



Que retenir des essais thérapeutiques dans le diabète?

Pr François MAILLOT

DIU d'HTA

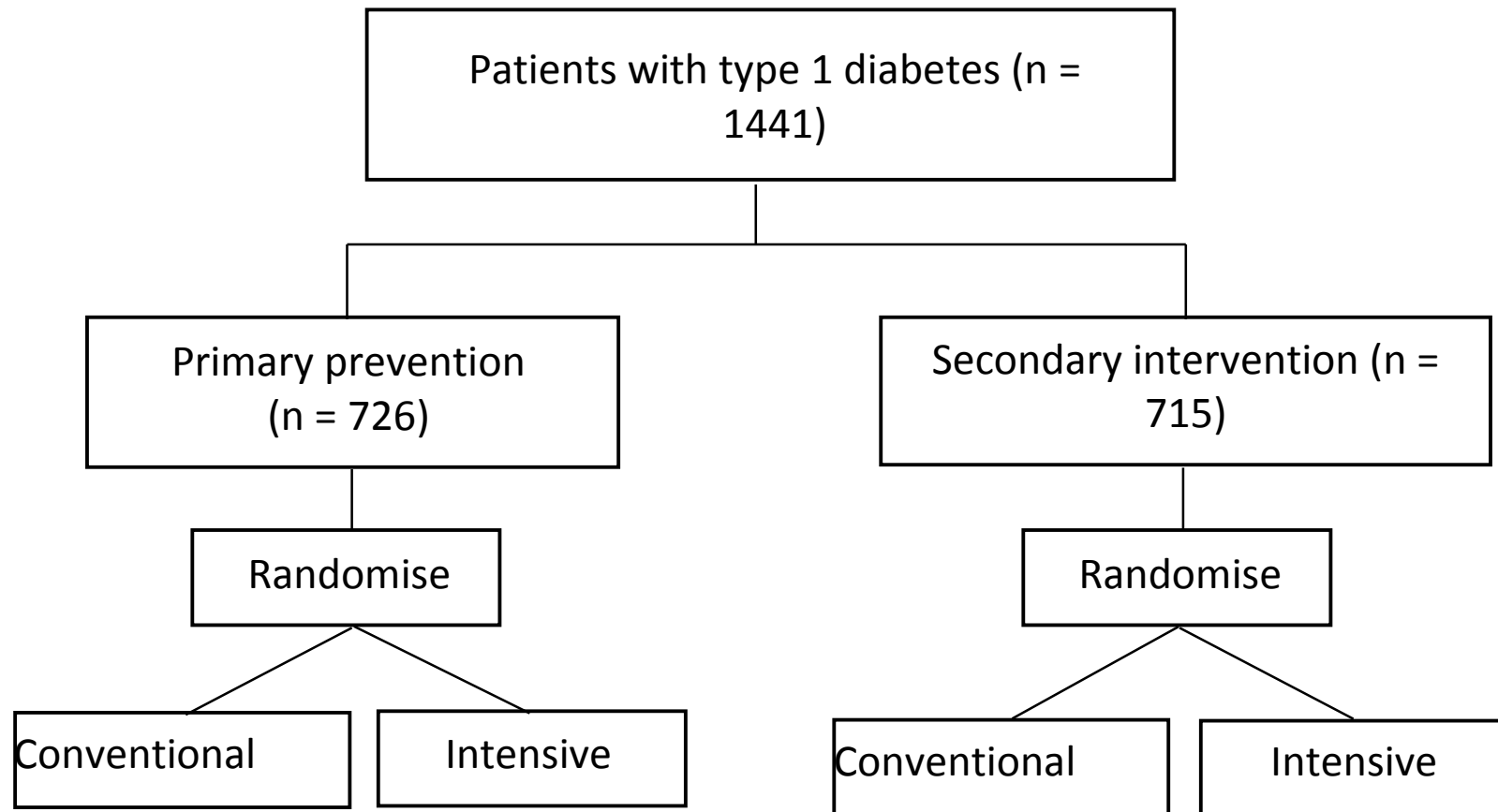
Décembre 2010

PLAN

- **Diabète de type 1**
 - DCCT/EDIC
- **Diabète de type 2**
 - UKPDS
 - ACCORD
 - ADVANCE
 - VADT
 - Steno-2
- **Conclusions**

Diabète de type 1

DCCT: study design



DCCT: treatment conditions

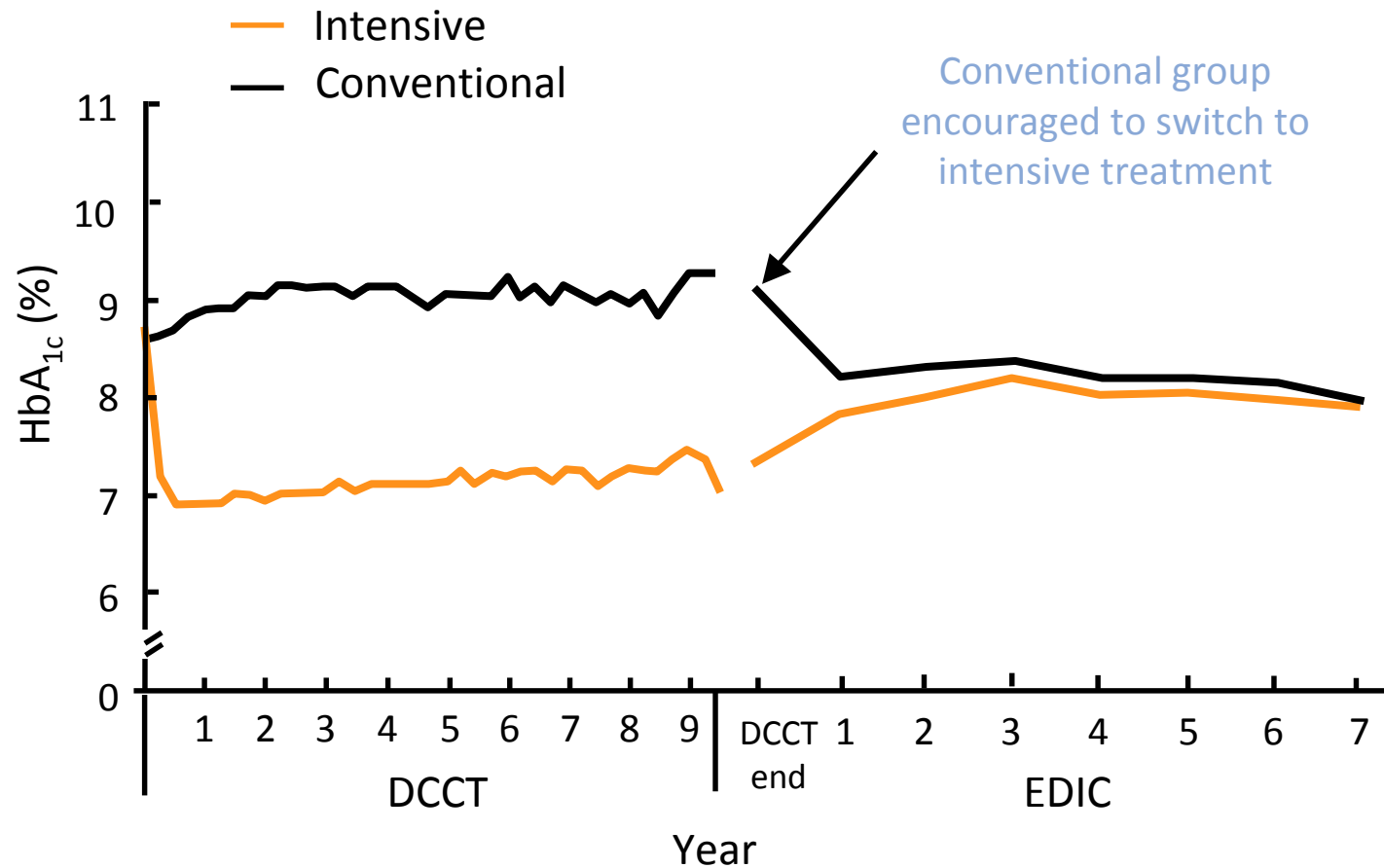
Conventional group (n = 730):

- Aim: to avoid symptoms of hyper / hypoglycaemia
- 1 or 2 insulin injections per day
- Daily self-monitoring
- Initial diet and exercise education
- Quarterly visits

Intensive group (n = 711):

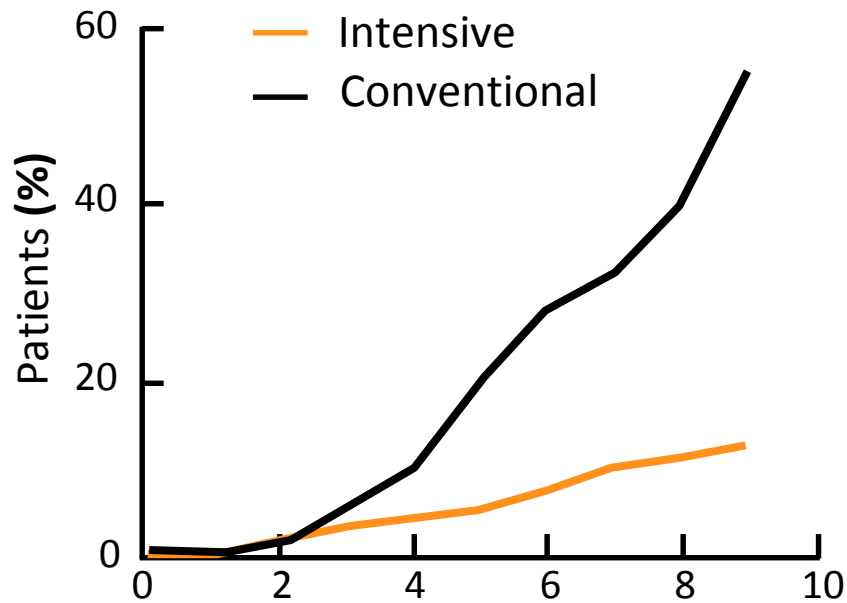
- Aim: symptom-free + plasma glucose:
 - 3.9-6.7 mmol/l before meals; - < 10 mmol/l after meals;
 - > 4.0 mmol/l at 03.00 a.m.; - HbA_{1c} < 6.5%
- ≥ 3 insulin injections / day or insulin pump
- ≥ 4 daily blood glucose tests
- Hospitalisation for initiation
- Comprehensive education programme
- Frequent dietary instructions
- Monthly clinic visits

DCCT: intensive therapy significantly reduces and maintains HbA_{1c}

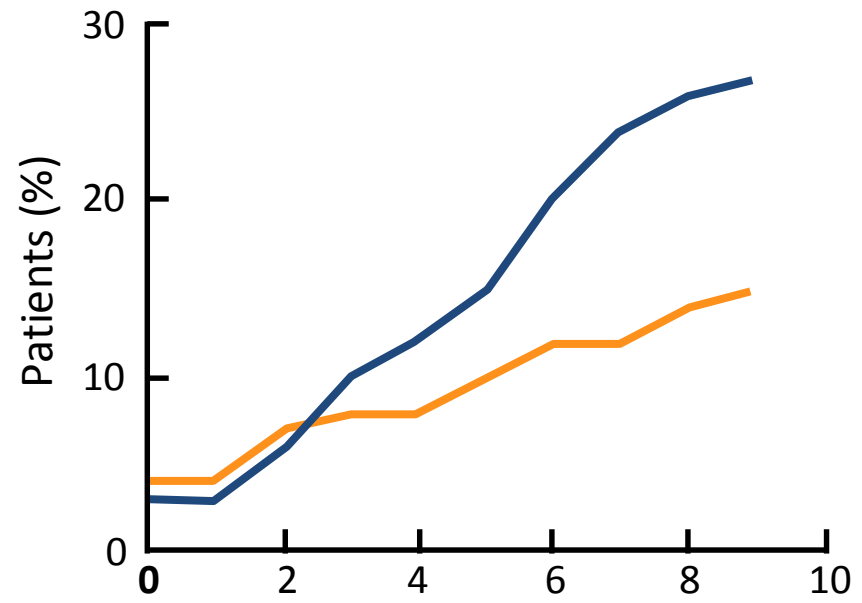


DCCT: intensive therapy reduces microvascular complications

Retinopathy: 76% reduction

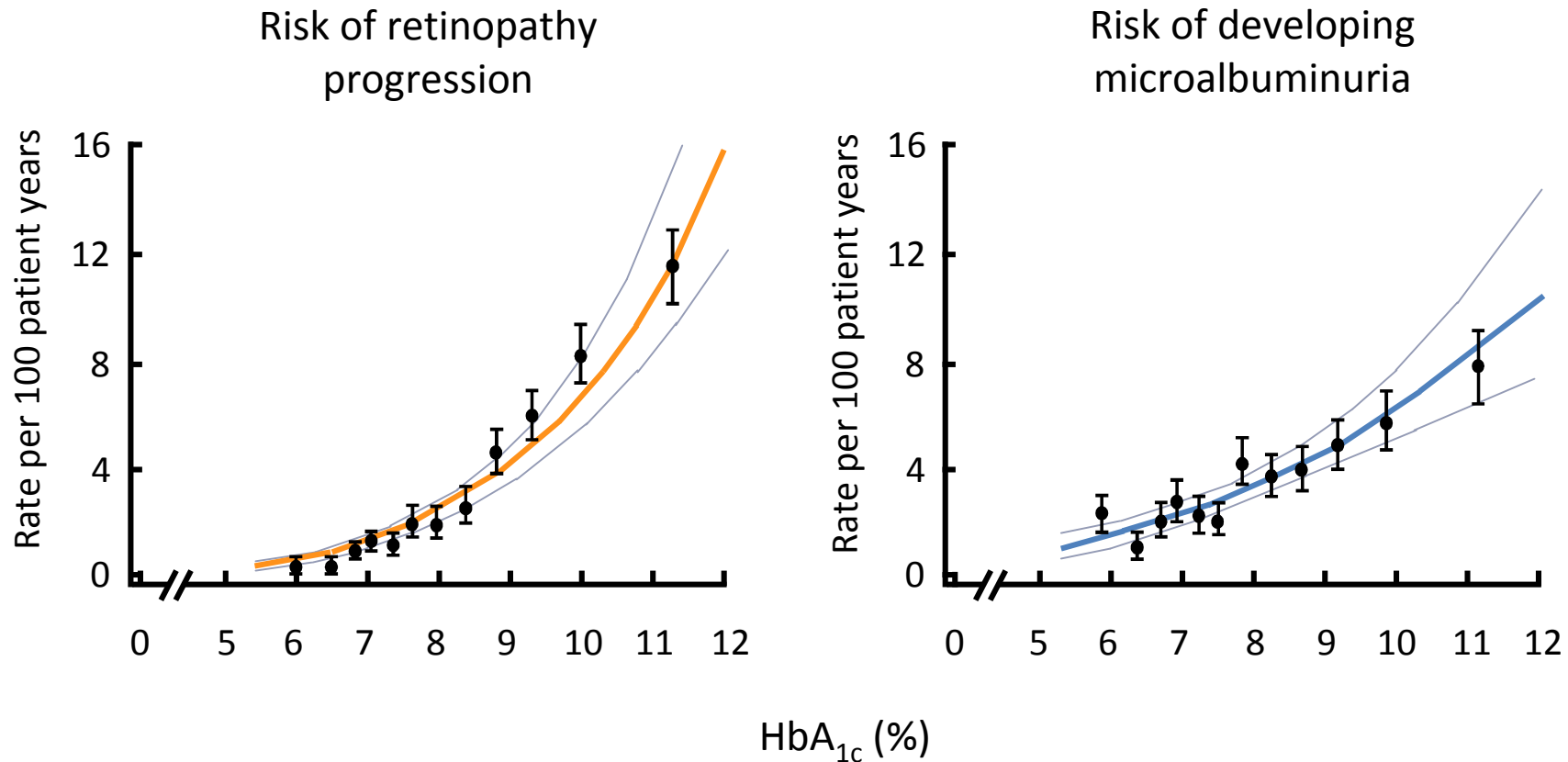


Microalbuminuria*: 34% reduction

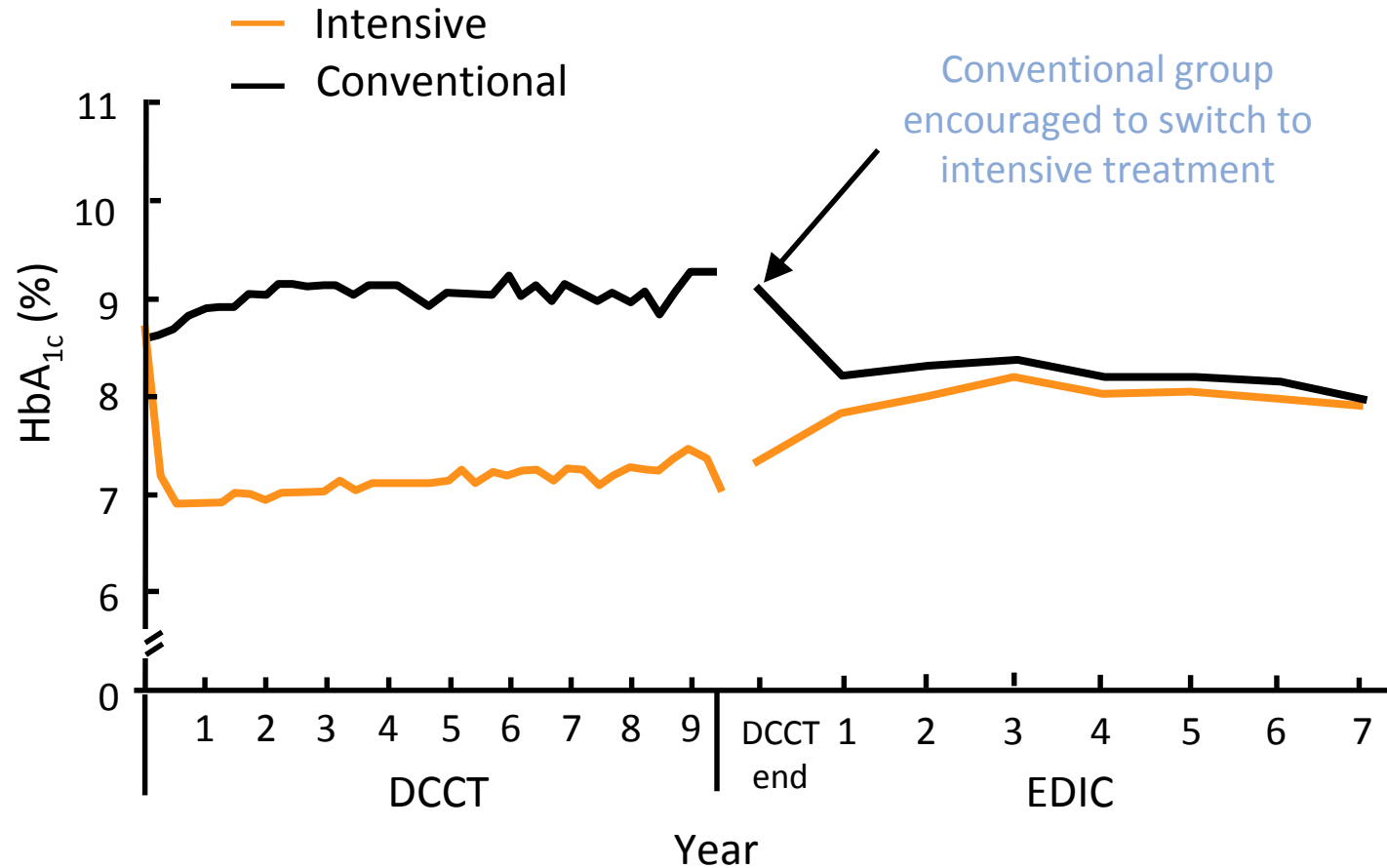


Years

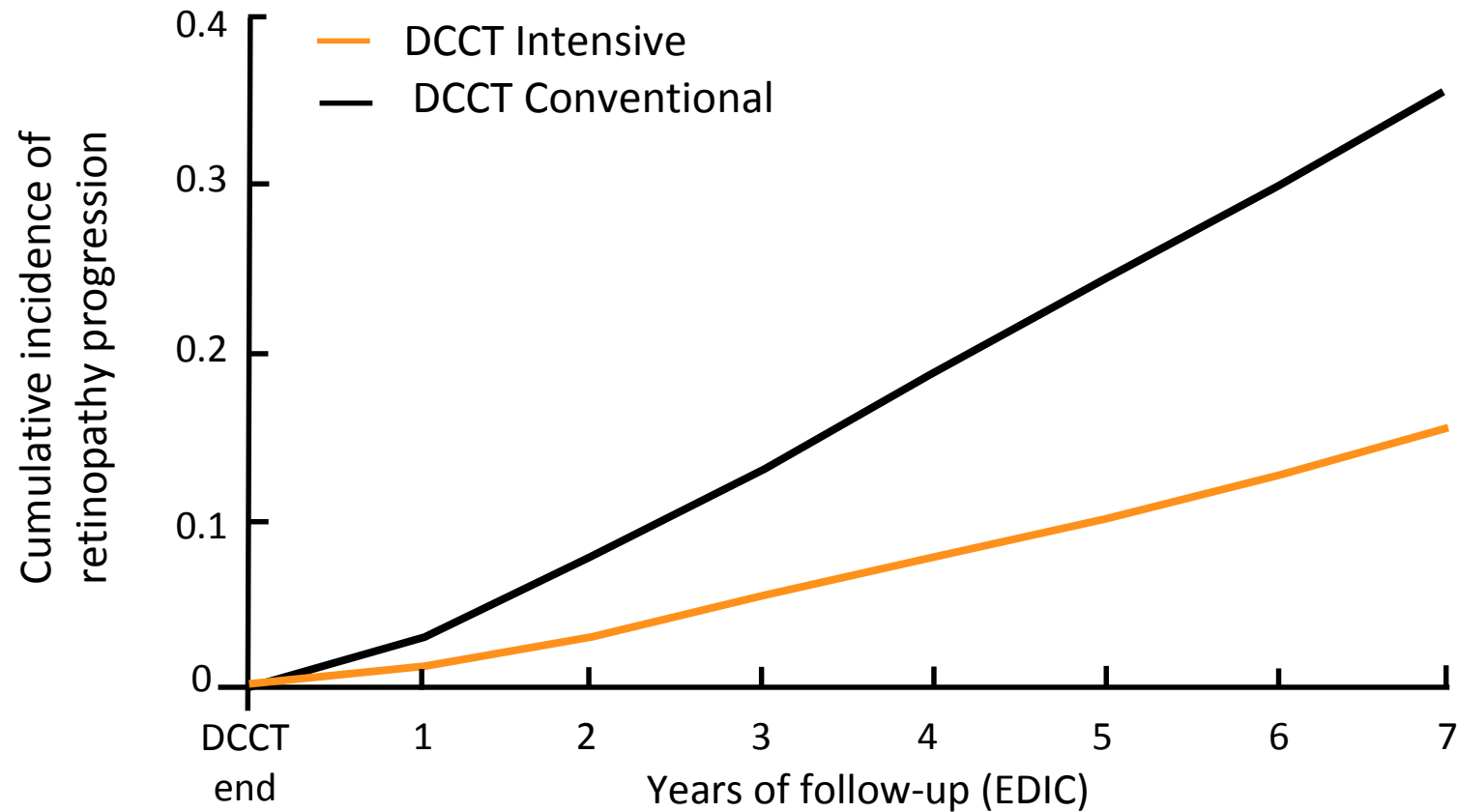
DCCT: microvascular complications increase as HbA_{1c} increases



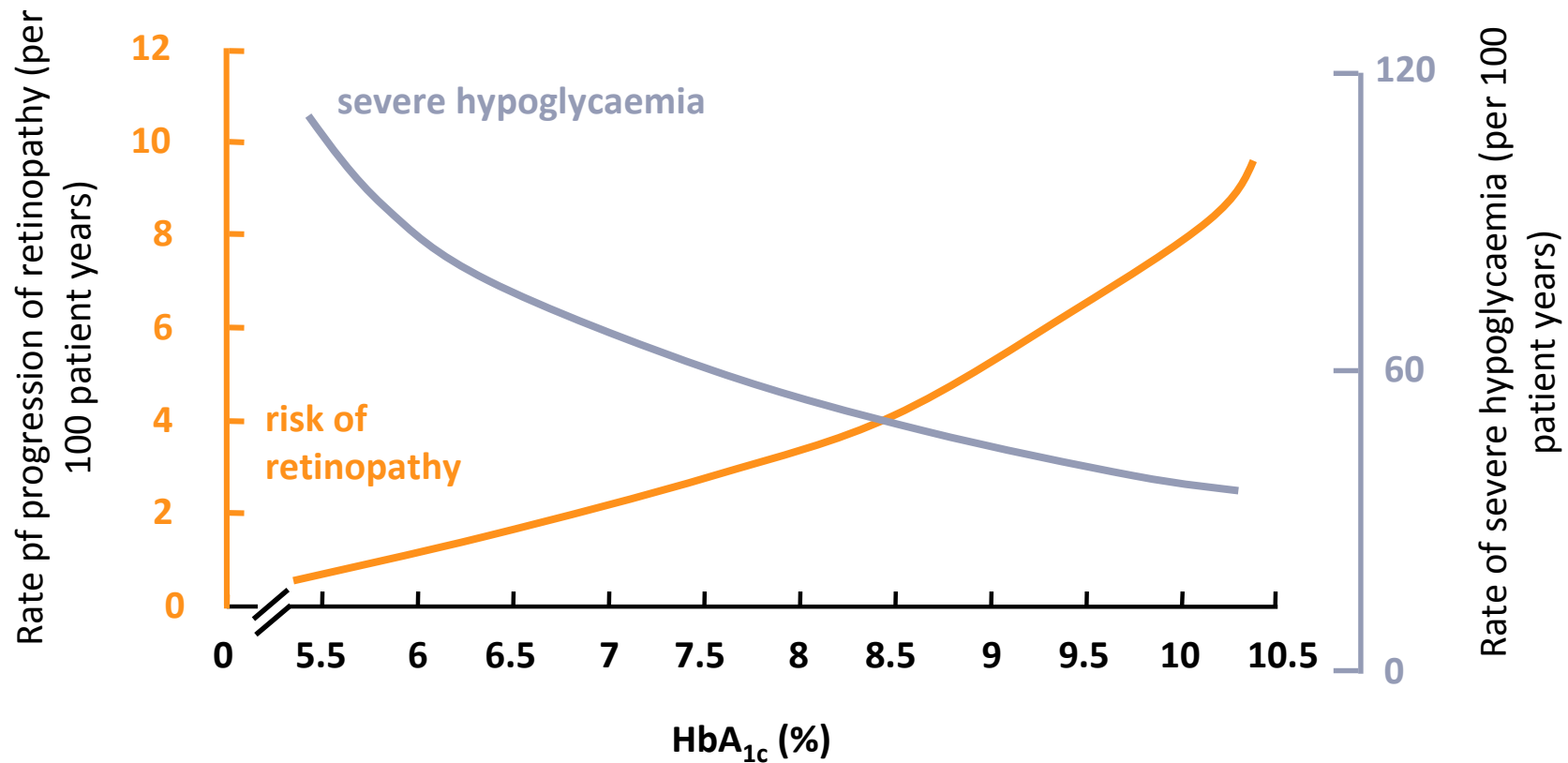
DCCT: intensive therapy significantly reduces and maintains HbA_{1c}



Retinopathy 7 years after the DCCT



DCCT: the price of improved diabetic control – hypoglycaemia



DCCT/EDIC : conclusions

- Insulinothérapie intensive dans le diabète de type 1 → contrôle de l'HbA1C, réduction de l'incidence des complications microvasculaires
- Nécessité d'obtenir précocement (et durablement) un bon équilibre métabolique

Diabète de type 2

Diabète de type 2

- Recommandations HAS 2006
- Basées essentiellement sur les résultats de l'étude UKPDS

Diabète de type 2

Contrôle de la glycémie

UKPDS 33

- Etude randomisée
- sans PCB
- Groupe intensif vs conventionnel
- Durée : 15 ans
- DT2 récent (1 an)
- Âge moyen : 53 ans

Lancet 1998;352:837-53

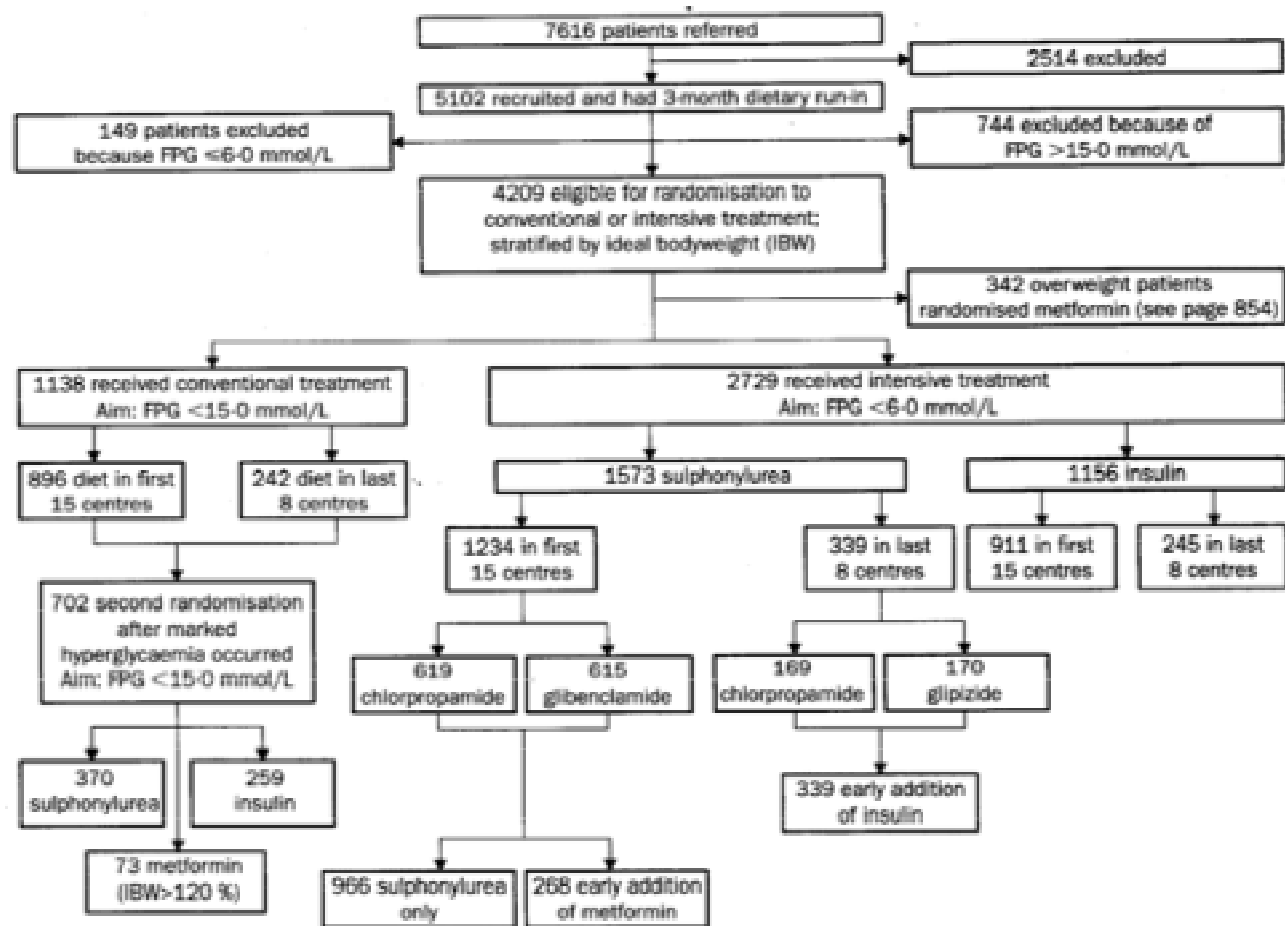
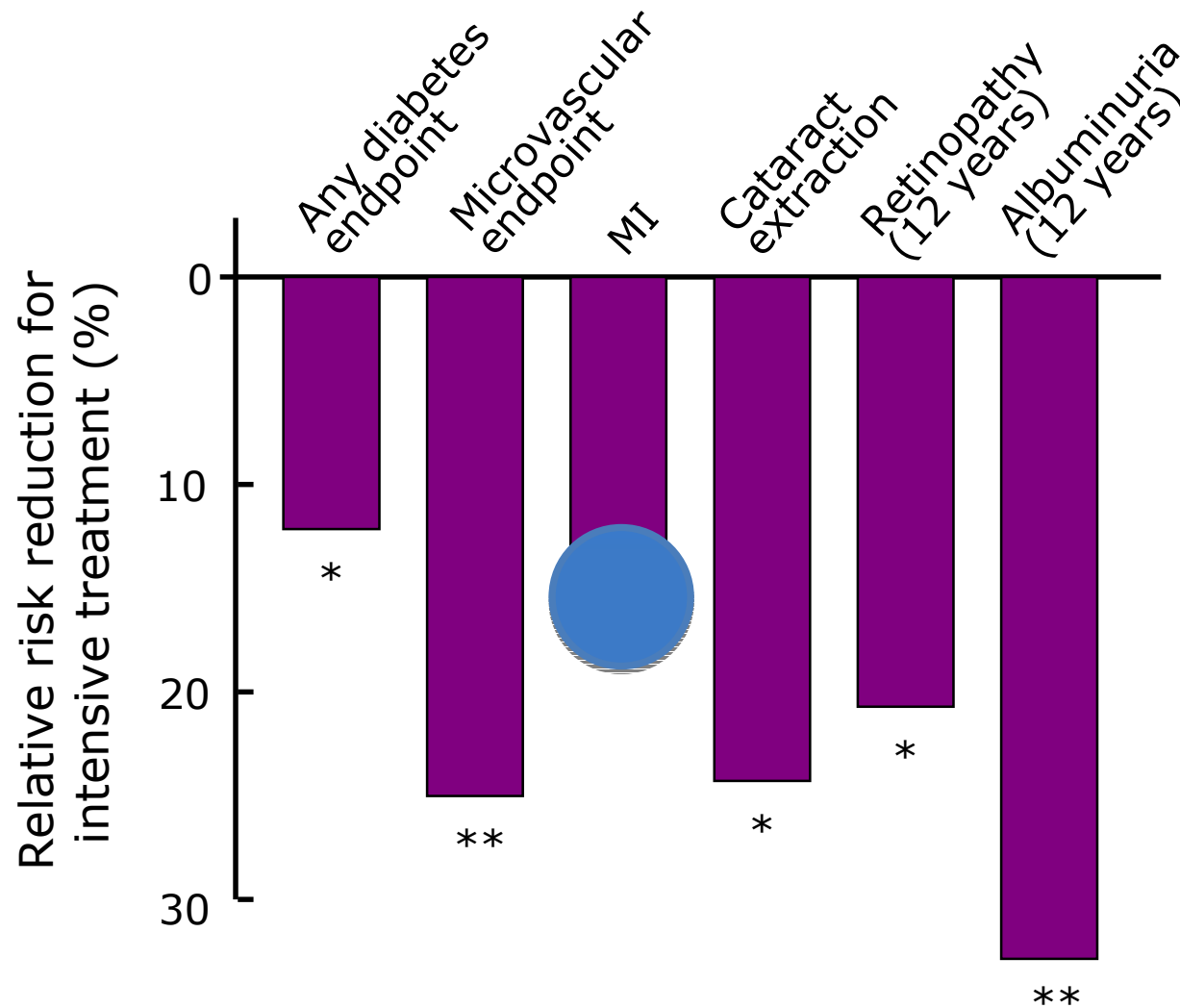


Figure 1: Trial profile

Contrôle glycémique et diabète de type 2

UKPDS 33: relative risk reduction with intensive treatment



Intensive treatment reduced HbA_{1c} by 0.9% for a median of 10 years in 3,867 patients with type 2 diabetes

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

UKPDS 34 :Metformine - influence sur la morbimortalité

- Sous groupe DT + IMC > 27 : Diminution des complications liées au diabète (32%), de la **mortalité liée au diabète** (42%), de la mortalité totale (36%) par rapport au groupe conventionnel.
- diminution des complications liées au diabète, des décès toute cause et des AVC dans groupe METFORMINE versus sulfamides et insuline (pas de différence pour IDM, AOMI, mortalité liée au diabète, complications microvasculaires)

UKPDS : conclusions

- Le contrôle métabolique du diabète (HbA1C 7%) permet de réduire l'incidence des complications microvasculaires du diabète
- Chez les diabétiques en surpoids, la metformine permet de réduire la mortalité totale

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

Table 2. Aggregate Outcomes for Patients during Follow-up.*

Aggregate Outcome	Patients with Clinical Outcome		Absolute Risk [†]		P Value [‡]	Risk Ratio for Intensive-Therapy Regimen (95% CI)
	Intensive Therapy	Conventional Therapy	Intensive Therapy	Conventional Therapy		
	<i>no. of patients</i>					
Sulfonylurea–insulin group	2729	1138				
Any diabetes-related end point	1571	686	48.1	52.2	0.04	0.91 (0.83–0.99)
Diabetes-related death	618	297	14.5	17.0	0.01	0.83 (0.73–0.96)
Death from any cause	1162	537	26.8	30.3	0.007	0.87 (0.79–0.96)
Myocardial infarction	678	319	16.8	19.6	0.01	0.85 (0.74–0.97)
Stroke	260	116	6.3	6.9	0.39	0.91 (0.73–1.13)
Peripheral vascular disease	83	40	2.0	2.4	0.29	0.82 (0.56–1.19)
Microvascular disease	429	222	11.0	14.2	0.001	0.76 (0.64–0.89)
Metformin group	342	411				
Any diabetes-related end point	209	262	45.7	53.9	0.01	0.79 (0.66–0.95)
Diabetes-related death	81	120	14.0	18.7	0.01	0.70 (0.53–0.92)
Death from any cause	152	217	25.9	33.1	0.002	0.73 (0.59–0.89)
Myocardial infarction	81	126	14.8	21.1	0.005	0.67 (0.51–0.89)
Stroke	34	42	6.0	6.8	0.35	0.80 (0.50–1.27)
Peripheral vascular disease	13	21	2.3	3.4	0.19	0.63 (0.32–1.27)
Microvascular disease	66	78	12.4	13.4	0.31	0.84 (0.60–1.17)

Quelle valeur cible d'HbA1C ?

The lower the better?

ACCORD

	Intensif ¹ n = 5128 (%)	Standard ² n = 5123 (%)	HR (IC 95%)	p
IDM + AVC + décès CV	352 (6,9)	371 (7,2)	0,90 (0,78-1,04)	0,16
Mortalité totale	257 (5,0)	203 (4,0)	1,14 (1,01-1,46)	0,04
Mortalité CV	135 (2,6)	94 (1,8)	1,35 (1,04-1,76)	0,02
IDM non fatals	186 (3,6)	235 (4,6)	0,76 (0,62-0,92)	0,004
AVC non fatals	67 (1,3)	61 (1,2)	1,06 (0,75-1,50)	0,74

10251 patients, 62 ans, durée prévue 5 ans

¹6,4% vs ²7,5%

Arrêt prématuré à 3,5 ans

ADVANCE

6,5% (gliclazide) vs 7,3% (hypoG : 2,7 vs 1,5%, p<0,0001)
DT2 depuis 8 ans, 66 ans

	Intensif n = 5571 (%)	Standard n = 5569 (%)	HR (IC 95%)	p
Evènements vasculaires majeurs	1009 (18,1)	1116 (20,0)	0,94 (0,82-0,98)	0,01
Evènements macrovasculaires	557 (10,0)	590 (10,6)	0,97 (0,91-1,03)	0,31
IDM non fatals	153 (2,7)	156 (2,8)	0,99 (0,88-1,11)	0,86
AVC non fatals	214 (3,8)	209 (3,8)	1,01 (0,92-1,11)	0,81
DC cardiovasculaires	253 (4,5)	289 (5,2)	0,93 (0,85-1,02)	0,12
Evènements microvasculaires	526 (9,4)	605 (10,9)	0,86 (0,77-0,97)	0,01
App/agg néphropathie	230 (4,1)	292 (10,9)	0,79 (0,66-0,93)	0,006
App/agg rétinopathie	332 (6,0)	349 (6,3)	0,97 (0,90-1,05)	0,50

VADTDT2 depuis 11,5 ans - durée d'étude 5,6 ans
6,9 vs 8,4%

	Intensif n = 892 (%/an)	Standard n = 899 (%/an)	HR (IC 95%)	p
Critère principal composite	235 (0,70)	264 (0,66)	0,88 (0,74-1,05)	0,14
IDM non fatals	64 (0,91)	78 (0,90)	0,82 (0,59-1,14)	0,24
AVC non fatals	28 (0,96)	36 (0,95)	0,78 (0,48-1,28)	0,32
Décès CV	38 (0,95)	29 (0,96)	1,32 (0,81-2,14)	0,26
Mortalité toutes causes	102 (0,87)	95 (0,88)	1,07 (0,81-1,42)	0,62
Hypoglycémies sévères	76 (8,5)	28 (3,1)	3,19 (2,05-5,00)	<0,0001

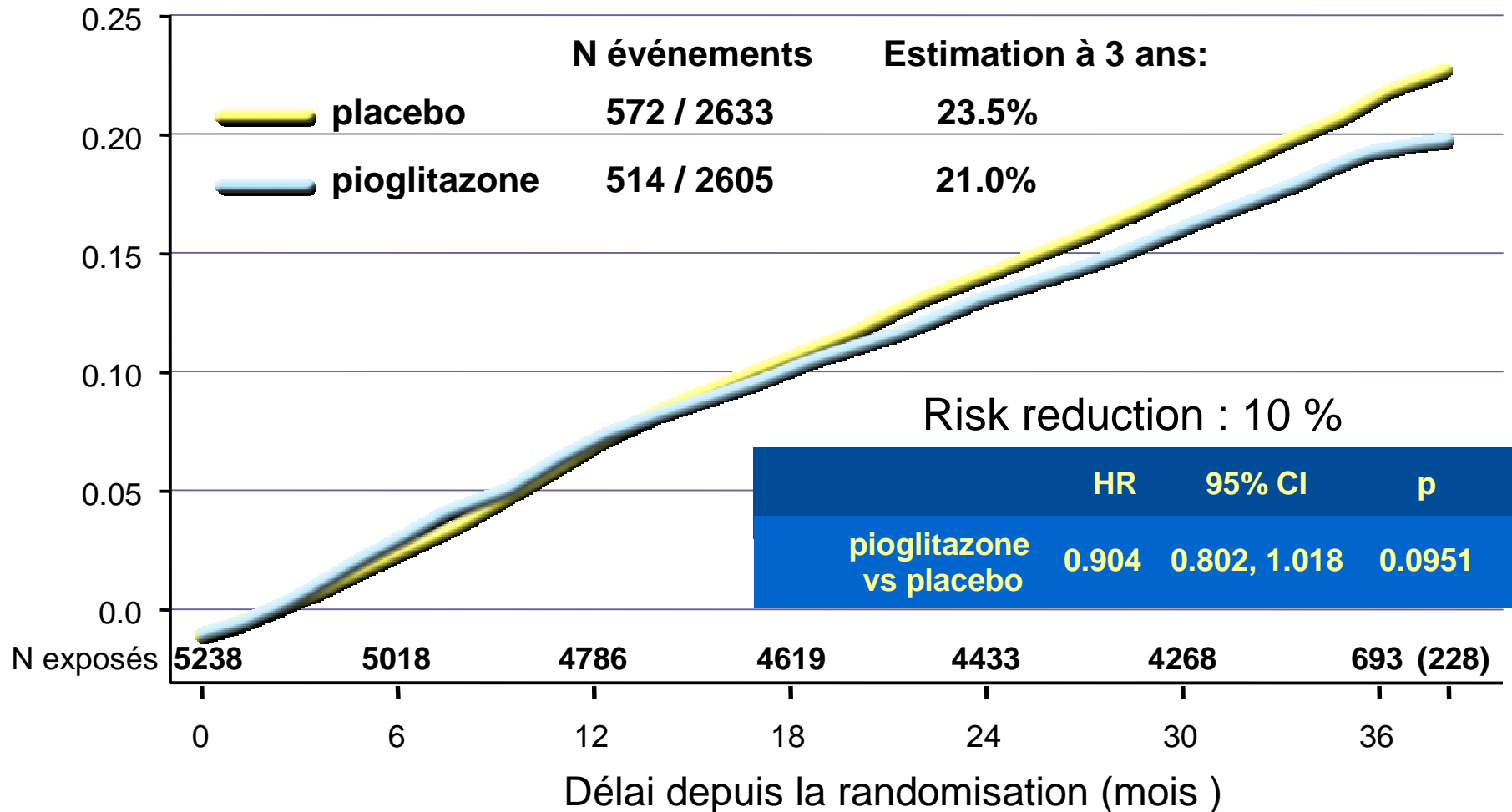
PROActive – Lancet 2005

- Pioglitazone vs placebo
- Prévention secondaire diabétique type 2
- 35 – 75 ans
- HBA1C > 6,5 % malgré régime et/ou traitement
- Atteinte neuro-vasculaire
 - Coronaire
 - AVC
 - Artérite
- Objectif principal : toute cause de DC, IDM non fatal, AVC, SCA, revascularisation coronaire ou jambes ou amputation
- Objectif secondaire : toute cause de DC, IDM, AVC, DC CV
- Suivi 3 ans.

PROActive

	5328 Pts	
	PIO n = 2605	PL n = 2633
Age (ans)	61,9	61,6
Atcdt IDM (%)	1230 (47)	1215 (46)
Coronaropathies (%)	1249 (48)	1274 (48)
Atcdt AVC (%)	486 (19)	198 (19)
Artérite (%)	504 (19)	539 (20)
Antiagrégants (%)	2221 (85)	2175 (83)
Statines (%)	1108 (43)	1137 (43)
Bétabloqueurs (%)	1423 (55)	1434 (54)
IEC/ARA II (%)	1800 (70)	1842 (70)

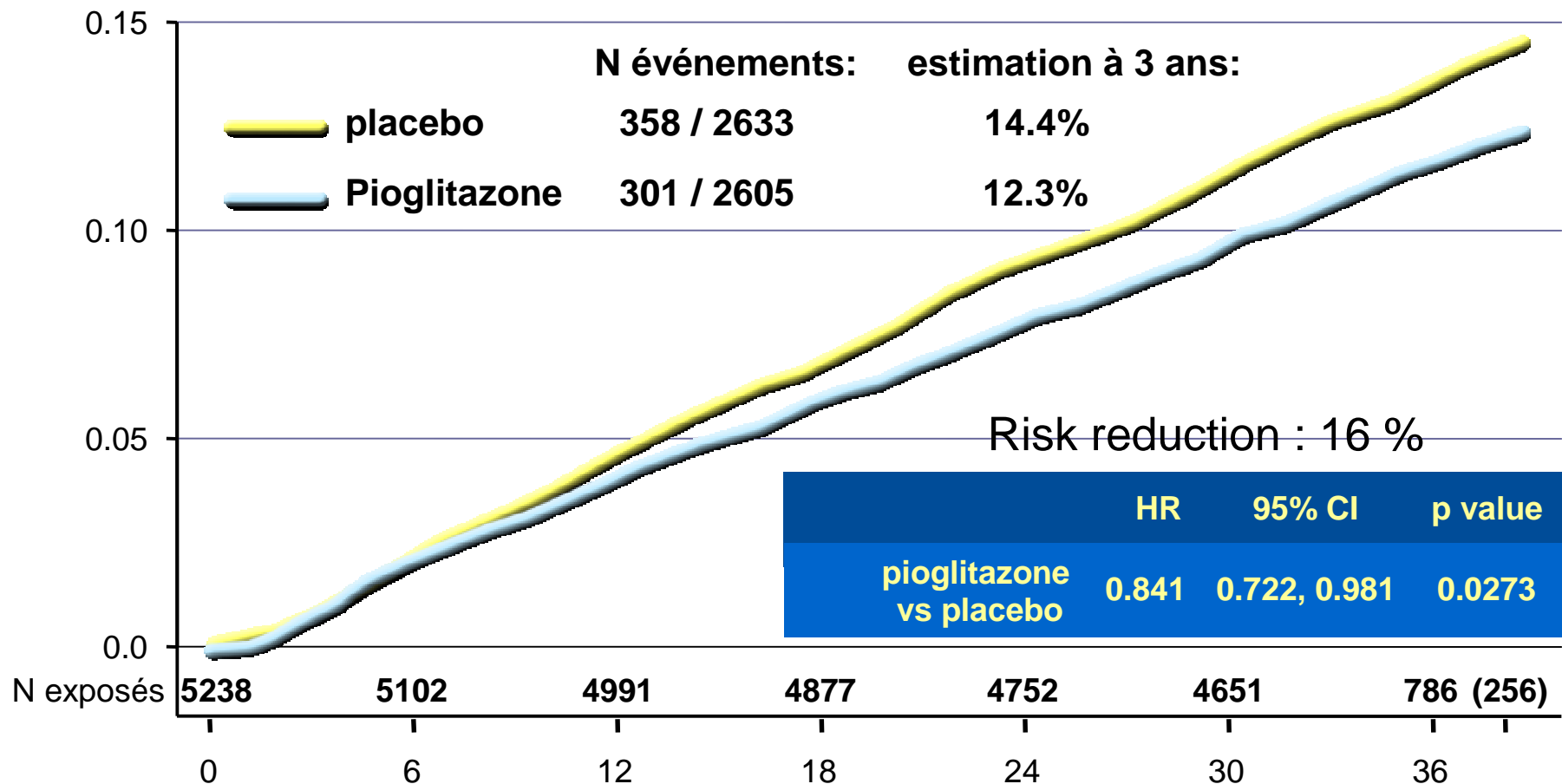
Délai de Survenue du 1° Evénement du Critère Primaire Composite*



*Death, non-fatal myocardial infarction (including silent MI), stroke, major leg amputation, acute coronary syndrome, coronary or leg revascularisation

Délai de survenue d'un décès, infarctus du myocarde non mortel (*sauf IdM silencieux*) ou AVC

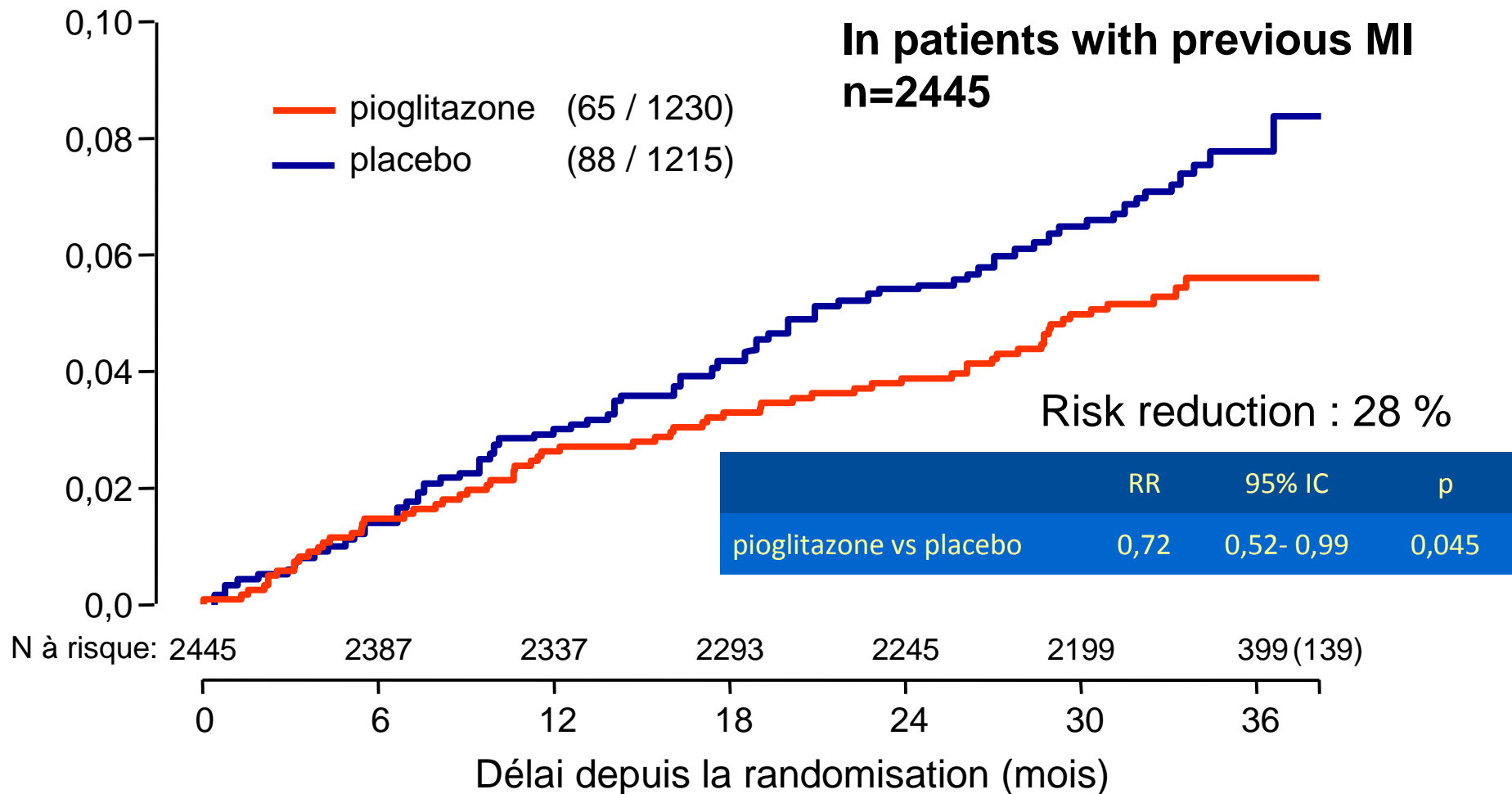
Critère secondaire



L'effet de la pioglitazone sur la rechute d'infarctus du myocarde chez 2445 patients avec un diabète de type 2 et un antécédent d'infarctus du myocarde

proactive-results.com

Délai de survenue d'un IDM mortel/non mortel (IDM silencieux exclus)



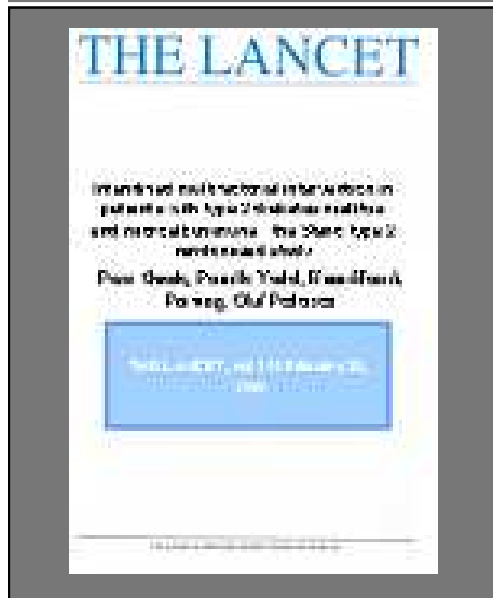
Facteurs qui ont pu Contribuer aux Effets Bénéfiques de la Pioglitazone

↓ HbA _{1c}	-0.5%	} vs placebo
↑ HDL-C	+8.9%	
↓ Pression Artérielle	-3 mmHg	
↓ LDL / HDL	-5.3%	
↓ Triglycérides	-13.2%	
CRP	non évalué	
Sensibilité à l'Insuline	non évalué	

Diabète de type 2

Approche multiple

Etudes Steno – Steno 2



Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study

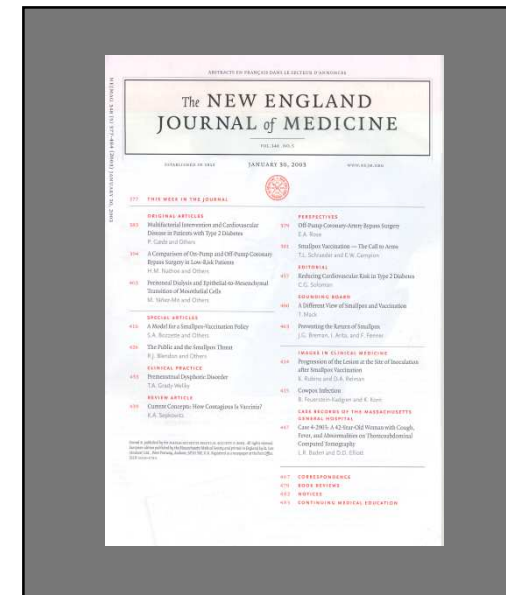
Peter Gaede, Pernille Vedel, Hans-Henrik Parving, Oluf Pedersen

THE LANCET, vol 353 February 20, 1999

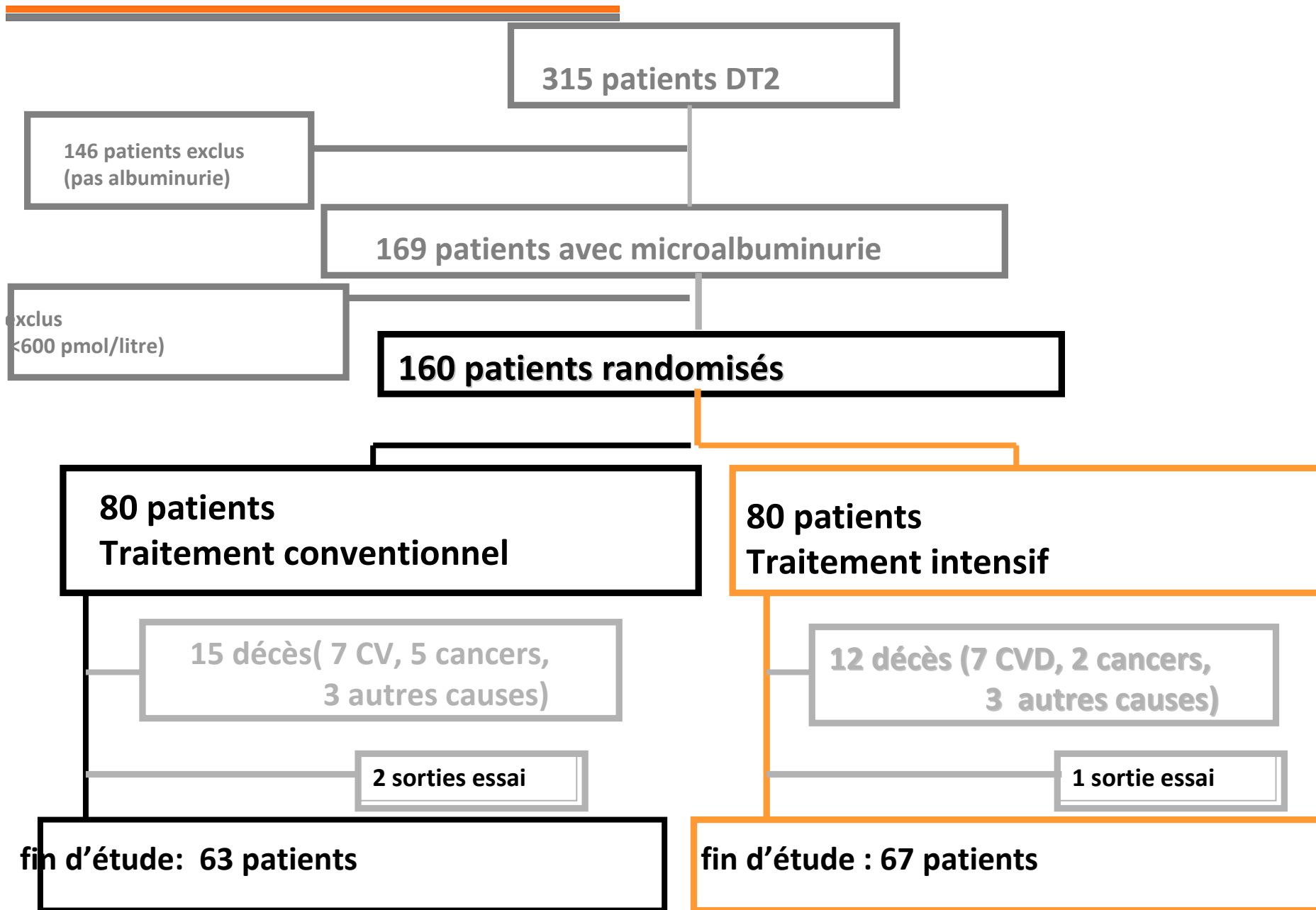
Multifactorial Intervention and cardiovascular Disease in patients with Type 2 Diabetes

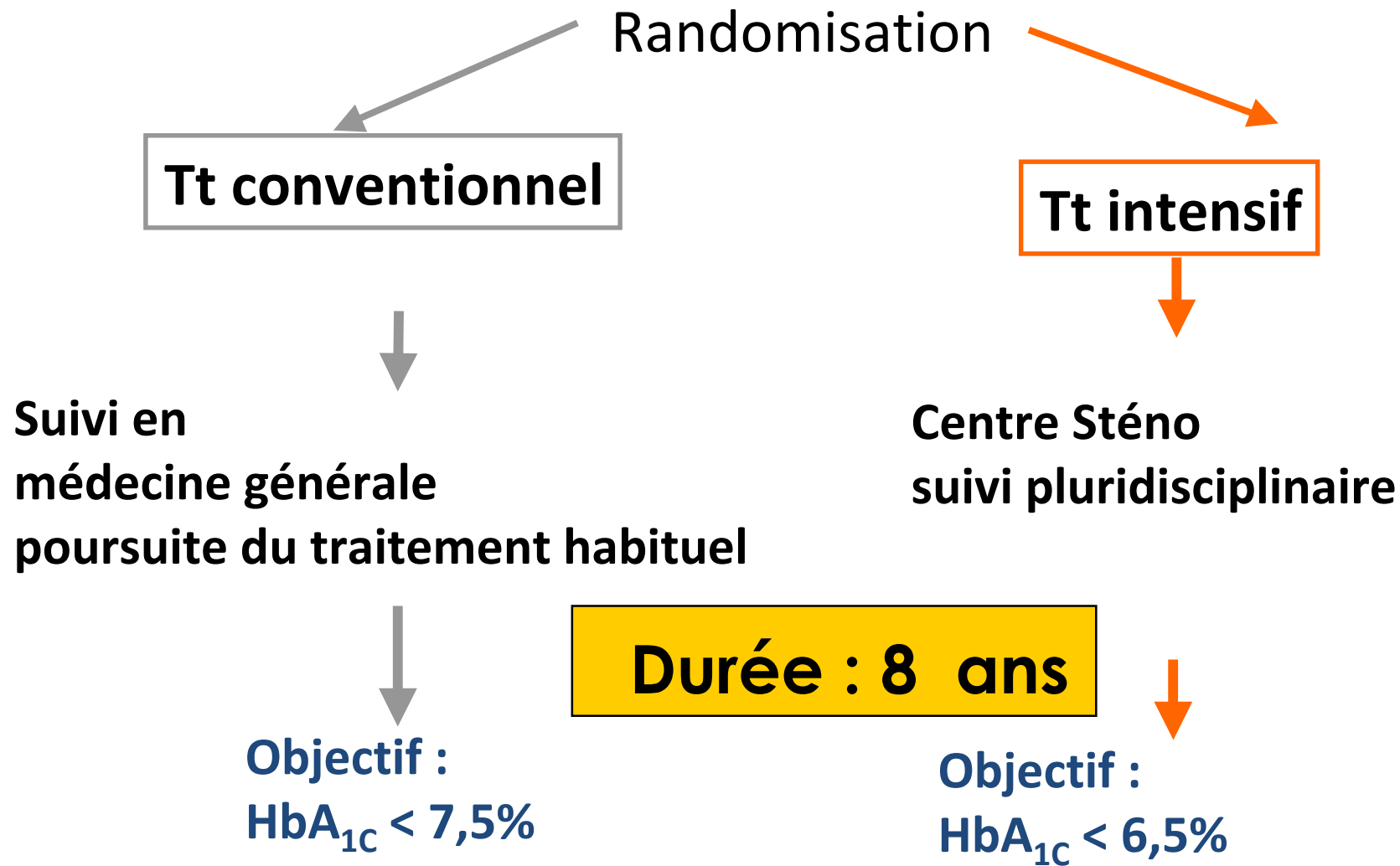
Peter Gaede, Pernille Vedel, Ph D Nicolai Larses, Gunnar V H Jensen, Hans-Henrik Parving, Oluf Pedersen

N Engl J Med 2003; 348 : 383-93



Sténo 2 : patients





Traitement conventionnel : Objectifs moins stricts

HbA_{1c} < 7,5%

- **par le médecin généraliste du patient**
- **avec la possibilité de référer aux spécialistes**
- **suivant les guidelines de 1998 de la
Danish Medical Association (révisées en 2000)**

Sténo 2 : groupe intensif

Groupe intensif



Centre Sténo,
pluridisciplinaire



HbA_{1C} < 6,5%

Patients suivis par une équipe :

- médecins
- infirmières
- diététicienne

+ exercice physique 30 min
(3 à 5 fois/semaine)

+ arrêt du tabac pour les fumeurs

Traitements :

Antidiabétiques oraux

+ IEC (captopril 50 mg X2) ±

diurétique, β - ,Ca-

+ vitamine C + vitamine E

+ Statine et /ou fibrates

Sténo 2 : objectifs

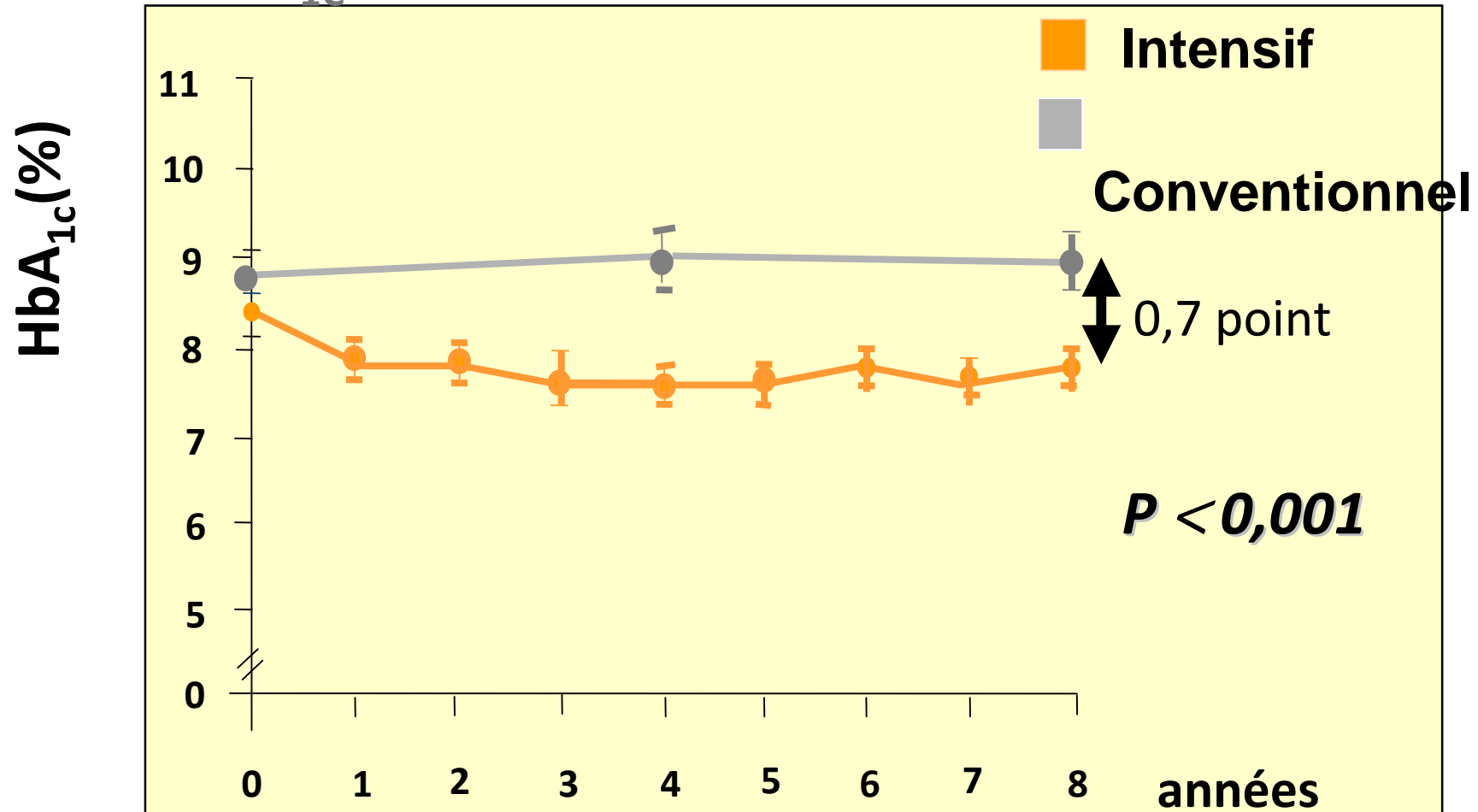
	Tt conventionnel		Tt intensif	
	1993-99	2000-01	1993-99	2000-01
Pression systolique (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Pression diastolique (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
HbA _{1c} (%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
Cholestérol total (g/l)	<2.50	<1.90	<1.90	<1.75
Triglycérides (g/l)	<195	<180	<150	<150
IEC (quelque soit la T.A)	Non	Oui	Oui	Oui
Aspirine:				
- Ischémie connue	Oui	Oui	Oui	Oui
- Patho vasc périphériques	Non	Non	Oui	Oui
- Sans	Non	Non	Non	Oui

Différences métaboliques et tensionnelles entre les 2 groupes encore plus marquées

- ↘ HbA_{1c} 0,7point (P<0,001)
- ↘ Cholestérol total 1,2 mmol/l (P<0,001)
- ↘ Triglycérides 0,6 mmol/l (P=0,015)
- ↘ PA syst 11 mm Hg (P<0,001)
- ↘ PA diast 4 mm Hg (P=0,006)

- ***Toujours en faveur du groupe intensif***

- Une différence très significative maintenue sur 7,8 ans sur l'HbA_{1c}

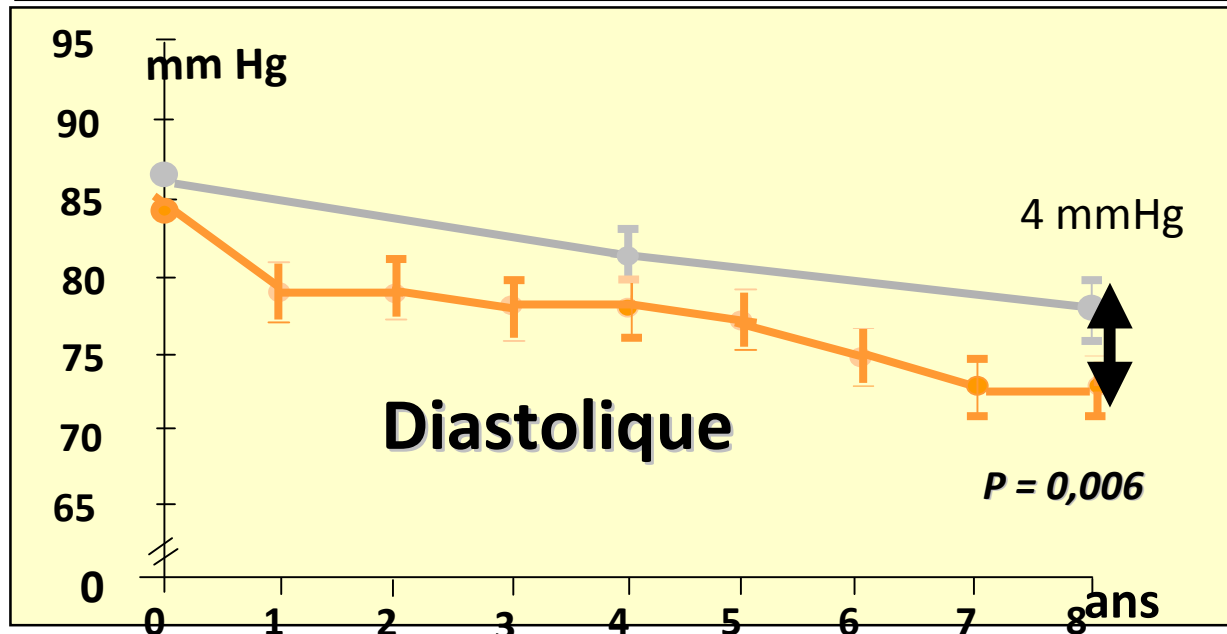
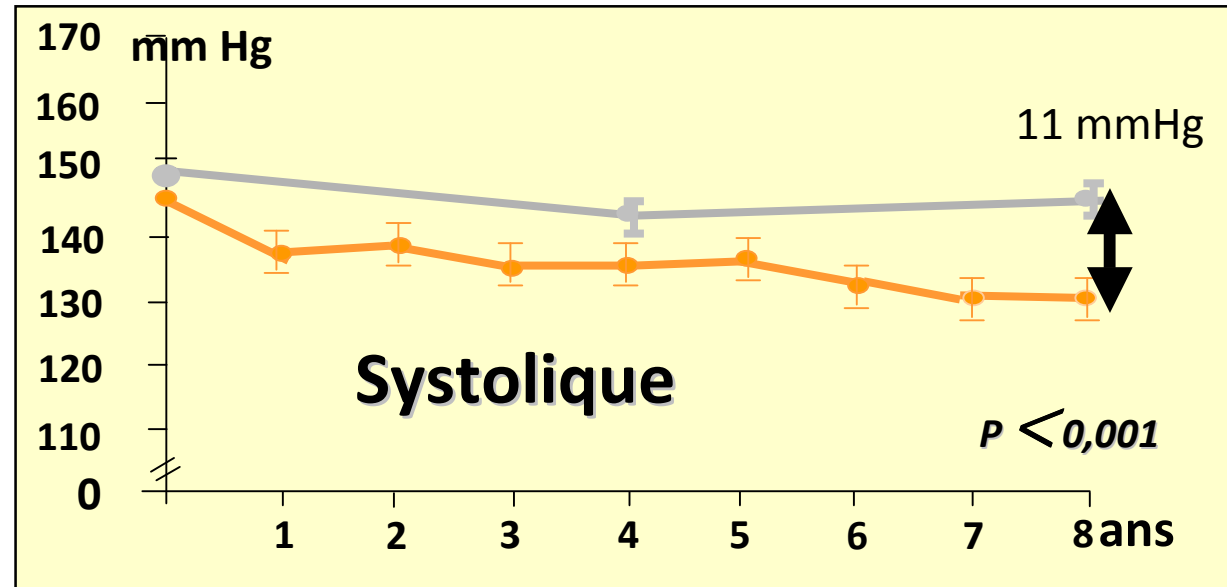


Sténo 2 : Second temps à 7,8 ans

*Pression artérielle
significativement
plus basse dans
groupe intensif*

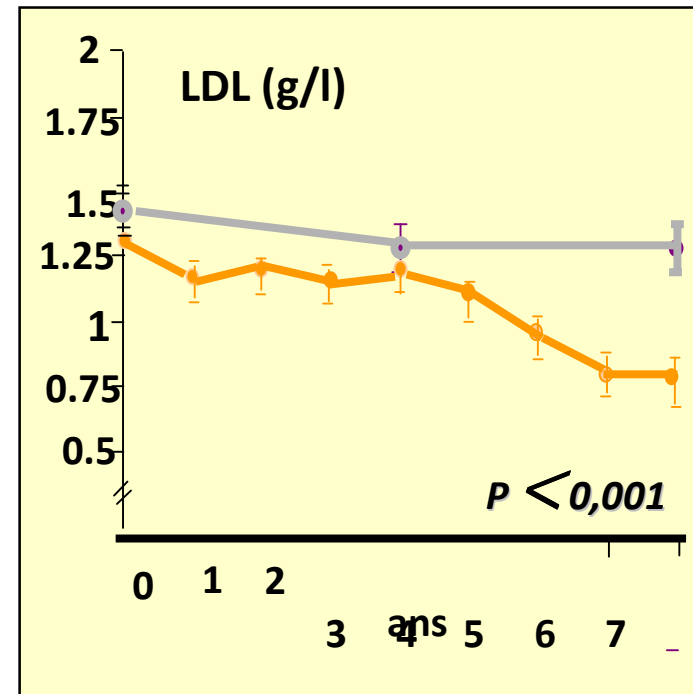
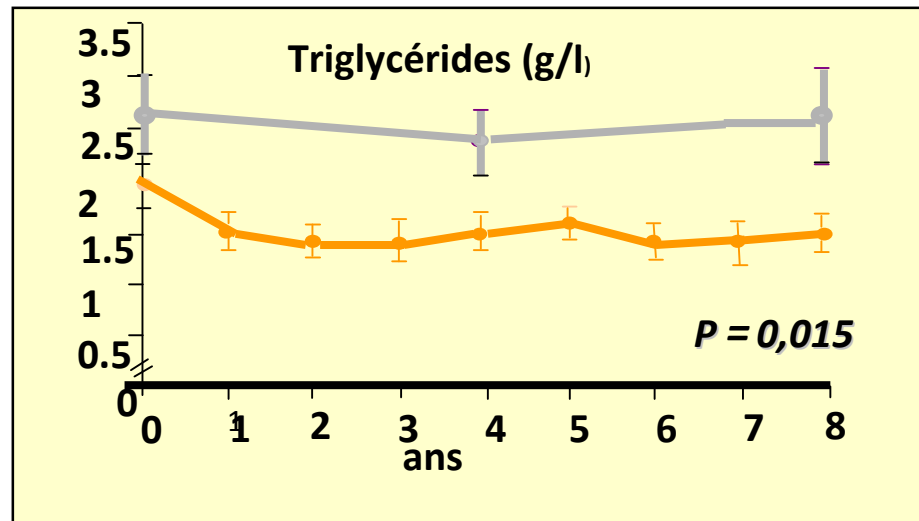
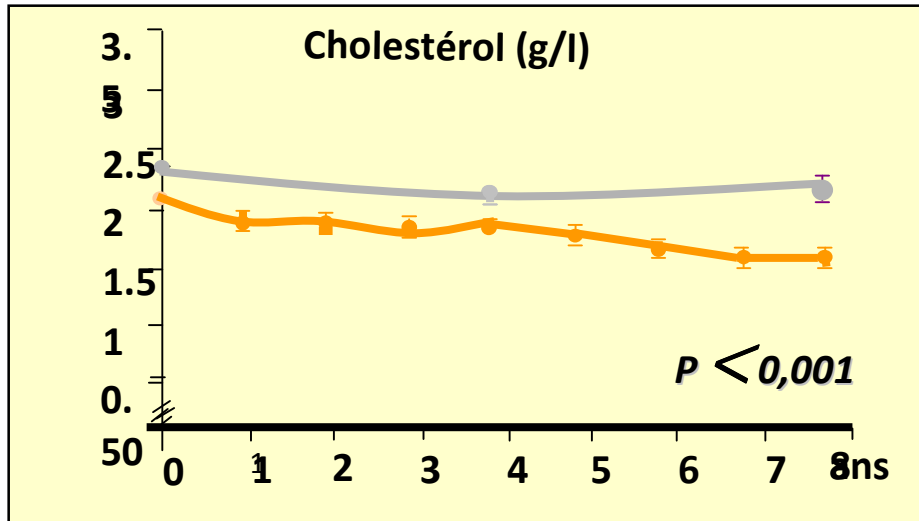
Intensif

Conventionnel



Amélioration significativement plus importante

du profil lipidique dans groupe intensif



■ Conventionnel ■ Intensif

Complications macro vasculaires

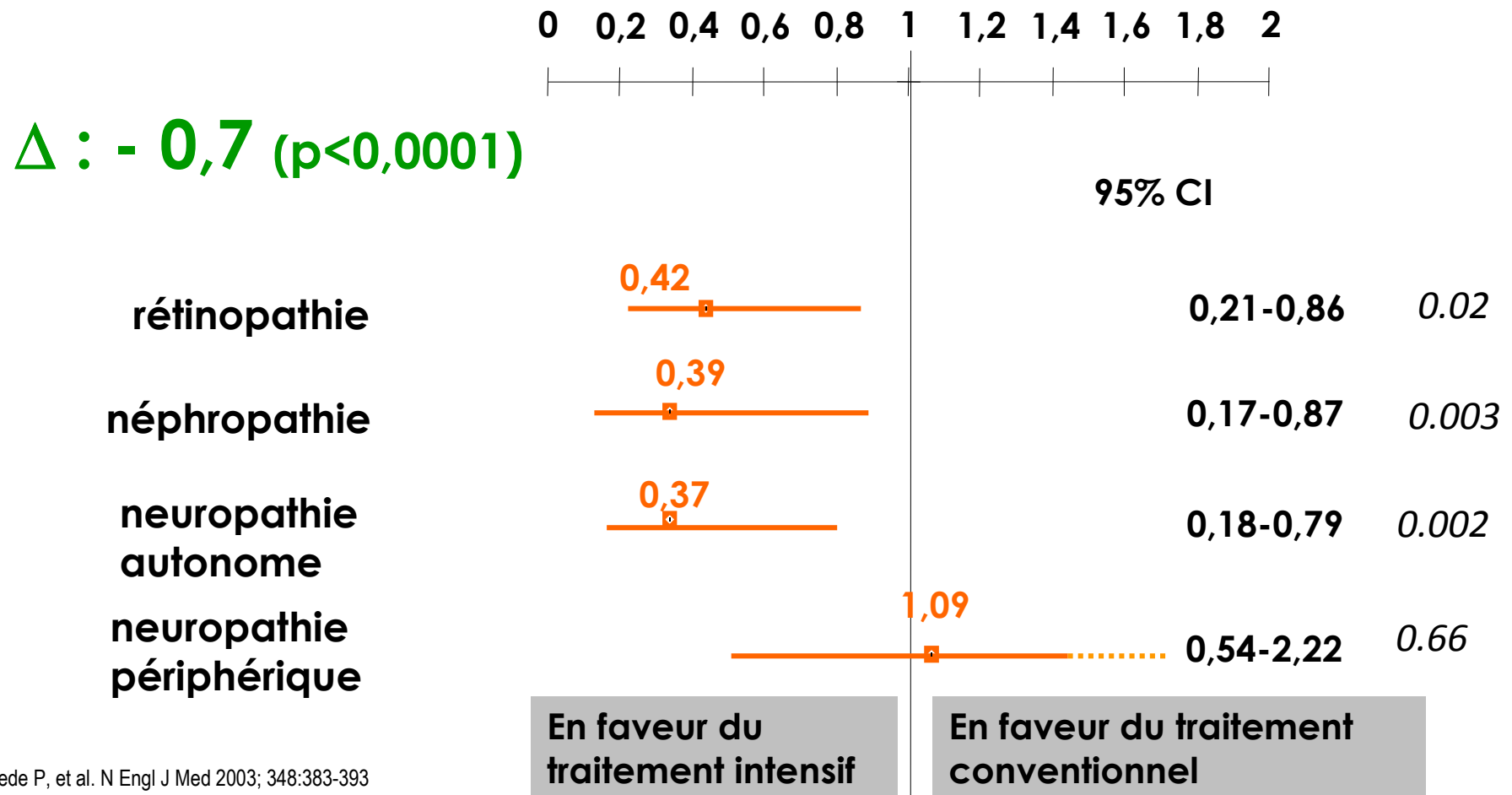
Traitement intensif vs traitement conventionnel :



Réduction significative de 53 % du risque d'événements cardio vasculaires graves dans groupe intensif

Complications micro vasculaires

Traitement intensif vs traitement conventionnel :



Conclusions

- Dans le diabète de type 2, un contrôle glycémique très strict ($HbA1C \leq 6,5\%$)
 - ne permet pas de réduire l'incidence des événements cardiovasculaires
 - Est à l'origine d'hypoglycémies sévères

« the lower is not the better »

- Seule une approche multiple est efficace

Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study

Craig J Currie, John R Peters, Aodán Tynan, Marc Evans, Robert J Heine, Oswaldo L Bracco, Tony Zagar, Chris D Poole

Lancet 2010; 375: 481-89

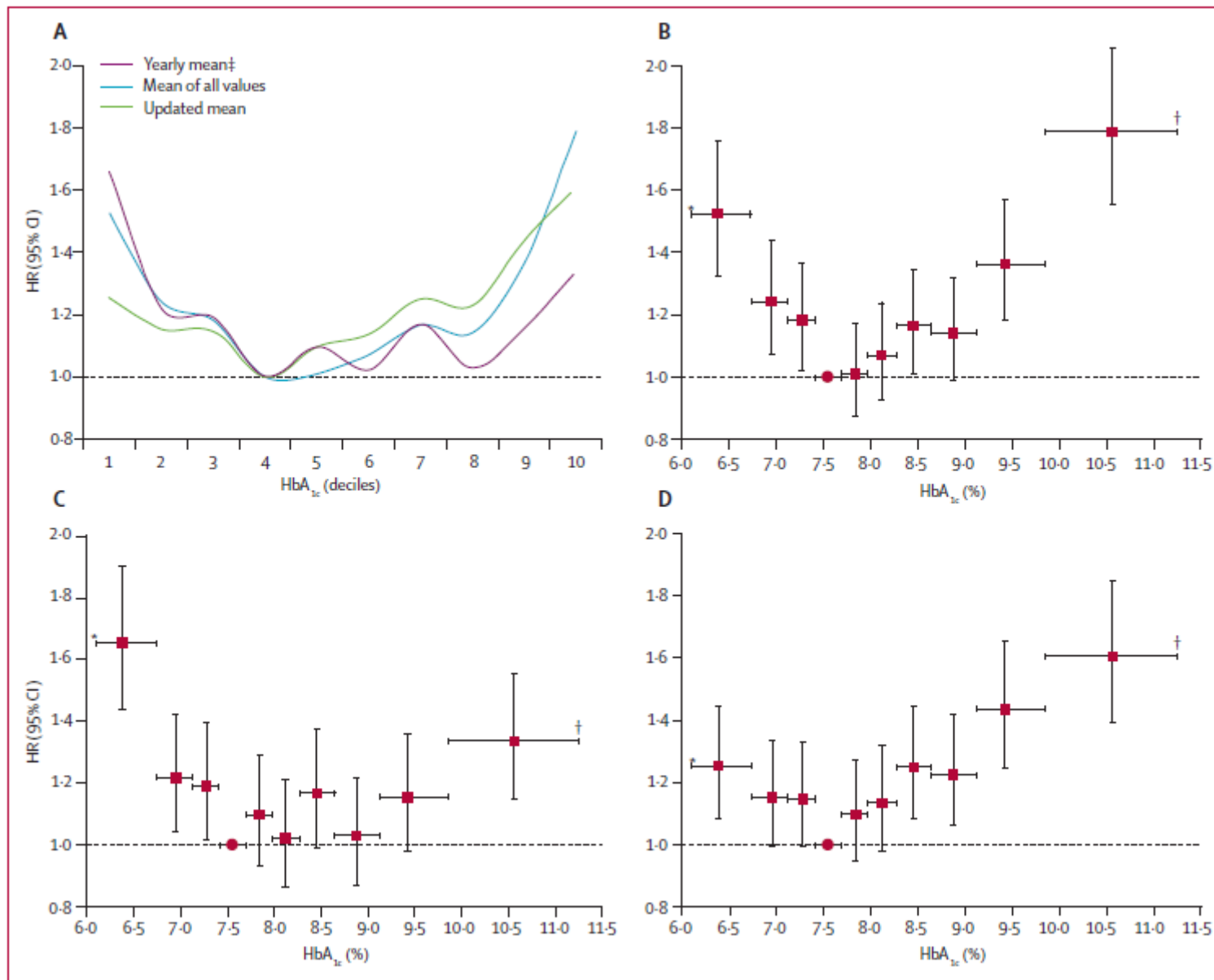


Figure 2: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality introducing HbA_{1c} (%) into Cox proportional hazards model as a time-fixed or time-dependent covariate