

# Relations entre gain baroréflexe et stress pulsatile chez le patient diabétique de type 1

## Relationships between baroreflex gain and pulsatile stress in type 1 diabetic patients

A.J. Scheen, M. Marchand, J.-C. Philips

*Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman, université de Liège, Liège, Belgique*

### Résumé

**But de l'étude.** - Les patients diabétiques de type 1 sont exposés à un risque accru de neuropathie autonome cardiovasculaire et de rigidité artérielle. Le but de ce travail est d'étudier les relations entre ces deux complications dans cette population.

**Patients et méthodes.** - Dans une étude transversale, le gain baroréflexe et le stress pulsatile ont été mesurés chez 167 patients diabétiques de type I et chez 160 sujets témoins appariés. Les sujets ont été soumis à un enregistrement continu de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avec un Finapres®, lors d'un test postural standardisé (debout-accroupi-debout). Le gain baroréflexe a été calculé par la pente de la relation entre les intervalles R-R et la pression artérielle systolique lors de la transition accroupi-debout. Le stress pulsatile est estimé par le produit de la pression puisée et de la fréquence cardiaque. Les deux indices ont aussi été évalués avant et après un suivi moyen de  $79 \pm 33$  mois chez 74 patients.

**Résultats.** - Dans l'étude transversale, le gain baroréflexe et le stress pulsatile sont, respectivement, diminué et augmenté chez les patients diabétiques par rapport aux témoins, avec une corrélation significative entre les deux indices. Les patients avec un gain baroréflexe abaissé ont une valeur moyenne de stress pulsatile accrue par comparaison aux patients avec un gain élevé. Dans l'étude longitudinale, une réduction significative du gain baroréflexe est observée, mais sans augmentation significative du stress pulsatile. En analyse univariée, les variations du gain baroréflexe ne sont pas corrélées significativement avec le délai entre les deux mesures, la durée du diabète et le taux moyen d'hémoglobine glyquée, mais bien avec les variations de stress pulsatile.

**Conclusion.** - Chez le patient diabétique de type 1, le gain baroréflexe est diminué et le stress pulsatile est augmenté par rapport aux sujets sains.

Il existe une corrélation entre les marqueurs de la neuropathie autonome cardiovasculaire et de la rigidité artérielle, mais le gain baroréflexe semble se détériorer plus rapidement que le stress pulsatile chez ces patients imparfaitement équilibrés.

### Abstract

**Aim of the study.** - Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and early arterial stiffness are frequent complications in type 1 diabetes. The aim of our work is to study the relationships between CAN (estimated by baroreflex gain calculation) and arterial stiffness (estimated by pulsatile stress) in type 1 diabetic patients.

**Patients and methods.** - In a cross-sectional study, we calculated baroreflex gain and pulsatile stress in 167 type 1 diabetic patients and 160 matched non-diabetic subjects whose blood pressure was continuously monitored with a Finapres® device in a postural test (squatting test). The baroreflex gain was calculated by plotting the pulse intervals (R-R) against systolic blood pressure values during the transition phase from squatting to standing. Pulsatile stress was estimated by the pulse pressure  $\times$  heart rate product. In a longitudinal study, the baroreflex gain and pulsatile stress were calculated before and after a mean follow-up of  $79 \pm 33$  months in type 1 diabetic patients.

**Results.** - Cross-sectional data showed a decrease in baroreflex gain and an increase in pulsatile stress in type 1 diabetic patients versus the matched non-diabetic subjects. A significant correlation between the baroreflex gain and pulsatile stress was present. Type 1 diabetic patients with lower baroreflex gain had a higher value of pulsatile stress when compared to those with higher baroreflex gain. During follow-up, a significant reduction in baroreflex gain (but without significantly increased pulsatile stress) was observed. A univariate analysis showed

that the decrease of the baroreflex gain is not correlated with the time interval between the two tests, neither type 1 diabetes duration nor mean glycated hemoglobin values, but significantly with the pulsatile stress increase.

**Conclusion.** - In type 1 diabetic patients, the baroreflex gain is decreased and the pulsatile stress is increased when these markers are compared to age-matched non-diabetic subjects. There is a relationship between indices of CAN and arterial stiffness. Nevertheless, the baroreflex gain (marker of CAN) is impaired earlier than the pulsatile stress in this type 1 diabetic population with inadequate glycaemic control.

**Mots clés :** Neuropathie autonome cardiovasculaire ; Rigidité artérielle ; Stress pulsatile ; Gain baroréflexe ; Test du squatting ; Diabète de type 1

**Keywords :** Cardiovascular autonomic neuropathy ; Arterial stiffness ; Pulsatile stress ; Baroreflex gain ; Squatting test ; Type 1 diabetes

## 1. Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) atteint des sujets jeunes, impose une prise en charge astreignante au quotidien et expose les personnes avec un contrôle glycémique insuffisant à un risque de complications chroniques, parfois graves. Nous nous sommes intéressés à deux complications fréquentes, mais moins bien connues, du DT1, la neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC), d'une part, l'augmentation de la pression pulsée (PP) comme marqueur de la rigidité artérielle, d'autre part.

La NAC est une des complications les plus fréquentes du diabète sucré. Elle reste cependant la moins étudiée sur le plan pratique et fait figure de « parent pauvre » en comparaison à l'intérêt généralement porté aux autres complications de micro- et macroangiopathie. En effet, malgré une prévalence élevée et une relation évidente avec la survenue d'événements cardiovasculaires (CV), sa recherche systématique, sa quantification précise et, davantage encore, son traitement restent largement insuffisants [1]. La NAC est définie comme un dysfonctionnement du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, et peut être reconnue sur la base d'éléments cliniques ou « subcliniques » (tests de dépistage positifs). Le diagnostic de la NAC, tout comme celui de la neuropathie périphérique, peut déjà être évoqué sur la base de plusieurs symptômes et signes. Ceux-ci sont souvent en rapport avec la présence d'une hypotension orthostatique, responsable de la majorité des plaintes évoquées par les patients souffrant de NAC. Néanmoins, cette hypotension orthostatique arrive tardivement dans l'évolution de la NAC et il y a intérêt à dépister cette complication plus précocement. De manière schématique, la NAC peut être suspectée si on observe un amortissement ou une perte de la variabilité sinusale, en particulier de l'arythmie respiratoire détectée lors d'une respiration forcée (R-R E/I ratio). Ensuite, une tachycardie de repos fixe traduit une dénervation parasympathique. Enfin, la survenue d'une hypotension orthostatique témoigne d'une absence de vasoconstriction périphérique, associée à la perte de la tachycardie réflexe, indiquant une atteinte sympathique surajoutée. Les principales méthodes d'évaluation de la NAC ont été décrites dans différents articles de revue [2,3].

Classiquement, la rigidité artérielle est reconnue comme étant la cause principale de l'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS), de la diminution de la pression artérielle diastolique (PAD) et de l'accroissement de la pression différentielle ou pression pulsée (PP) après l'âge de 40 ans. La rigidité artérielle atteint principalement l'aorte et les grosses artères proximales, alors que les artères périphériques de plus petit calibre sont habituellement moins concernées par cette dégradation structurelle. La rigidité artérielle pourrait être considérée comme un intégrateur de l'exposition cumulée aux différents facteurs de risque CV, comme l'hyperglycémie, la dyslipémie, l'hypertension artérielle, etc. Plusieurs grandes études ont suggéré que la rigidité artérielle, qui progresse par ailleurs de manière physiologique au cours du temps, apparaît plus précocement chez les sujets DT1 [4-6].

La PP est reconnue comme un marqueur indirect de la rigidité artérielle et peut être dérivée par la simple différence entre PAS et PAD, mesurées à l'aide d'un sphygmomanomètre classique au cabinet médical. PP peut également être aisément obtenue lors d'un monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Dans ce travail, nous avons dérivé PP des mesures de PAS et PAD à l'aide d'un Finapres®, un appareil permettant de mesurer de façon fiable ces deux variables au niveau du doigt par méthode photopléthysmographique [7,8]. PP dépend également de la fréquence cardiaque (FC), paramètre susceptible d'être modifié à la fois par la posture et

par la NAC. Un moyen simple d'intégrer ces deux paramètres est de calculer ce qui a été appelé le « stress pulsatile » (SP) en multipliant PP par FC [9]. Rappelons, par ailleurs, qu'une FC élevée est associée à une incidence accrue d'événements CV, indépendamment des autres facteurs de risque traditionnels [10].

Le but de notre travail est d'étudier les relations entre la NAC, évaluée par le gain baroréflexe (GBR) dans un test de redressement actif, et la rigidité artérielle, estimée par un de ses marqueurs indirects, le stress pulsatile. Ces deux anomalies sont associées à un risque CV accru chez le patient DT1 [1,4-6].

## 2. Patients et méthodes

Nous avons calculé le GBR et le SP en mesurant les variations de la PA et de la FC à l'aide d'un Finapres® lors d'un test postural original, le test dit du *squatting*. Le Finapres® (pour FINGER Arterial PRESSure) permet l'enregistrement en continu, et de façon non invasive, de la PA (PAS, PAD, PP) et, indirectement, de la FC par méthode photopléthysmographique au niveau du doigt [7]. Il a été démontré que la mesure de PA avec cet appareil est bien corrélée à celle obtenue avec une mesure directe impliquant une ponction artérielle [8].

Nous avons privilégié une manœuvre d'orthostatisme originale consistant dans le redressement actif de la position accroupie à la position debout (*squat-stand*). Dans notre laboratoire, nous avons standardisé ce test en trois phases successives : une minute debout-une minute accroupi-une minute debout.

Les variations hémodynamiques, en particulier celles de PA et de FC, survenant chez le sujet normal ont été détaillées dans un article de revue récent [11]. De même, nous avons décrit soigneusement les anomalies observées lors de ce test en cas de dysfonction autonome en général [12] et, plus particulièrement, chez le patient DT1 avec NAC [13]. Les modifications de PA et de FC observées chez le sujet normal et chez le patient DT1 permettent de dériver des informations concernant la fonction autonome et les conséquences hémodynamiques liées à une rigidité artérielle accrue. Lors du passage de la position debout à la position accroupie (*squatting*) chez le sujet normal, on observe une augmentation fugace de la PA (liée à un retour veineux accru), suivie d'un retour rapide aux valeurs de base puis une légère augmentation progressive de la PA. Cette dernière est accompagnée d'une bradycardie réflexe. Chez le patient avec une dysfonction autonome (DT1 avec une NAC relativement sévère), on observe une augmentation plus marquée de la PA en position accroupie avec, dans le même temps, une bradycardie réflexe relativement moins importante. Lors du passage de la position accroupie à la position debout, le sujet normal présente une hypotension orthostatique avec une chute marquée pouvant dépasser 40-50 mmHg pour la PAS, mais très transitoire puisqu'un retour aux valeurs de PA enregistrées lors de la position debout initiale est noté dans les dix à 20 secondes suivant le redressement, grâce à une vasoconstriction et une tachycardie d'origine réflexe. Dès que la PA remonte, FC diminue pour revenir rapidement aux valeurs basales. Chez le patient avec une dysfonction autonome (NAC), la chute de PA lors du redressement est plus marquée (d'autant plus qu'il y a une augmentation de PA préalable en position accroupie), mais surtout plus prolongée, avec un retour retardé aux valeurs basales de PA.

Nous avons mis à profit ces variations pour calculer la pente de la droite de corrélation entre ces deux paramètres et dériver ainsi le GBR (exprimé en ms/mmHg) qui estime la sensibilité du baroréflexe. Classiquement, le GBR est calculé en comparant les variations des espaces R-R et de la PAS lors d'un test pharmacologique utilisant la perfusion d'un vasodilatateur (nitrite d'amyl ou nitroprusside) et d'un vasoconstricteur (angiotensine ou phényléphrine). Il a été montré que la pente de la droite de corrélation reliant les valeurs des espaces R-R et les valeurs de PAS lors de ce test pharmacologique reflète la sensibilité baroréflexe. Ces variations de PAS et de FC peuvent être détectées facilement par un appareil enregistrant ces variables en continu comme le Finapres®, avec un calcul du GBR correspondant aux valeurs enregistrées par mesure directe sanglante de la PA [14]. Des variations en miroir de PAS et de FC, du même type, sont observées durant la phase de redressement de la position accroupie à la position debout, ce qui permet de calculer un GBR par une méthode analogue [11].

Nous avons mesuré, dans une étude transversale, le GBR et le SP chez 167 sujets DT1 et 160 sujets témoins (appariés pour l'âge, le sex-ratio et l'indice de masse corporelle) soumis à un test de *squatting* avec enregistrement à l'aide du Finapres®. Les patients DT1 ne prenaient pas de traitement anti-hypertenseur ou autres médicaments (psychotropes, par exemple) capables d'interférer avec les paramètres mesurés. Le GBR a été calculé lors du redressement et le SP a été calculé par le produit  $PP \times FC$  durant les trois minutes du test du *squatting* et durant la période d'accroupissement, position qui s'accompagne d'une augmentation de PP [15]. Dans une étude longitudinale, nous avons évalué le GBR et le SP avant et après un suivi moyen de  $79 \pm 33$  mois chez 74 patients DT1 dont l'âge moyen à l'inclusion était de 37 ans, la durée moyenne de diabète de 19 années et l'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ) moyenne entre les deux tests de  $8,6 \pm 1,5$  % (valeurs normales : 4-6 %).

Les résultats sont exprimés par la moyenne  $\pm$  la déviation standard (SD). La comparaison de deux moyennes est réalisée à l'aide du test *t* de Student pour échantillons appariés ou non appariés suivant le cas. Le coefficient de corrélation de Spearman et la droite de régression sont utilisés comme paramètres d'association de deux variables. Les tests statistiques sont considérés comme significatifs à un niveau d'incertitude de 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Tableau 1** Étude transversale : caractéristiques démographiques, valeurs de gain baroréflexe (GBR) et stress pulsatile (SP) dans la cohorte de patients diabétiques de type 1 (DT1) et chez les sujets témoins appariés pour les caractéristiques démographiques.

	DT1	Témoins	P
n (F/H)	167 (86/81)	160 (80/80)	
Age (ans)	40 $\pm$ 11	41 $\pm$ 12	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 $\pm$ 2,9	23,7 $\pm$ 3,2	NS
GBR (ms/mmHg)	2,76 $\pm$ 2,34	3,81 $\pm$ 2,98	0,005
SP (mmHg/min)	4862 $\pm$ 1408	4229 $\pm$ 1045	0,001

IMC : indice de masse corporelle.

### 3. Résultats

#### 3.1. Étude transversale

Dans l'étude transversale, on observe des valeurs de GBR significativement abaissées chez les patients DT1 par comparaison aux sujets témoins appariés (2,76  $\pm$  2,34 versus 3,81  $\pm$  2,98 ms/mmHg ;  $p < 0,0005$ ). Concernant la valeur du SP, celle-ci est plus élevée en moyenne chez les patients DT1 que chez les sujets non diabétiques et la différence est encore plus marquée en position accroupie (Tableau 1).

Nous avons analysé les résultats en séparant la population diabétique en fonction de la médiane du GBR. Les patients DT1 avec le GBR abaissé ont un SP accru par comparaison aux patients avec un GBR élevé. Cette observation est encore plus marquée avec les valeurs obtenues en position accroupie (5408 vs 4396 mmHg/min;  $p < 0,0001$ ) (Tableau 2). La droite de corrélation de Spearman montre une corrélation significative ( $r = -0,28$  ;  $p = 0,0003$ ) entre les valeurs du SP et du GBR.

#### 3.2. Étude longitudinale

Dans l'étude longitudinale, réalisée lors du suivi de 74 patients DT1, on observe une diminution significative du GBR (de 3,34  $\pm$  2,99 à 2,47  $\pm$  2,08 ms/mmHg ;  $p = 0,0022$ ) durant l'intervalle de temps (79  $\pm$  33 mois) entre les deux tests.

En revanche, les données relatives à l'évolution des valeurs de SP indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux tests pour ce paramètre, qu'il soit mesuré sur l'ensemble du test ou en position accroupie (Tableau 3).

En analyse univariée, les variations du GBR ne sont pas corrélées significativement avec le délai entre les deux mesures ( $p = 0,22$ ), la durée du DT1 ( $p = 0,72$ ) et le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0,91$ ), mais bien, de façon très marquée, avec les variations de SP ( $r = -0,43$  ;  $p = 0,0003$ ).

**Tableau 2** Étude transversale : caractéristiques démographiques, valeurs du stress pulsatile (SP) enregistré durant les trois minutes du test de squatting (SP total) et en position accroupie (SP squatting) chez les sujets diabétiques de type 1 séparés en fonction de la médiane du gain baroréflexe (GBR).

	GBR élevé 4,51 $\pm$ 2,31 ms/mmHg	GBR abaissé 1,17 $\pm$ 0,61 ms/mmHg	p
n (F/H)	82 (42/40)	85 (41/44)	
Age (ans)	42 $\pm$ 11	38 $\pm$ 12	0,023
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 $\pm$ 2,9	23,9 $\pm$ 2,9	NS
SP total (mmHg/min)	5190 $\pm$ 1428	4521 $\pm$ 1310	0,019
SP squatting (mmHg/min)	5408 $\pm$ 1513	4396 $\pm$ 1472	<0,001

IMC : indice de masse corporelle.

**Tableau 3** Étude longitudinale : caractéristiques démographiques, valeurs du gain baroréflexe (GBR), stress pulsatile enregistré durant les trois minutes du test de squatting (SP total) et durant l'accroupissement (SP squatting) chez les 74 patients diabétiques de type 1 suivis durant  $79 \pm 33$  mois ( $HbA_{1c}$  moyenne :  $8,6 \pm 1,63$  %).

	Test 1	Test 2	p
Âge (années)	$40 \pm 11$	$46 \pm 12$	
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	$24,2 \pm 3,3$	$24,9 \pm 3,9$	NS
GBR (ms/mmHg)	$3,34 \pm 2,99$	$2,47 \pm 2,08$	0,0022
SP total (mmHg/min)	$4724 \pm 1531$	$4899 \pm 1422$	NS
SP squatting (mmHg/min)	$4693 \pm 1685$	$5052 \pm 1415$	NS

IMC : indice de masse corporelle.

#### 4. Discussion

L'étude des variations de la FC explore essentiellement la fonction parasympathique tandis que l'étude des variations de PA se réfère plutôt à l'exploration du système nerveux sympathique (étude indirecte des variations des résistances périphériques). Un déséquilibre entre une influence plus marquée du système sympathique, aux dépens d'une influence moindre du système parasympathique, est reconnu comme un élément déterminant dans de nombreuses pathologies CV (hypertrophie ventriculaire gauche, altération du QT, trouble du rythme circadien des variations de PA, infarctus silencieux du myocarde...) [16]. Cette anomalie relative aux influences respectives du système nerveux sympathique et parasympathique est aussi impliquée dans la physiopathologie à la fois de la NAC (atteinte du système nerveux parasympathique classiquement préalable à celle du système sympathique) et de la rigidité artérielle. L'utilisation du Finapres® nous permet d'étudier ces influences sympathiques et parasympathiques en mesurant en continu les variations de PA et de FC. Le test du *squatting* impose un stimulus orthostatique intense qui provoque des variations amples de ces paramètres hémodynamiques, permettant ainsi le calcul de différents indices dont le GBR et le SP ( $PP \times FC$ ). Ces indices en rapport avec la NAC et la rigidité artérielle ont un intérêt pour étudier le risque cardiovasculaire global, chez les sujets DT1 en particulier [13].

Notre étude transversale indique une diminution significative du GBR chez les sujets DT1 par comparaison aux sujets sains du même âge. Nous avons préalablement montré que la diminution du GBR apparaît plus précocement en présence d'un DT1 si la population est divisée en différentes tranches d'âge entre 20 et 60 ans [17]. L'hyperglycémie chronique est probablement l'explication principale quant à cette observation. Cette diminution du GBR est une anomalie observée précocement dans le décours de la NAC chez les patients DT1. Elle est aussi liée à d'autres complications microangiopathiques telles que la néphropathie diabétique, par exemple [18,19]. En présence d'une NAC parasympathique qui s'accompagne d'une élévation de la FC, la rigidité artérielle peut être sous-estimée par la simple mesure de PP. Comme PP peut être directement influencée par la durée de la diastole, inversement liée à FC, et comme la NAC (parmi d'autres facteurs) est susceptible d'influer sur les variations de FC (typiquement, tachycardie fixe dans la NAC sévère), il nous a paru intéressant d'intégrer ces deux paramètres, PP et FC, dans le calcul du SP [9]. La prise en compte de cet indice permet de mieux mettre en évidence les anomalies vasculaires chez le patient DT1 par rapport à une population témoin, en particulier en présence d'une NAC. Le fait que le SP soit significativement augmenté dans la cohorte diabétique, par comparaison aux sujets sains appariés, traduit la présence d'une rigidité artérielle précoce fréquemment décrite dans la littérature [4]. Chez les patients DT1, la présence d'une NAC s'est révélée être associée à une rigidité augmentée de l'aorte [20], à une dysfonction endothéliale [21] et à une augmentation de la PAS [22]. Il a été rapporté récemment que les patients DT1 avec une sensibilité baroréflexe spontanée diminuée avaient un risque plus élevé de développer une HTA mesurée lors d'un enregistrement continu de 24 heures lors d'un suivi de cinq années [23]. Dans notre étude, les patients avec un GBR abaissé ont une valeur moyenne de SP accrue par comparaison avec ceux qui ont un GBR plus élevé. Le GBR pourrait, dès lors, être discriminant pour identifier une population diabétique à plus haut risque CV. De ce point de vue, nous avons démontré que le GBR est plus discriminant que le classique indice de NAC, le R-R E/I ratio calculé lors d'un test de respiration forcée, pour identifier des patients avec microalbuminurie pathologique et indices de rigidité artérielle accrus [24]. Il existe une corrélation significative entre ces deux indices GBR et SP, en rapport avec la NAC, d'une part, et la rigidité artérielle, d'autre part. Cette relation inverse entre diminution du GBR et augmentation du SP a été retrouvée chez les patients DT1, aussi bien dans l'étude transversale que dans le suivi longitudinal. Ce type de corrélation n'implique bien évidemment pas automatiquement une relation de causalité directe entre les deux anomalies. De façon schématique, deux hypothèses peuvent être avancées. La première est que la NAC contribue à l'augmentation de PP (ou inversement que l'augmentation de PP contribue à la NAC), dans une relation de causalité réciproque. La seconde est que les deux complications soient tributaires d'un facteur commun, en

l'occurrence l'hyperglycémie chronique. S'il paraît évident que la seconde hypothèse est vraie au vu des données de la littérature actuelle [25,26], elle n'exclut pas nécessairement la première hypothèse selon laquelle la NAC influencerait aussi directement PP et la rigidité artérielle (ou vice versa). Quoi qu'il en soit, l'ensemble de nos résultats expérimentaux est en accord avec les données de Lefrandt et al., résumées dans un article de revue récent, insistant sur l'interrelation entre NAC, rigidité artérielle, dysfonction endothéliale, microalbuminurie et, in fine, risque CV [21].

Dans l'étude longitudinale, la réduction significative du GBR indique que, chez ces patients DT1 mal équilibrés, quelques années suffisent pour altérer cet indice pris comme marqueur de NAC. Par contre, nous n'observons pas d'augmentation significative du SP au cours du suivi. Par ailleurs, les variations de GBR sont uniquement corrélées avec les variations du SP dans l'analyse univariée. Le GBR semble donc s'altérer plus précocement que SP. Il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives sur cette observation en raison du nombre limité de patients dans cette étude et de la durée du suivi, peut-être insuffisante pour démontrer une augmentation significative du SP. Néanmoins, il est aussi concevable, dans un schéma physiopathologique, qu'une NAC débutante (GBR diminué) précède une rigidité artérielle marquée, estimée par un SP accru. Enfin, dans cette étude longitudinale, nous n'avons pas trouvé de relation significative entre la dégradation des indices GBR et SP, d'une part, et le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> entre les deux tests, d'autre part. Cette absence de relation pourrait s'expliquer par un échantillonnage insuffisant des mesures d'HbA<sub>1c</sub> entre les deux évaluations et, plus encore, par un éventail insuffisamment large de valeurs d'HbA<sub>1c</sub> dans la population étudiée. Rappelons que, dans une étude préalable, une relation significative entre taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> et baisse du GBR avait été rapportée [27]. Ce point important mérite donc d'être étayé par des études de plus grande envergure, testant une plus grande population et évaluant un suivi sur une plus longue durée.

## **5. Conclusions**

Nos travaux montrent une relation entre l'indice de NAC (GBR) et le marqueur de rigidité artérielle (SP) dans une population DT1. L'étude transversale démontre que, chez les patients DT1, le GBR est diminué et le SP est augmenté par rapport à une population témoin appariée pour l'âge. Ces deux éléments, témoins de la présence d'une NAC et d'une rigidité artérielle précoce, exposent les patients diabétiques à un risque CV accru.

S'il existe une corrélation entre les marqueurs de la NAC et de la rigidité artérielle, GBR semble se détériorer plus rapidement que SP chez le patient DT1 au vu des résultats de l'étude longitudinale. Cette altération précoce du GBR, pris comme marqueur de NAC, devrait permettre d'identifier des patients à plus haut risque CV et, peut-être, rénal. Une prise en charge optimisée devrait permettre de réduire la survenue ou l'aggravation des complications micro- et macroangiopathiques chez ces patients DT1 avec équilibration métabolique inadéquate.

## **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## **Remerciements**

Le travail expérimental sous-tendant cet article a bénéficié d'un « research grant » inconditionnel de la part de NovoNordisk Belgium.

## **Références**

- [1] Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-53.
- [2] Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Investigation methods for cardiac autonomic function in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:654-64.
- [3] Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. La neuropathie autonome cardiaque diabétique. *Rev Med Liege* 2005;60:498-504.
- [4] Benetos A. Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients. *J Hypertens* 2003;21:2005-7.
- [5] Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD, EURODIAB prospective complications study group. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab prospective complications study. *J Hypertens* 2003;21:2035-44.

- [6] Gordin D, Wadén J, Forsblom C, Thorn L, Rosengård-Bärlund M, Tolonen N, et al. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease but not diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes (The FinnDiane Study). *Diabetes Care* 2011;34:886-91.
- [7] 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;56:577-82.
- [8] Imholz BP, Settels JJ, van der Meiracker AH, Wesseling KH, Wieling W. Non-invasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra-arterial pressure. *Cardiovasc Res* 1990;24(3):214-21.
- [9] Baumann M, Pan CR, Roos M, von Eynatten M, Sollinger D, Lutz J, et al. Pulsatile stress correlates with (micro-albuminuria in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2010;23:292-8.
- [10] Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol* 2008;126:302-12.
- [11] Scheen AJ, Philips JC. Squatting test: a dynamic postural manoeuvre to study baroreflex sensitivity. *Clin Auton Res* 2012;22:35-41.
- [12] Philips JC, Scheen AJ. Squatting test: a posture to study and counteract cardiovascular abnormalities associated with autonomic dysfunction. *Auton Neurosci* 2011;162:3-9.
- [13] Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Squatting, a posture test for studying cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes Metab* 2011;37:489-96.
- [14] Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Mortara A, Bigger JT, Schwartz PJ. Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex sensitivity: implications for studies on risk stratification after a myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1522-9.
- [15] Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Squatting amplifies pulse pressure increase with disease duration in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:322-4.
- [16] Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* 2011;28:643-51.
- [17] Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Pulse pressure and cardiovascular autonomic neuropathy according to duration of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:442-51.
- [18] Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
- [19] Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Haemodynamic changes during a squat test, pulsatile stress and indices of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2012;38:54-62.
- [20] Ahlgren AR, Sundkvist G, Wollmer P, Sonesson B, Länne T. Increased aortic stiffness in women with type 1 diabetes mellitus is associated with diabetes duration and autonomic nerve function. *Diabet Med* 1999;16:291-7.
- [21] Lefrandt JD, S mit AJ, Zeebregts CJ, Gans RO, Hoogenberg KH. Autonomic dysfunction in diabetes: a consequence of cardiovascular damage. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:348-58.
- [22] Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:164-71.
- [23] Rosengård-Bärlund M, Bernardi L, Sandelin A, Forsblom C, Groop PH, FinnDiane Study Group. Baroreflex sensitivity and its response to deep breathing predict increase in blood pressure in type 1 diabetes in a 5-year follow-up. *Diabetes Care* 2011;34:2424-30.
- [24] 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(S464):1149.
- [25] Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH, et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURO- DIAB prospective complications study. *Hypertension* 2005;46:232-7.
- [26] Cameron JD, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:677-82.
- [27] Philips JC, Estrella F, Marchand M, et al. Influence du contrôle glycémique sur l'évolution de la pression artérielle puisée chez le patient diabétique de type 1 : premiers résultats d'une étude longitudinale. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2004;97(25):P2.