

Cibles thérapeutiques en maladie métabolique chez la personne âgée

Charles Faubert MD

Gériatre, CIUSSS de l'Est-de-l'Île de Montréal

Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal



Conflits d'intérêt

- Aucun à déclarer

Objectifs

- Adapter les cibles thérapeutiques de différentes pathologies à la population gériatrique
- Évaluer les risques et bénéfices d'un ajustement thérapeutique restrictif dans un contexte gériatrique

Cas clinique

Patiente de 78 ans

- HTA
- Diabète type 2 depuis 10 ans
- Trouble neurocognitif mineur mais autonome
- Hospitalisée récemment pour chute accidentelle avec polyneuropathie diabétique et hypotension orthostatique
- Actuellement sous amlodipine 5 mg PO die, hydrochlorothiazide 12.5 mg PO die, atenolol 50 mg PO DIE, metformin 500 mg PO bid, sitagliptine 50 mg PO die et gliclazide MR 60 mg PO die.
- MVAS périphérique - claudication intermittente
- MCAS - S/P PCI



Cas clinique

TA 145/70 au bureau non prise à domicile

Glycémies parfois prises le matin 8-9 mmol/L et le soir 6-7 mmol/L

Créatinine 140 $\mu\text{mol/L}$, RAC positif à 30

HbA1c 7.5%

LDL 2.6 mmol/L



Médecine pharmacologique préventive

- Interventions avec des bénéfices situés des années en aval...
- Et des risques immédiats
- Notion de «temps avant bénéfice» (TTB)
- Quelle est l'espérance de vie de cette patiente?
- Valeur d'un modèle pronostic?

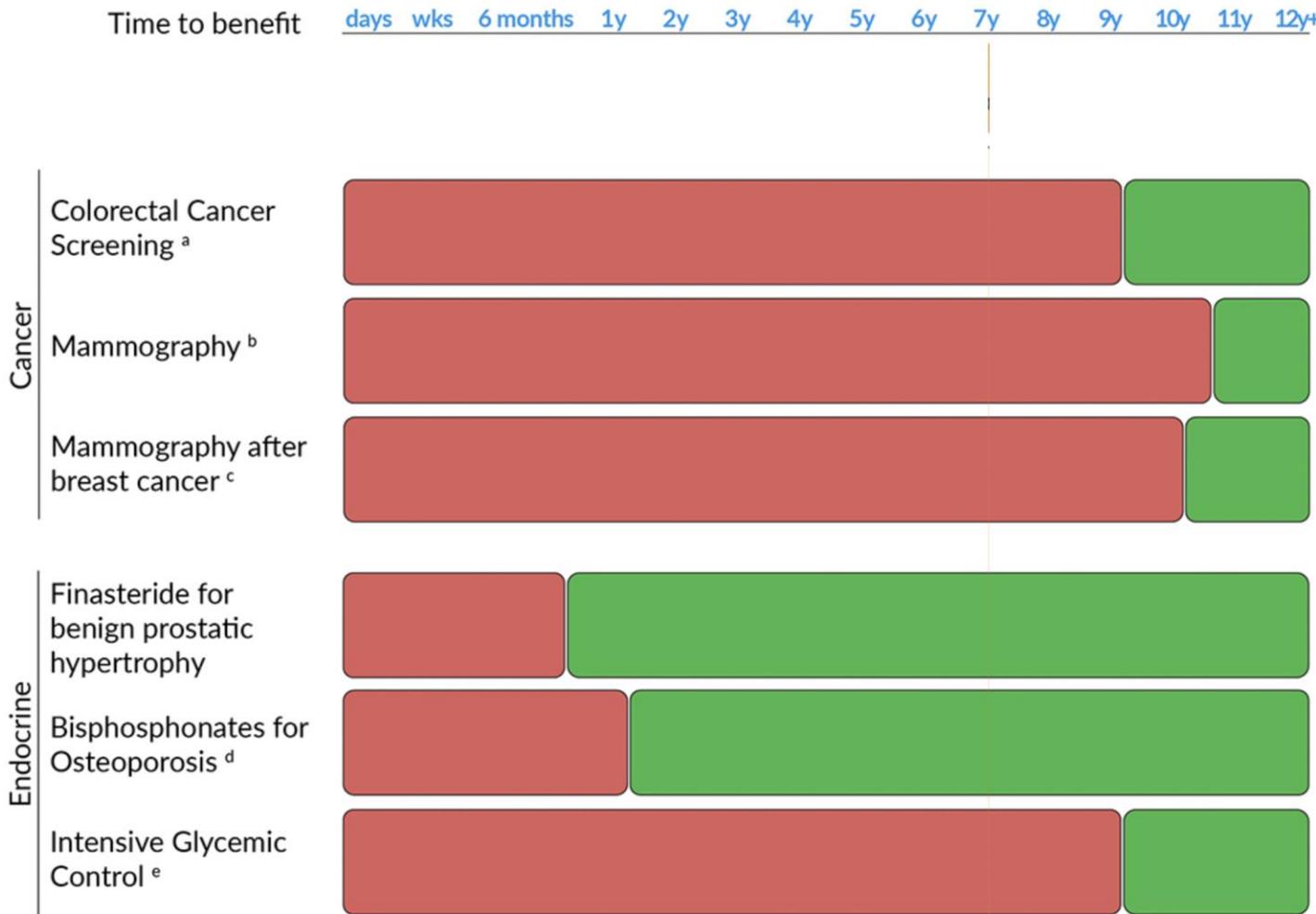
Espérance de vie de la patiente

(source : eprognosis.com)

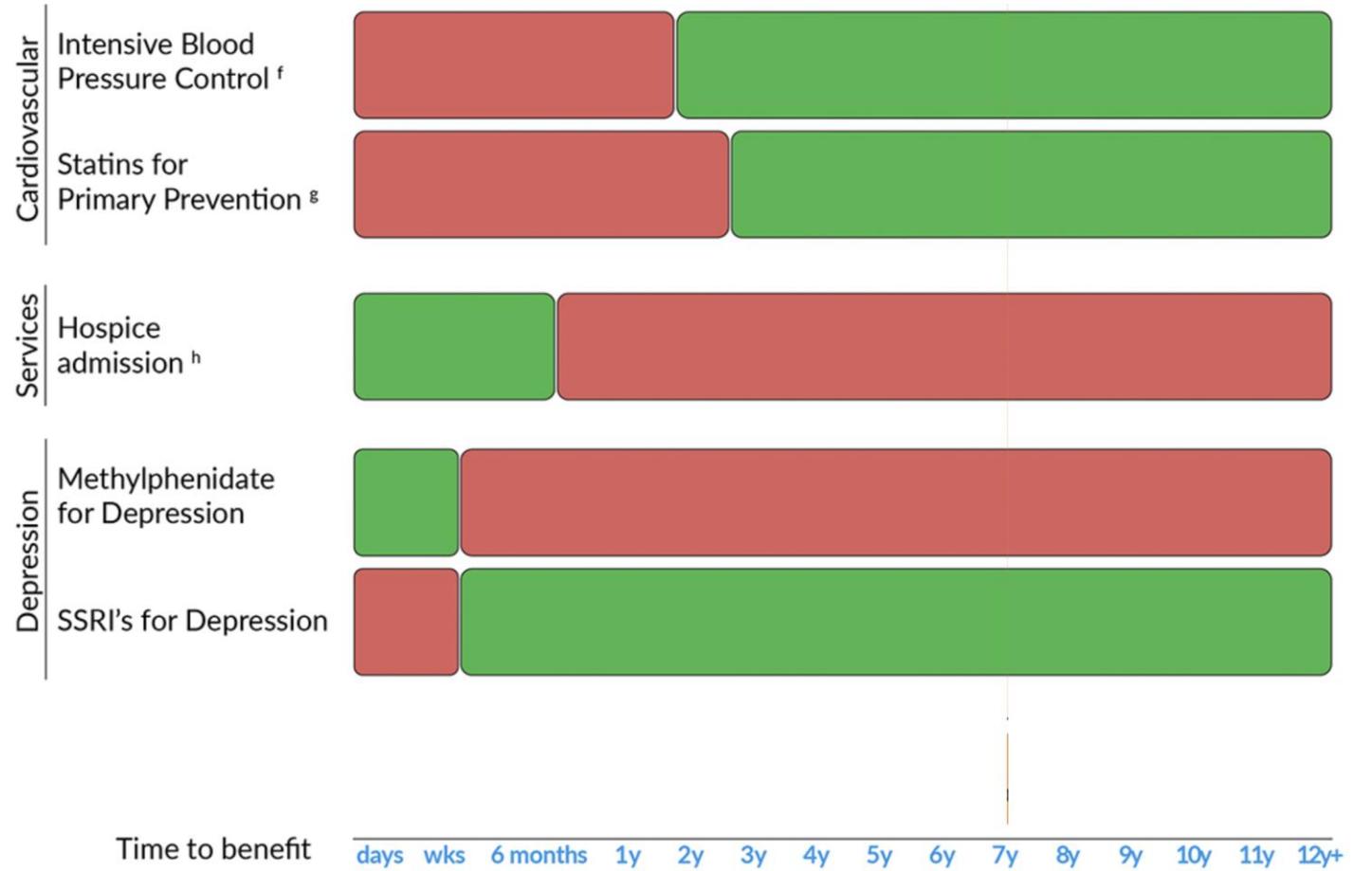
	Mortality		ADL Disability*		Walking Disability**	
	YOUR PATIENT	AVERAGE FOR AGE	YOUR PATIENT	AVERAGE FOR AGE	YOUR PATIENT	AVERAGE FOR AGE
5-year risk	35%	26%	31%	23%	20%	15%
10-year risk	73%	54%	57%	45%	40%	31%
14-year risk	92%	75%	69%	57%	51%	40%
Compare to others your patient's age your patient's risk at 10 year is:	Higher than average		Higher than average		Higher than average	

For a patient with these characteristics, the predicted probability of death equals:	
1 year	6%
2 years	13%
5 years	36%
10 years	71%
Median predicted time to death (25th to 75th percentile)	6.9 years (3.6 - 10.8 years)

TTB –
eprognosis.com



TTB –
eprognosis.com



Le problème de la polypharmacie

Combien de médicaments prescrit-on si on suit toutes les lignes directrices des patients polymorbides?

Au Canada, 2/3 des aînés prennent au moins 5 Rx d'ordonnance, et ¼ en prend au moins 10

Peu de recherche sur les interactions de ces polypharmacies

Risque accru de chutes, déclin cognitif, hospitalisations, décès, interactions, effets secondaires

Où couper?



Traitement de sa tension artérielle

Hypertension
systolique
isolée...

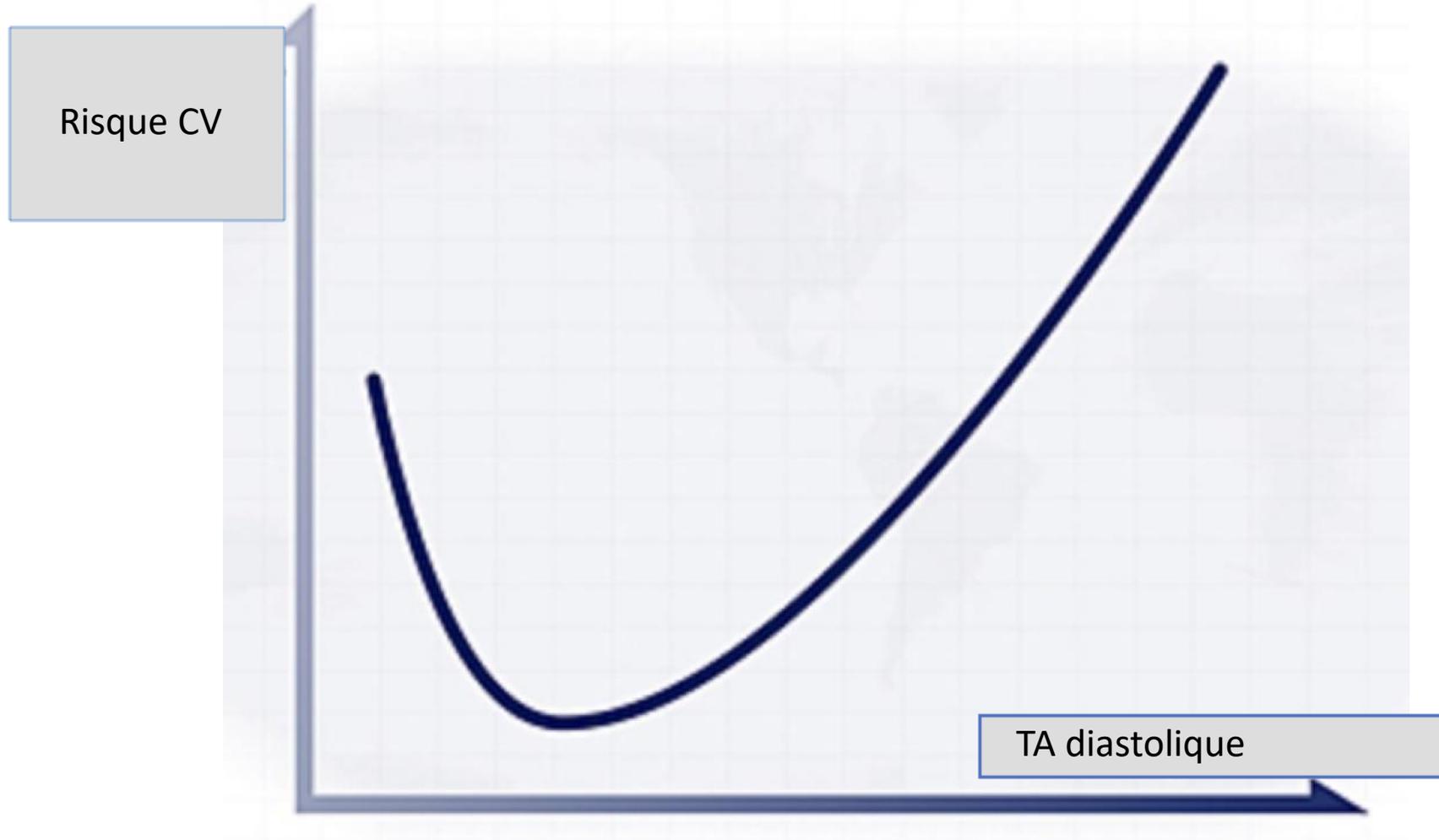
On passe le 2/3 de nos vies en
diastole!

Marqueur de rigidité artérielle

Et donc de susceptibilité aux
variations de volume, incluant HTO

Courbe en J diastolique?

Courbe en «J» diastolique?



Courbe en J diastolique?



Augmentation du risque CV lorsque TAd diminuerait sous un certain seuil



D'abord observé en analysant données Framingham, fin années 1970



Dans certaines cohortes : peu d'avantages pour TAd sous 85-90, et délétère sous 70-80



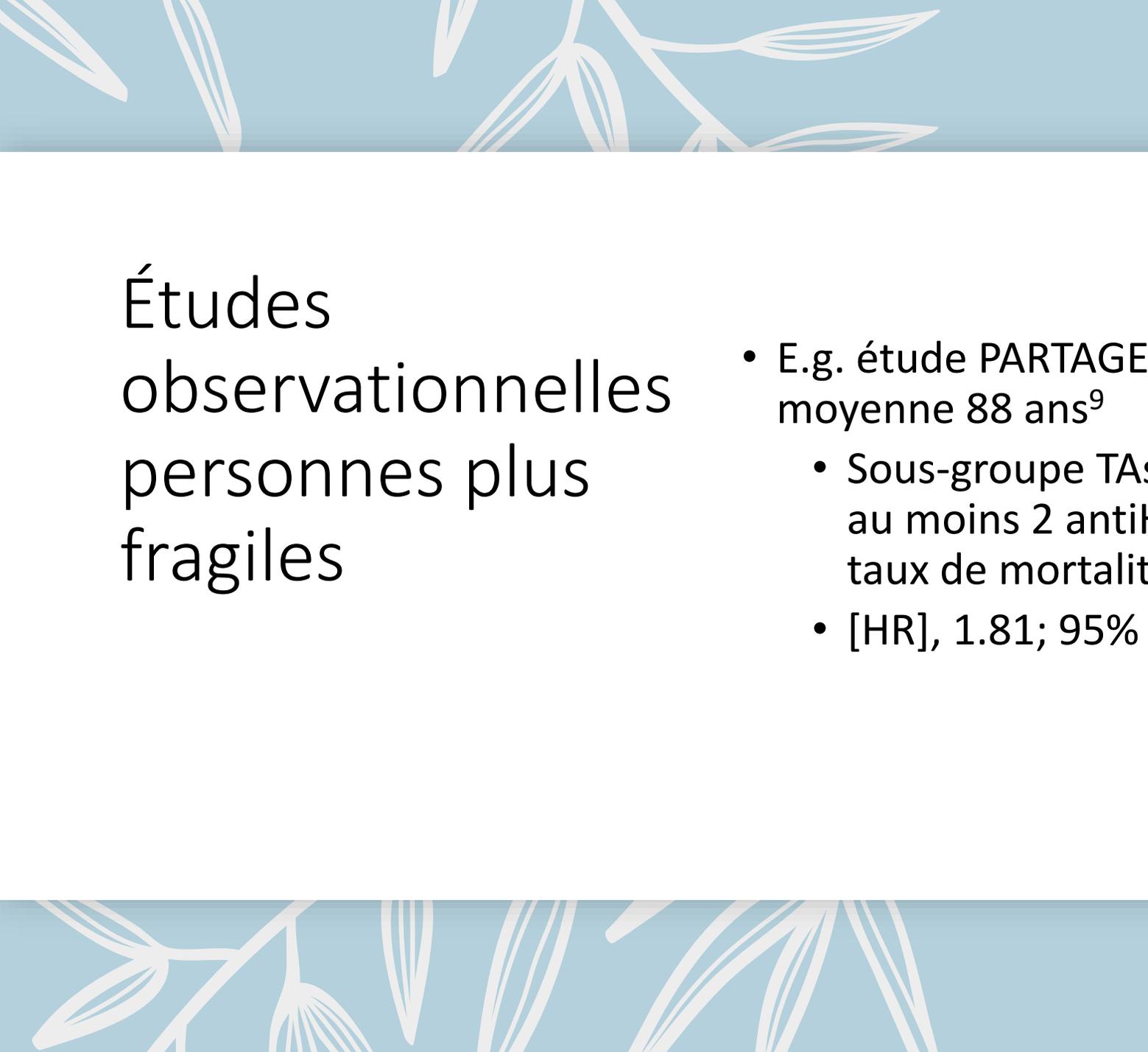
Dans Framingham : observé juste dans cohortes hypertendues systoliques⁷

Courbe en J diastolique?

- Explications possibles
 - Diminution disponibilité vs demande O₂ au niveau myocarde
 - Vasculature rigide, pression différentielle augmentée. Causalité inversée?
 - Associé aux maladies systémiques avancées

Courbe en J diastolique?

- Incertain si baisser TAd confère risque accru chez patients avec TAs élevée
- Analyse groupée SPRINT, ACCORD-BP1 : lien entre TAd basse au début de l'étude et mortalité (e.g. TAd de base 50 vs 80 : HR, 1.48; 95% CI, 1.06-2.08; P = .02)
- mais pas entre TAd basse et intensité du traitement pour mortalité/score composite
- Raisonnable de penser que de diminuer la TAs diminue aussi la demande myocardique
- Et donc que de baisser la diastolique en parallèle peut ne pas être délétère⁹



Études observationnelles personnes plus fragiles

- E.g. étude PARTAGE, 1000 patients de SLD moyenne 88 ans⁹
 - Sous-groupe TAs sous 130 et prenant au moins 2 antiHTA était celui avec taux de mortalité le plus élevé
 - [HR], 1.81; 95% CI, 1.36-2.41)

Cibles de TA

- Lignes directrices Diabète Canada/Hypertension Canada : viser 130/80
- Société internationale hypertension suggère encore de moduler selon fragilité chez PÂ
- ACCORD n'avait pas démontré de bénéfice à approche plus stricte, avec population diabétique et plus jeune
- SPRINT – d'accord, mais...
 - Aurait-elle été incluse?
 - Critères d'exclusion:
 - Diabète
 - HTO
 - Probablement le TNC
- Issue composite (événement et mortalité CV) NNT 62 patients à 3 ans
- NNH 55 à 100 (IRA, désordre électrolytique, syncope)
- TA de SPRINT 5-8 mmHg sous prise habituelle au bureau (éditorial associé, qui suggérait cible systolique de 130 mmHg)

SPRINT –
analyse
impact
fonction
cognitive

- Analyse post-hoc SPRINT avec patients MoCA sous 21 ou 22, selon éducation ¹²
- 1873 patients sous 25 centile cognitif selon normes utilisées
- Comparé à 6488 au dessus de ce seuil
- Chez ceux avec MoCA abaissé : pas d'effet sur risque AVC, mortalité toutes cause, issue primaire
- Plus d'hypoTA et syncope



Hypotension orthostatique

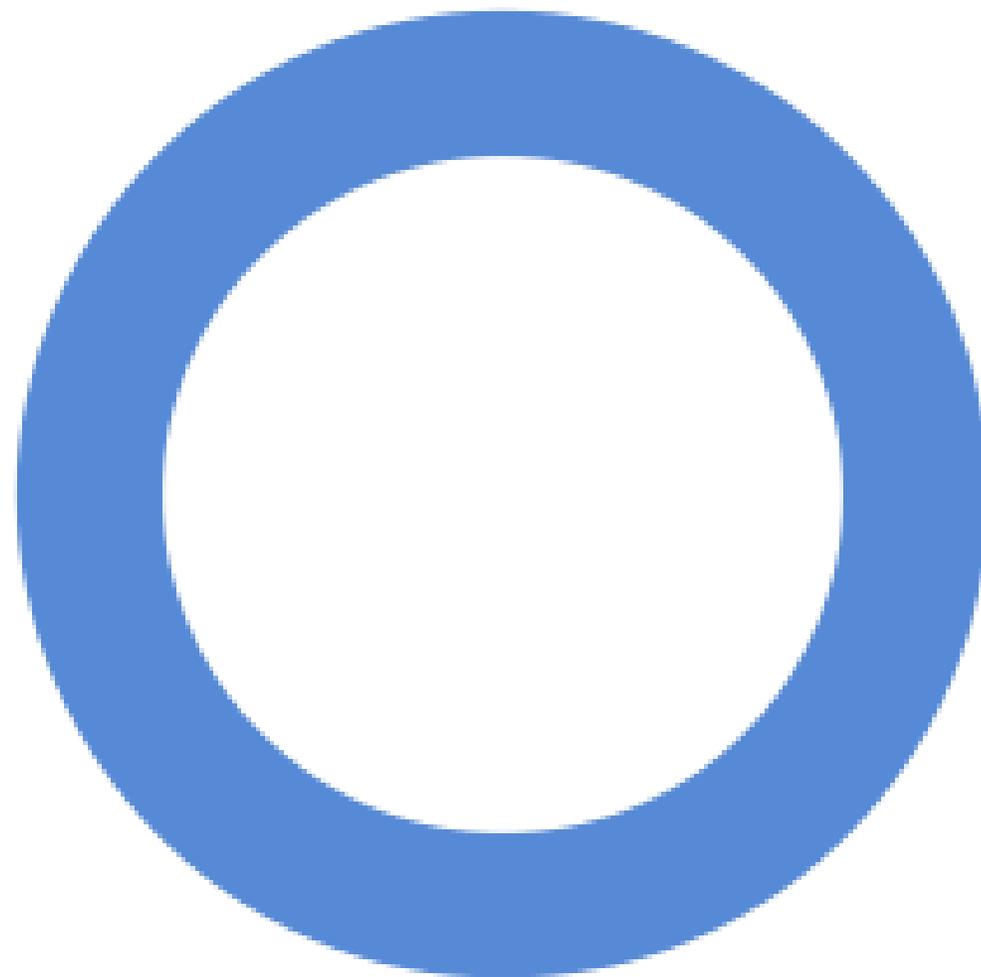
- Facteur de risque pour complications CV et de mortalité
- Mais aussi pour complications non CV, tel progression TNC, perte autonomie, perte mobilité, dépression

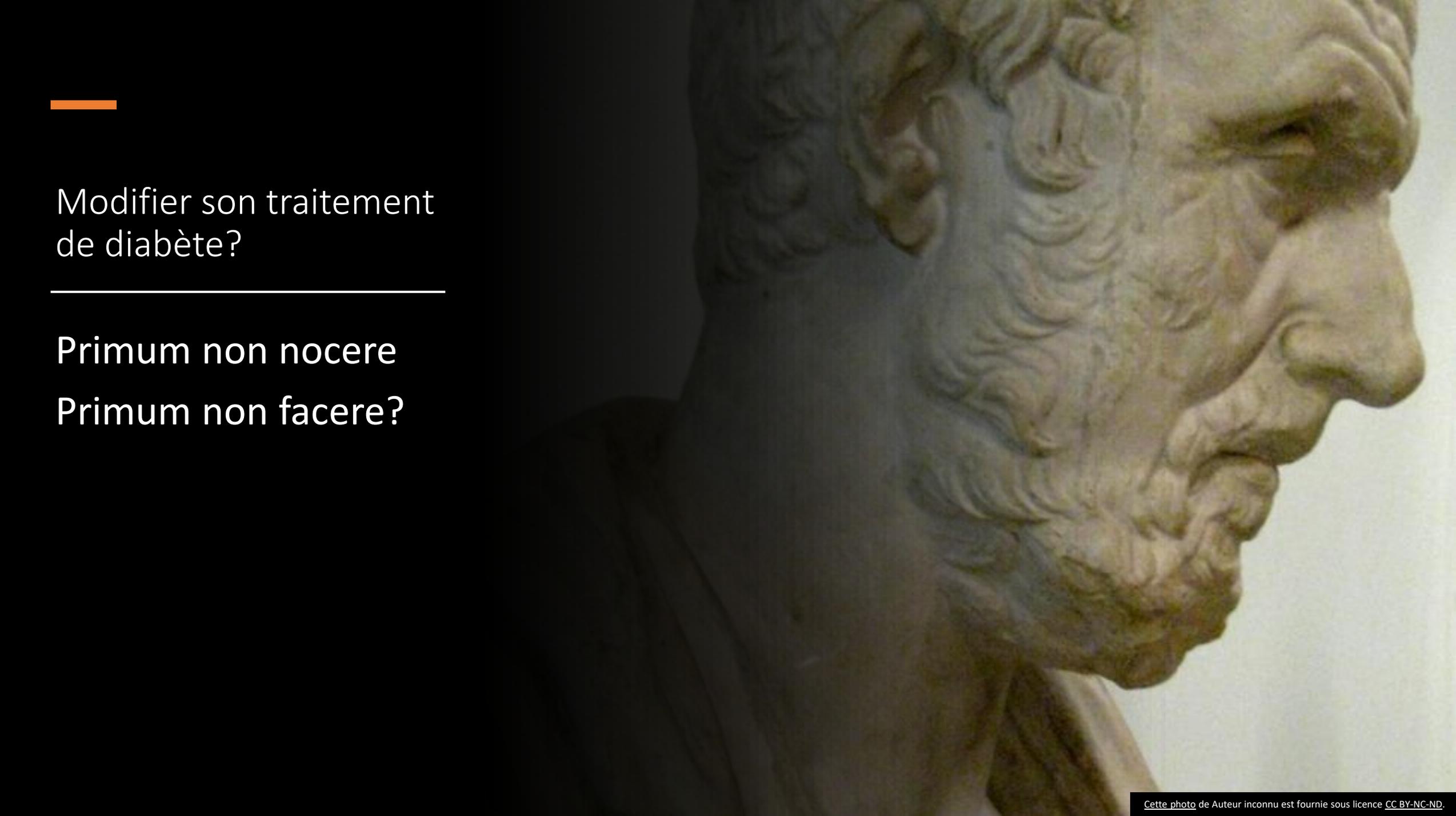
Cas clinique

- Vérifier «vraie» TA
- Incluant TA couchée debout
- Cible – vu fragilité et HTO, à individualiser
- Vérifier ses préférences
- Selon TA debout et symptômes, peut être plus tentant de diminuer médication que de l'augmenter



Traitement de
son diabète





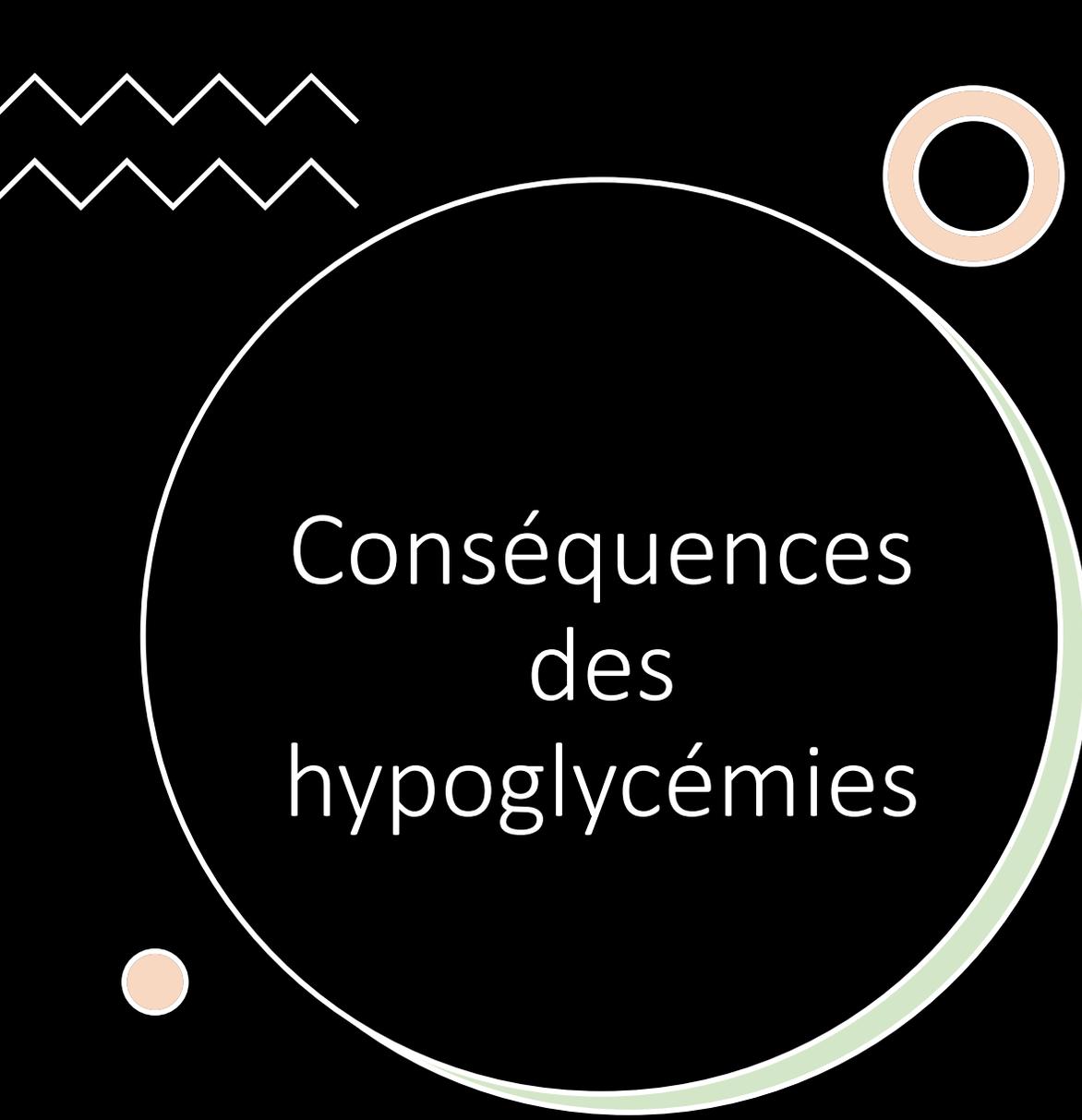
Modifier son traitement
de diabète?

Primum non nocere

Primum non facere?

Cibles de glycémies

- Ici, nous avons une HbA1c de 7,5%...
- Chez une patiente légèrement fragile...
- Qui est possiblement appelée à perdre naturellement du poids...
- Qui est plus à risque d'hypoglycémies
 - Vu HTO, fort possible dysautonomie diabétique
 - Et donc sur risque élevé de ne pas reconnaître ses hypoglycémies



Conséquences des hypoglycémies

- Augmentation
 - Mortalité
 - Déclin cognitif
 - Chutes
 - Mais aussi de la progression de la fragilité⁴
- 

Cibles atteintes?

Table 1

Glycemic targets in older people with diabetes

Status	Functionally independent	Functionally dependent	Frail and/or with dementia	End of life
Clinical Frailty Index*	1–3	4–5	6–8	9
A1C target <i>Low-risk hypoglycemia</i> (i.e. therapy does not include insulin or SU)	≤7.0%	<8.0%	<8.5%	A1C measurement not recommended. Avoid symptomatic hyperglycemia or any hypoglycemia.
A1C target <i>Higher-risk hypoglycemia</i> (i.e. therapy includes insulin or SU)		7.1–8.0%	7.1–8.5%	
CBGM				
Preprandial	4–7 mmol/L	5–8 mmol/L	6–9 mmol/L	Individualized
Postprandial	5–10 mmol/L	<12 mmol/L	<14 mmol/L	

A1C, glycated hemoglobin; CBGM, capillary blood glucose monitoring; SU, sulfonylurea.

*Clinical Frailty Score (1 - very fit to 9 - terminally ill). Please see [Figure 1](#).

CLINICAL FRAILITY SCALE

	1	VERY FIT	People who are robust, active, energetic and motivated. They tend to exercise regularly and are among the fittest for their age.
	2	FIT	People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally , e.g., seasonally.
	3	MANAGING WELL	People whose medical problems are well controlled , even if occasionally symptomatic, but often are not regularly active beyond routine walking.
	4	LIVING WITH VERY MILD FRAILITY	Previously "vulnerable," this category marks early transition from complete independence. While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities . A common complaint is being "slowed up" and/or being tired during the day.
	5	LIVING WITH MILD FRAILITY	People who often have more evident slowing , and need help with high order instrumental activities of daily living (finances, transportation, heavy housework). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, medications and begins to restrict light housework.

	6	LIVING WITH MODERATE FRAILITY	People who need help with all outside activities and with keeping house . Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
	7	LIVING WITH SEVERE FRAILITY	Completely dependent for personal care , from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~6 months).
	8	LIVING WITH VERY SEVERE FRAILITY	Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	9	TERMINALLY ILL	Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months , who are not otherwise living with severe frailty . (Many terminally ill people can still exercise until very close to death.)

SCORING FRAILITY IN PEOPLE WITH DEMENTIA

The degree of frailty generally corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

In **very severe dementia** they are often bedfast. Many are virtually mute.



Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicineresearch.ca
Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.

Cibles atteintes?

Table 1

Glycemic targets in older people with diabetes

Status	Functionally independent	Functionally dependent	Frail and/or with dementia	End of life
Clinical Frailty Index*	1–3	4–5	6–8	9
A1C target <i>Low-risk hypoglycemia</i> (i.e. therapy does not include insulin or SU)	≤7.0%	<8.0%	<8.5%	A1C measurement not recommended. Avoid symptomatic hyperglycemia or any hypoglycemia.
A1C target <i>Higher-risk hypoglycemia</i> (i.e. therapy includes insulin or SU)		7.1–8.0%	7.1–8.5%	
CBGM				
Preprandial	4–7 mmol/L	5–8 mmol/L	6–9 mmol/L	Individualized
Postprandial	5–10 mmol/L	<12 mmol/L	<14 mmol/L	

A1C, glycosylated hemoglobin; CBGM, capillary blood glucose monitoring; SU, sulfonylurea.

*Clinical Frailty Score (1 - very fit to 9 - terminally ill). Please see [Figure 1](#).

Inhibiteurs SGLT-2?

Peu efficace pour la glycémie sous DFGe de 45 ml/min

Effet diurétique - pouvant jouer sur la volémie et donc sur l'HTO

Perte de poids – pensez-y-bien chez population diabétique gériatrique souvent maigre et sarcopénique

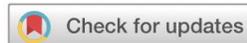
Données EMPAREG, DAPA-HF, DECLARE TIMI-58 comprennent des petits pourcentages de patients de plus de 75 ans chez qui bénéfice était maintenu, incluant avec indice de fragilité

Mais aussi ces patients étaient relativement peu complexes

(Risque ostéoporose? Risque vasculaire?)

Effet
escompté⁵

 OPEN ACCESS

 Check for updates

Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials

Suetonia C Palmer,¹ Britta Tendal,² Reem A Mustafa,^{3,4} Per Olav Vandvik,⁵ Sheyu Li,^{6,7} Qiukui Hao,⁸ David Tunnicliffe,⁹ Marinella Ruospo,¹⁰ Patrizia Natale,^{9,10} Valeria Saglimbene,¹⁰ Antonio Nicolucci,¹¹ David W Johnson,¹² Marcello Tonelli,¹³ Maria Chiara Rossi,¹¹ Sunil V Badve,¹⁴ Yeoungjee Cho,¹² Annie-Claire Nadeau-Fredette,¹⁵ Michael Burke,¹⁶ Labib I Faruque,¹⁷ Anita Lloyd,¹⁷ Nasreen Ahmad,¹⁷ Yuanchen Liu,¹⁷ Sophanny Tiv,¹⁷ Tanya Millard,² Lucia Gagliardi,^{18,19} Nithin Kolanu,²⁰ Rahul D Barmanray,²¹ Rita McMorrow,²² Ana Karina Raygoza Cortez,²³ Heath White,² Xiangyang Chen,⁶ Xu Zhou,²⁴ Jiali Liu,²⁵ Andrea Flores Rodríguez,²³ Alejandro Díaz González-Colmenero,²³ Yang Wang,²⁶ Ling Li,²⁵ Surya Sutanto,²⁷ Ricardo Cesar Solis,²³ Fernando Díaz González-Colmenero,²³ René Rodríguez-Gutierrez,²³ Michael Walsh,^{28,29} Gordon Guyatt,⁴ Giovanni F M Strippoli^{9,10}

Effet escompté

Table 1 | Summary of anticipated absolute differences comparing sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment with placebo treatment per 1000 patients with diabetes type 2 and with very low to very high cardiovascular risk, treated for five years

Risk*	All cause mortality	Cardiovascular mortality	Non-fatal myocardial infarction	Non-fatal stroke	Kidney failure	Hospital admission for heart failure	Diabetic ketoacidosis	Genital infection	Body weight
Very low	3 fewer (4 fewer to 2 fewer) ⊕⊕⊕	2 fewer (3 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕	4 fewer (6 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕	0 more (3 fewer to 4 more) ⊕⊕⊕	1 fewer (1 fewer to 0) ⊕⊕⊕	2 fewer (2 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕			
Low	10 fewer (15 fewer to 6 fewer) ⊕⊕⊕⊕	7 fewer (11 fewer to 4 fewer) ⊕⊕⊕⊕	7 fewer (12 fewer to 2 fewer) ⊕⊕⊕⊕	1 more (6 fewer to 8 more) ⊕⊕⊕⊕	3 fewer (4 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕⊕	9 fewer (11 fewer to 7 fewer) ⊕⊕⊕⊕			
Moderate	18 fewer (25 fewer to 10 fewer) ⊕⊕⊕⊕	12 fewer (18 fewer to 6 fewer) ⊕⊕⊕⊕	13 fewer (21 fewer to 3 fewer) ⊕⊕⊕⊕	1 more (11 fewer to 13 more) ⊕⊕⊕⊕	6 fewer (9 fewer to 2 fewer) ⊕⊕⊕⊕	23 fewer (28 fewer to 17 fewer) ⊕⊕⊕⊕	0 (1 fewer to 2 more) ⊕⊕⊕	143 more (119 more to 170 more) ⊕⊕⊕⊕	1.92 kg lower (2.23 lower to 1.62 lower) over 6 months ⊕⊕
High	26 fewer (36 fewer to 14 fewer) ⊕⊕⊕⊕	16 fewer (25 fewer to 8 fewer) ⊕⊕⊕⊕	14 fewer (23 fewer to 3 fewer) ⊕⊕⊕⊕	1 more (12 fewer to 15 more) ⊕⊕⊕⊕	25 fewer (37 fewer to 9 fewer) ⊕⊕⊕⊕	29 fewer (36 fewer to 22 fewer) ⊕⊕⊕⊕			
Very high	40 fewer (56 fewer to 21 fewer) ⊕⊕⊕⊕	24 fewer (36 fewer to 12 fewer) ⊕⊕⊕⊕	21 fewer (34 fewer to 5 fewer) ⊕⊕⊕⊕	2 more (17 fewer to 21 more) ⊕⊕⊕⊕	38 fewer (58 fewer to 14 fewer) ⊕⊕⊕⊕	58 fewer (73 fewer to 44 fewer) ⊕⊕⊕⊕			

*Risk categories represent the following patient populations: very low=no or less than three cardiovascular risk factors; low=three or more cardiovascular risk factors; moderate=cardiovascular disease; high=chronic kidney disease (reduced glomerular filtration rate or macroalbuminuria); very high=cardiovascular disease and chronic kidney disease. Certainty of the evidence for each estimate is shown: high certainty ⊕⊕⊕⊕; moderate certainty ⊕⊕⊕; low certainty ⊕⊕; very low certainty ⊕.



Inhibiteurs SGLT-2?

- Sommes-nous confiants que la patiente ne prendra pas ses médicaments lorsqu'elle est malade?
- Sommes-nous confiants que cette médication ne détériorera pas son hypotension orthostatique et favorisera des conséquences néfastes?
- Sommes-nous confiants en son hygiène et sa capacité à gérer une éventuelle moniliase?

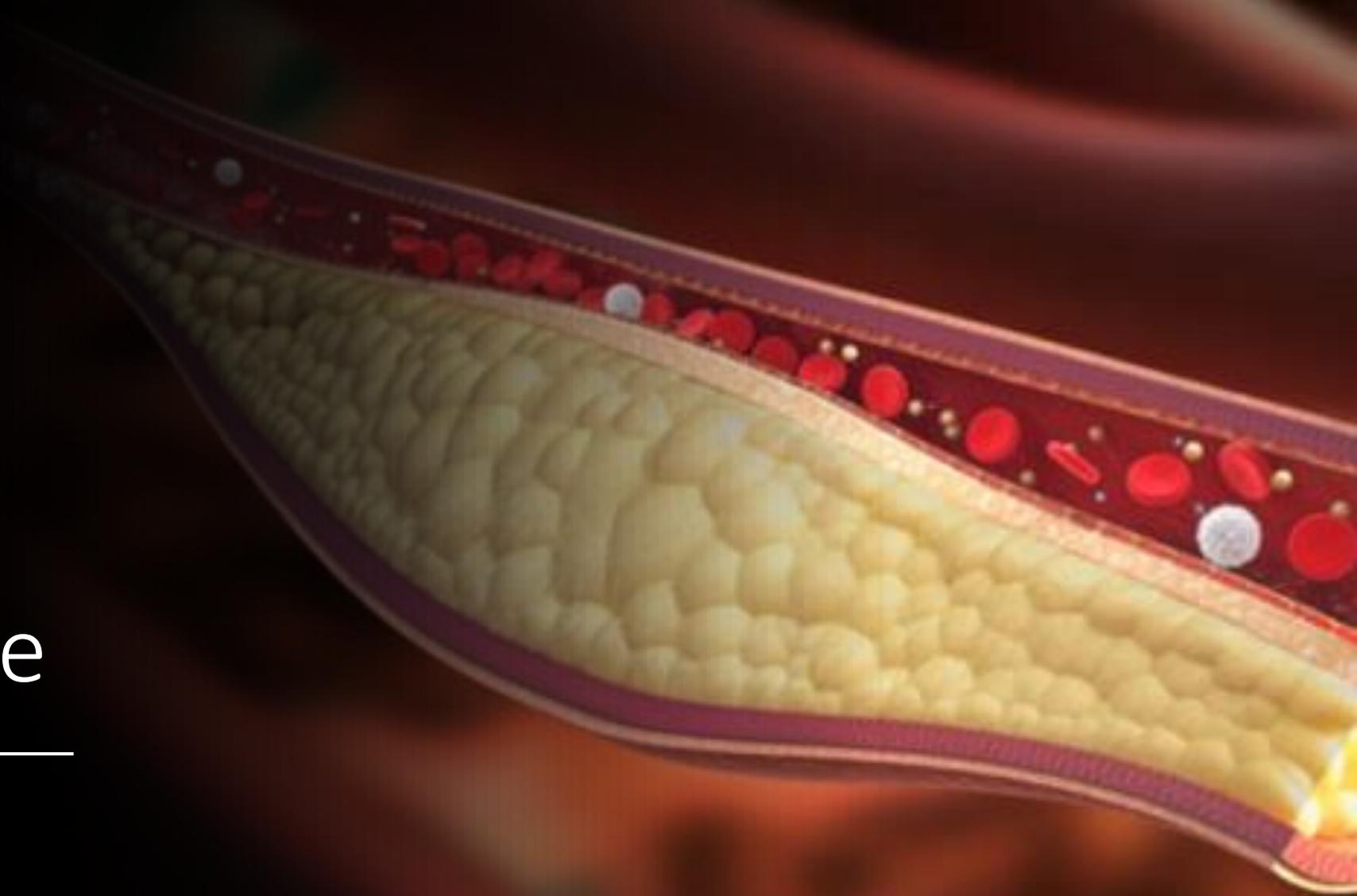
Agonistes récepteur GLP-1

- Peut-être, mais selon son phénotype diabétique
- S'assurer que pas de gastroparésie, qui peut être détériorée
- Voie sous cutanée pour elle?





Traitement de sa dyslipidémie



Cibles de dyslipidémie

- On est ici en prévention secondaire
- Diminution du risque CV plutôt linéaire avec diminution du LDL jusqu'à valeur de 1,4mmol/L
- Statine : critère de Beers A en maladie vasculaire
- Abaisser le taux de cholestérol total de 1 mmol/L diminue de façon significative le taux de mortalité par cardiopathie ischémique.
- Par contre, cette diminution de risque s'affaiblit clairement avec l'avancée en âge : diminution du risque de moitié chez les 40-49 ans, d'un tiers chez les 50-69 ans, un sixième chez les 70-89 ans¹¹

Cas clinique

- D'accord pour augmenter statines
- À moins qu'on attende?



Quelques éléments de réflexion en dyslipidémie chez personne âgée

- Personnes âgées fragiles exclues des études de statines intensives
- Rares études incluant PÂ
- PROSPER exemple ayant inclu patients ad 80 ans
 - Mais 23 770 candidats évalués pour 5804 retenus
- Chez patients hébergés en Ontario : pas de différence significative entre traitement modéré et intensif aux statines ²
- Doubler la dose – diminue de 6% supplémentaire les LDL ³

Quelques éléments de réflexion en dyslipidémie chez personne âgée

- Que faire avec des valeurs de cholestérol basses?
 - Association avec mortalité des basses valeurs de LDL, bien que causalité ne soit pas établie
 - Signe de malnutrition chronique
 - Même en prévention secondaire, des valeurs inférieures à 1,0 sont possiblement trop basses

Merci



Fragilité

- Auparavant dans les lignes directrices Canadiennes HTA, retiré en 2017
- Demeure que les critères d'inclusion de SPRINT excluait beaucoup de ceux qu'on juge fragile en clinique
- Prudence avec concept de fragilité par indice de fragilité...
 - Par exemple, dans SPRINT, 36 items incluent diabète, tabagisme, IRC, albuminurie
 - Et classifié selon indice (moins de 0,1; 0,1 à 0,2; plus de 0,2)
 - Donc personne obèse avec IRC diabète et HTA sera classifiée au moins comme préfragile



Fragilité dans SPRINT

- Facteurs les plus fréquents de l'indice de fragilité : tabac, embonpoint, IRC, HDL anormal, urée anormale ⁶
- Plus de 95% des patients de l'étude n'avaient aucun déficit AVQ, moins de 5% étaient incapables de marcher 100m

Et la prévention de la démence?

- Semble surtout lié au contrôle de la TA à âge moyen (40-64 ans)
- ACCORD-MIND/ACCORDION MIND
 - 4 ans après arrêt ACCORD
 - Pas effet bénéfique ou néfaste clinique ou imagerie à 80 mois

SPRINT-MIND

- Pas de réduction du risque de TNC avec groupe traitement intensif. Possible enjeu de puissance. Tendance à la baisse non statistiquement significative
- Neuroimagerie : moins de lésions de la substance blanche
- Statines
 - Aucune évidence de bénéfice préventif
 - Pas d'évidence claire que nuisible non plus



Merci



Bibliographie

1. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-860.
2. Campitelli MA, Maxwell CJ, Maclagan LC, et al. One-year survival and admission to hospital for cardiovascular events among older residents of long-term care facilities who were prescribed intensive- and moderate-dose statins. *CMAJ* 2019;191:E32-9.
3. Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, Huo Y: The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial. *Atherosclerosis* 2014, 233(2):707-712
4. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. Abdelhafiz AH et al.
5. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Palmer S et al. *BMJ* 2021;372:m4573 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4573>

Bibliographie

- 6. Characterizing Frailty Status in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. Pajewski N et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016 May;71(5):649-55. doi: 10.1093/gerona/glv228. Epub 2016 Jan 11.
- 7. Foy AJ, Filippone EJ, Schaefer E, et al. Association between baseline diastolic blood pressure and the efficacy of intensive vs standard blood pressure–lowering therapy. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2128980.
- 9. Foy A et al. Association Between Baseline Diastolic Blood Pressure and the Efficacy of Intensive vs Standard Blood Pressure–Lowering Therapy. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2128980. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28980
- 10. Benetos A et al. JAMA Intern Med. 2015 Jun;175(6):989-95. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8012.
- 11. https://rushgq.org/wp-content/uploads/2022/08/Annexe_1_Fiche_RUSHGQ_dyslipidemies_29aout2022.pdf
- 12. The Impact of Cognitive Function on the Effectiveness and Safety of Intensive Blood Pressure Control for Patients With Hypertension: A *post-hoc* Analysis of SPRINT. Jiafu Yan et al. Front Cardiovasc Med 2021 Nov 25;8:777250. doi: 10.3389/fcvm.2021.777250. eCollection 2021.