



Relations entre gain baro-réflexe et autres marqueurs de risque chez le patient diabétique de type 2

Relationships between baroreflex gain and other risk markers in patients with type 2 diabetes

André J. Scheen, Monique Marchand,
Jean-Christophe Philips

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies
métaboliques,
CHU Sart Tilman, Université de Liège, Liège,
Belgique

Dualités d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt en relation directe avec cette conférence

Conférencier, Membre d'un Conseil scientifique et/ou

Investigateur clinique pour les firmes pharmaceutiques suivantes :

AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen,
Novartis, MSD, NovoNordisk, Sanofi, Takeda

**Travail soutenu par un crédit de recherche
inconditionnel accordé par NovoNordisk**

Introduction

Le patient diabétique de type 2 (DT2) est exposé à des complications diverses dont

- **une neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC)**
- **une augmentation de la rigidité artérielle**
- **une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG)**

trois facteurs de risque indépendants de maladie cardiovasculaire et de mortalité

Introduction

Le gain baro-réflexe (GBR) est un marqueur de la neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC) qui s'avère plus discriminant que le classique R-R E/I ratio estimant la variabilité sinusale respiratoire lors d'une respiration forcée à 6 cycles par min (manœuvre de « deep breathing » d'Ewing).

Scheen A, Philips JC, Marchand M. Decreased baroreflex gain more strongly predicts microalbuminuria and increased pulsatile stress than decreased RR E/I ratio in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011;54(Suppl):S464, 1149.

Objectifs

*** Etudier, dans une analyse transversale, les relations entre le gain baro-réflexe (GBR)**

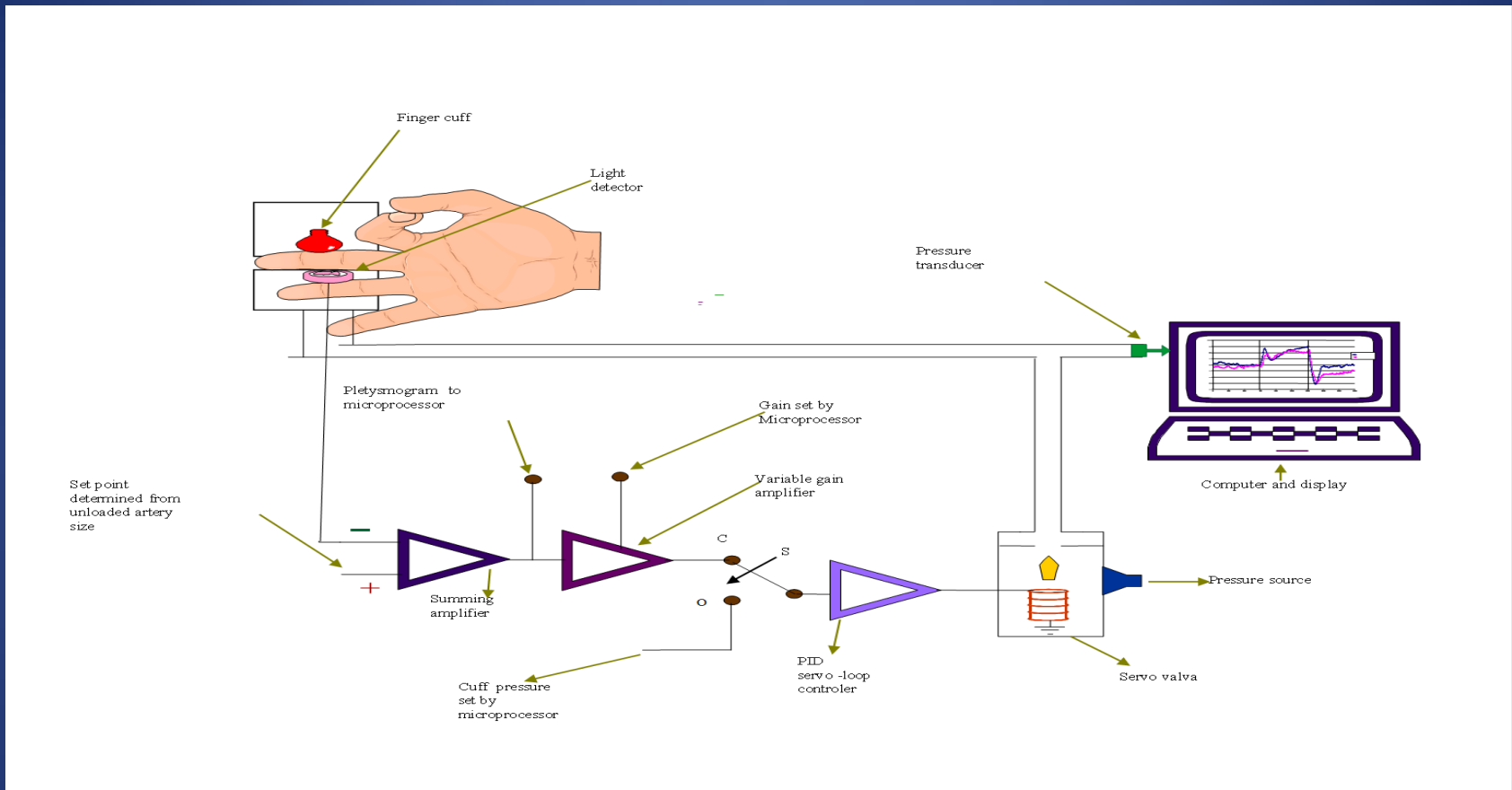
et d'autres marqueurs de risque comme

- la pression pulsée (PP, un marqueur indirect de rigidité artérielle)**
- la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), marqueur de néphropathie diabétique**

chez le patient diabétique de type 2 (DT2).

*** Tester, dans une étude longitudinale, si une diminution du GBR peut influencer / prédire la chute ultérieure du DFG**

Méthodes : Finapres : Enregistrement continu de la PA (systolique et diastolique) et de la fréquence cardiaque



Scheen AJ, Geronooz I, Marchand M. Le Finapres, une technique performante pour évaluer l'hypotension orthostatique, la neuropathie autonome et la syncope vaso-vagale. Rev Med Liège 2001;56(8):577-82.

Méthodes : test postural de redressement actif (« standing → squatting → standing »)



Test postural
standardisé
(test de «squatting» :
1min debout – 1min
accroupi – 1min
debout)

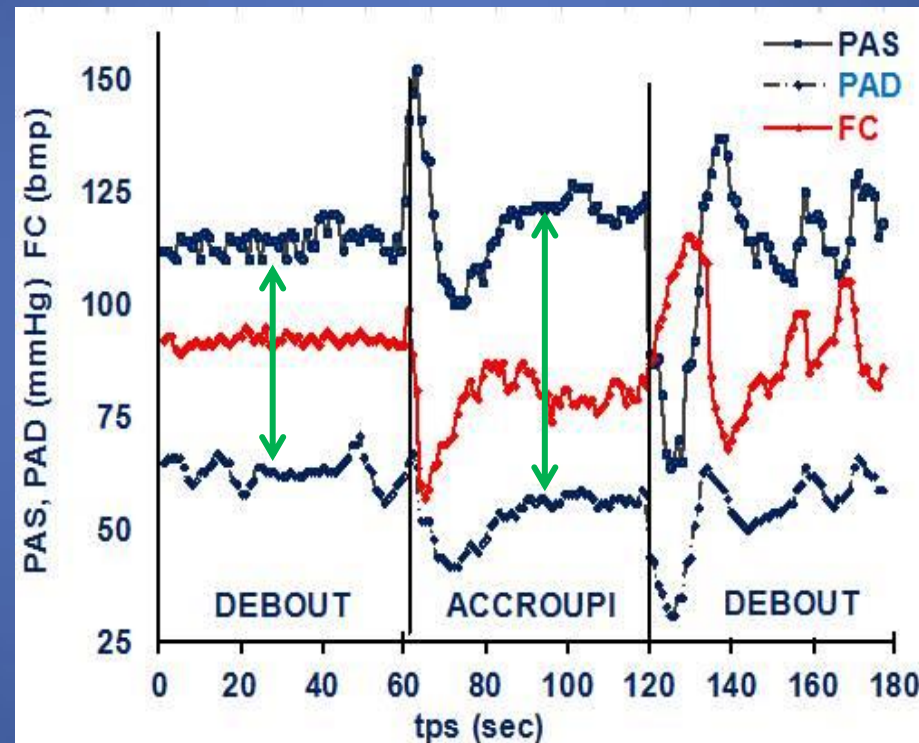
Marfella R, et al. (1994) Detection of early sympathetic cardiovascular neuropathy by squatting test in NIDDM. *Diabetes Care* 17:149-151.

Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Squatting, a posture test for studying cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes Metab* 2011;37(6):489-96.

Méthodes : Monitoring continu durant le test de squatting

Evolution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant le test de Squatting. La pression pulsée (PP = PAS-PAD) est analysée pendant tout le test et par son augmentation durant l'accroupissement (delta PP).

PP et delta PP
lors de la phase d'
accroupissement



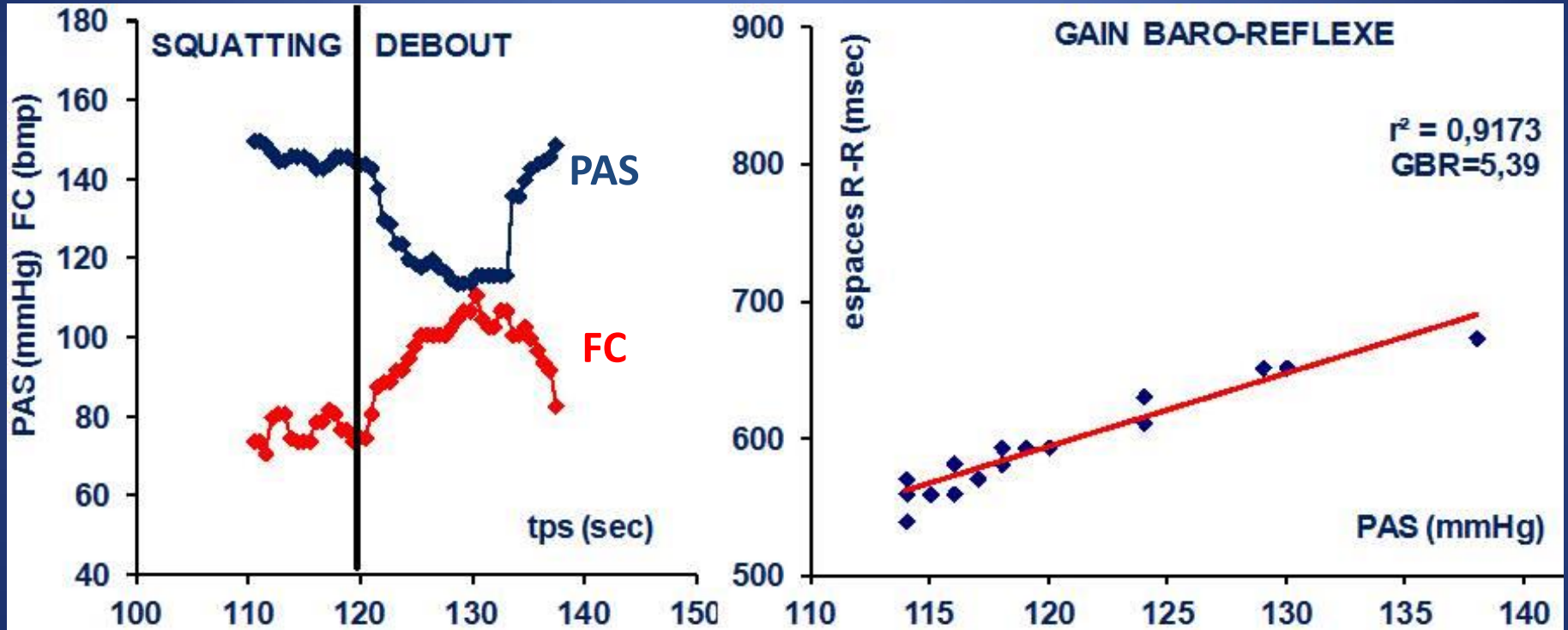
GBR lors de la
phase de
redressement

Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Squatting amplifies pulse pressure increase with disease duration in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(2):322-4.

Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Changes in pulse pressure, heart rate and the pulse pressure x heart rate product during squatting in Type 1 diabetes according to age. *Diabet Med* 2010;27:753-61.

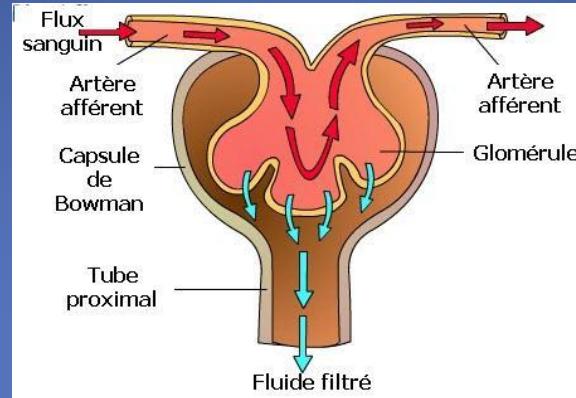
Méthodes : mesure du GBR

Le gain baro-réflexe (GBR) est calculé par la pente de la relation entre les espaces R-R et PA systolique lors du redressement.



Scheen AJ, Philips JC. Squatting test: a dynamic postural manoeuvre to study baroreflex sensitivity. Clin Aut Res 2012;22:35-41.

Méthodes : mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG)



$$\text{MDRD (ml/min)} = 175 \times (\text{Créatininémie en mg/dL})^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times K$$

K = 0.742 chez la femme

K = 1 chez l'homme

Mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG, calculé par la formule MDRD) avant et après un suivi moyen de 12 ± 5 années.

Mesure du taux d'HbA1C avant et en fin de suivi.

Population

64 patients DT2, séparés en deux groupes G1 et G2 en fonction de la valeur médiane du gain baroréflexe

GBR : 1,36 msec/mm Hg

	GBR (msec/mmHg)	n	Age (ans)	Sexe ratio (F/H)	Durée DT2 (ans)	HbA1c (%)	MDRD (ml/min)
G1 (GBR \leq 1,36 msec/mmHg)	0,77\pm0,40	34	58\pm7	11/23	9\pm10	8,6\pm 1,7	79\pm19
G2 (GBR $>$ 1,36 msec/mmHg)	3,05\pm0,35	30	54\pm8	8/22	8\pm9	8,5\pm1,6	95\pm19
p	P<0,0001		P=0,04	NS	NS	NS	P < ???

G1, avec un GBR abaissé (marqueur de NAC), présente un DFG (MDRD) abaissé (marqueur de néphropathie) par rapport à G2
Coéfficient de corrélation GBR/DFG : r = 0,453; p = 0,008)

Résultats : analyse transversale

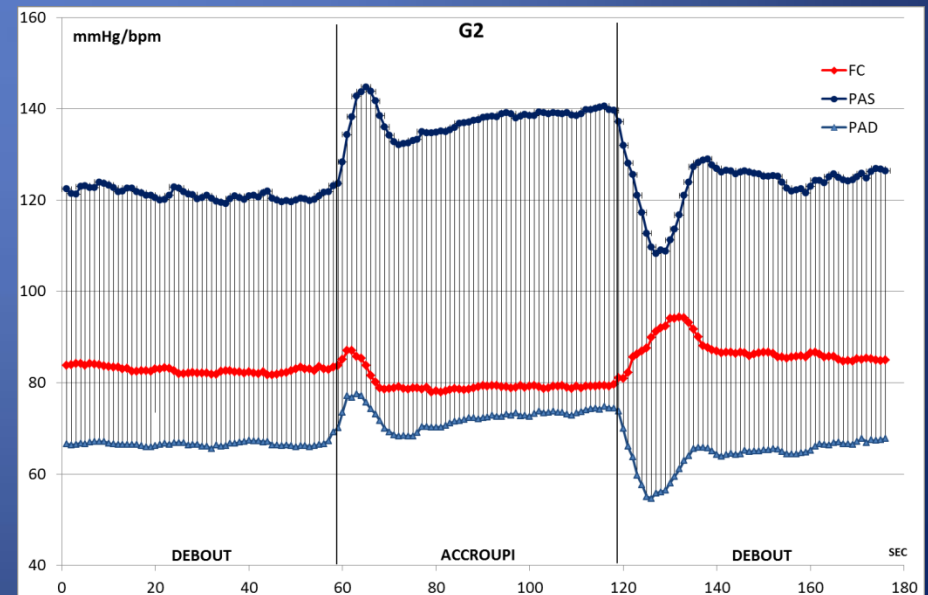
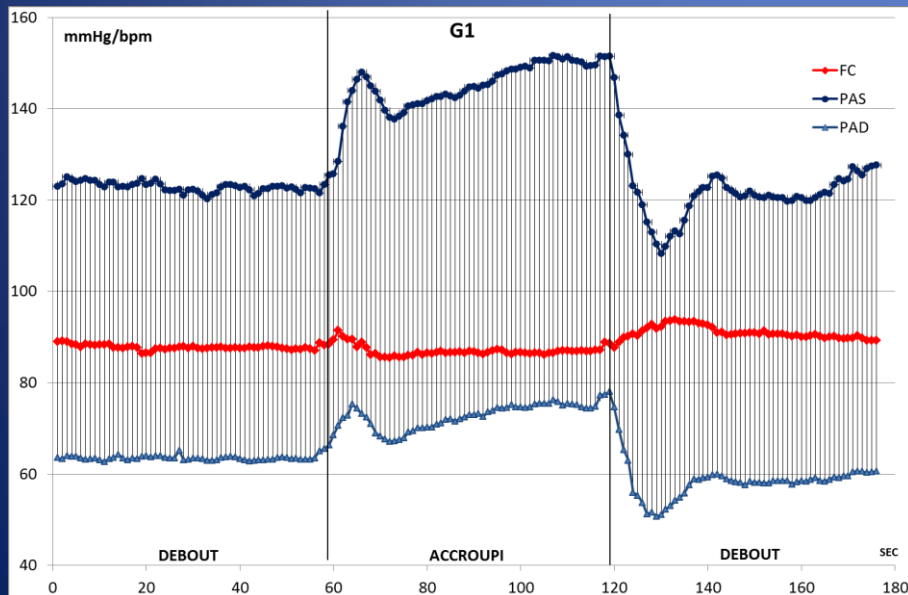
Paramètres mesurés (moyenne \pm écart-type) pendant le test de squatting

	FC (bpm)	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PP (mmHg)
Valeurs de base (debout initial)					
G1	87 \pm 17	80 \pm 14	122 \pm 21	63 \pm 13	59 \pm 15
G2	80 \pm 16	82 \pm 13	120 \pm 20	66 \pm 12	54 \pm 15
P	0,0461	0,7332	0,5031	0,5739	0,1983
Valeurs pendant l'accroupissement					
G1	86 \pm 15	97 \pm 20	146 \pm 27	73 \pm 17	73 \pm 18
G2	78 \pm 13	93 \pm 16	136 \pm 21	71 \pm 14	65 \pm 16
P	0,0097	0,2929	0,0768	0,5325	0,0395
Valeurs au redressement					
G1	88 \pm 16	80 \pm 21	127 \pm 29	62 \pm 18	65 \pm 22
G2	84 \pm 15	83 \pm 18	126 \pm 26	65 \pm 16	60 \pm 21
P	0,1712	0,7332	0,8196	0,3420	0,2895

Résultats : analyse transversale

Indices calculés après le redressement accroupi → debout

	GBR (msec/mmHg)	Chute PAM au redressement (mmHg)	Retard de recupération des valeurs de base PAM (sec)	Tachycardie réflexe (pbm)
G1	0,77±0,40	-46±12	29±19	+17±8
G2	3,05±0,35	-38±12	21±19	+23±9
P	< 0,0001	0,0079	0,0107	0,0359



Résultats : suivi longitudinal

Mesure de HbA1c et du débit de filtration glomérulaire DFG (calculé par la formule MDRD) avant et après un suivi moyen de 12 ± 5 années

	HbA1c (%)			MDRD (ml/min)		
	Avant	Suivi	Δ	Avant	Suivi	Δ
G1	$8,6 \pm 1,7$	$7,7 \pm 1,7$	$-0,8 \pm 1,2$	79 ± 19	63 ± 26	-13 ± 21
G2	$8,5 \pm 1,6$	$7,8 \pm 1,3$	$-0,6 \pm 1,3$	95 ± 19	78 ± 25	-13 ± 21

Amélioration de l'équilibre glycémique moyen dans les deux groupes grâce à une intensification du traitement antidiabétique. Chute comparable du DFG dans les deux groupes (environ 1 ml/min par année).

Pas de corrélation significative de la diminution du DFG avec le taux d'HbA1c, la valeur initiale de GBR et les valeurs initiales de PA (PP).

Résumé

Par rapport aux patients de G2 (GBR conservé), les sujets de G1 (GBR diminué)

- **Sont légèrement plus âgés**
- **Ont une durée du DT2 comparable**
- **Ont des taux d'HbA1c (initial et final) comparables**
- **Ont des valeurs de pression artérielle comparables**
- **Ont une fréquence cardiaque de base plus élevée (dénervation)**
- **Ont une pression pulsée plus élevée en position accroupie (rigidité artérielle)**
- **Ont un DFG significativement abaissé (néphropathie diabétique)**

Par contre, la diminution du DFG durant le suivi de 12 ans est comparable chez G1 (GBR diminué) vs G2 (GBR conservé)

Conclusions

Un GBR abaissé (marqueur de la NAC, neuropathie autonome cardiovasculaire), est associé à une PP élevée en position accroupie (un marqueur indirect de rigidité artérielle) et une diminution du DFG (marqueur de la néphropathie diabétique).

Cette association suggère que ces complications dépendent d'un facteur commun (hyperglycémie chronique) ou que l'une d'entre elles pourrait contribuer à une autre (par exemple, la NAC pourrait aggraver la progression de l'insuffisance rénale chronique).

La seule valeur de GBR ne permet pas de prédire l'ampleur de la dégradation de la fonction rénale lors d'un suivi ultérieur de 12 années chez des patients DT2.