

Effets de la durée du diabète de type 1 sur la pression artérielle pulsée : étude transversale contrôlée

J.C. Philips, M. Marchand, L. Weekers, A.J. Scheen*

*Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, département de médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège. B-4000 Liège, Belgique

Summary

Arterial pulse pressure in relation to the duration of type 1 diabetes: a cross-sectional controlled study

Diabetes mellitus and arterial pulse pressure (PP) are two independent cardiovascular risk factors. This cross-sectional study investigated the influence of diabetes duration on PP in type 1 diabetic patients without any cardiovascular disease.

PP was measured continuously during 3 minutes (active orthostatic test: 1 min standing - 1 min squatting - 1 min standing) using a fingertip plethysmograph (Finapres) in 159 type 1 diabetic patients aged 20-60 yrs. They were divided into 4 groups according to diabetes duration: 1) G1: <10 yrs (n=39); G2: 11-20 yrs (n=45); G3: 21-30 yrs (n=57); and G4: >30 yrs (n=18). In order to separate the effects of age from the effects of diabetes duration, diabetic patients were compared to age- and sex-matched non diabetic controls.

PP (expressed in mmHg; mean±SD) was higher in men than in women in both diabetic (58±15 vs 50±14; p=0.001) and non diabetic subjects (55±14 vs 47±12; p=0.001). Overall PP was higher in diabetic than in non diabetic individuals (54±15 vs 50±13; p=0.025). PP progressively increased according to diabetes duration: 47±16 vs 51±13 vs 59±14 vs 62±12, from G1 to G4 respectively; p<0.0001. Such an increase was not observed in age-matched non diabetic subjects: 50±11 vs 52±12 vs 49±14 vs 52±18, from G1 to G4, respectively; NS. PP was higher in squatting than in standing position in non diabetic subjects (52±16 vs 47±13; p<0.0001) and even more in diabetic patients (59±17 vs 50±14; p<0.0001). Overall, PP difference between diabetic and non diabetic individuals was not significant in standing position (50±14 vs 47±13; NS) although it became highly significant in squatting position (59±17 vs 52±16; p=0.0005). The squatting-standing difference in PP markedly increased with diabetes duration: 69±14 during squatting vs 50±18 during standing in G4 compared to respectively 50±17 vs 44±15 in G1 diabetic patients. Finally, PP was similar (NS) in diabetic patients with HbA1c <8% (54±14) or ≥8% (55±16), with (57±17) or without (54±14) microalbuminuria, treated (56±14) or not (54±15) by inhibitors of the renin-angiotensin system.

In conclusion, PP progressively increased with the duration of type 1 diabetes, independently of age. Such increase was more marked in squatting than in standing position. The role of such PP rise in the increased cardiovascular risk of patients with type 1 diabetes, although suspected in the recent EURODIAB Prospective Complications Study, deserves further investigation.

Résumé

Le diabète sucré et la pression pulsée (PP) sont deux facteurs indépendants de risque cardiovasculaire. Cette étude transversale analyse l'influence de la durée du diabète sur l'évolution de la PP chez des patients diabétiques de type 1.

La PP est mesurée en continu pendant 3 minutes (1 min debout - 1 min accroupi - 1 min debout), par méthode photopléthysmographique au bout du doigt à l'aide d'un Finapres chez 159 patients diabétiques âgés de 20 à 60 ans. Ceux-ci ont été répartis en 4 groupes (G1-G4) en fonction de la durée du diabète et comparés à 4 groupes de sujets témoins, non diabétiques, appariés pour l'âge et le sexe.

La PP (mmHg ; moyenne ± écart-type) est plus élevée chez les patients diabétiques et s'accroît progressivement avec la durée du diabète. Semblable augmentation n'apparaît pas chez les sujets témoins à âge comparable. La PP est plus élevée en position accroupie qu'en position debout (p<0,0001), surtout chez les patients diabétiques où la différence s'accroît avec la durée du diabète. La PP est comparable (NS) chez les patients avec une HbA1c < 8 % (54 ± 14) ou > 8 % (55 ± 16), avec (57 ± 17) ou sans (54 ± 14) microalbuminurie, traités (56 ± 14) ou non (54 ± 15) par inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

En conclusion, la PP augmente progressivement en fonction de la durée du diabète de type 1 et ce, indépendamment de l'âge. Cet effet est plus marqué en position accroupie qu'en position debout. Le rôle de cet accroissement de PP dans l'augmentation du risque cardiovasculaire associé au diabète de type 1 reste à préciser.

MOTS CLES : diabète de type 1, microalbuminurie, pression artérielle, pression pulsée, orthostatisme.

INTRODUCTION

La pression puisée (PP) est définie comme la différence entre la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD). Cette variable est reconnue, depuis plusieurs années, comme un facteur jouant un rôle important dans la morbidité et la mortalité cardiovasculaires [1,2]. Le rôle délétère d'une élévation de PP a été bien établi dans différentes populations comme celles de patients hypertendus, coronariens ou décompensés cardiaques, et même dans la population générale, en particulier au-delà de la cinquantaine. La PP est intimement liée à la notion de rigidité vasculaire, un paramètre particulièrement marqué en présence d'un diabète sucré [3].

L'objectif de ce travail est d'étudier l'influence de la durée du diabète sur la PP dans une population de patients diabétiques de type 1 en utilisant une technique de mesure de la pression artérielle en continu et en s'affranchissant des effets de l'âge en comparant les résultats des patients diabétiques avec ceux d'un groupe témoin de sujets non diabétiques appariés pour l'âge.

MÉTHODES

Population

Cette étude transversale compare la PP chez 159 patients diabétiques de type 1 âgés de 20 à 60 ans. Ceux-ci ont été répartis en 4 groupes en fonction de la durée du diabète : G1 : < 10 ans (n = 39) ; G2 : 11-20 ans (n = 45) ; G3 : 21-30 ans (n = 57) ; et G4 : > 30 ans (n = 18). Mis à part l'insuline, les patients diabétiques sélectionnés ne prenaient aucun médicament si ce n'est, dans certains cas (n = 31), des inhibiteurs du système rénine-angiotensine à titre de néphroprotection. Pour séparer les effets de l'âge des effets de la durée du diabète, les résultats des 4 sous-groupes de patients diabétiques ont été comparés à ceux de 4 sous-groupes de sujets non diabétiques appariés pour l'âge et le sexe, indemnes de toute pathologie cardiovasculaire et apparemment sains.

Mesure de la pression puisée

La PP a été mesurée à l'aide d'un Finapres (Ohmeda, Louisville, USA): Cet appareil permet d'obtenir une mesure non invasive, continue (cycle par cycle) de la pression artérielle (PA) grâce à une micromanchette pléthysmographique placée à l'index en faisant appel à une mesure photoélectrique. Le Finapres fournit cycle par cycle la PAS, la PAD et la PA moyenne (PAM). La pression différentielle (PP) est calculée comme étant la différence entre PAS et PAD. La technique du Finapres a été validée par plusieurs équipes et permet d'obtenir des valeurs précises et reproductibles de ces différents paramètres, y compris lors de tests dynamiques d'orthostatisme [4, 5].

Tous les sujets diabétiques et non diabétiques inclus dans l'étude ont été testés durant 3 minutes successives lors d'un test d'orthostatisme actif, le redressement de la position accroupie (*squatting*) à la position debout [6]. Durant cette épreuve dite de *squatting*, la PA est mesurée en continu, le sujet étant successivement 1 minute debout, 1 minute accroupi et 1 minute à nouveau debout. Ce changement de la position représente le stimulus orthostatique le plus intense rencontré dans la vie de tous les jours, et cet exercice peut facilement être réalisé par la grande majorité des individus âgés de moins de 60 ans, diabétiques de type 1 ou non. Le fait d'enregistrer les différents paramètres hémodynamiques à l'aide du Finapres lors de cette manœuvre permet d'obtenir des renseignements précis sur les adaptations cardiovasculaires [6] et sur le fonctionnement du système nerveux autonome [4].

Outre l'effet de la durée du diabète, nous nous sommes également intéressés à l'éventuelle influence de certains autres paramètres sur la PP. Ainsi, nous avons pu recueillir des données comprenant le dernier dosage d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), le fait que les patients avaient ou non une microalbuminurie sur un échantillon d'urine récent et, enfin, l'existence ou non d'un traitement par un médicament inhibant le système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste spécifique des récepteurs AT1).

Analyses statistiques

Les résultats de PP sont présentés par la moyenne arithmétique \pm l'écart type. Après analyse de variance, la comparaison de 2 moyennes est réalisée à l'aide du test de Student pour échantillons appariés (pour tester l'effet de la position corporelle dans un même groupe de patients) ou non appariés (pour comparer différents sous-groupes de patients selon l'âge ou le statut diabétique) suivant le cas.

RÉSULTATS

La PP a d'abord été analysée en faisant appel à la moyenne de valeurs de PP mesurées pendant les 3 minutes d'enregistrement. Elle s'avère plus élevée chez les hommes que chez les femmes, aussi bien chez les patients diabétiques (58 ± 15 vs 50 ± 14 mmHg ; $p = 0,001$) que chez les sujets non diabétiques (55 ± 14 vs 47 ± 12 mmHg ; $p = 0,001$). La PP s'accroît progressivement avec la durée du diabète : 47 ± 16 vs 51 ± 13 vs 59 ± 14 vs 62 ± 12 mmHg, de G1 à G4 respectivement, $p < 0,0001$. Semblable augmentation n'apparaît pas chez les sujets non diabétiques à âge comparable : 50 ± 11 vs 52 ± 12 vs 49 ± 14 vs 52 ± 18 mmHg, de G1 à G4 respectivement, NS. En conséquence, le pourcentage de sujets avec une PP > 60 mmHg est multiplié par 3 (de 21 à 61 %) de G1 à G4 chez les patients diabétiques de type 1 alors qu'il n'augmente que de façon marginale (de 17 à 23 %) chez les sujets non diabétiques (tableau).

Ensuite, la PP a été analysée en fonction de la position corporelle : elle est plus élevée en position accroupie qu'en position debout, chez les sujet non diabétiques (52 ± 16 vs 47 ± 13 mmHg ; $p = 0,0001$) et plus encore chez les patients diabétiques (59 ± 17 vs 50 ± 14 mmHg ; $p = 0,0001$). Dans cette dernière population, la différence s'accroît avec la durée du diabète : 69 ± 14 mmHg accroupi vs 50 ± 18 mmHg debout chez G4 en comparaison à, respectivement, 50 ± 17 vs 44 ± 15 mmHg chez G1 (figure). Globalement, la différence de PP entre les sujets diabétiques et non diabétiques n'est pas significative en position debout (50 ± 14 vs 47 ± 13 mmHg ; NS), alors qu'elle le devient très nettement en position accroupie (59 ± 17 vs 52 ± 16 mmHg ; $p = 0,0005$).

La valeur de PP est comparable (NS) chez les patients avec une $HbA_{1c} < 8\%$ (54 ± 14 mmHg ; $n = 41$) ou $\geq 8\%$ (55 ± 16 mmHg ; $n = 84$), chez les individus avec (57 ± 17 mmHg ; $n = 23$) ou sans (54 ± 14 mmHg ; $n = 101$) microalbuminurie, et chez ceux traités (56 ± 14 mmHg ; $n = 31$) ou non (54 ± 15 mmHg ; $n = 128$) par inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

TABLEAU : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES D'AGE ET DE PRESSION ARTERIELLE PULSEE

	Total 3 min	Debout 1 min	Accroupi 1 min	G1 Durée < 10 ans	G2 Durée 11-20 ans	G3 Durée 21-30 ans	G4 Durée > 30 ans	ANOVA G1-G4 (PP)	
N	159	159	159	39	45	57	18		
D	Age (années)	40 ± 11	40 ± 11	40 ± 11	34 ± 10	37 ± 10	45 ± 9	48 ± 8	0,0001
	PP(mmHg)	54 ± 15	50 ± 14	59 ± 17	47 ± 16	51 ± 13	59 ± 14	62 ± 12	
	PP > 60 mmHg	32%	21%	43%	21%	24%	37%	61 %	
ND	120	120	120	30	30	30	30		
ND	Age (années)	40 ± 10	40 ± 10	40 ± 10	33 ± 10	37 ± 11	44 ± 11	48 ± 9	NS
	PP(mmHg)	50 ± 13	47 ± 13	52 ± 16	50 ± 11	52 ± 12	49 ± 14	52 ± 18	
	PP > 60 mmHg	22%	11%	27%	17%	27%	20%	23%	
P(PP)	0,025	NS	0,0005	NS	NS	0,007	0,01		

PP : pression pulsée ; moyenne de 3 min, 1 min debout et 1 min accroupi dans les 2 populations étudiées. Les patients diabétiques de type 1 (D) ont été répartis en 4 sous-groupes (en G1 à G4) en fonction de la durée du diabète et les sujets non diabétiques ont été appariés pour l'âge et utilisés comme témoins (ND).

DISCUSSION

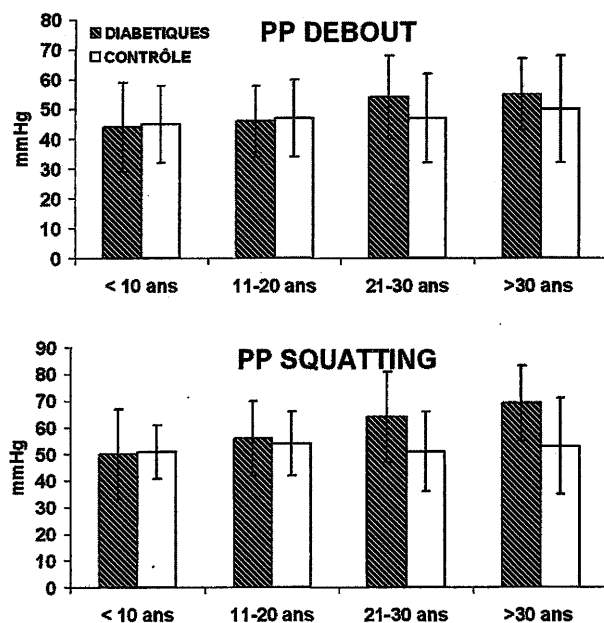
Il existe une augmentation progressive de la PP en fonction de la durée du diabète de type 1 et ce, indépendamment de l'âge. Dans une étude multicentrique européenne (EURODIAB Prospective Complications Study) ayant mesuré la PP chez 3 250 patients diabétiques de type 1 en position assise, il a été montré qu'elle augmentait significativement avec l'âge alors que la population évaluée était relativement jeune (moyenne d'âge de 33 ans) [7]. Dans l'essai finlandais FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy), les résultats d'une analyse de régression multiple chez 2 988 patients diabétiques de type 1 indique que la PP augmente avec la durée de la maladie et que cette dernière a un impact considérable sur la rigidité artérielle, indépendamment de l'âge et de la survenue d'une néphropathie [8]. Nos observations sont en accord avec ces résultats. Par ailleurs, dans notre étude, la PP est plus élevée en position accroupie qu'en position debout. La différence entre les 2 positions tend à être plus marquée chez les patients diabétiques que chez les sujets témoins, surtout chez ceux qui ont une longue durée d'évolution de leur maladie. La position accroupie est donc une manœuvre qui permet de sensibiliser la mise en évidence d'une augmentation de la PP, suite à une augmentation du retour veineux, du débit cardiaque et

de la réflexion de l'onde aortique, tous facteurs qui contribuent à accroître la PAS et la PP.

Dans notre étude, nous n'avons pas observé d'influence significative du taux d'HbA_{1c} sur la PP. Ces résultats négatifs peuvent surprendre, mais ils sont en accord avec ceux de travaux d'autres équipes. Dans l'étude FinnDiane, le niveau ambiant de glycémie n'était pas associé à une augmentation de la PP [8]. De même, dans l'étude multicentrique européenne, réalisée chez 543 patients avec un diabète de type 1, la PP n'était pas associée à l'HbA_{1c} [9]. Cependant, dans cette dernière étude, la PP était fortement associée aux taux de produits avancés de glycation [9], ce qui suggère que ceux-ci sont un mécanisme important contribuant au développement de la rigidité artérielle chez de jeunes patients diabétiques de type 1 [3].

FIG. - Évolution de la pression artérielle puisée (PP) mesurée en position debout (partie supérieure) et en position accroupie (partie inférieure) dans les 2 populations étudiées. Les patients diabétiques de type 1 sont répartis en 4 sous-groupes en fonction de la durée du diabète et les sujets non diabétiques sont appariés pour l'âge et utilisés comme témoins.

FIG. - Evolution of pulse pressure measured in standing (upper part) and squatting (lower part) positions in the two populations studied. Type-1 diabetic patients are distributed in 4 subgroups according to diabetes duration, and age-matched non-diabetics subjects are used as controls.



Nous n'avons pas observé de différence significative de la PP entre les patients diabétiques de type 1 avec ou sans microalbuminurie ou avec et sans inhibiteur du système rénine-angiotensine. Dans l'étude FinnDiane, les patients diabétiques de type 1 âgés de 30 à 54 ans avaient une augmentation progressive de la PP en allant du groupe normo-albuminurique au groupe micro-albuminurique et enfin au groupe macro-protéïnurique [8]. En revanche, dans la même étude, aucune différence de PP n'était observée entre les individus micro-albuminuriques et normo-albuminuriques dans les tranches d'âge 18-30 ans et 50-64 ans. Dans toutes les tranches d'âge, les sujets diabétiques, même en l'absence de microalbuminurie, avaient une PP plus haute que les sujets non diabétiques.

La relation entre la PP et le risque cardiovasculaire global a été démontrée récemment dans plusieurs études chez les patients diabétiques de type 2 [10]. Des observations intéressantes ont également été rapportées dans une vaste population de patients diabétiques de type 1 recrutés par l'EURODIAB Prospective Complications Study Group [7]. En effet, il a été démontré que la PP et la PAM constituaient des déterminants formels des complications cardiovasculaires survenant chez ces patients diabétiques de type 1 relativement jeunes (âge moyen de 33 ans) [3,7]. Par contre, dans la population générale, c'est la PAD qui reflète le mieux le risque cardiovasculaire parmi les sujets âgés de moins de 55 ans et ce n'est qu'au-delà de cette limite que la PP joue un

rôle prédictif significatif de complications cardiovasculaires [1]. Cette différence entre les deux populations pourrait s'expliquer par l'âge artériel avancé » que semblent présenter les patients diabétiques de type 1. En effet, l'hyperglycémie chronique est responsable d'un vieillissement vasculaire accéléré. Cette explication rendrait compte du fait que le pronostic péjoratif de la rigidité artérielle, et donc de la Pp est comparable dans la population non diabétique de plus de 55 ans et chez de jeunes personnes diabétiques de type 1 [3]. Si la rigidité des gros troncs artériels et ses expressions cliniques, à savoir une PAS et une pp élevées, se développent de manière prématurée chez le patient diabétique de type 1, il convient de les dépister de façon précoce pour prévenir d'éventuelles complications cardiovasculaires ultérieures. Outre les tentatives pour un meilleur contrôle de l'hyperglycémie chronique, de nouvelles interventions thérapeutiques doivent être envisagées pour ralentir cette évolution péjorative des grosses artères et, in fine, améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients diabétiques.

CONCLUSION

Ce travail confirme, avec une technique de mesure continue de la pression artérielle, qu'il existe une augmentation progressive de la PP en fonction de la durée du diabète de type 1 et ce, indépendamment de l'âge. Ces résultats, obtenus dans une étude transversale, méritent d'être vérifiés dans une étude longitudinale qui permettrait, par ailleurs, de mieux apprécier le rôle de l'équilibration du diabète à long terme sur l'évolution de la PP. Quoi qu'il en soit, cette élévation de la PP traduit une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle qui survient plus précocement chez les patients diabétiques de type 1 que dans la population non diabétique. Le rôle de cet accroissement de la PP dans l'augmentation du risque cardiovasculaire associé au diabète sucré a été suspecté dans quelques études récentes, surtout réalisées chez des patients diabétiques de type 2, et paraît se vérifier dans la population de patients diabétiques de type 1 au vu des résultats récents de l'EURODIAB Prospective Complications Study.

Références

1. Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens* 1999;17(Suppl):S21-4.
2. Assmann G, Cullen P, Evers T, et al. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PRO-CAM. *Eur Heart J* 2005; 26: 2120-6.
3. Benetos A. Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients. *J Hypertens* 2003;21:2005-7.
4. Scheen AJ, Juchmes J, Pochet Th, et al. Non invasive, beat-to-beat, investigation of the effects of posture on arterial blood pressure in diabetic neuropathy. *Diab Metab* 1990;16:382-4.
5. Imholz BP, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res* 1998;38:605-16.
6. Rossberg F, Penaz J. Initial cardiovascular response on change of posture from squatting to standing. *Eur J Appl Physiol*
7. Schram M, Chaturvedi N, 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
8. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study Group. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation* 2004;110:1076-82.
9. Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005;46:232-7.
10. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Evans M, et al. Pulse pressure predicts cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2005;18:1463-7.