

# Variabilité glycémique intra journalière basée sur le profil en 9 points corrélée au risque d'hypoglycémie globale et nocturne chez les adultes diabétiques de type 1 (DT1) et 2 (DT2) - Poster N°P073

Auteurs : K. Mohammedi<sup>1</sup>, TS. Bailey<sup>2</sup>, A. Bhargava<sup>3</sup>, JH DeVries<sup>4</sup>, G. Gerety<sup>5</sup>, J. Gumprecht<sup>6</sup>, W. Lane<sup>7</sup>, CH Wysham<sup>8</sup>, BA Bak<sup>9</sup>, CT. Hansen<sup>9</sup>, A. Philis-Tsimikas<sup>10</sup>

<sup>1</sup>CHU Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>2</sup>AMCR Institute, CA, Etats-Unis; <sup>3</sup>Iowa Diabetes and Endocrinology Research Center, IA, Etats-Unis; <sup>4</sup>University of Amsterdam, Amsterdam, CA, Pays-Bas; <sup>5</sup>Albany Medical Center, NY, Etats-Unis; <sup>6</sup>Medical University of Silesia, Zabrze, Pologne; <sup>7</sup>Mountain Diabetes and Endocrine Center, Asheville, NC, Etats-Unis; <sup>8</sup>Rockwood Clinic, WA, Etats-Unis; <sup>9</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; <sup>10</sup>Scripps Whittier Diabetes Institute, CA, Etats-Unis

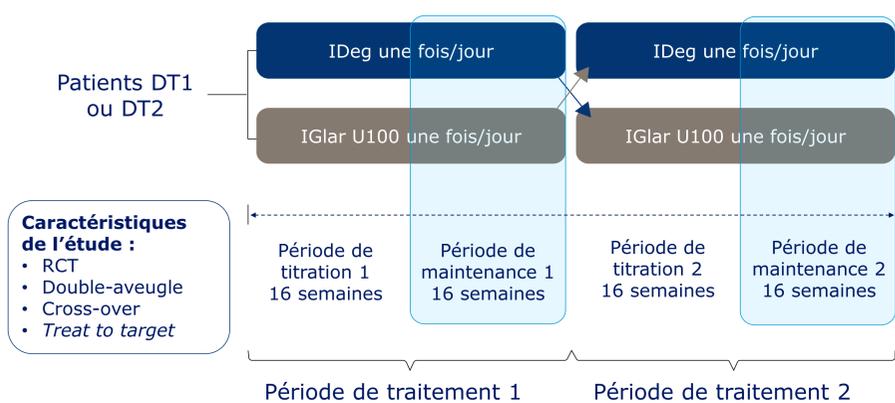
## Introduction

- La relation entre la variabilité glycémique et le risque d'hypoglycémie n'a jusqu'à présent pas été bien établie.
- Les hypoglycémies ont pourtant un impact négatif sur la santé des patients et leur qualité de vie<sup>1</sup>, et représente un souci majeur à la fois pour les patients et les cliniciens<sup>2</sup>.
- La variabilité intra journalière peut être évaluée par le profil en 9 points qui permet de mettre en évidence les fluctuations de la glycémie sur les 24 heures.
- Cette analyse *post hoc* a été réalisée afin d'évaluer la corrélation entre la variabilité glycémique intra journalière de la glycémie à jeun (GAJ) sur le profil en 9 points et la survenue d'hypoglycémies chez des diabétiques de type 1 ou 2.

## Méthodes

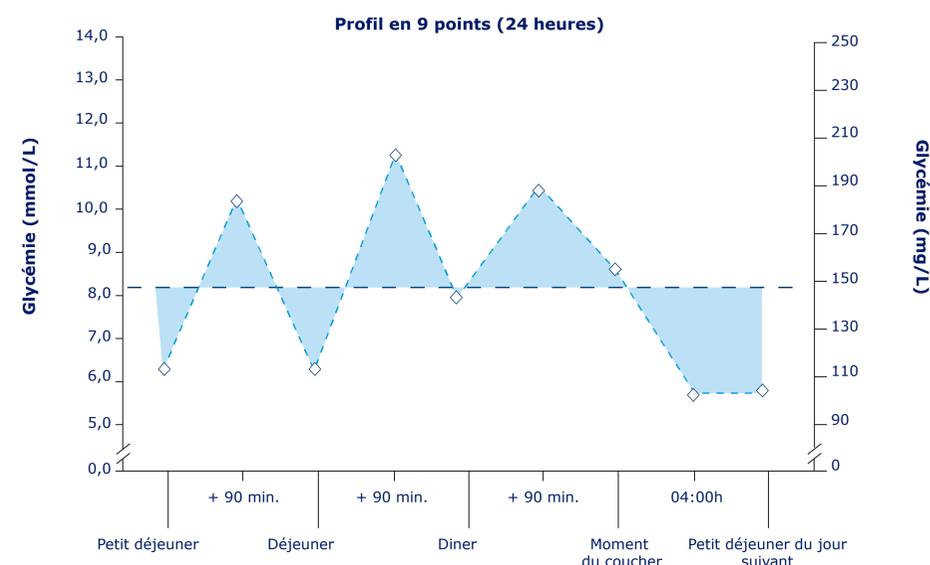
- Une analyse *post hoc* a été réalisée afin d'évaluer la corrélation entre la variabilité glycémique intra journalière de la GAJ sur le profil en 9 points et la survenue d'hypoglycémies dans deux études menées en cross-over et double aveugle, d'une durée de 64 semaines, de type « treat to target » comparant l'insuline dégludéc (IDeg) et l'insuline glargine (IGlar) U100 1x/j chez des adultes DT1 (SWITCH 1 [NCT02034513], n=501) ou DT2 insulinotraités (SWITCH 2 [NCT02030600], n=721) (figure 1).
- Le schéma des études SWITCH 1 et SWITCH 2 est détaillé dans la figure 1. Dans les 2 études, la période de traitement de 64 semaines comportait deux périodes de traitement de 32 semaines, chacune versus comparateur d'insuline basale. Chaque période de traitement comprenait une période de titration de 16 semaines (S1-16 et S32-48) suivie par une période de maintenance de 16 semaines (S16-32 et S48-64). Les données ont été poolées pour les deux bras de traitement mais analysées de façon séparée chez les diabétiques de type 1 et 2.
- Une illustration schématique du recueil des données pour la variabilité intra journalière des GAJ est présentée en figure 2.
- La variabilité glycémique intra-journalière était exprimée par la moyenne géométrique des amplitudes des excursions glycémiques sur une journée (profil en 9 points). Pour chaque patient et association de traitement, la moyenne géométrique était classée en tertiles de variabilité bas, moyens et élevés. Cette méthode a déjà été utilisée dans une étude antérieure<sup>3</sup>.
- Le nombre d'événements hypoglycémiques a été analysé selon le modèle primaire pré-spécifié<sup>4,5</sup>, prenant en compte le profil en 9 points comme un facteur additionnel.
- Les épisodes hypoglycémiques étaient définis de la façon suivante :
  - Globales symptomatiques : hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée (<3,1 mmol/L [56 mg/dL]).
  - Nocturnes symptomatiques : hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée (<3,1 mmol/L [56 mg/dL]) survenant entre 00:01 et 05:59 h (incluant ces deux valeurs).
  - Sévères : événements hypoglycémiques nécessitant l'intervention d'un tiers (définition de l'ADA<sup>6</sup>) et confirmés par un comité indépendant d'adjudication.

Figure 1 : schéma des études SWITCH 1 et SWITCH 2



Dans SWITCH 1, l'Asp était administrée 2 à 4 fois par jour dans le cadre d'un schéma basal-bolus. Dans SWITCH 2, tous les ADO administrés avant l'étude (metformine, i-PP4, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, thiazolidinediones et i-SGLT2) ont été poursuivis à la même dose au cours de l'étude.

Figure 2 : illustration schématique du recueil des données pour la variabilité intra journalière dans les études SWITCH 1 et SWITCH 2



Le profil en 9 points était mesuré au début et à la fin des périodes de maintenance. Au total, jusqu'à 2 profils en 9 points étaient disponibles pour chaque patient et chaque période de maintenance.

## Résultats

- Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études SWITCH 1 et 2 sont détaillées dans le tableau 1.
- La variabilité intra journalière est significativement associée à la survenue d'hypoglycémies globales et nocturnes symptomatiques chez les diabétiques de type 1 ou 2 (tableau 2, figures 3 et 4).
- Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la variabilité intra journalière et les taux de survenue d'hypoglycémies sévères chez les diabétiques de type 1 ou 2 (tableau 2, figures 3 et 4).

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études SWITCH 1 et 2

Caractéristiques	SWITCH 1	SWITCH 2
n (%)	501 (100)	720 (100)
Hommes, n (%)	269 (53,7)	382 (53,1)
<b>Pays de résidence, n (%)</b>		
États-Unis	458 (91,4)	720 (100)
Pologne	43 (8,6)	0 (0)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>		
Caucasiens	462 (92,2)	578 (80,3)
Afro-américains	32 (6,4)	106 (14,7)
Asiatique	2 (0,4)	22 (3,1)
Autres	5 (1)	14 (1,9)
Hispaniques ou latino-américains, n (%)	51 (10,2)	262 (36,4)
Âge, années	45,9 (14,2)	61,4 (10,5)
Poids, kg	80,5 (17,4)	91,7 (19,5)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,5 (4,8)	32,2 (5,6)
Durée du diabète, années	23,4 (13,4)	14,1 (8,1)
HbA1c, %	7,6 (1,0)	7,6 (1,1)
GAJ, mg/dL	169,8 (79,6)	137,0 (52,6)

Figure 3 : nombre d'événements hypoglycémiques selon les tertiles de variabilité glycémique intra journalière (bas, moyens et élevés) chez les diabétiques de type 1 - SWITCH 1

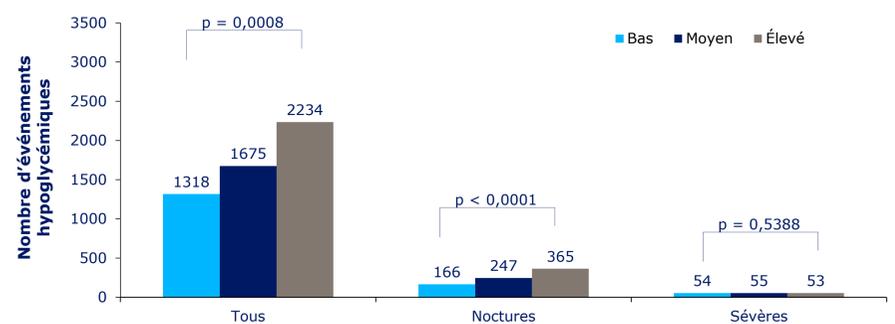


Figure 4 : nombre d'événements hypoglycémiques selon les tertiles de variabilité glycémique intra journalière (bas, moyens et élevés) chez les diabétiques de type 2 - SWITCH 2

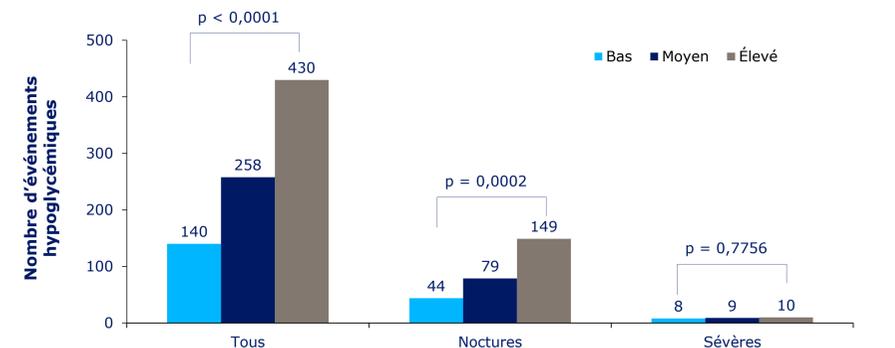


Tableau 2 : impact de la variabilité intra journalière de la glycémie selon les tertiles bas, moyens et élevés dans les études SWITCH 1 et 2

Hypoglycémies	Tertiles de variabilité	SWITCH 1		SWITCH 2	
		Estimation [IC <sub>95</sub> ]	p	Estimation [IC <sub>95</sub> ]	p
Toutes	Bas	0,92 [0,82 ; 1,03]	p < 0,0001	0,79 [0,61 ; 1,03]	p < 0,0001
	Moyen	Référence		Référence	
	Élevé	1,15 [1,04 ; 1,27]		1,49 [1,20 ; 1,86]	
Nocturnes	Bas	0,76 [0,59 ; 0,97]	p < 0,0001	0,76 [0,49 ; 1,20]	p = 0,0002
	Moyen	Référence		Référence	
	Élevé	1,45 [1,14 ; 1,84]		1,72 [1,22 ; 2,41]	
Sévères	Bas	0,78 [0,49 ; 1,25]	p = 0,5388	1,46 [0,52 ; 4,13]	p = 0,7756
	Moyen	Référence		Référence	
	Élevé	0,81 [0,50 ; 1,31]		1,18 [0,45 ; 3,08]	

## Conclusions :

- La variabilité glycémique intra journalière évaluée à partir du profil en 9 points est associée à un risque significativement plus important d'hypoglycémies symptomatiques et d'hypoglycémies nocturnes symptomatiques chez les diabétiques de type 1 et 2.
- Le choix d'un traitement permettant de réduire la variabilité glycémique intra journalière est à même de contribuer à réduire le risque d'hypoglycémies.

## Références bibliographiques

- Smith-Palmer et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:273-84.
- Fidler et al. *J Med Econ* 2011;14:646-55.
- Crenier et al. *Diabetes Care* 2013;36:2148-53.
- Lane et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl 1A):LB23.
- Wysham et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl 1A):LB24.
- Seaquist et al. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.

Cette analyse des études SWITCH 1 et 2 (NCT02034513 et NCT02030600) était sponsorisée par Novo Nordisk.