie plasmatique, mmol/l (sujets non-diabétiques à l'inclusion)						Sujets diabétiques connus
critères G0 (mmol/l)			critères G2h (mmol/l)			↓
G0 : 6,1-6,9	G0 ≥ 7	χ^2	G2h : 7,8 -11	G2h ≥ 11,1	χ^2	
1,01 (0,77-1,31)	1,09 (0,71-1,67)	$p > 0,1$	1,27 (1,01-1,58)	1,56 (1,03-2,36)	$p < 0,05$	1,94 (1,51-2,50)

Mortalité **cardio-vasculaire**, glycémie à jeun et glycémie post-charge (DECODE Study)

13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.

Glycémie plasmatique, mmol/l (sujets non-diabétiques à l'inclusion)						Sujets diabétiques connus
critères G0 (mmol/l)			critères G2h (mmol/l)			↓
G0 : 6,1-6,9	G0 ≥ 7	χ^2	G2h : 7,8 -11	G2h ≥ 11,1	χ^2	
1,01 (0,77-1,31)	1,09 (0,71-1,67)	$p > 0,1$	1,27 (1,01-1,58)	1,56 (1,03-2,36)	$p < 0,05$	1,94 (1,51-2,50)

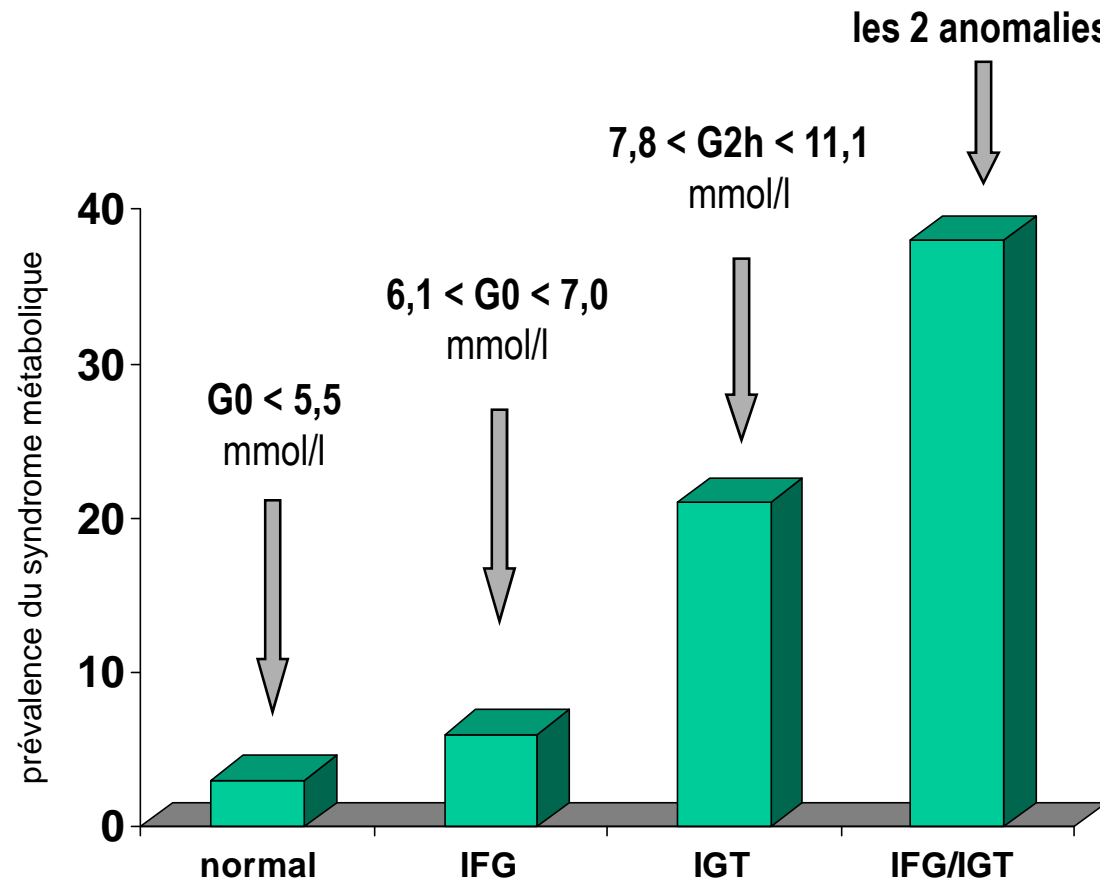
Mortalité **cardio-vasculaire**, glycémie à jeun et glycémie post-charge (DECODE Study)

13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.

Glycémie plasmatique, mmol/l (sujets non-diabétiques à l'inclusion)						Sujets diabétiques connus ↓
critères G0 (mmol/l)			critères G2h (mmol/l)			
G0 : 6,1-6,9	G0 ≥ 7	χ^2	G2h : 7,8 -11	G2h ≥ 11,1	χ^2	
1,01 (0,77-1,31)	1,09 (0,71-1,67)	$p > 0,1$	1,27 (1,01-1,58)	1,56 (1,03-2,36)	$p < 0,05$	1,94 (1,51-2,50)

**La réduction de la tolérance au glucose (défini par la G2h seule) augmente le risque de mortalité C-V (et mortalité ttes causes), indépendamment des autres facteurs et de la G0.
Inversement, la mortalité associée à G0 dépend largement de la G2h.**

Prévalence du syndrome métabolique, glycémie à jeun et glycémie post-charge (Baltimore Longitudinal Study on Aging)



critères ADA 1997

937 sujets (H + F, $53,2 \pm 7,3$ ans), inclus en 1958-1978.
HGPO 75 g ; 9,5 ans de suivi :
117 évènements coronariens.

Les patients ayant une **G2h élevée** (7,8-11,1 mmol/l) isolément ou avec une **G0 élevée**, ont une **élévation de la prévalence du syndrome métabolique**.

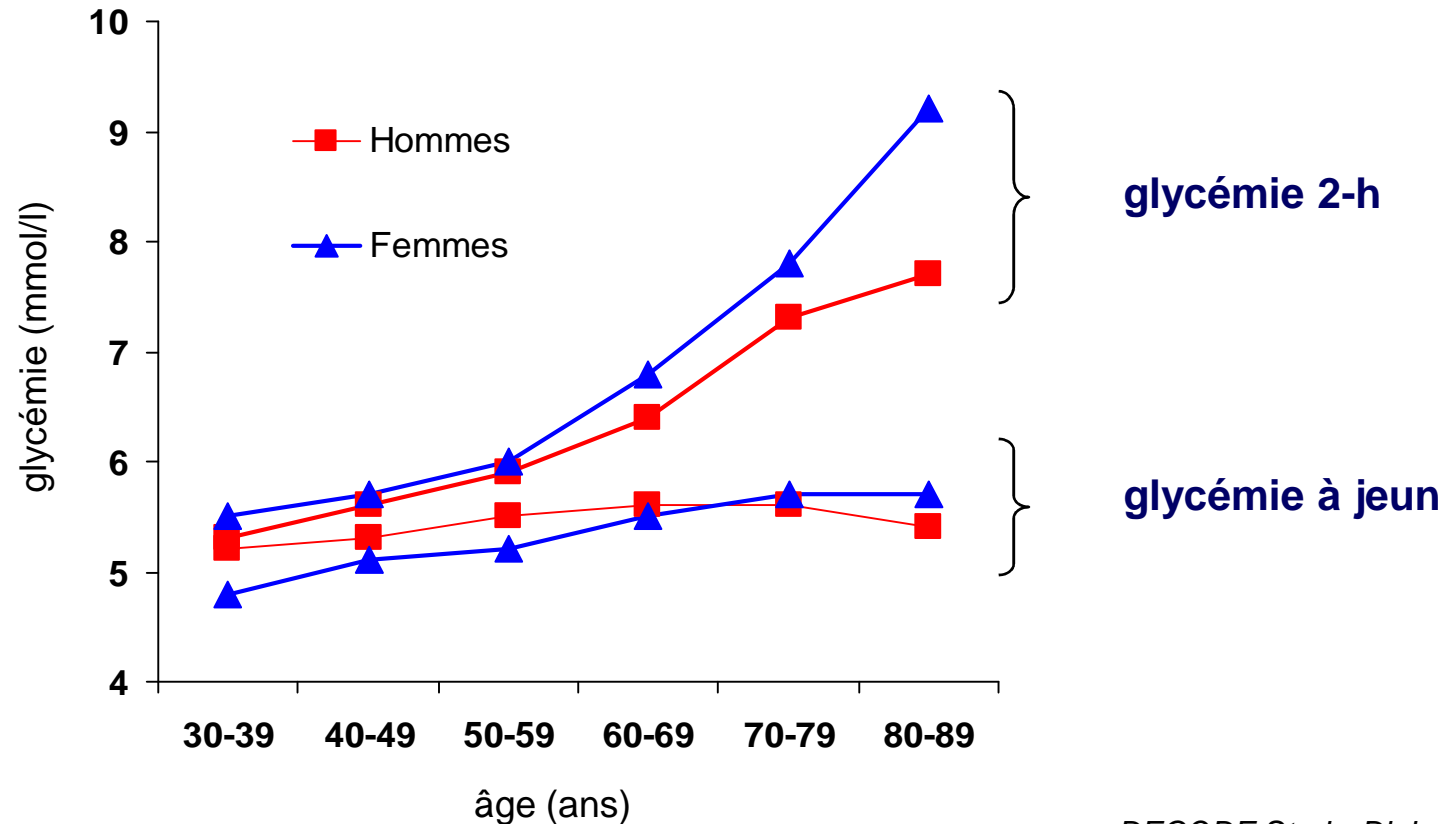
Question 4 :

L'hyperglycémie post-prandiale est-elle plus pertinente chez le sujet âgé ?

Prévalence du diabète, glycémie à jeun et glycémie post-charge

(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe ; **DECODE Study**)

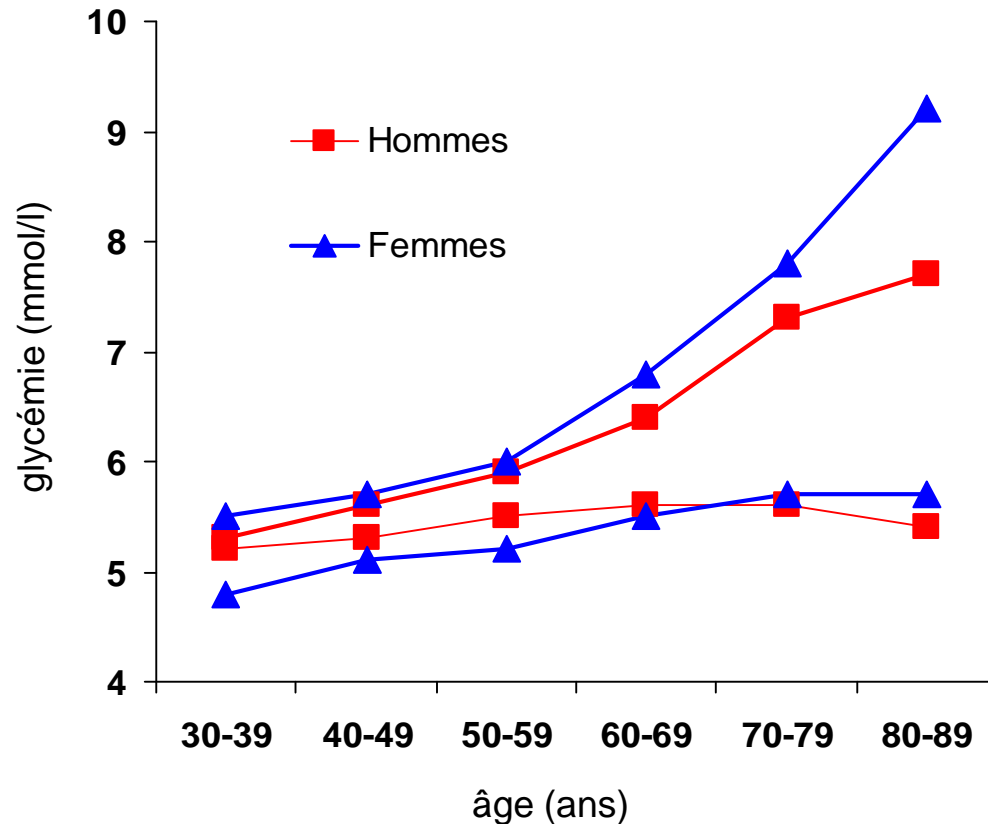
13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.



Prévalence du diabète, glycémie à jeun et glycémie post-charge

(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe ; **DECODE Study**)

13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.

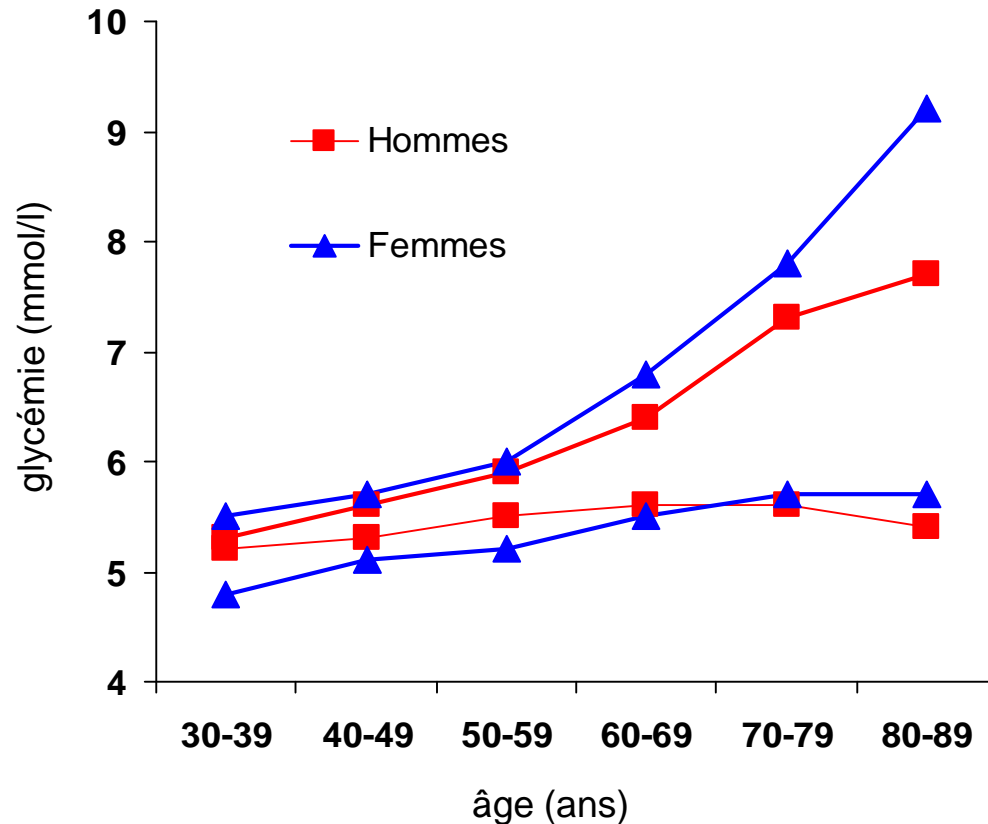


← La glycémie à jeun s'élève modérément avec l'âge, de façon comparable dans les 2 sexes.

Prévalence du diabète, glycémie à jeun et glycémie post-charge

(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe ; **DECODE Study**)

13 centres européens ; 22 514 sujets (2/3 hommes ; 30-89 ans) ; 796 diabétiques inclus
Critères de diagnostic du diabète : OMS 1985 ; suivi moyen : 8,8 ans.



← La glycémie 2-h s'élève plus avec l'âge, particulièrement chez la femme âgée.

← La glycémie à jeun s'élève modérément avec l'âge, de façon comparable dans les 2 sexes.

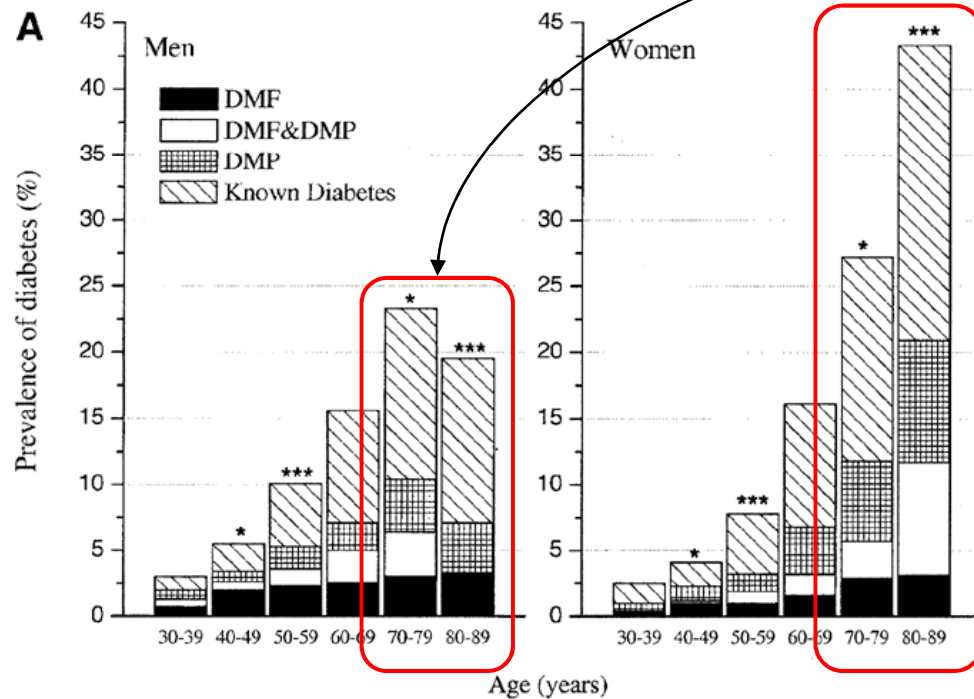
Prévalence du diabète, glycémie à jeun et glycémie post-charge

(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe ; **DECODE Study**)

DMF = $G0 \geq 7$ et $G2h < 11,1$ mmol/l
 DMF&DMP = $G0 \geq 7$ et $G2h \geq 11,1$ mmol/l
 DMP = $G0 < 7$ et $G2h \geq 11,1$ mmol/l
 KD = Diabète connu

3 conclusions :

1 - La prévalence du diabète est plus élevée chez la femme âgée que chez l'homme âgé ($p < 0,001$).



Prévalence du diabète, glycémie à jeun et glycémie post-charge

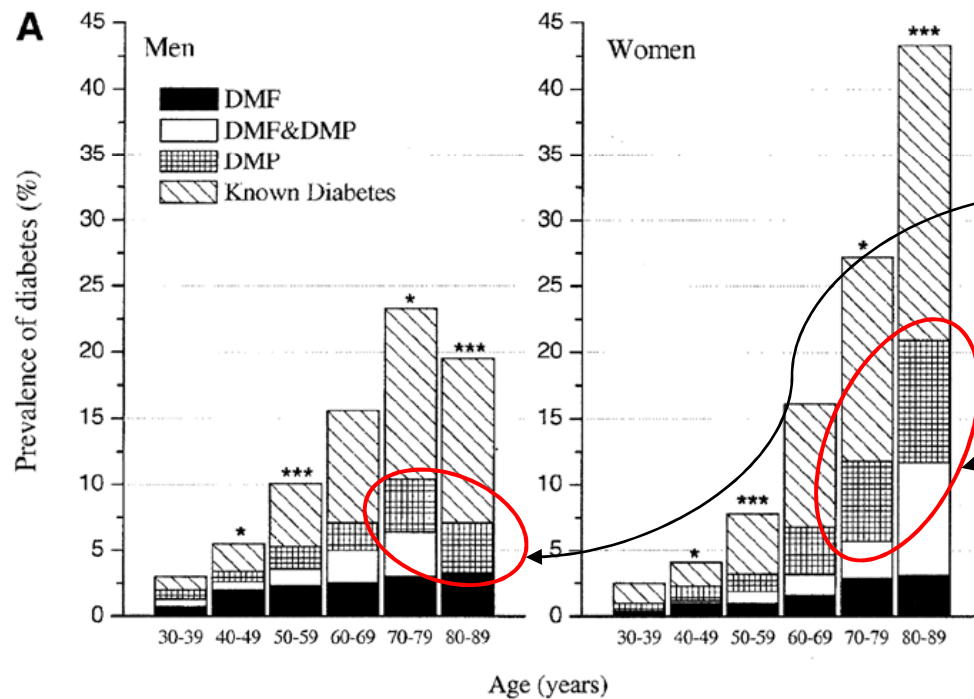
(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe ; **DECODE Study**)

DMF = $G0 \geq 7$ et $G2h < 11,1$ mmol/l
 DMF&DMP = $G0 \geq 7$ et $G2h \geq 11,1$ mmol/l
 DMP = $G0 < 7$ et $G2h \geq 11,1$ mmol/l
 KD = Diabète connu

3 conclusions :

1 - La prévalence du diabète est plus élevée chez la femme âgée que chez l'homme âgé ($p < 0,001$).

2 - La $G2h$ élevée isolée contribue plus souvent au diagnostic chez la femme âgée que chez l'homme âgé.



Prévalence du diabète, glycémie à jeun et glycémie post-charge

(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe ; **DECODE Study**)

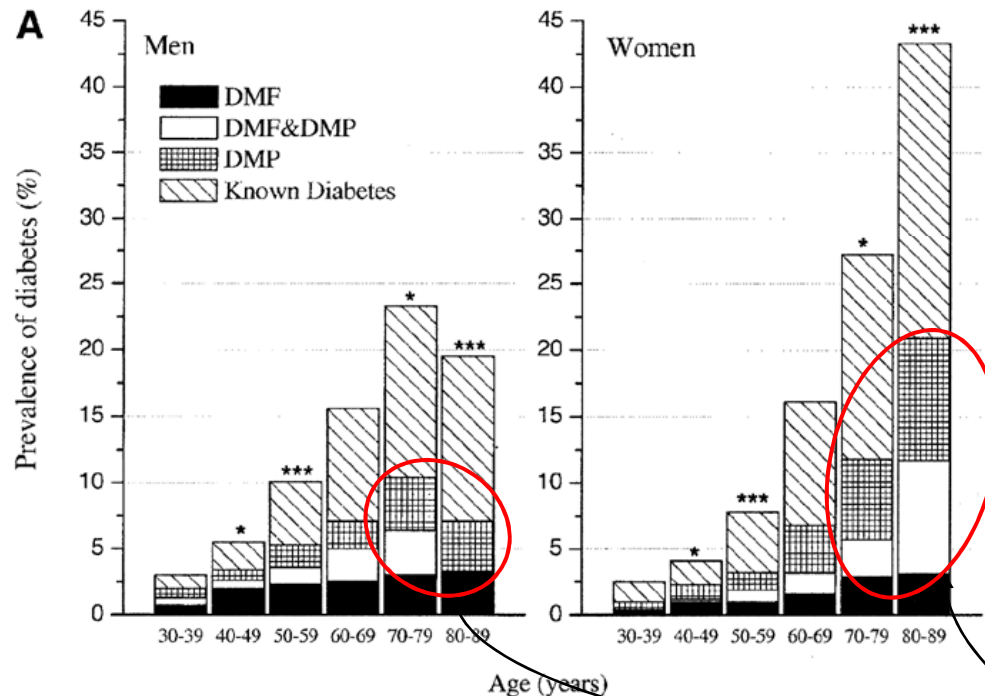
DMF = $G0 \geq 7$ et $G2h < 11,1$ mmol/l
 DMF&DMP = $G0 \geq 7$ et $G2h \geq 11,1$ mmol/l
 DMP = $G0 < 7$ et $G2h \geq 11,1$ mmol/l
 KD = Diabète connu

3 conclusions :

1 - La prévalence du diabète est plus élevée chez la femme âgée que chez l'homme âgé ($p < 0,001$).

2 - La G2h élevée contribue plus souvent au diagnostic chez la femme que chez l'homme.

3 - Un diabète non-diagnostiqué résulte plus souvent d'une G2h élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune.

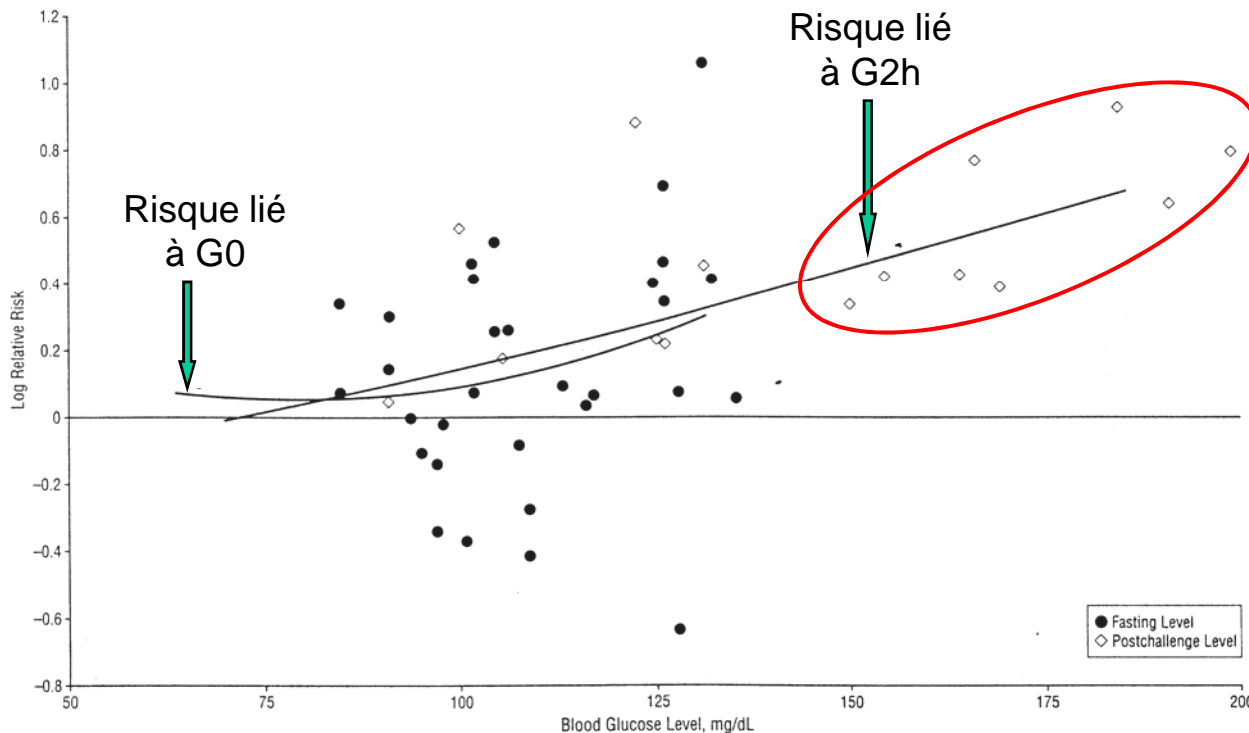


Question 5 :

*Une hyperglycémie modeste
("non-diabétique")
est-elle un facteur de risque ?*

Méta-analyse des études prospectives parues en 2004 (29 études retenues sur 38)

194 658 sujets (femmes = 17%) ; **diabétiques exclus** ; suivi moyen : 12 ans ; 6551 évènements cardio-vasculaires.



Le **niveau glycémique "normal"** est un marqueur du risque cardio-vasculaire **chez des sujets non-diabétiques** apparemment en bonne santé.

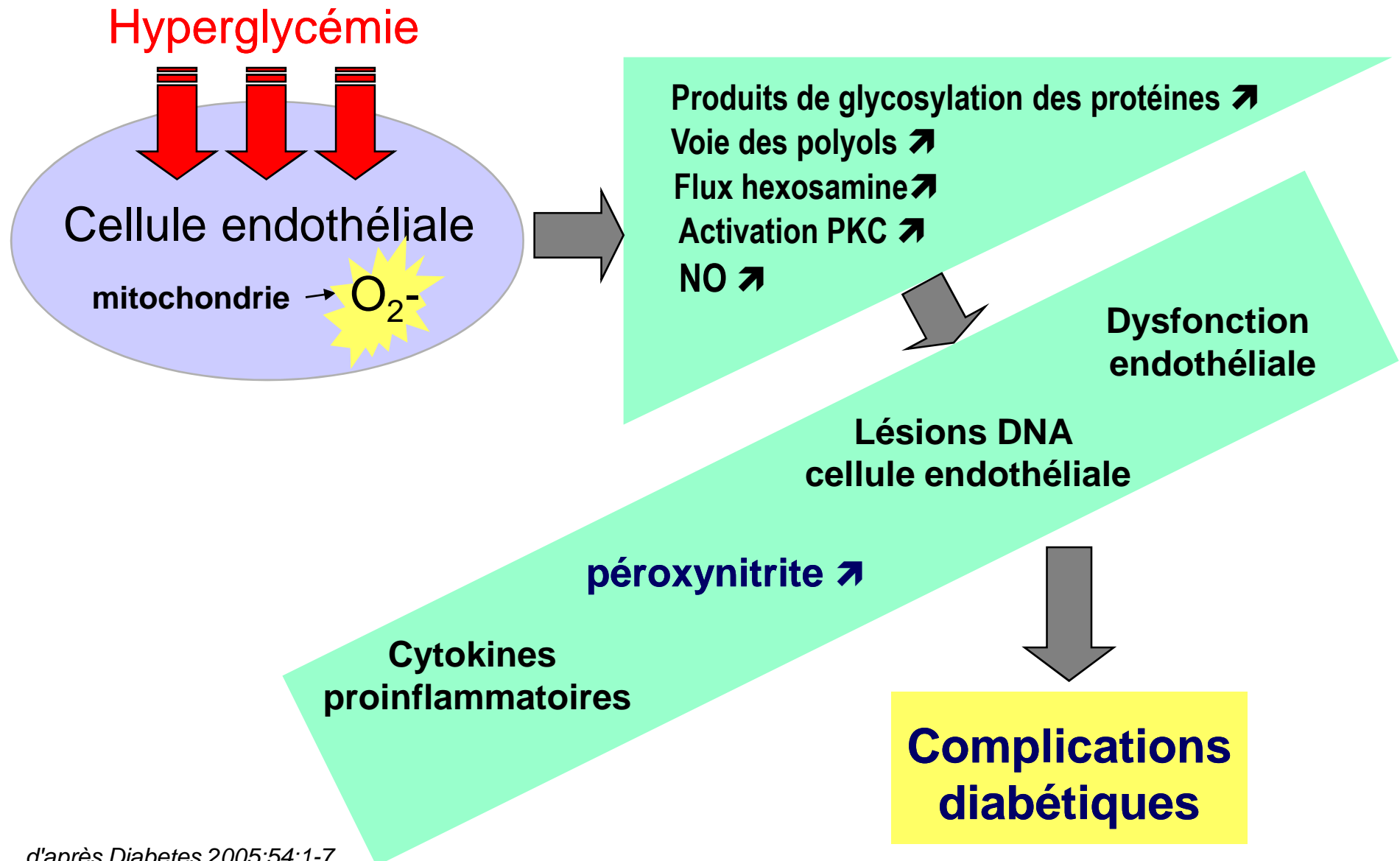
Les sujets qui ont les **G2h les plus élevées** (1,50-1,94 g/l) ont le risque le plus élevé (+27%).

Le **RR est plus élevé** dans les cohortes incluant des **femmes**.

Question 6 :

Quel support physiopathologique ?

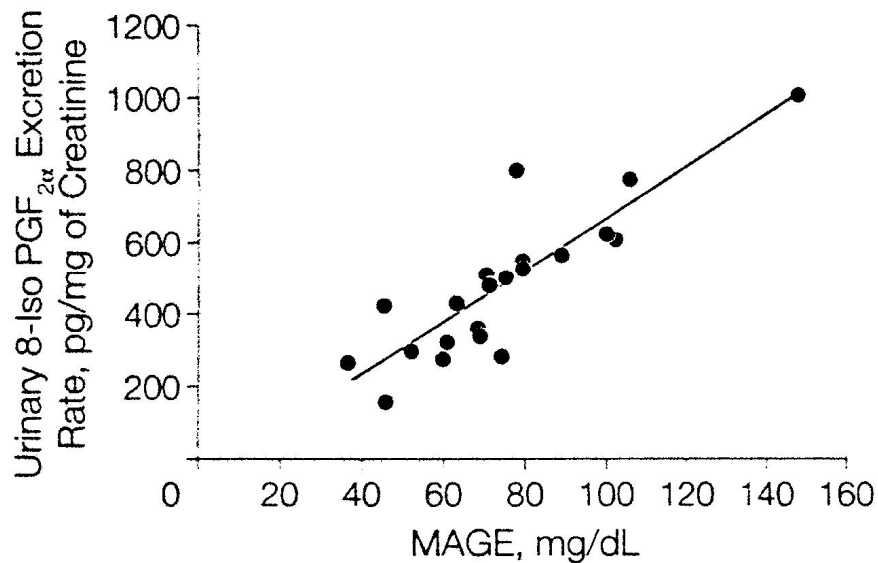
Le stress oxydatif post-prandial



Activation préférentielle des mécanismes de stress oxydatif : fluctuations glycémiques vs. hyperglycémie chronique

21 patients diabétiques t2 (63,6±7,6 ans) vs. 21 sujets contrôles

Figure 2. Linear Correlation Between
24-Hour Urinary Excretion Rates of 8-Iso
Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) and Mean
Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE)



Excrétion urinaire de
8-iso PGF_{2α} (pg/mg créat) :
DT2 : 482 ± 206
Contrôles : 275 ± 85

MAGE = moyenne de
l'amplitude des
variations glycémiques
au cours des 24 h

Activation préférentielle des mécanismes de stress oxydatif : fluctuations glycémiques vs. hyperglycémie chronique

21 patients diabétiques t2 (63,6±7,6 ans) vs. 21 sujets contrôles

Coefficient de corrélation de Pearson entre le taux d'excrétion urinaire de PGF2 α
et des marqueurs du contrôle métabolique.

	Glycémie à jeun	Glycémie moyenne	HbA1c	Insulinémie à jeun	MAGE	AUCpp
8-iso PGF2α	0,410	0,218	0,061	0,365	0,863*	0,547*
						* p<0,05

Conclusion :

*Réflexions sur la prise en charge du
patient diabétique âgé*

1. Le diabète est un **facteur de mortalité coronarienne** chez le patient diabétique âgé comme chez le plus jeune.
2. Le diabète est défini par une élévation de la glycémie à jeun **ou** de la **glycémie après charge en glucose**.
3. Le risque coronarien lié à l'augmentation de la glycémie après charge est **plus élevé** que celui lié à l'hyperglycémie à jeun.
4. Il y a plus de **glycémies après charge > 2g/l chez les sujets âgés** que chez les adultes jeunes.
5. Faut-il faire des **HGPO** chez les sujets âgés dans un but diagnostique ?
Logiquement, il faudrait en faire plus !
6. Faut-il doser la glycémie post-prandiale pour **surveiller** nos diabétiques âgés ?
7. Le **syndrome métabolique** existe-t-il ? N'est-ce pas la glycémie post-prandiale qui représente le risque ?

Perspectives in Diabetes

**Postprandial Hyperglycemia and Diabetes
Complications**

Is It Time to Treat?

Antonio Ceriello