



Les listes de contenus sont publiées dans [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.com

DIABETES CANADA



Lignes directrices sur la pratique clinique de 2018

Cibles pour la maîtrise glycémique

Comité d'experts des Lignes directrices sur la pratique clinique de Diabète Canada

S. Ali Imran, MBBS, FRCP (Edin), FRCPC, Gina Agarwal, MBBS, Ph.D., MRCGP, CCMF, FCMF, Harpreet S. Bajaj, M.D., M.P.H., ECNU, FACE, Stuart Ross, MBBS, FRACP, FRCPC

MESSAGES CLÉS

- L'optimisation de la maîtrise glycémique est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète.
- La glycémie à jeun et la glycémie postprandiale sont toutes deux en corrélation avec le risque de complications en plus de contribuer à la mesure du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}).
- Les cibles glycémiques doivent être établies en fonction de la fragilité ou du niveau de dépendance fonctionnelle de la personne diabétique et de son espérance de vie.

MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- Essayez de maintenir votre glycémie aussi près que possible de vos valeurs cibles; vous pourrez ainsi retarder ou même prévenir les complications du diabète.
- Déterminez les valeurs cibles de votre taux d'HbA_{1c} et de votre glycémie (à jeun et après les repas) en collaboration avec votre équipe de soins diabétologiques; ces valeurs peuvent varier selon l'état de santé d'une personne et d'autres facteurs de risque.

Introduction

L'optimisation de la maîtrise glycémique est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète. Indépendamment du traitement sous-jacent, des taux d'HbA_{1c} supérieurs à 7,0 % sont associés à une augmentation considérable du risque de complications microvasculaires et cardiovasculaires (CV)¹⁻³. Les premières données de l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)² sur le diabète de type 1 et de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)³ sur le diabète de type 2 ont mis en évidence une relation curvilinéaire entre le taux d'HbA_{1c} et les complications du diabète, sans seuil apparent d'avantages, même si la réduction absolue du risque était nettement moindre à des taux inférieurs d'HbA_{1c}. De même, la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale sont en corrélation directe avec le risque de complications; certaines données indiquent toutefois que la glycémie postprandiale pourrait constituer un facteur de risque indépendant de complications cardiovasculaires plus important⁴⁻¹⁰.

Selon des données probantes, une maîtrise glycémique accrue réduit le risque de complications microvasculaires et CV. Les premières études prospectives contrôlées, avec répartition aléatoire, ont été menées auprès de personnes ayant récemment reçu un diagnostic de diabète. Les résultats de ces études (DCCT sur le diabète de type 1¹¹, Kumamoto¹² et UKPDS^{1,13} sur le diabète de type 2) ont confirmé qu'une amélioration de la maîtrise glycémique réduisait considérablement le risque de complications microvasculaires, mais n'avait eu aucun effet pertinent sur les événements

Les déclarations de conflits d'intérêts se trouvent à la page S44.

CV. Des données d'observation subséquentes provenant du suivi à long terme effectué après la fin des périodes de répartition aléatoire des cohortes des études DCCT et UKPDS ont mis en évidence la persistance d'importants bienfaits microvasculaires, mais aussi un effet bénéfique sur les événements CV attribué à une maîtrise glycémique intensifiée. Ce phénomène est appelé « mémoire métabolique » ou « effet d'hystérésis »¹⁴⁻¹⁶. Dans la cohorte de l'étude DCCT, une réduction considérable des événements CV (42 %), des infarctus du myocarde (IM) non fatals, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des décès d'origine CV (57 %) et de la mortalité globale (33 %) a été observée chez les participants ayant fait l'objet d'une maîtrise glycémique intensifiée par rapport à ceux du groupe de traitement standard¹⁷⁻¹⁹. De même, une réduction notable des IM (de 15 % à 33 %) et de la mortalité globale (de 13 % à 27 %) a été constatée dans la cohorte de l'étude UKPDS, chez les participants initialement répartis au hasard pour recevoir le traitement intensif⁶.

Tandis que l'étude UKPDS portait sur des personnes ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2, trois autres études ultérieures d'envergure – études ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) et VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) – se sont intéressées aux effets d'une maîtrise glycémique intensifiée chez les personnes atteintes d'un diabète de type 2 de longue date. Dans l'étude ACCORD, 10 251 participants ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (MCV) ou cumulant plusieurs facteurs de risque de MCV, tous présentant un taux d'HbA_{1c} initial d'au moins 7,5 %, avaient été répartis au hasard pour recevoir un traitement intensif visant l'atteinte d'un taux d'HbA_{1c} inférieur à 6,0 % ou un traitement standard visant l'atteinte d'un taux d'HbA_{1c} compris entre 7,0 % et 7,9 %^{20,21}. L'âge moyen des participants était de 62 ans et ceux-ci étaient atteints de diabète depuis les 10 dernières années en moyenne. Une différence dans les taux d'HbA_{1c} a rapidement été obtenue et maintenue à 6,4 % et à 7,5 % tout au long de l'étude dans les groupes de traitement intensif et standard, respectivement. Les événements CV graves du paramètre composé principal, regroupant l'IM non fatal, l'AVC non fatal ou le décès d'origine CV, n'ont pas été réduits de façon significative dans l'étude ACCORD [risque relatif (RR) : 0,90, *p* = 0,16]. Le volet de l'étude portant sur la maîtrise glycémique a été interrompu prématurément, après 3,5 ans, en raison d'une mortalité accrue (1,41 % vs 1,14 % par an; RR : 1,22) attribuée au groupe traité intensivement^{19,20}. Un suivi observationnel des participants de l'étude ACCORD ayant survécu pendant une période médiane de 8,8 ans a toutefois révélé que l'intensification de la maîtrise glycémique avait un effet à long terme neutre sur les événements du paramètre composé et sur la mortalité globale (RR : 1,01, intervalle de confiance [IC] : 0,92 à 1,10)²².

Taux d'HbA _{1c} (%)	Cibles pour la maîtrise glycémique
≤ 6,5	Adultes atteints de diabète de type 2, en vue de réduire le risque de MRC et de rétinopathie en présence d'un faible risque d'hypoglycémie*
≤ 7,0	CHEZ LA PLUPART DES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 1 OU DE TYPE 2
7,1 ↓ 8,5	Dépendance fonctionnelle* : 7,1 à 8,0 % Hypoglycémie grave récurrente et/ou non-perception de l'hypoglycémie : 7,1 à 8,5 % Espérance de vie limitée [†] : 7,1 à 8,5 % Personne âgée fragile et/ou atteinte de démence* [‡] : 7,1 à 8,5 %
	Prévenir les taux d'HbA _{1c} plus élevés, afin de réduire au minimum le risque d'hyperglycémie symptomatique et de complications aiguës et chroniques
Fin de vie : Mesure du taux d'HbA _{1c} non recommandée. Prévenir l'hyperglycémie symptomatique et tout risque d'hypoglycémie. * Selon la classe d'antihyperglycémiants utilisée et les caractéristiques de la personne. [†] Voir le chapitre Le diabète chez les personnes âgées, p. S283.	

figure 1. Cibles recommandées pour la maîtrise glycémique
HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée.

Dans l'étude ADVANCE, 11 140 patients ont reçu au hasard un traitement standard (valeurs cibles du taux d'HbA_{1c} conformes aux lignes directrices locales) ou un traitement d'intensification de la maîtrise glycémique visant à réduire le taux d'HbA_{1c} à 6,5 % ou moins²³. Les participants, âgés d'au moins 55 ans, avaient des antécédents d'événements CV graves ou de maladie microvasculaire, ou présentaient au moins un des autres facteurs de risque de MCV. La durée moyenne du diabète était de 8 ans. Au terme d'un suivi de 5 ans, le taux moyen d'HbA_{1c} était de 6,5 % dans le groupe de traitement intensif et de 7,3 % dans celui du traitement standard. Le paramètre d'évaluation principal regroupait les événements microvasculaires (néphropathie et rétinopathie) et la MCV (définie comme l'occurrence d'événements CV graves). Une réduction significative de l'incidence des événements CV graves, attribuée principalement à une réduction relative de 21 % des cas de néphropathie, a été observée dans le groupe témoin recevant le traitement intensif²³; aucun effet bénéfique de la réduction intensive de la glycémie n'a cependant été constaté pour ce qui est des événements CV graves ou de la mortalité globale, durant l'étude ou au cours du suivi observationnel subséquent d'une durée médiane de 5,4 ans²⁴.

Dans l'étude VADT, 1 791 anciens combattants des États-Unis atteints de diabète depuis 12 ans, en moyenne, et dont la glycémie était mal maîtrisée (≥ 7,5 %) ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement standard ou un traitement intensif visant une réduction globale des taux d'HbA_{1c} de l'ordre de 1,5 %^{25,26}. La durée moyenne du diabète était de 12 ans, et les taux d'HbA_{1c} obtenus dans chacun des groupes étaient respectivement de 8,4 % et 6,9 %. Durant un suivi médian de 5,6 ans, une réduction négligeable du paramètre d'évaluation principal (première occurrence d'un événement CV grave) a été observée, mais la progression vers l'albuminurie a cependant été réduite de façon notable dans le groupe traité intensivement, 9,1 % des participants ayant montré une progression réduite par rapport à 13,8 % des participants dans le groupe de traitement standard. Néanmoins, au cours d'un suivi observationnel médian de 9,8 ans, l'incidence du paramètre principal (IM, AVC, aggravation ou apparition d'une insuffisance cardiaque congestive [ICC], amputation en raison d'une gangrène ischémique ou décès d'origine CV) était nettement plus faible chez les sujets ayant reçu le traitement énergique que chez ceux ayant reçu le traitement classique (RR : 0,83; *p* = 0,04), la réduction absolue du risque étant de 8,6 événements CV graves pour 1 000 personnes-années²⁷.

D'après les données d'une méta-analyse, les personnes atteintes de diabète de type 2 qui reçoivent un traitement hypoglycémiant intensif présenteraient un risque réduit d'événements CV graves et d'IM (paramètre CV composé), sans effet notable sur le risque de mortalité globale, de décès d'origine cardiaque, d'AVC et d'ICC²⁸. Même si

l'explication sur l'augmentation inattendue des taux de mortalité associée au traitement intensif dans l'étude ACCORD demeure insaisissable²⁹, la fréquence des épisodes d'hypoglycémie grave observés dans ces études était deux à trois fois supérieure dans les groupes de traitement intensif. En outre, un plus grand nombre de décès ont été rapportés chez les participants ayant eu un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie grave dans les études ACCORD³⁰, ADVANCE³¹ et VADT²⁵, indépendamment de leur répartition individuelle dans les différents groupes de traitement. Certains ont par conséquent laissé entendre qu'une surveillance étroite de la glycémie ciblant un taux d'HbA_{1c} de 6,0 % n'était peut-être pas l'idéal pour les personnes âgées, fragiles, celles qui souffrent de diabète depuis longtemps ou d'une coronaropathie avancée ou qui présentent des antécédents connus d'épisodes d'hypoglycémie grave^{32,33} (voir les chapitres Le diabète chez les personnes âgées, p. S283 et Hypoglycémie, p. S104). Des cibles glycémiques plus élevées sont aussi appropriées pour les adultes de tous âges ayant une dépendance fonctionnelle ou pour les personnes dont l'espérance de vie est limitée et qui ont peu de chance de tirer avantage d'une maîtrise glycémique intensifiée.

Sur le plan de la prévention des événements CV, les données probantes appuient, en plus de la maîtrise du taux d'HbA_{1c}, le recours à des stratégies multifactorielles de réduction des risques, notamment l'établissement d'objectifs pour la tension artérielle (TA) et les lipides, la médication préventive, l'activité physique et autres comportements sains, de même que la désaccoutumance du tabac (voir le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162). Il a récemment été suggéré que ces interventions multifactorielles entraînaient non seulement des bienfaits microvasculaires et CV importants, mais aussi une réduction de la mortalité, d'après les résultats du suivi de 21 ans de l'étude Steno-2³⁴. Les faits saillants de cette étude incluent les suivants : survie médiane accrue de 7,9 ans, intervalle médian prolongé de 8,1 ans avant le premier événement CV, réduction de toutes les complications microvasculaires, à l'exception de la neuropathie périphérique pour les participants recevant le traitement intensif, par rapport à ceux recevant le traitement classique. Le dosage de l'HbA_{1c} reflète à la fois la mesure de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. En outre, les valeurs moyennes de la glycémie sont aussi en corrélation avec le taux d'HbA_{1c}, dans le diabète de type 1 comme de type 2, comme le montre la figure 1^{35,36}.

Tableau 1

Corrélation entre les valeurs du taux d'HbA_{1c} et les valeurs moyennes estimatives de la glycémie

Valeurs du taux d'HbA _{1c} (%)	5,5 à 6,5	6,5 à 6,9	7,0 à 7,4	7,5 à 7,9	8,0 à 8,5
Valeur moyenne estimative de la glycémie (mmol/L)	6,2 à 7,7	7,8 à 8,5	8,6 à 9,3	9,4 à 10,1	10,2 à 10,9

HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée.

Lorsque les taux d'HbA_{1c} sont élevés, la glycémie à jeun en est en grande partie responsable, mais lorsque ces taux avoisinent la valeur cible ($\leq 7,0\%$), la glycémie postprandiale est davantage en cause³⁷⁻³⁹. Une autre étude utilisant un système de surveillance continue de la glycémie (SSCG) a montré qu'une glycémie postprandiale (2 h après un repas) $< 8,0$ mmol/L est la mieux corrélée avec un taux d'HbA_{1c} $< 7,0\%$ ⁴⁰. Dans une étude portant sur l'intensification forcée d'un traitement antihyperglycémiant administré à 164 participants atteints de diabète de type 2 et dont le taux d'HbA_{1c} était d'au moins 7,5 % (au-dessus de l'objectif fixé), l'obtention d'un taux cible d'HbA_{1c} $< 7,0\%$ a été associée à une glycémie à jeun cible $< 5,5$ mmol/L chez 64 % des participants et à une glycémie postprandiale cible $< 7,8$ mmol/L chez 94 % des participants³⁸. En outre, dans plusieurs études portant sur l'administration d'une insulinothérapie ajustée jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles, des protocoles d'ajustement posologique ont été utilisés de façon sécuritaire chez des personnes qui n'avaient pas atteint le taux d'HbA_{1c} cible, de manière à obtenir une glycémie à jeun et une glycémie postprandiale cibles inférieures aux valeurs cibles « habituelles », y compris : des taux de glycémie à jeun compris entre 4,5 et 5,5 mmol/L^{41,42} ou entre 4,0 et 5,5 mmol/L⁴³⁻⁴⁶ chez les participants atteints de diabète de type 2, des taux de 3,9 à 5,0 mmol/L chez ceux atteints de diabète de type 1⁴⁷, de même que des protocoles visant à la fois des taux de glycémie à jeun de 4,5 à 5,5 mmol/L et de glycémie 2 heures après les repas de 5,0 à 7,0 mmol/L chez les participants atteints de diabète de type 2⁴⁸. Il reste que la difficulté majeure pour évaluer à partir d'observations factuelles la valeur d'une maîtrise plus stricte de la glycémie postprandiale a été le manque d'études bien conçues portant sur les résultats à long terme et ayant pour principal objectif l'évaluation de la glycémie postprandiale. La plupart des études d'envergure menées à ce jour étaient majoritairement axées sur les taux cibles d'HbA_{1c} et de glycémie préprandiale. Elles comportaient par ailleurs un nombre limité de données probantes sur les avantages à long terme de la glycémie postprandiale comme cible unique^{49,50}.

Bien que des cibles glycémiques inhabituelles (p.ex., fructosamine et albumine glycosylée) aient aussi été associées à des événements CV et à des décès dans une étude de cohorte⁵¹, leur utilité élargie et leur corrélation avec le taux d'HbA_{1c} restent à établir.

Enfin, la variabilité glycémique (VG), en tant que cible thérapeutique additionnelle, fait depuis peu l'objet d'un intérêt accru. Des données limitées appuient l'hypothèse selon laquelle la VG, en provoquant une réaction inflammatoire et un stress oxydatif, serait impliquée dans la pathogenèse des complications vasculaires du diabète^{52,53}. Dans la littérature clinique, une certaine importance a récemment été accordée aux composantes clés de la VG (variabilité touchant la glycémie à jeun et postprandiale, ainsi que l'hypoglycémie), où elles sont liées aux complications du diabète. Dans une cohorte de plus de 5 000 personnes atteintes de diabète de type 2, une variation de la glycémie à jeun en fonction du temps s'est avérée être un facteur prédictif pertinent de la mortalité globale et des décès d'origine CV⁵³. Les cibles cliniques précises proposées dans la littérature pour les personnes utilisant un SSCG comprennent une réduction maximale de l'écart-type des glycémies quotidiennes (jusqu'à moins de trois fois la glycémie moyenne), une maximisation du temps passé dans l'intervalle cible (3,9 à 10 mmol/L) et une réduction maximale de la durée, de la gravité et de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie. Néanmoins, les stratégies de prise en charge susceptibles de réduire au minimum la variabilité glycémique et leur incidence sur les résultats cliniques tangibles restent à déterminer avant que ces nouvelles cibles de mesure de la qualité de l'équilibre glycémique puissent être systématiquement intégrées aux lignes directrices sur la pratique clinique.

Conclusions

Un traitement intensif de la glycémie visant des taux d'HbA_{1c} $\leq 7,0\%$ chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2 a des effets bénéfiques marqués sur les complications microvasculaires; il est probable qu'un tel traitement ait aussi un effet bénéfique notable sur le plan CV, à condition d'être instauré tôt au début de la maladie et en évitant l'hypoglycémie et la variabilité glycémique grâce à une approche multifactorielle. Une intensification de la maîtrise glycémique visant un taux d'HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ peut être recherchée chez les personnes dont le diabète est relativement récent et qui ont une espérance de vie plus longue, en particulier celles qui prennent des antihyperglycémiantes et ont un faible risque d'hypoglycémie. Par ailleurs, un taux cible d'HbA_{1c} $\leq 8,5\%$ est peut-être plus approprié chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2, qui ont une espérance de vie limitée, un niveau élevé de dépendance fonctionnelle et des antécédents d'épisodes récurrents d'hypoglycémie grave et parfois non perçus.

RECOMMANDATIONS

- Il est recommandé que les cibles glycémiques soient personnalisées [catégorie D, consensus].
- Chez la plupart des personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2, le traitement devrait viser un taux d'HbA_{1c} $\leq 7,0\%$, afin de réduire le risque de complications microvasculaires [catégorie A, niveau 1A^{1,2,22,23}] et, dans l'éventualité où le traitement serait instauré tôt dans l'évolution de la maladie, afin de limiter le risque de complications CV [catégorie B, niveau 3²³].
- Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, un taux d'HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ peut être ciblé afin de réduire le risque de néphropathie chronique [catégorie A, niveau 1A²³] et de rétinopathie [catégorie A, niveau 1A²¹], lorsque ces personnes ont été évaluées comme présentant un faible risque d'hypoglycémie, compte tenu de l'utilisation d'antihyperglycémiantes et de certaines caractéristiques personnelles [catégorie D, consensus].
- Un taux cible d'HbA_{1c} plus élevé peut être envisagé chez les personnes diabétiques pour éviter les épisodes d'hypoglycémie et l'utilisation excessive d'antihyperglycémiantes, dans l'une ou l'autre des situations suivantes [catégorie D, consensus pour tous] :
 - Dépendance fonctionnelle : de 7,1 % à 8,0 %
 - Antécédents d'épisodes récurrents d'hypoglycémie grave, surtout s'ils ne sont pas perçus : de 7,1 % à 8,5 %
 - Espérance de vie limitée : de 7,1 % à 8,5 %
 - Personne âgée fragile souffrant de démence ou non : de 7,1 % à 8,5 %
 - Fin de vie : mesure du taux d'HbA_{1c} non recommandée. Prévenir l'hyperglycémie symptomatique et toute forme d'hypoglycémie.
- Pour obtenir un taux d'HbA_{1c} $\leq 7,0\%$, les personnes diabétiques doivent viser les objectifs suivants :
 - Glycémie à jeun ou préprandiale de 4,0 à 7,0 mmol/L et une glycémie 2 heures après un repas de 5,0 à 10,0 mmol/L [catégorie B, niveau 2¹, pour le diabète de type 1; catégorie B, niveau 2¹, pour le diabète de type 2]
 - Si un taux cible d'HbA_{1c} $\leq 7,0\%$ ne peut être atteint lorsque les valeurs cibles de la glycémie à jeun sont de 4,0 à 7,0 mmol/L et celles de la glycémie postprandiale de 5,0 à 10,0 mmol/L, l'atteinte de valeurs glycémiques inférieures, comprises entre 4,0 et 5,5 mmol/L pour la glycémie à jeun et entre 5,0 et 8,0 mmol/L pour la glycémie postprandiale, peut être envisagée, mais en tenant compte du risque d'hypoglycémie [catégorie D, niveau 4³⁸, pour la glycémie à jeun et le diabète de type 2; catégorie D, consensus, pour la glycémie à jeun et le diabète de type 1; catégorie D, niveau 4^{38,40}, pour la glycémie postprandiale et le diabète de type 2; catégorie D, consensus, pour la glycémie postprandiale et le diabète de type 1].

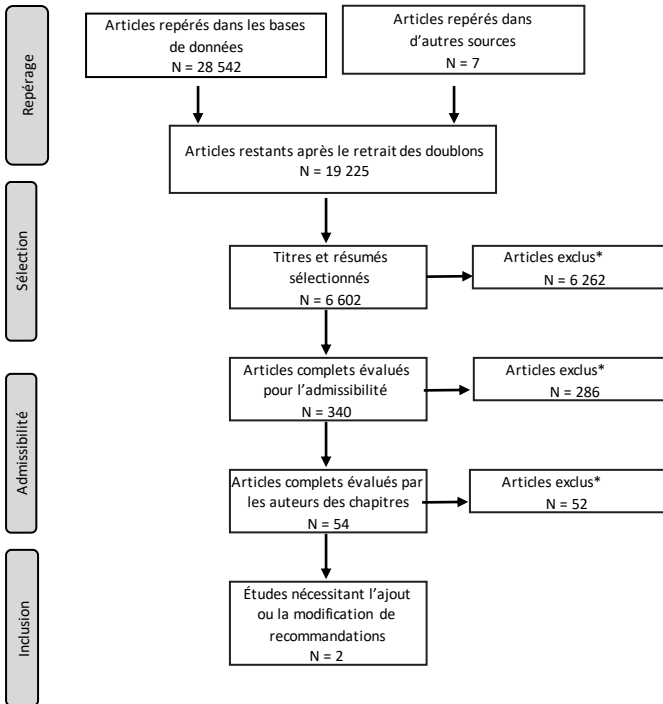
Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

Le Dr Bajaj déclare avoir reçu des honoraires personnels de la société Abbott, ainsi que des subventions et des honoraires personnels de la part des sociétés AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk et Sanofi, sans lien avec les travaux présentés ici. Le Dr Ross déclare avoir reçu des honoraires personnels de la part des sociétés Novo Nordisk, Eli Lilly, Janssen, AstraZeneca et Boehringer Ingelheim, sans lien avec les travaux présentés ici. Les autres auteurs n'ont rien à déclarer.

Références

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998;352:837-853.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;44:968-983.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-412.
- Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetic control and complications trial. *Diabetologia.* 2001;44:1215-1220.
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care.* 1999;22:233-240.
- Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med.* 2004;164:2147-2155.
- Study DECODE, Group EDEG. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care.* 2003;26:688-696.
- Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: Data from the Baltimore longitudinal study of aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care.* 2005;28:2626-2632.
- Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2011;34:2237-2243.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-2222.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-117.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998;352:854-865.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2002;287:2563-2569.
- Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care.* 2006;29:340-344.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2008;359:1577-1589.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-2653.
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and longterm mortality. *JAMA.* 2015;313:45-53.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care.* 2016;39:686-693.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
- The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2010;363:233-244.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care.* 2016;39:1089-1100.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2014;371:1392-1406.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
- Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans Affairs diabetes trial - Corrections. *N Engl J Med.* 2009;361:1024-1025.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2015;372:2197-2206.
- Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, et al. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016;218:50-58.
- Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33:721-727.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b4909.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010; 363:1410-1418.
- Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, et al. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1227-1234.
- Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med.* 2015;175:356-362.
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59:2298-2307.
- Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA_{1c} goals. *Diabetes Care.* 2014;37:1048-1051.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31:1473-1478.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care.* 2003;26:881-885.
- Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes mellitus: Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA_{1c} levels. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:280-285.
- Riddle MC, Umpierrez G, DiGenio A, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:2508-2514.
- Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:263-269.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: A randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:386-394.
- Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucoselowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) study. *Diabet Med.* 2006;23:736-742.
- Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate insulin by aggressive titration and education (INITIATE): A randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care.* 2007;30:1364-1369.
- Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia.* 2006;49:442-451.
- Davies M, Storms F, Shuttler S, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005;28:1282-1288.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-3086.
- Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379:1489-1497.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361:1736-1747.
- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2004;110:214-219.
- Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: The HEART2D trial. *Diabetes Care.* 2009;32:381-386.
- Selvin E, Rawlings AM, Lutsey PL, et al. Fructosamine and glycated albumin and the risk of cardiovascular outcomes and death. *Circulation.* 2015;132:269-277.
- FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care.* 2016;39:973-981.
- Lin CC, Li CI, Yang SY, et al. Variation of fasting plasma glucose: A predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med.* 2012;125:416.e9-416.e18.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.

Diagramme de flux de la revue de la littérature pour le chapitre 8 : Cibles pour la maîtrise glycémique



* Raisons de l'exclusion: population, intervention/exposition, comparateur/témoins, ou protocole de l'étude.

D'après: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097⁵⁴.

Pour en savoir plus, visitez le site www.prisma-statement.org.
[en anglais seulement]

▶