

Prévenir le risque cardio-vasculaire chez les personnes atteintes de diabète de type 2

Professeur Paul VALENSI

Unité d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Hôpital Jean Verdier, Université Paris-Nord, CRNH-IdF, CINFO

Bondy. France



Déclaration de conflits d'intérêt potentiels de Paul Valensi

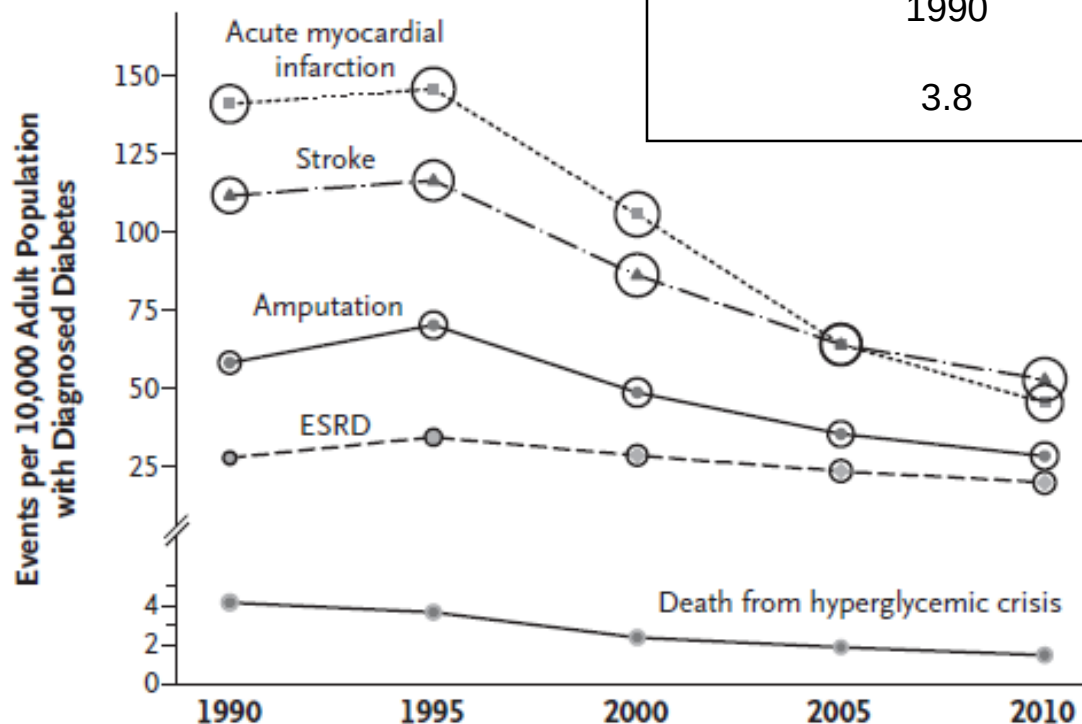
- **Conférences** à la demande de Abbott, Bayer, Bristol Myers Squibb (BMS)-AstraZeneca (AZ), Eli-Lilly, GlaxoSmithKline (GSK), Hikma, Merck Santé, Merck Sharp Dohme (MSD), Novo Nordisk, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi
- **Crédits de recherche** de la part de Abbott, Bayer, BMS-AZ, GSK, Merck Santé, Novo Nordisk
- **Participation à des Comités d'Experts** pour Abbott, Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, GSK, Kowa, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi
- **Expert pour l'HAS, l'AFSSAPS, l'ANSM**
- **Membre de la Task Force ESC/EASD sur Diabetes, Prediabetes and CVD 2013 et 2019**

Sommaire

- **Evolution du risque cardio-vasculaire dans la population diabétique**
- **Atteintes d'organes cibles. Rôle des modificateurs de risque**
- **Comment évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques en prévention primaire ?**
- **Pourquoi évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques ?**

Au cours des 3 dernières décennies aux USA, le pronostic cv des diabétiques s'est nettement amélioré mais demeure plus mauvais que chez les non diabétiques

A Population with Diabetes



RR d'infarctus chez les diabétiques comparés aux non diabétiques

1990

2010

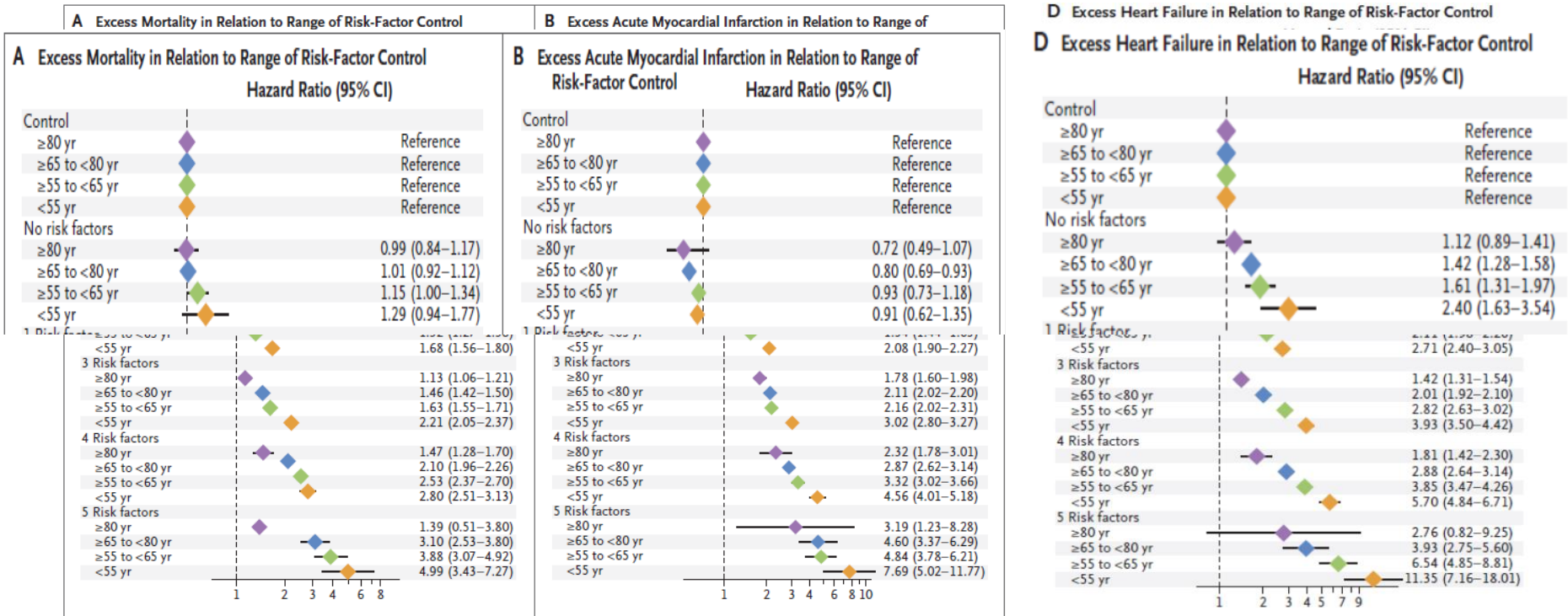
3.8

1.8

Influence du contrôle des fdr sur les évènements cv

5 facteurs considérés: HbA1c, PAS, albuminurie, LDL-C, tabac

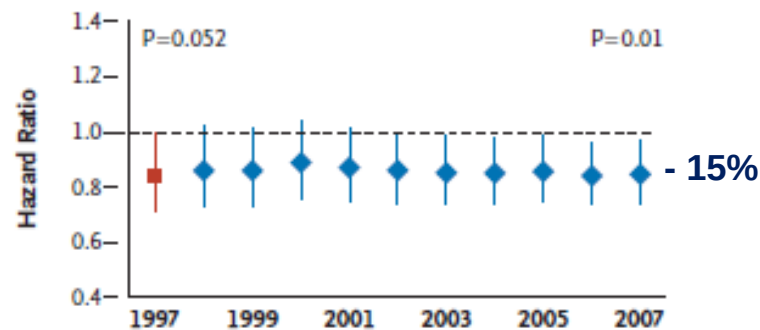
Registre national suédois: 271174 DT2 vs 1355870 contrôles. Suivi moyen 5,7 ans. 175345 décès



10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

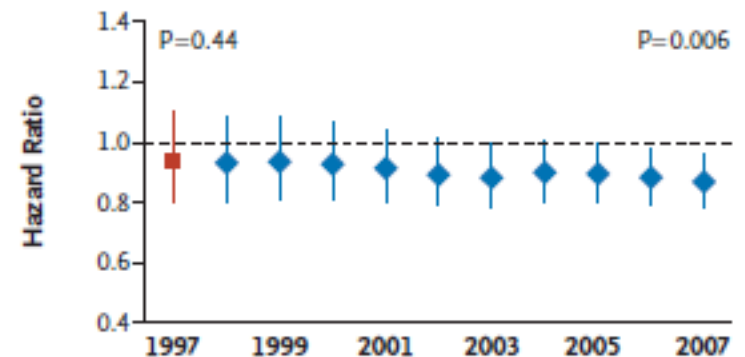
C Myocardial Infarction



No. of Events

Conventional therapy	186	212	239	271	296	319
Sulfonylurea-insulin	387	450	513	573	636	678

G Death from Any Cause



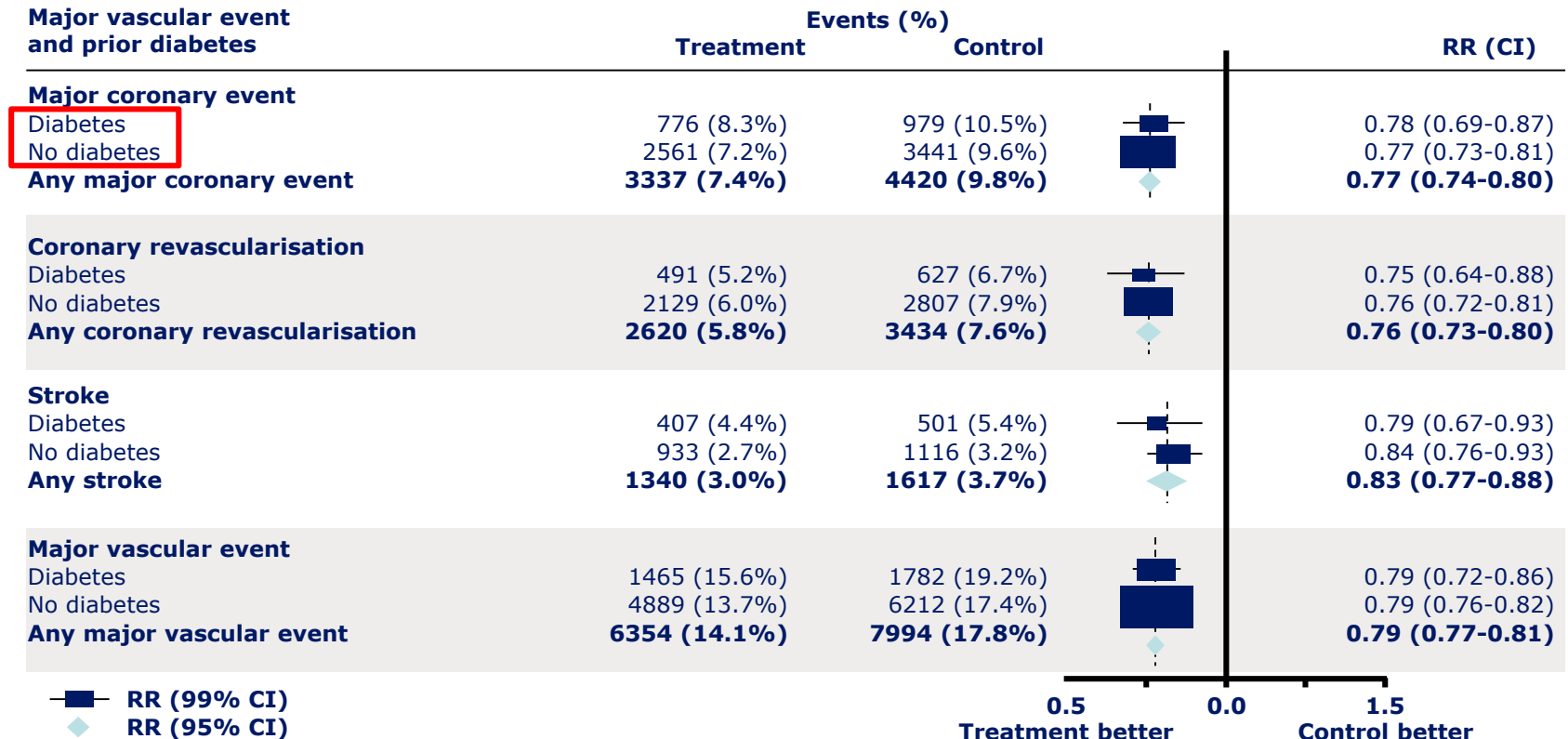
No. of Events

Conventional therapy	213	267	330	400	460	537
Sulfonylurea-insulin	489	610	737	868	1028	1163

NEJM 2008;359:1577-89

Effects on major vascular events of 1 mmol/L reduction in LDL-C (0,40 g/l)

Patients with or without diabetes from 14 RCTs



L'étude STENO 2

DT2 à haut risque cardio-vasculaire

Randomisation
n = 160 patients
diabétiques de type 2
ayant une
microalbuminurie

Groupe contrôle

(suivi médical effectué par le médecin traitant)

Groupe de suivi intensif

(suivi médical effectué par une équipe médicale : médecin, infirmière, diététicienne)

- Consultations trimestrielles
- Contrôle des **apports alimentaires**
- Activité physique** de 30 min 3-5 fois /semaine
- Aide au **sevrage tabagique**
- IEC ou ARA II** (indépendamment de la PA)
- Supplémentation** journalière par un complément vitamines-minéraux
- Aspirine** 150 mg/j (prévention secondaire)
- Antidiabétique** (si HbA1c > 6,5 %)
- Antihypertenseur** si besoin
- Hypolipémiant** (statine, fibrate ou bithérapie)

TT intensif avec objectifs

glycémique : HbA1c < 6,5 %
tensionnel : 130/80
lipidique : CT < 1,75 g/l
TG < 1,50 g/l

Critère primaire
réduction du nombre
d'événements

CARDIO-VASCULAIRES

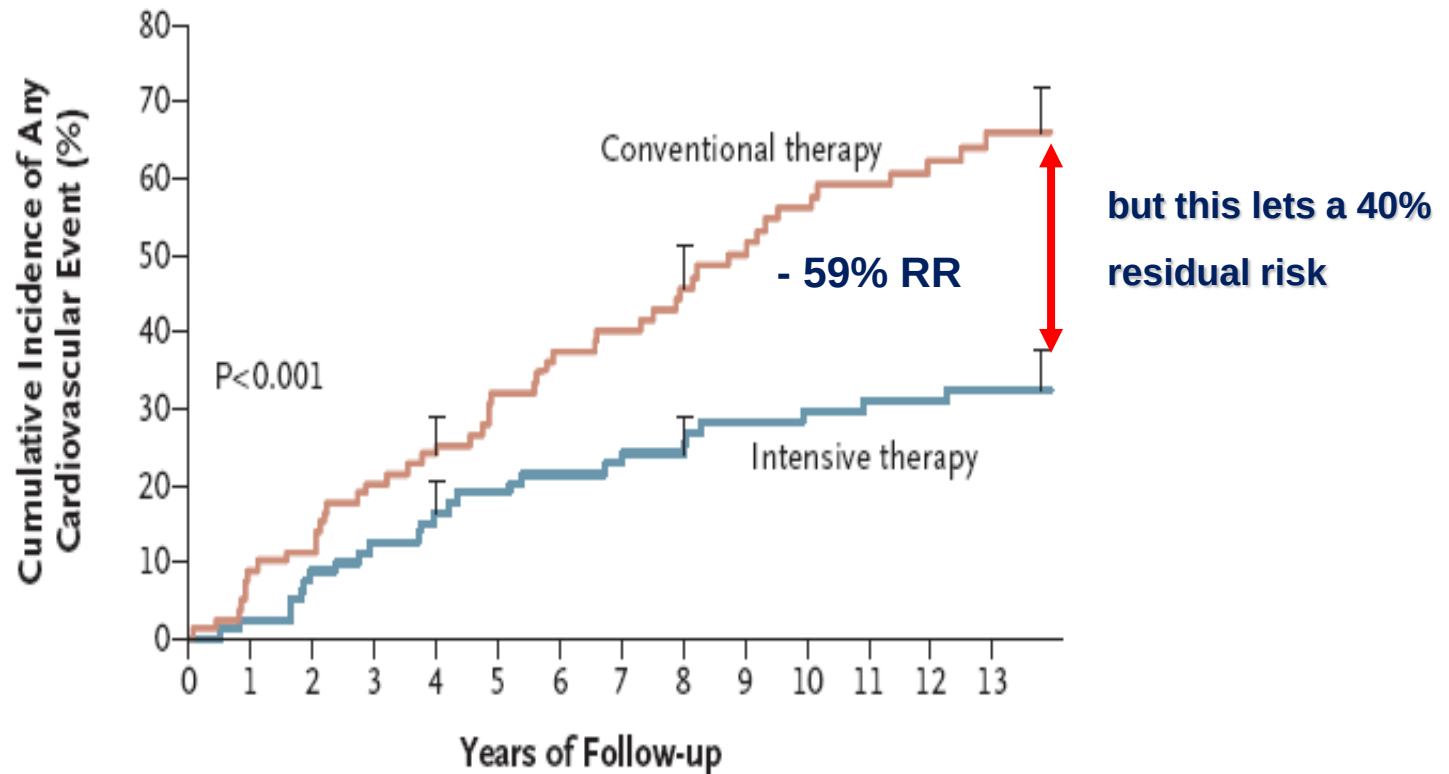
(décès de cause cardiovasculaire,
IDM non fatal, AVC non fatal,
revascularisation, amputation)

Critère secondaire
réduction du nombre
d'événements

MICROVASCULAIRES

(néphropathie, rétinopathie,
neuropathie)

Prévention des complications cardio-vasculaires du diabète par une approche multifactorielle STENO 2 Study - 13.3 yrs Follow-up



Comment réduire le risque cardio-vasculaire résiduel ?

- Viser des objectifs thérapeutiques plus exigeants chez les patients en prévention secondaire (ayant une maladie cv avérée). LDL-cholestérol « the lower the better ». Place des statines, ézétimibe, iPCSK9
- Rôle des fdr méconnus ou négligés: la dyslipidémie athérogène
- Dépister et prendre en charge des atteintes cv à un stade infraclinique: exemple de la maladie coronaire silencieuse. Leur présence porte le patient dans une situation de prévention secondaire
- Objectifs et moyens thérapeutiques personnalisés selon le niveau de risque cv

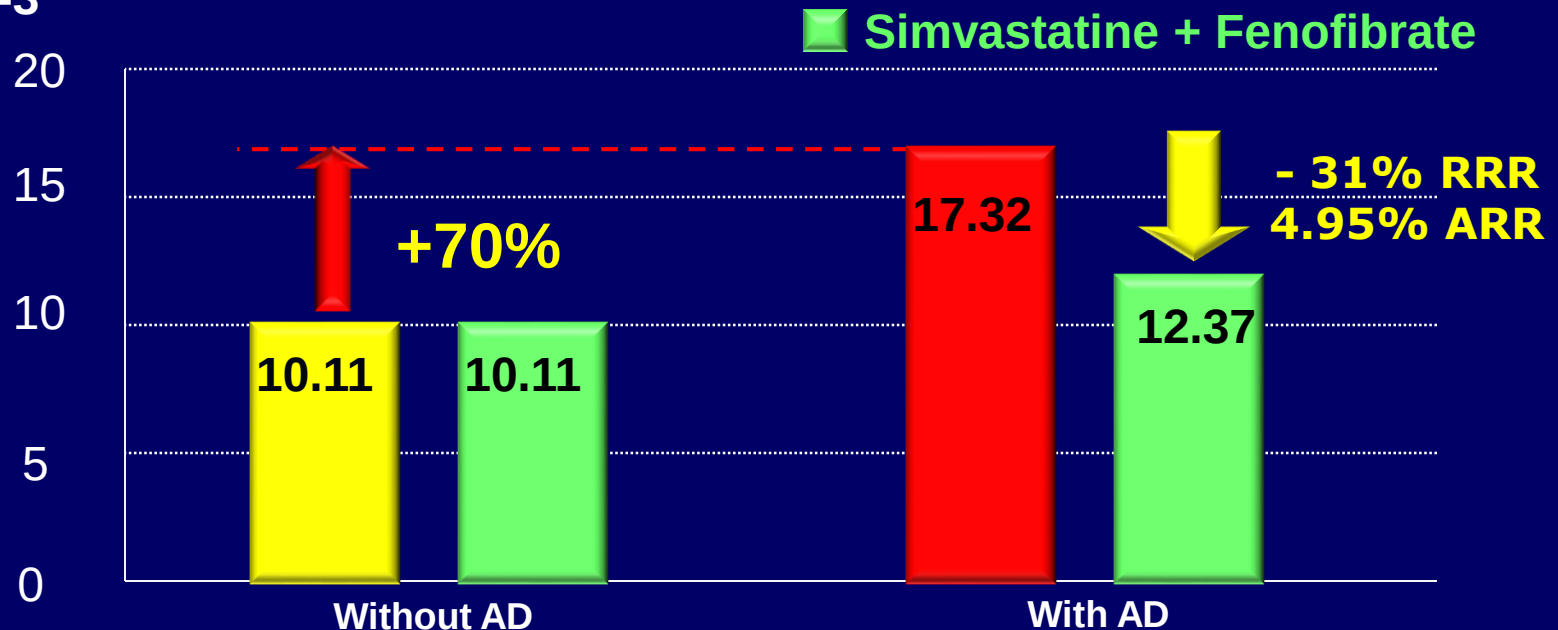
ACCORD LIPID

Atherogenic dyslipidemia: HDL-C < 0.88 mmol/l and TG > 2.3 mmol/l
Mean LDL-C 80 mg/dl (2.0 mmol/l)

*The addition of fenofibrate to a statin in T2Ds still having AD:
a way to reduce the residual risk*

Results confirmed in ACCORDION (post-trial follow-up)

MACE-3



A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate–statin combination therapy

Carlos Aguiar^a, Eduardo Alegria^b, Riccardo C. Bonadonna^c, Alberico L. Catapano^{*,d}, Francesco Cosentino^e, Moses Elisaf^f, Michel Farnier^g, Jean Ferrières^h, Pasquale Perrone Filardiⁱ, Nicolae Hancu^j, Meral Kayikcioglu^k, Alberto Mello e Silva^l, Jesus Millan^m, Željko Reinerⁿ, Lale Tokgozoglu^o, Paul Valensi^p, Margus Viigimaa^q, Michal Vrablik^r, Alberto Zambon^s, José Luis Zamorano^t, Roberto Ferrari^u

- Elevated TGs and low levels of HDL-c have a synergistic detrimental impact on residual CV risk in patients on target LDL-c
- Non-HDL-c should be used as a marker and target for treatment of residual CV risk associated with AD

European Heart Journal Supplements (2016) 18 (Supplement ?), 72–712
The Heart of the Matter
doi:10.1093/eurheartj/suw009

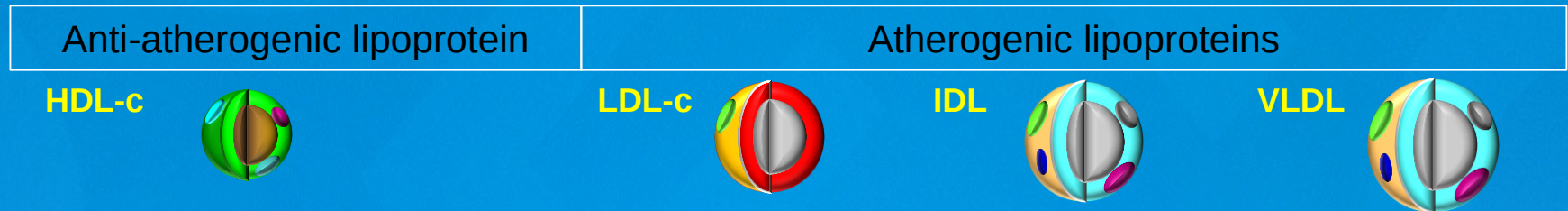


Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia

Roberto Ferrari^{1*}, Carlos Aguiar², Eduardo Alegria³, Riccardo C. Bonadonna⁴, Francesco Cosentino⁵, Moses Elisaf⁶, Michel Farnier⁷, Jean Ferrières⁸, Pasquale Perrone Filardi⁹, Nicolae Hancu¹⁰, Meral Kayikcioglu¹¹, Alberto Mello e Silva^{12,13}, Jesus Millan¹⁴, Željko Reiner¹⁵, Lale Tokgozoglu¹⁶, Paul Valensi¹⁷, Margus Viigimaa¹⁸, Michal Vrablik¹⁹, Alberto Zambon²⁰, José Luis Zamorano²¹, and Alberico L. Catapano²²

Lipid abnormalities and CV risk

Non-HDL-c as the emerging target for the treatment of CV risk



Calculating non-HDL-c
 $\text{non-HDL-c} = \text{TC} - \text{HDL-c}$

Non-HDL cholesterol accounts for all atherogenic lipoproteins^{1,2}

- Non-HDL-c may be a better marker of CV risk than LDL-c in patients with high TGs and diabetes, metabolic syndrome or chronic kidney disease
- Non-HDL-c is recommended as a secondary target in the EAS/ESC guidelines
 - Target levels = LDL-c goal + 0.8 mmol/L (30 mg/dL)

Expert consensus¹

Non-HDL-c should be used as a marker and target for treatment of residual CV risk in patients with AD

1. Aguiar et al. 2015; 2. Reiner et al. 2011

**Decreasing prevalence of silent myocardial ischemia
in asymptomatic patients with type 2 diabetes**

Screening for silent myocardial ischemia always using stress scintiscan

Period	1991-1996	1996-2006	2009-2011	2011-2017
Prevalence of SMI	35%	27%	24%	11%
Reference	<i>Valensi et al. Diabetes Care 2005;28:2722-7</i>	<i>Cosson et al. Diabetes Care 2011;34:2101-7</i>	<i>Nguyen et al. Cardiovasc Diabetol 2014;13:20</i>	

Sommaire

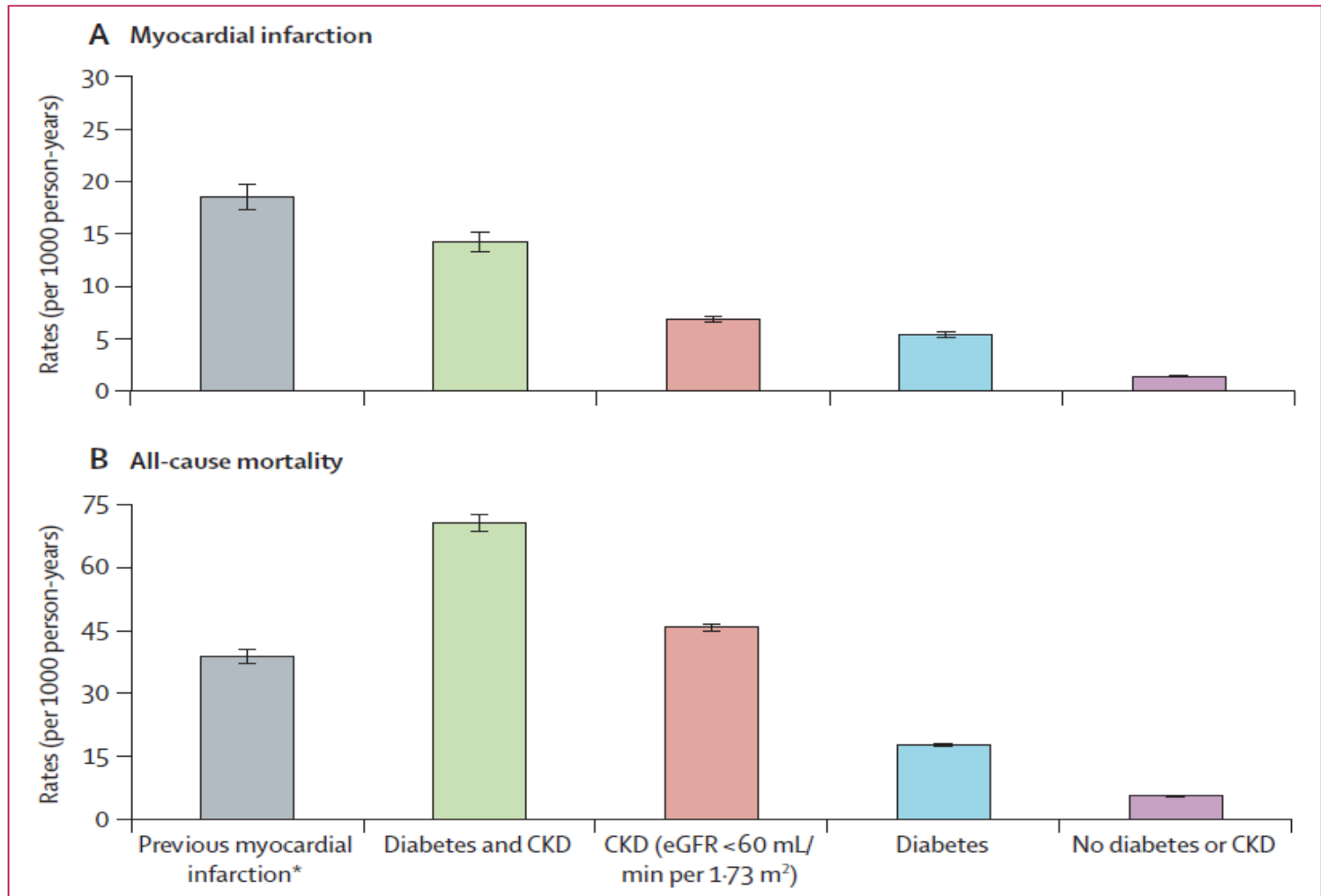
- Evolution du risque cardio-vasculaire dans la population diabétique
- Atteintes d'organes cibles. Rôle des modificateurs de risque
- Comment évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques en prévention primaire ?
- Pourquoi évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques ?

TABLEAU I
Modificateurs de risque cardiovasculaire (d'après [1]).

Cardiaques	CAC score > 100 ou 400 unités agatston Ischémie myocardique silencieuse (épreuve de stress). Hypertrophie ventriculaire gauche
Artériels périphériques	Index de pression systolique cheville-bras < 0,90 Plaques sténosantes (>50 %) carotidiennes ou fémorales à l'écho-doppler
Rénaux	Protéinurie ou DFG estimé < 30 mL/min/1,73 m ²
Rétiniens	Rétinopathie sévère

CAC : score de calcifications coronaires ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Comparaison du risque d'infarctus et de mortalité totale chez les diabétiques et les insuffisants rénaux Influence cumulée des deux conditions



Marqueurs biologiques de risque cardio-vasculaire

- Glycoprotéines d'adhésion solubles: sélectine E et VCAM-1
- NT-proBNP: dans une population de patients hospitalisés,
> 125 pg/ml chez 7% des diabétiques de type 2
asymptomatiques

Forte prévalence des anomalies échocardiographiques chez les diabétiques sans atcd ni symptôme cardiaque

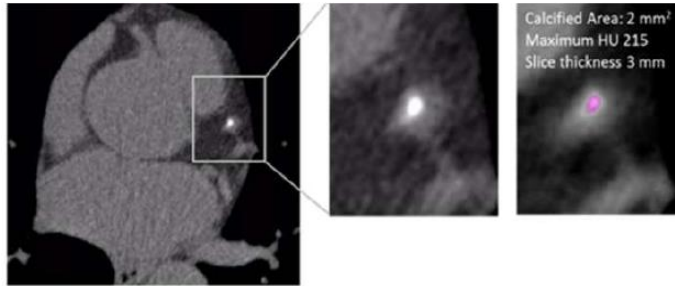
Une série de 656 patients DT2

- **Hypertrophie VG chez 32% des patients**
- **Dilatation VG (7%), dysfonction systolique (4%), hypokinésie (8%)**

Pham et al. Int J Endocrinol 2015;2015:743503

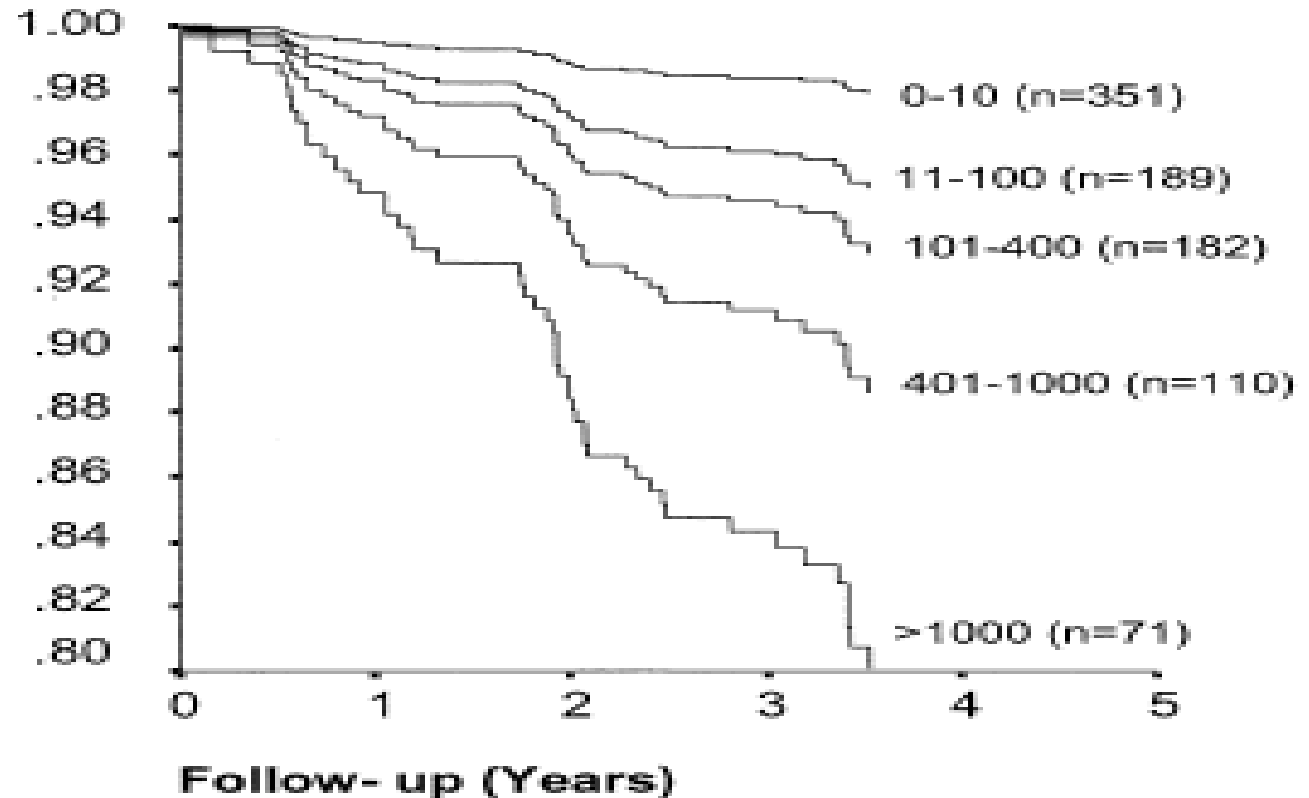
Nguyen et al. Diabetes Metab. 2011; 37:343-50

CAC score measured on computed cardiac tomography



Agatston et al. JACC 1990;15:827-832

Predictive value of a high CAC score in asymptomatic diabetic patients



Raggi et al. JACC 2004;43:1663-9

Pooled prevalence of silent myocardial ischemia and CAC score in 6 major studies

CAC Categories	Patients (n)	Pooled Prevalence of Ischemia (%)	Range of Ischemia (%)	Pooled Odds Ratio (95% CI)
0	487	6.6	0.0-24.1	Reference
1-100	529	8.5	2.1-50.0	1.7 (1.04-2.2)
101-399	513	10.5	4.0-63.6	3.3 (1.4-8.2)
≥400	594	23.6	12.4-57.1	6.9 (3.5-13.4)

Bavishi et al. JACC Cardiovasc Imaging 2016;9:580-9

Sommaire

- Evolution du risque cardio-vasculaire dans la population diabétique
- Atteintes d'organes cibles. Rôle des modificateurs de risque
- Comment évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques en prévention primaire ?
- Pourquoi évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques ?

Comment évaluer le RCV chez les diabétiques ?

- Equations ou scores de risque de la population générale: non valides
- Scores spécifiques aux diabétiques: non valides
- Considérer les fdr classiques: qualitatif ou semi-quantitatif

Combien pèse chaque fdr? Influence de durée d'exposition, intensité, correction?

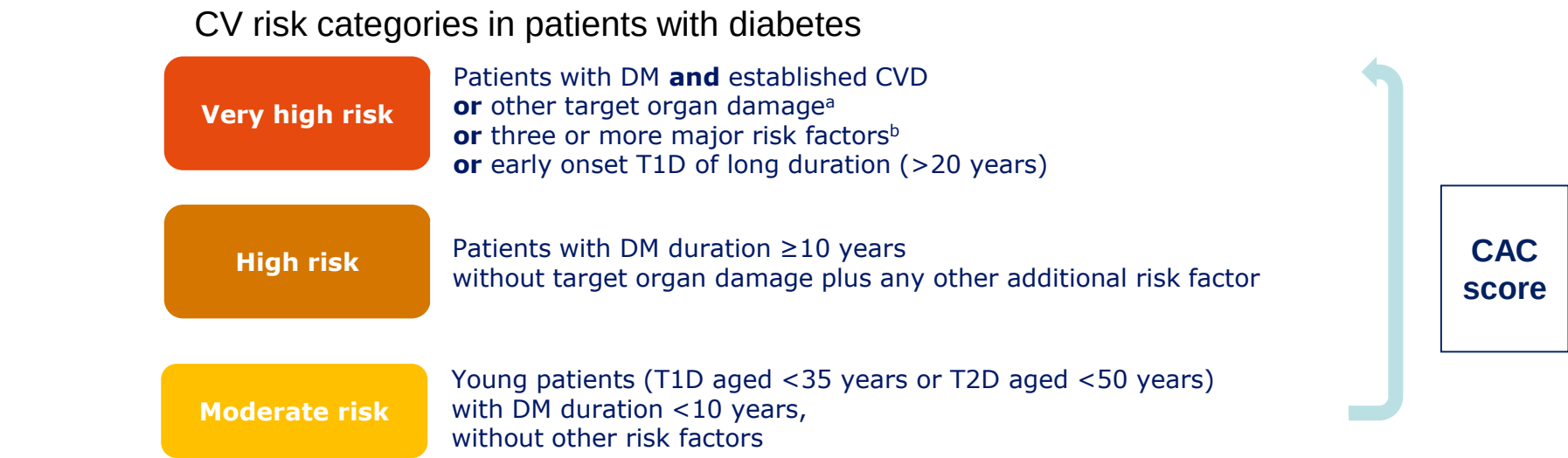
Et combien pèse l'ensemble?

- Intérêt d'un intégrateur ou modificateur de risque
- Surtout si risque intermédiaire ou élevé

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

Eur Heart J. 2020;41:255-323

Authors/Task Force Members: Francesco Cosentino* (ESC Chairperson) (Sweden), Peter J. Grant* (EASD Chairperson) (United Kingdom), Victor Aboyans (France), Clifford J. Bailey¹ (United Kingdom), Antonio Ceriello¹ (Italy), Victoria Delgado (Netherlands), Massimo Federici¹ (Italy), Gerasimos Filippatos (Greece), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Tina Birgitte Hansen (Denmark), Heikki V. Huikuri (Finland), Isabelle Johansson (Sweden), Peter Jüni (Canada), Maddalena Lettino (Italy), Nikolaus Marx (Germany), Linda G. Mellbin (Sweden), Carl J. Östgren (Sweden), Bianca Rocca (Italy), Marco Roffi (Switzerland), Naveed Sattar¹ (United Kingdom), Petar M. Seferović (Serbia), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Paul Valensi (France), David C. Wheeler¹ (United Kingdom)



^a Proteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy or retinopathy

^b Age, hypertension, dyslipidaemia, smoking, obesity

Stress testing or CTCA may be indicated in very-high risk asymptomatic individuals [with PAD, a high CAC score, proteinuria, or renal failure]



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Expert consensus

Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology

Archives of Cardiovascular Disease (2020) xxx, xxx–xxx



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



EXPERT CONSENSUS

Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology

Paul Valensi ^{a,1}, Patrick Henry ^{b,2,*}, Franck Boccard ^c, Emmanuel Cosson ^{d,e}, Gaetan Prevost ^f, Joseph Emmerich ^g, Laura Ernande ^h, Dany Marcadet ⁱ, Elie Mousseaux ^j, François Rouzet ^k, Ariane Sultan ^{l,m}, Jean Ferrières ⁿ, Bruno Vergès ^o, Eric Van Belle ^{p,q,r}

Patients with diabetes aged 35-75 years

1. Very high risk ? At least 1 of :

- ☐ Previous CV disease (including atrial fibrillation/heart failure)
- ☐ LDL cholesterol > 190 mg/dL despite treatment
- ☐ Albuminuria > 300 mg/24 hours or 200 mg/L or equivalent*
- ☐ eGFR < 30 mL/min/1.73 m²
- ☐ ECG : abnormal Q waves
- ☐ Echo : abnormal LV (function/hypertrophy)
- ☐ Peripheral atheromatous stenosis $\geq 50\%$

Yes

No

2. High risk ? At least 2 of :

- ☐ Diabetes duration ≥ 10 years for type 2 or ≥ 20 years for type 1
- ☐ Premature CAD in a first-degree relative (men < 50 years ; women < 60 years)
- ☐ Persistently uncontrolled risk factors (HbA_{1c}, LDL-C, non-HDL-C, BP, smoking)^b
- ☐ Confirmed albuminuria : 30-300 mg/24 hours or 20-200 mg/L or equivalent or eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²
- ☐ Severe retinopathy or autonomic neuropathy or erectile dysfunction
- ☐ Low physical activity (cannot climb more than 2 stairs)

No

Yes

3. CAC score



Moderate risk

High risk

Very high risk

Appropriate therapeutic targets (Table 2)

Screening for CAD (table 1)

Negative

Positive

Cardiological advice ;
coronary angiography

Very high risk
with ischemia
or suspected
significant CAD

Patients with diabetes aged 35–75 years

1. Very high risk ? At least 1 of :

- ☐ Previous CV disease (including atrial fibrillation/heart failure)
- ☐ LDL cholesterol > 190 mg/dL despite treatment
- ☐ Albuminuria > 300 mg/24 hours or 200 mg/L or equivalent^a
- ☐ eGFR < 30 mL/min/1.73 m²
- ☐ ECG : abnormal Q waves
- ☐ Echo : abnormal LV (function/hypertrophy)
- ☐ Peripheral atheromatous stenosis $\geq 50\%$

Yes

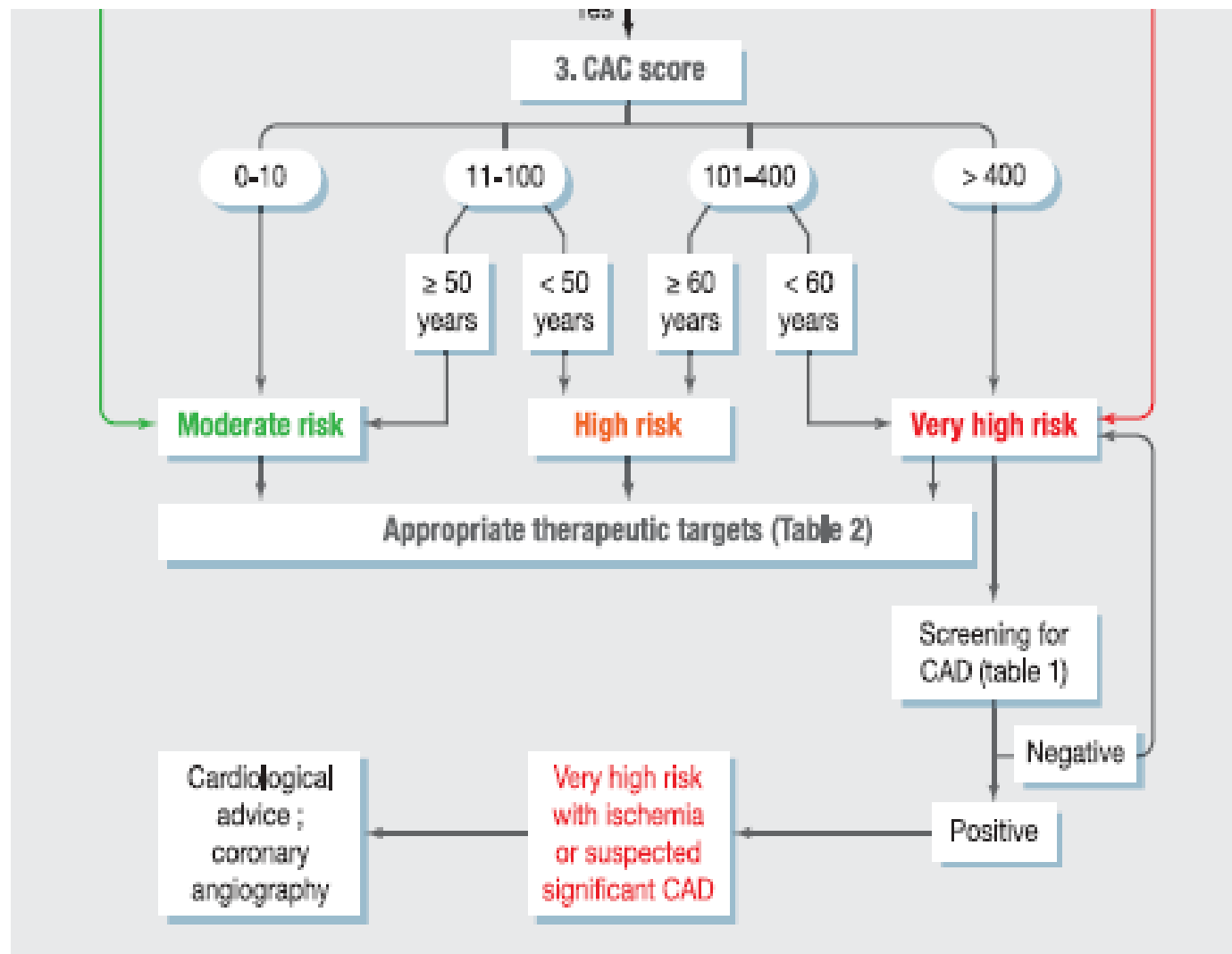
No

2. High risk ? At least 2 of :

- ☐ Diabetes duration ≥ 10 years for type 2 or ≥ 20 years for type 1
- ☐ Premature CAD in a first-degree relative (men < 50 years ; women < 60 years)
- ☐ Persistently uncontrolled risk factors (HbA_{1c}, LDL-C, non-HDL-C, BP, smoking)^b
- ☐ Confirmed albuminuria : 30 – 300 mg/24 hours or 20 – 200 mg/L or equivalent or eGFR 30 – 60 mL/min/1.73 m²
- ☐ Severe retinopathy or autonomic neuropathy or erectile dysfunction
- ☐ Low physical activity (cannot climb more than 2 stairs)

No

Yes



Sommaire

- **Evolution du risque cardio-vasculaire dans la population diabétique**
- **Atteintes d'organes cibles. Rôle des modificateurs de risque**
- **Comment évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques en prévention primaire ?**
- **Pourquoi évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques ?**

Pourquoi évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques ?

- **Pratiquer ou non des explorations cv complémentaires**
- **Définir les objectifs et les stratégies thérapeutiques**

Pourquoi évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques ?

- **Pratiquer ou non des explorations cv complémentaires**
- **Définir les objectifs et les stratégies thérapeutiques**

Therapeutic targets according to risk category

	Moderate	High risk	Very high risk	Very high risk with suspected significant CAD
Target HbA1c	< 7%	< 7%	7%	7%
Avoid hypoglycemia	+	+	+++	+++
Use of GLP-1 RA		++	+++	+++
Use of SGLT-2 inhibitors		++	+++	+++
LDL-C target (mg/dL)	< 100	< 70	< 55	< 55
Secondary lipid goal : Non-HDL chol (mg/dL)	< 130	< 100	< 85	< 85
Use of RAAS inhibitors		++	+++	+++
Aspirin 75-100 mg/day	No	No	+	++
CAC score reassessment	No	3-5 years	No	No
CAD screening reassessment	No	No	3-5 years*	3-5 years*

Impact of Coronary Artery Calcium Scanning on Coronary Risk Factors and Downstream Testing

Rosanski et al. JACC 2011;57:1622-32

The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) Prospective Randomized Trial

CAC scanning or no CAC scanning. Better risk factor control in the CAC scanning group

Parameters	Study Group at Baseline	CAC Score 0 (n = 631)	CAC Score 1-99 (n = 400)	CAC Score 100-399 (n = 171)	CAC Score ≥400 (n = 109)	p Value (Trend)
CAD risk factors						
Baseline SBP, mm Hg	All subjects	128 (118, 140)	132 (122, 144.5)	138 (122, 149)	140 (125, 150)	<0.001
Change in SBP, mm Hg	All subjects	-4 (-16, 5)	-9 (-20, 2)	-10.5 (-21, 1)	-9 (-24, 2)	<0.001
Baseline DBP, mm Hg	All subjects	80 (74, 88)	82 (76, 90)	83 (78, 90)	82 (78, 90)	<0.001
Change in DBP, mm Hg	All subjects	-4 (-11, 5)	-7 (-14, 3)	-5 (-14, 2)	-8 (-12, -1)	<0.001
Baseline cholesterol, mg/dl	All subjects	214 (190, 239)	211 (186.5, 242)	215 (188, 240)	210 (184, 237)	0.51
Change in cholesterol, mg/dl	All subjects	-15 (-42, 9)	-21 (-50, 5)	-30 (-54, -7)	-39.5 (-78, 0)	<0.001
Baseline LDL, mg/dl	All subjects	133 (111, 156)	133 (109, 160)	135 (109.5, 157)	135 (111, 158)	0.85
Change in LDL, mg/dl	All subjects	-12 (-37, 10)	-18.5 (-50.5, 7)	-25 (-55, -4)	-29 (-62, 3)	<0.001
Baseline HDL, mg/dl	All subjects	54 (44, 67)	51 (40, 62)	50 (41, 64)	49 (42, 59)	0.001
Change in HDL, mg/dl	All subjects	-1 (-7, 5)	-2 (-6, 5)	0 (-6, 5)	0 (-5, 4)	0.46
Baseline triglycerides, mg/dl	All subjects	106 (78, 154)	113 (79, 165.5)	120 (82, 180)	124 (86, 162)	0.003
Change in triglycerides, mg/dl	All subjects	-8 (-35, 14)	-8 (-40, 19)	-16 (-53, 8)	-25 (-67, 4)	<0.001
Baseline glucose, mg/dl	All subjects	91 (85, 98)	94 (86, 103)	94 (87, 102)	97 (89, 108)	<0.001
Change in glucose, mg/dl	All subjects	-1 (-8, 6)	-1 (-8, 6)	1 (-7, 9)	0 (-10, 11)	0.34
Baseline weight, lbs	BMI ≥25 kg/m ²	186 (165, 206)	188.5 (169, 208)	197 (169, 222)	186 (160, 214)	0.15
Change in weight, lbs	BMI ≥25 kg/m ²	1 (-5, 8)	0 (-6, 6.5)	-2 (-9, 3.5)	-3 (-10, 3)	<0.001