

Le 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) est corrélé à la glycémie post-prandiale chez les diabétiques de type 1 indépendamment de la réduction de l'HbA_{1c}

Auteurs : Hélène Hanaire¹, Simon Heller², Keith Bowering³, Philip Raskin⁴, Andreas Liebl⁵, Kristine Buchholtz⁶, Ditte-Marie Bretler⁶, Thomas R. Pieber⁷ - Poster N° PA-134

¹CHU Toulouse, France ; ²Academic Unit of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, Royaume-Uni ; ³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada ; ⁴University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, Etats-Unis ; ⁵Centre for Diabetes and Metabolism, m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn, Allemagne ; ⁶Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; ⁷Division of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Graz, Graz, Autriche

Introduction

- Le 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) est un polyol alimentaire qui entre en compétition avec le glucose pour la réabsorption au niveau tubulaire rénal proximal (figure 1).
- En période d'hyperglycémie et de dépassement du seuil rénal (>180 mg/dL), le 1,5-AG est excrété et les niveaux circulants diminuent. Lors du retour à la normoglycémie, le taux sérique du 1,5-AG est de l'ordre de 0,3 µg/mL.
- Ainsi, les taux de 1,5-AG fluctuent rapidement lors de variation de la glycémie et sont un marqueur du contrôle glycémique des 1 à 2 semaines précédentes.
- Le 1,5-AG est un bon marqueur du contrôle de la glycémie post prandiale (GPP) des 7 à 15 jours précédents¹ et pourrait également dépendre du contrôle glycémique global défini par l'HbA_{1c}.

Figure 1 : le 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) sérique diminue en période d'hyperglycémie (> 180 mg/dl)

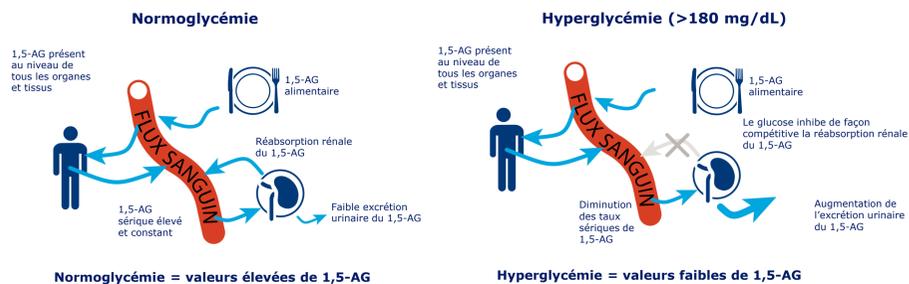


Figure adaptée à partir de www.glycomark.com

Objectifs

- Evaluer si la corrélation entre le taux sérique de 1,5-AG et la glycémie post-prandiale est dépendante du taux d'HbA_{1c}.

Schéma et méthodes

- Il s'agit d'une analyse post-hoc de l'étude ONSET 1, étude randomisée multicentrique de phase III ayant évalué sur 26 semaines l'insuline Faster Aspart (FIA) versus insuline aspartate (IASP) chez des patients diabétiques de type 1².
- Après une phase d'optimisation de 8 semaines de l'insuline detemir ("run-in"), les patients ont été randomisés selon un schéma 1:1:1 pour recevoir en double-aveugle FIA au moment des repas (MT) ou IASP au moment des repas ou, en ouvert, FIA 20 minutes après le début du repas, en association à l'insuline detemir.
- Principaux critères de jugement :
 - Variation depuis l'inclusion de l'HbA_{1c} (critère principal)
 - Variation depuis l'inclusion du 1,5-AG (mesuré par GlycoMark)
 - Variation de la GPP moyenne à 2 h à partir du profil glycémique en automesure sur 7-9-7-points
- Dans l'analyse post-hoc, les données de 990 patients des 3 bras de traitement ont été poolées afin d'étudier la corrélation entre les concentrations de 1,5-AG et la GPP capillaire à 2 heures à S26 en fonction du taux d'HbA_{1c} (< 7 % ou ≥ 7 %) obtenu.

Analyses statistiques

- Pour l'HbA_{1c}, la variation depuis les valeurs à l'inclusion a été analysée selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) prenant en compte le traitement, la région et les strates comme des effets fixes et le taux initial d'HbA_{1c} comme covariable.
- La non-infériorité de FIA était confirmée si la limite supérieure de l'IC 95 % pour la différence entre les traitements était ≤ 0,4%.
- Les variations depuis l'inclusion du 1,5-AG et de la GPP à 2 heures ont été analysées selon un modèle MMRM comparable à celui utilisé pour le critère principal.
- Des coefficients de corrélation de Pearson et les valeurs associées de p ont été utilisés pour évaluer l'association entre les taux de 1,5-AG et la GPP à 2 heures à partir des profils glycémiques en automesure (7-9-7 points).

Résultats

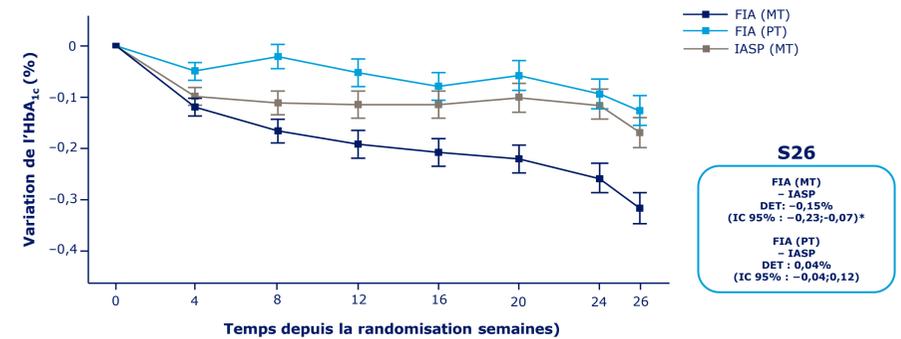
- A l'inclusion, les groupes de traitement étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques et cliniques (tableau 1).
- A 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué dans les 3 bras de traitement et la non-infériorité de FIA versus IASP est démontrée qu'il s'agisse de l'administration de FIA au moment (MT) ou après (PT) les repas (différence estimée entre les traitements [DET] [IC 95 %]: MT FIA vs. IASP - 0,15 % [-0,23;-0,07]; PT FIA vs. IASP 0,04 % [-0,04;0,12]) (figure 2)².
- L'analyse post-hoc montre une différence entre les groupes dans la variation du 1,5-AG depuis l'inclusion (DET [IC 95 %]: MT FIA vs. IASP 0,50 µg/mL [0,24;0,76]; PT FIA vs. IASP -0,16 µg/mL [-0,42;0,10]) (figure 3). Une corrélation a été établie entre le 1,5-AG et la GPP à 2 heures chez les patients avec un taux d'HbA_{1c} < et ≥ 7 % (figure 4).

Tableau 1 : caractéristiques à l'inclusion

	FIA (MT) n=381	FIA (PT) n=382	IASP (MT) n=380	Total n=1143
Âge, années	46,1 (13,8)	43,5 (13,7)	43,7 (14,0)	44,4 (13,9)
Hommes, n (%)	215 (56)	219 (57)	238 (63)	672 (59)
IMC, kg/m ²	26,4 (3,8)	26,9 (4,1)	26,7 (3,7)	26,7 (3,9)
Poids, kg	78,6 (14,9)	80,5 (15,9)	80,2 (15,2)	79,7 (15,4)
Durée du diabète, années	20,9 (12,9)	19,5 (12,1)	19,3 (11,8)	19,9 (12,3)
HbA _{1c} %	7,6 (0,7)	7,6 (0,7)	7,6 (0,7)	7,6 (0,7)
mmol/mol	59,7 (7,7)	59,9 (7,9)	59,3 (7,5)	59,7 (7,7)
GAJ, mmol/L	8,4 (3,1)	8,1 (3,2)	7,9 (2,8)	8,1 (3,0)
mg/dL	151,4 (55,8)	145,6 (56,9)	141,8 (50,2)	146,2 (54,4)

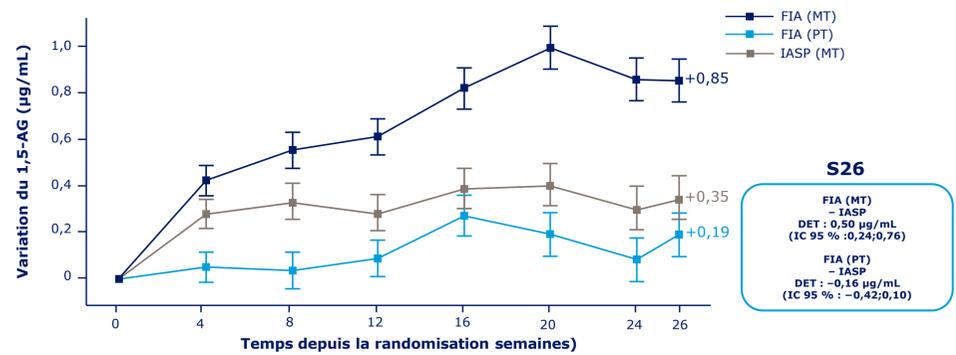
Les données présentées sont des moyennes (DS) excepté indication contraire

Figure 2 : variation moyenne estimée de l'HbA_{1c} depuis l'inclusion



Ecarts types: ± SE (moyenne)
*p=0,0003 (p<0,0001 pour la non-infériorité). DET: différence estimée entre les traitements

Figure 3 : variation moyenne estimée du 1,5-AG depuis l'inclusion

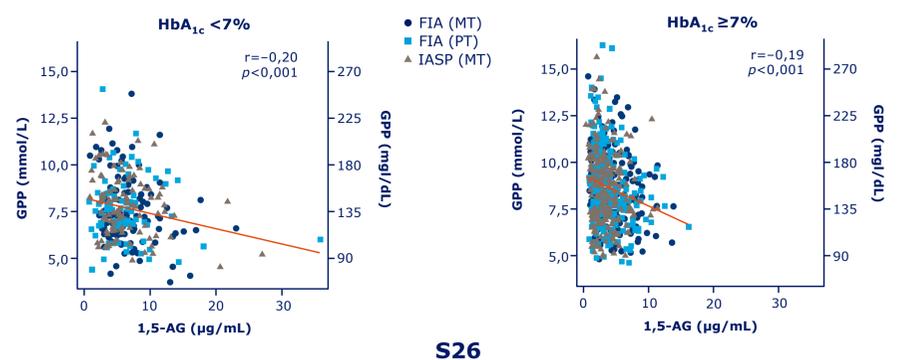


Ecarts types: ± SE (moyenne)
Données issues de la totalité de l'échantillon

Variation moyenne estimée de la GPP à 2 heures en automesure depuis l'inclusion

- A S26 :
 - FIA MT : -10,67 mg/dL
 - FIA PT : -9,18 mg/dL
 - IASP : -7,89 mg/dL

Figure 4 : corrélation entre le 1,5-AG et la GPP à 2 heures à S26 en fonction de l'HbA_{1c} à S26



- Dans les deux groupes, la corrélation entre le 1,5-AG et la GPP 2 heures est comparable entre les bras de traitement :

- HbA_{1c} < 7%
 - FIA (MT): r=-0,22
 - FIA (PT): r=-0,11
 - IASP: r=-0,26
- HbA_{1c} ≥ 7%
 - FIA (MT): r=-0,23
 - FIA (PT): r=-0,21
 - IASP: r=-0,14

Corrélation établie sur 990 patients avec données disponibles à S26
*Données issues de la totalité de l'échantillon

Références bibliographiques :

- Dungan et al. *Diabetes Care* 2006;29:1214
- Russell-Jones et al. *Diabetes Care* 2017;doi:0.2337/dc16-1771

Conclusions :

- La non-infériorité versus IASP a été confirmée (FIA MT et PT) en terme de réduction de l'HbA_{1c}.
- L'amélioration du contrôle glycémique (HbA_{1c}) avec FIA MT s'accompagne d'une GPP à 2 h en automesure plus basse et des valeurs de 1,5-AG sériques plus élevées.
- Les taux de 1,5-AG sont faiblement corrélés à la GPP à 2 h en automesure et l'amplitude de la corrélation ne dépend pas de la réduction de l'HbA_{1c}.
- Ces résultats confirment l'intérêt du 1,5-AG en tant que marqueur du contrôle glycémique à court terme et ce, indépendamment de la réduction de l'HbA_{1c}. Des études complémentaires pourraient permettre de préciser la relation entre la GPP et le 1,5-AG.