



HAL
open science

Réduction majeure d'HbA1c et rétinopathie dans le diabète de type 2

Alice Larroumet

► **To cite this version:**

Alice Larroumet. Réduction majeure d'HbA1c et rétinopathie dans le diabète de type 2. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03008066

HAL Id: dumas-03008066

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03008066>

Submitted on 16 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2020

Numéro de thèse : 3131

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Présentée et soutenue publiquement par

Alice LARROUMET

Née le 8 février 1993 à Bordeaux

Le 2 octobre 2020

Baisse majeure d'HbA_{1c} et Rétinopathie chez le patient diabétique de type 2

Directeur de thèse : Pr Vincent RIGALLEAU, PU-PH

Rapporteur : Pr Étienne LARGER, PU-PH

Membres du jury

Pr Kamel MOHAMMEDI, PU-PH, Président du Jury

Pr Marie-Noëlle DELYFER, PU-PH

Pr Jean-François KOROBELNIK, PU-PH

Dr Christine COFFIN, PH

Remerciements

Monsieur le Professeur Rigalleau, pour votre aide, votre disponibilité et votre encadrement tout au long de ce travail, ainsi que de mon internat. Je suis enthousiaste à l'idée de poursuivre ce travail avec vous, merci de m'en donner la chance.

Monsieur le Professeur Mohammedi, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos enseignements précieux et pour votre intérêt dans mon parcours. Merci de m'offrir l'opportunité de continuer à travailler avec vous, je m'en réjouis.

Monsieur le Professeur Larger, pour votre intérêt dans ce travail et pour avoir accepté d'en juger l'intérêt scientifique. Merci pour votre accueil à Cochin, qui restera mon service d'adoption, et pour vos enseignements de valeur.

Madame le Docteur Coffin, pour votre aide lors de mes premiers pas dans la spécialité et votre présence dans ce moment clé. Je suis heureuse de débiter cette nouvelle étape dans votre service, merci de m'en donner la possibilité.

Madame le Professeur Delyfer, pour votre intérêt et votre aide dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Korobelnik, pour votre intérêt et votre participation à la réalisation de ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury.

Aux médecins et aux équipes soignantes rencontrées tout au long de ma formation, pour leurs enseignements et ces moments partagés.

A mes parents, pour leur soutien sans faille, leurs conseils avisés et leurs encouragements pendant toutes ces années, et pour les nombreuses relectures de ce travail.

A Clémence, Claire, Cécile, Damien, Simon, Matthieu, Anthony, Christophe et Anne-Flo, pour leur présence et leur soutien. Simon, rien de tout ça n'aurait été possible sans cette assiette de ravioli, n'aie pas de regrets.

A Jean, Maxime, Perrine, Louis, Martin, Élodie, Philippine, et Juliette.

A Dimitri, Joséphine et Étienne pour leur service impeccable pendant mon Covid.

A Poppy, pour son amitié précieuse et sa présence constante depuis vingt ans.

A Luc, pour m'avoir appris la patience et la résistance au stress, et la cuisson des œufs brouillés.

A Marion, Laurène et Jean-Sébastien pour leur amitié et leurs conseils pleins de sagesse, et pour nos aventures culinaires et cinématographiques.

A Anne-Claire, Claire, Clémence, Mathilde, Marie, Marion, Mia et Raphaëlle, les rayons de soleil des USN, pour ces moments partagés et à venir.

A Anne, Clarisse, Fiamma, Jean-François, Marine, Nelly, Sylvie et Youmna pour leur accueil à Paris, et leurs moqueries sur les chocolatinnes.

A Astrid, Jean, Jules, Romane et Vincent pour leur accueil dans le monde hostile de la cardiologie et leur soutien précieux pendant les dernières heures de cette thèse.

A mes amis de Bordeaux, de Paris, de Dordogne et d'ailleurs, pour leur amitié et leur présence à travers les années.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	p 2
RÉSUMÉ.....	p 5
ABSTRACT.....	p 6
LISTE DES TABLES ET FIGURES.....	p 7
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	p 8
INTRODUCTION.....	p 9
1) Définition et histoire naturelle de la rétinopathie diabétique.....	p 9
2) Épidémiologie.....	p 11
3) Physiopathologie.....	p 11
4) Facteurs de risque.....	p 14
5) Aggravation de rétinopathie dans la littérature.....	p 15
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	p16
1) Population étudiée.....	p 16
2) Trajectoire d'HbA1c.....	p 17
3) Analyse statistique.....	p 17
RÉSULTATS.....	p 19
1) Caractéristiques de la population.....	p 19
2) Trajectoire d'HbA1c.....	p 19
3) Caractéristiques des patients selon leur trajectoire d'HbA1c.....	p 21
4) Rétinopathie et ses facteurs de risque.....	p 21
5) Rétinopathie diabétique chez les patients à l'HbA1c supérieure à la médiane..	p 26
6) Rétinopathie chez les patients ayant un suivi annuel.....	p 26
DISCUSSION.....	p27
1) Principaux résultats.....	p 27
2) Données de la littérature.....	p 28
3) Circonstances de baisse majeure d'HbA1c.....	p 30
4) Mécanisme de l'aggravation précoce de rétinopathie.....	p 31
5) Limites.....	p 33
CONCLUSION.....	p 35
BIBLIOGRAPHIE.....	p 36
ANNEXES.....	p 43

Résumé

Problématique : Une réduction dramatique d'hémoglobine glyquée (HbA1c) augmente-t-elle le risque de rétinopathie diabétique ?

Méthodes : Dans une cohorte de patients diabétiques hospitalisés entre 2009 et 2012 pour déséquilibre de diabète de type 2, nous avons recueilli les valeurs d'HbA1c des années précédentes. Nous avons défini les patients « déclin rapide d'HbA1c » pour ceux dont l'HbA1c diminuait de plus 3% entre deux valeurs consécutives, et « déclin modéré progressif » pour ceux dont elle diminuait systématiquement mais de moins de 3%.

Résultats : Nos 680 patients avaient une HbA1c moyenne de $8,7 \pm 1,7\%$ lors de l'hospitalisation. L'HbA1c moyenne était entre $8,7 \pm 1,8\%$ et $9 \pm 2,2\%$ au cours des années précédentes, sur 1500 valeurs collectées. Vingt-quatre pour-cent de ces patients avaient une rétinopathie diabétique. Un déclin rapide d'HbA1c avait eu lieu chez 13,5% de nos patients, et était associé à la présence de rétinopathie diabétique (OR = 1,86, IC95% 1,02-3,40), en particulier de rétinopathie proliférante (OR = 2,64, IC95% 1,02-6,80), après ajustement sur l'âge, le genre, l'IMC et la moyenne des HbA1c précédentes. Chez 28,3% de nos patients, le déclin d'HbA1c avait été modéré et progressif, ce qui n'était pas associé à une rétinopathie diabétique.

Conclusion : Chez les patients hospitalisés pour diabète de type 2, l'existence dans le passé d'un déclin rapide de l'HbA1c était associée à la présence de rétinopathie diabétique, tandis qu'un déclin progressif et modéré semblait sans danger pour la rétine.

Abstract

Aims: Does Diabetic Retinopathy (DR) relate to a previous dramatic reduction of HbA1c in Type 2 Diabetes (T2D)?

Methods: In patients hospitalized for T2D, we collected HbA1c values from previous years, and we defined “Rapid decliners” by a more than -3% reduction between two consecutive HbA1c, and “sustained moderate decliners” by HbA1c declining less than -3% . We analyzed the relation between DR and previous HbA1c courses, adjusted for other risk factors.

Results: Our 680 patients had a mean HbA1c of $8.7 \pm 1.7\%$ at admission and 8.7 ± 1.8 to $9.0 \pm 2.2\%$ during previous years (1500 HbA1C values collected), and 24% had a DR. A previous rapid decline of HbA1c occurred in 13.5% of subjects and related to DR (OR = 1.86, 95%CI : 1.02–3.40), especially proliferative (OR = 2.64, 95%CI : 1.02–6.80), after adjustment for age, gender, body mass index, arterial hypertension and diabetic kidney disease, blood lipids and statin treatment, duration of diabetes and mean previous HbA1c. A previous moderate reduction of HbA1c, as occurred in 28.3% other subjects, was not related to DR.

Conclusions: In subjects hospitalized for T2D, a previous rapid decline of HbA1c was related to proliferative DR, whereas a sustained moderate decline appeared to be safe.

Liste des tables et des figures

Figure 1. La rétinopathie diabétique.....	p 10
Figure 2. Macula normale et rétinopathie proliférante avec œdème maculaire.....	p 13
Figure 3. Trajectoires d'HbA1c.....	p 20
Table 1. Caractéristiques des sujets selon leur trajectoire d'HbA1c	p 22
Table 2. Comparaison des sujets atteints de rétinopathie et des sujets indemnes.....	p 24
Table 3. Association entre rétinopathie et trajectoire d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 en analyse multivariée.....	p 25

Liste des abréviations

RD : rétinopathie diabétique

PPR : panphotocoagulation rétinienne

VEGF : vascular endothelium growth factor

OM : œdème maculaire

HTA : hypertension artérielles

HbA1c : hémoglobine glyquée

GLP1 : glucagon like peptide 1

IMC : indice de masse corporelle

LDL : low density lipids

HDL : high density lipids

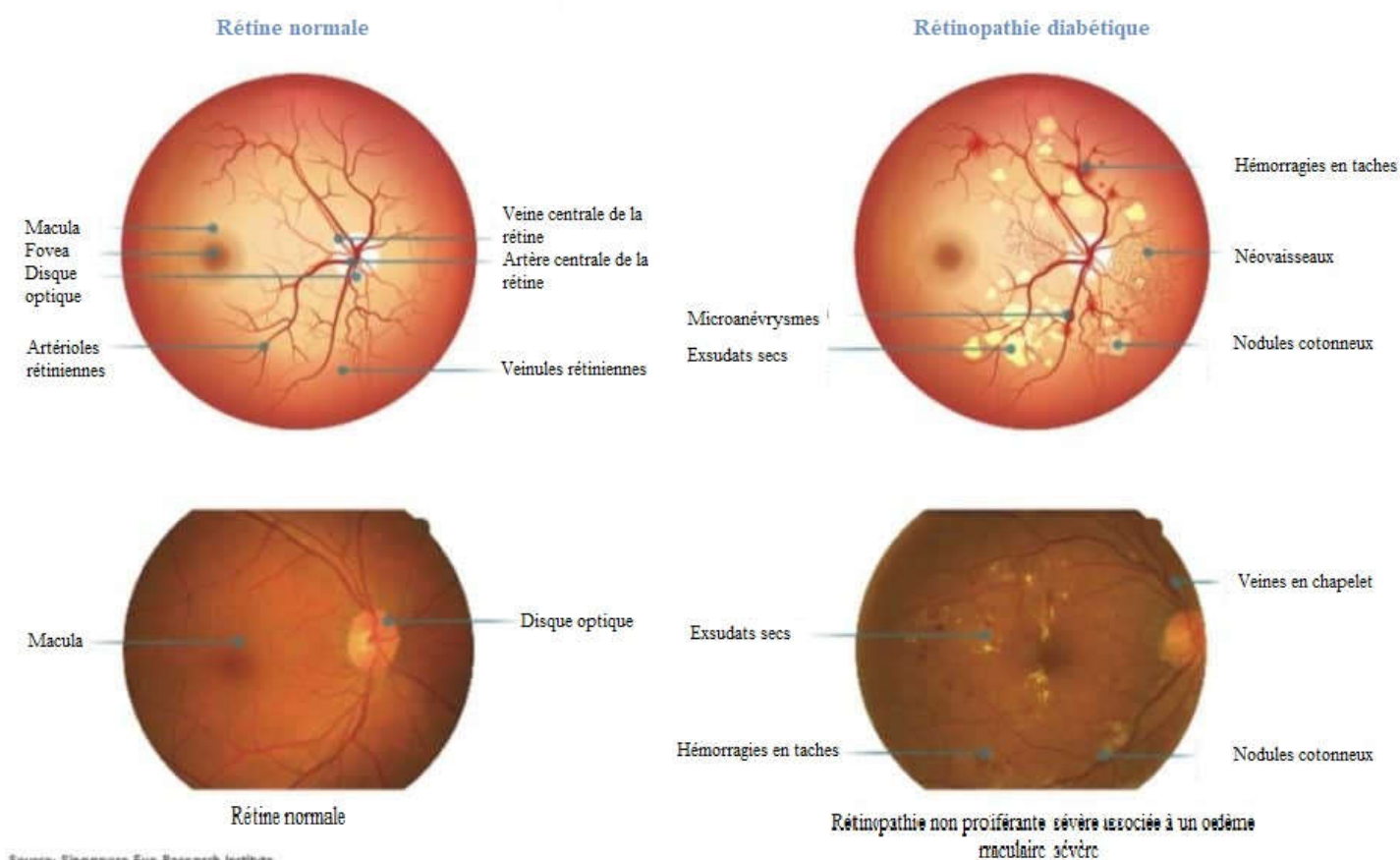
I. Introduction

1) Définition et histoire naturelle

La rétinopathie diabétique (RD) regroupe l'ensemble des lésions rétiniennes liées au diabète. C'est une complication microvasculaire, qui concerne tous les types de diabète.

Initialement asymptomatique à la phase de rétinopathie non proliférante, la RD se développe de manière insidieuse. La RD non proliférante peut être modérée puis sévère, elle se caractérise par la présence de microanévrismes et hémorragies en tache (Figure 1). L'apparition de néovaisseaux, liée à l'ischémie rétinienne, définit la phase proliférante ; à ce stade peuvent survenir des complications aiguës qui se compliquent de cécité.

En parallèle de la RD se développe l'œdème rétinien, qui altère la vision lorsqu'il atteint la macula.



Source: Singapore Eye Research Institute

Figure 1. La rétinopathie diabétique, d'après Dr E. Bosquet, Université Paris Descartes, OphtalmoPôle de Paris, Hôpital Cochin, <https://www.pourlavision.org/la-retinopathie-diabetique/>

2) Epidémiologie

En 2010, la RD était responsable de 3,7 millions de cas de baisse d'acuité visuelle et de 833 000 cas de cécité dans le monde, ce qui en fait la 5ème cause d'altération sévère à modérée de la vision et de cécité (1). Elle est la première cause de cécité de l'adulte de 20 à 65 ans. En 2008, la prévalence mondiale de rétinopathie était estimée à 34,6% des patients diabétiques. Les rétinopathie menaçant le pronostic visuel, définies par une rétinopathie non proliférante sévère, une rétinopathie proliférante ou un œdème maculaire, concernaient 10,2% des patients diabétiques (2)

Le dépistage systématique de la RD par fond d'œil et l'amélioration du contrôle des facteurs de risque ont permis le recul de son incidence dans les pays développés au cours des dernières décennies (3). Le dépistage reste néanmoins insuffisant ; en effet en France entre 2008 et 2017, moins de 50% des patients diabétiques avaient bénéficié d'un examen ophtalmologique annuel, et moins des deux tiers avaient une consultation tous les deux ans (4).

Le pronostic s'est également amélioré, avec une diminution de la progression vers la rétinopathie proliférante (5), ce qui s'explique par le développement de traitements spécifiques tels que la panphotocoagulation rétinienne (PPR) par laser dans la rétinopathie proliférante et les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF dans l'œdème maculaire (1).

Cependant, du fait de la prévalence croissante du diabète, la Fédération Internationale du Diabète estime que le nombre de patients souffrant de rétinopathie diabétique et de rétinopathie menaçant le pronostic visuel s'élèveront respectivement à 191 millions et 56,3 millions d'ici 2030 (6), en faisant un véritable enjeu de santé publique.

3) Physiopathologie

L'hyperglycémie chronique, associée à l'inflammation et au stress oxydatif, engendrent un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens et une apoptose des péricytes, résultant en une rupture de la barrière hémato-rétinienne et une occlusion des

capillaires. Celles-ci se manifestent par la formation de microanévrismes à proximité des territoires non perfusés et des hémorragies punctiformes (7).

L'hypoxie tissulaire liée à l'occlusion capillaire induit l'expression de cytokines, dont le vascular endothelium growth factor (VEGF), médiatrices de néoangiogenèse et d'augmentation de la perméabilité capillaire (1, 8). La formation de néo vaisseaux au stade de rétinopathie proliférante peut se compliquer d'hémorragie intra-vitréenne, de décollement de rétine tractogène et de néovascularisation irienne à risque d'évoluer vers un glaucome néovasculaire.

L'augmentation de la perméabilité capillaire provoque une fuite de liquide sous la rétine et à l'intérieur de celle-ci, qui mène à un œdème maculaire (OM). L'OM se développe en parallèle de la rétinopathie, il est la cause principale d'altération de la vision (Figure 2).

Il existe également une composante neuropathique dans la rétinopathie diabétique, bien que l'ordre de développement de la neuropathie et la microangiopathie soit mal défini. En effet, une altération fonctionnelle de la rétine a été retrouvée chez des patients sans stigmat vasculaire de rétinopathie au fond d'œil, mais chez qui l'analyse structurale a révélé une couche de cellules gliales amincie, témoin d'une neuropathie (9).

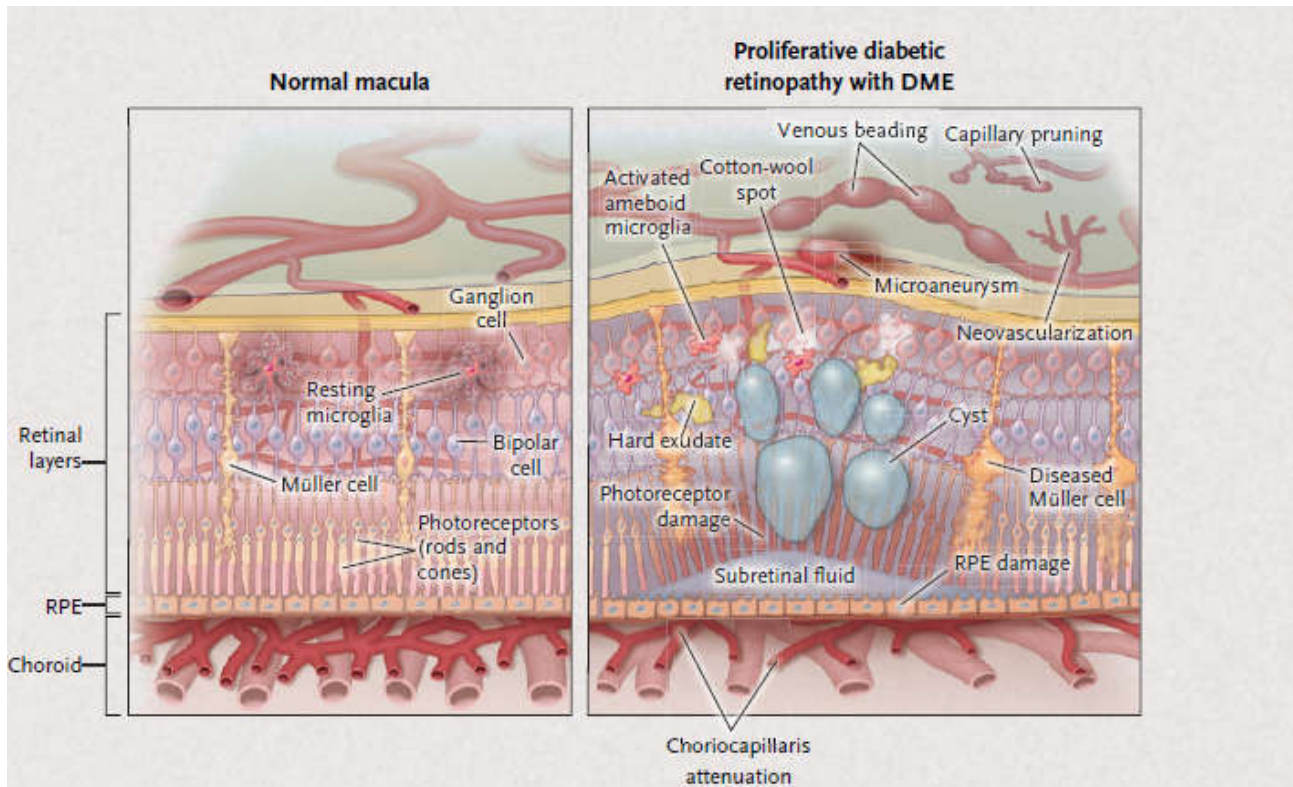


Figure 2. Macula normale et rétinopathie proliférante avec œdème maculaire. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. *Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy.* Ingelfinger JR, *N Engl J Med.* 23 avr 2020

4) Facteurs de risque

L'hypertension artérielle (HTA) est associée à l'incidence et à la progression de rétinopathie diabétique (10, 11) même si cette association n'est pas constamment retrouvée (12). Il est suggéré qu'une augmentation de 10 mmHg de tension artérielle systolique est associée à 10% de risque supplémentaire de développer une rétinopathie proliférante (12). Selon les résultats de l'UKPDS, un contrôle tensionnel strict a permis une progression moindre des rétinopathies existantes et une réduction du recours à la panphotocoagulation rétinienne (13). Les antagonistes du système rénine-angiotensine semblent par ailleurs avoir un rôle sur la réduction de la rétinopathie diabétique incidente, indépendamment de leur effet anti-hypertenseur (8).

Le bénéfice obtenu sur la progression de rétinopathie diabétique lors du traitement par statine et par Fenofibrate est en faveur d'un rôle de la dyslipidémie dans le développement de RD (14, 15). On peut également citer l'insuffisance rénale chronique (16) et le syndrome d'apnées du sommeil (17) comme facteurs de risque de rétinopathie. Une contribution de facteurs génétiques à la RD est évoquée, la prévalence de rétinopathie diabétique étant plus importante chez les patients ayant un parent diabétique (18).

L'exposition à l'hyperglycémie chronique reste le principal facteur de survenue et de progression de rétinopathie diabétique (19). La survenue de RD chez des patients dont le contrôle glycémique est satisfaisant mais qui ont une histoire de déséquilibre du diabète au cours des années précédentes suggère une contribution de la mémoire métabolique dans la RD (20).

Le contrôle glycémique strict réduit le risque de progression de rétinopathie, d'œdème maculaire ainsi que de recours à la vitrectomie et à la PPR (21). Par conséquent, l'American Diabetes Association recommande d'optimiser le contrôle glycémique (22). Cependant la vitesse à laquelle cet équilibre doit être obtenu et l'amplitude de la réduction n'est pas précisément connue, et l'on craint de voir apparaître une aggravation de la rétinopathie diabétique en obtenant un équilibre trop rapide.

5) Aggravation de rétinopathie dans la littérature

Dans certains contextes, la correction rapide et majeure d'un déséquilibre du diabète peut aggraver une rétinopathie (23).

Chez les patients diabétiques de type 1, le DCCT a montré une aggravation transitoire de RD dans le groupe traitement intensif au cours de la première année de suivi (24).

Si les essais randomisés n'ont pas été concluants sur la survenue d'aggravations précoces chez les patients diabétiques de type 2, il existe des progressions de rétinopathie après introduction d'une insulinothérapie (25), ainsi qu'après chirurgie bariatrique chez les patients déjà porteurs d'une rétinopathie (26). Chez des patients issus de minorités et déséquilibrés de manière chronique, on note une progression de RD chez ceux qui ont obtenu une baisse majeure d'hémoglobine glyquée (HbA1c) (déclin $> 1,5\%$ entre deux valeurs ou qui ont obtenu une HbA1c $< 7,5\%$) (27).

Récemment, les essais de sécurité des analogues du GLP1 (Glucagon like peptide 1), dont SUSTAIN 6, ont fait resurgir cette inquiétude lorsque davantage de cas de rétinopathie ont été observés dans le bras traité par Semaglutide, dont certaines nécessitant un traitement par laser ou par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF (28).

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de chercher à prédire le risque de rétinopathie diabétique chez des patients diabétiques de type 2 déséquilibrés à partir de leur trajectoire d'hémoglobine glyquée.

Ce travail a fait l'objet d'un article publié dans le Journal of Diabetes and its Complications en juillet 2020, présenté en annexe.

II. Matériel et méthodes

Nous avons cherché à analyser la relation entre la trajectoire d'HbA1c et la présence de rétinopathie, en ajustant l'analyse aux facteurs de risque de rétinopathie connus, à savoir l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hypertension artérielle, le profil lipidique et la présence d'un traitement par statine, la durée de diabète, le contrôle glycémique et la présence de néphropathie diabétique.

1) Population étudiée

Nous avons inclus dans notre étude 680 patients hospitalisés dans le service de Diabétologie du CHU de Bordeaux pour déséquilibre ou pour une complication de leur diabète de type 2.

Pour chaque patient nous avons recueilli l'âge, le sexe, la durée de diabète, le poids et l'IMC, l'existence d'une HTA (définie comme une tension diastolique > 140 mmHg et/ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur), la prise d'une statine, les antécédents de macroangiopathie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie de membre, revascularisation) et de plaie de pied, la présence de néphropathie diabétique (DFG < 60 ml/min et/ou microalbuminurie > 30 mg/24h).

Chaque patient a bénéficié de dépistage de rétinopathie par 2 photos du fond d'œil réalisé par un ophtalmologue.

Le bilan biologique incluait entre autres l'HbA1c, le bilan lipidique, la fonction rénale estimée par la formule de CKD-EPI et l'albuminurie.

2) Trajectoire d'hémoglobine glyquée

Nous avons recherché les valeurs d'HbA1c des trois années précédentes pour chaque patient, ainsi que la plus ancienne disponible, afin d'avoir cinq HbA1c par patient, espacées chacune d'environ 12 mois. Nous avons exclu les 226 sujets chez qui nous n'avions pas deux valeurs consécutives d'HbA1c.

Les patients ont été classés selon leur trajectoire d'HbA1c :

- le groupe des « déclineurs majeurs », défini par une baisse majeure d'HbA1c supérieure à 3% entre deux valeurs consécutives dans le passé.

Ce seuil a été défini à partir des résultats de Shurter et al (27) qui utilisait un seuil de -1,5% avec 2 valeurs d'HbA1c par an.

- le groupe des « déclineurs progressifs modérés », caractérisé par une baisse systématique d'HbA1c inférieure à 3% entre deux valeurs consécutives.

- le groupe des « non déclineurs » n'a pas de baisse soutenue d'HbA1c.

3) Analyse statistique

Les résultats des variables continues sont exprimées en moyenne \pm écart type, et en médiane (min-max) pour les distributions asymétriques. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentages.

Les patients porteurs de RD ont été comparés à ceux indemnes de RD par ANOVA pour les variables continues et par Chi-2 pour les variables qualitatives.

La relation entre trajectoire d'HbA1c et présence de rétinopathie diabétique a été étudiée par régression logistique binaire, avec ajustement aux facteurs de risque de RD (IMC, bilan

lipidique / traitement par statine, HTA, néphropathie diabétique, durée de diabète, moyenne des HbA1c précédentes).

Ces analyses ont été répétées pour la RD proliférante et l'œdème maculaire.

Nous avons répété ces analyses chez les patients les moins bien équilibrés, dont la moyenne des HbA1c antérieures était supérieure à la médiane, car ils étaient les plus à risque de développer une rétinopathie diabétique et d'avoir un déclin majeur de l'HbA1c.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Nous avons utilisé le logiciel SPSS 10.0.

III. Résultats

1) Caractéristiques de la population

Notre étude a porté sur 680 patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour déséquilibre ou une complication de leur diabète. Nos patients étaient principalement des hommes (56,8%), âgés de 62 ± 10 ans, obèses avec un IMC moyen à $32,1 \pm 6,1$ kg. Soixante-sept pour-cent étaient hypertendus, 67,5% étaient traités par statine. Concernant les complications, 35,9% avaient eu une complication macrovasculaire, 23,1% une plaie de pied et 44,5% une néphropathie diabétique.

2) Trajectoires d'HbA1c

Nos patients avaient un diabète mal contrôlé, avec une HbA1c moyenne au moment de l'hospitalisation de $8,7 \pm 1,7\%$ (Figure 3).

Le groupe « déclin majeur » contenait 91 patients (13,5%), dont l'HbA1c à l'admission était de $8,1 \pm 1,3\%$. L'année précédente, leur HbA1c était à $10,2 \pm 2,8\%$; deux ans avant à $9,8 \pm 2,6\%$; trois ans avant $9,1 \pm 2,8\%$ et la plus ancienne valeur était à $10,7 \pm 2,9\%$ (-63 ± 24 mois). La baisse maximale entre deux valeurs consécutives d'HbA1c était de $-4,8 \pm 1,5\%$.

Le groupe « déclin modéré progressif » comportait 193 patients (28,3%). Leur HbA1c initiale était identique à $8,1 \pm 1,3\%$; $9 \pm 1,6\%$ l'année précédente; $9,1 \pm 1,6\%$ deux ans avant; $9,3 \pm 1,1\%$ trois ans avant; et $10 \pm 1,4\%$ pour la valeur la plus ancienne. La baisse maximale entre deux valeurs consécutives d'HbA1c était de $-1,0 \pm 0,7\%$.

Les 396 patients restant étaient catégorisés « non déclineurs ». Leur HbA1c était à $9 \pm 1,7\%$ à l'admission; $8,8 \pm 1,6\%$ l'année précédente; $8,5 \pm 1,5\%$ deux ans avant et trois ans avant; $8,4 \pm 1,7\%$ pour la valeur la plus ancienne. La baisse maximale entre deux valeurs consécutives d'HbA1c était de $-0,3 \pm 1,4\%$.

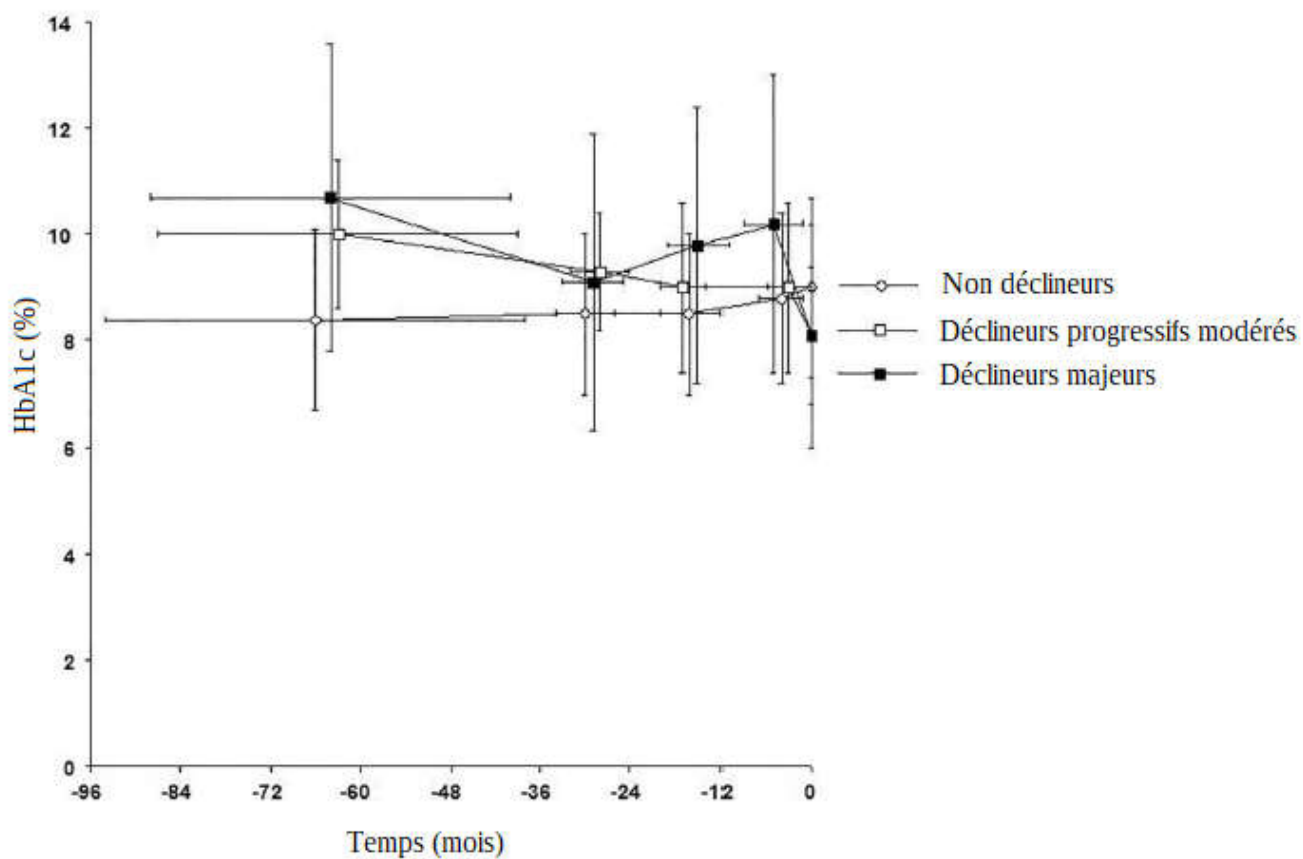


Figure 3. Trajectoire d'HbA1c chez les non déclineurs, déclineurs progressifs modérés et déclineurs majeurs (d'après Larroumet A, et al. Previous dramatic reduction of HbA1c and retinopathy in Type 2 Diabetes. Journal of Diabetes and its Complications. Juill 2020;34(7):107604)

3) Caractéristiques des patients selon leur trajectoire d'HbA1c

Les patients du groupe « déclin majeur » étaient plus jeunes et avaient un diabète plus récent de 4 ans. La prévalence de RD était de 23,4% chez les « non déclineurs », 21,3% pour les « déclineurs modérés progressif » et 32% pour le groupe des « déclineurs majeurs », sans différence significative par Chi 2 ($p = 0,13$). La RD tendait toutefois à être plus représentée dans le groupe « déclineurs majeurs » par rapport à l'ensemble des autres sujets ($p = 0,054$) et par rapport aux non déclineurs ($p = 0,083$) (Table 1).

Concernant les RD proliférantes, la prévalence ne différait pas entre les groupes avec 10,3% pour les « non déclineurs », 8,3% dans le groupe « déclin modéré progressif » et 15,3% pour un « déclin majeur » ($p = 0,27$). Il existait une tendance à davantage de RD proliférante dans le groupe déclin majeur par rapport aux non déclineurs.

Il n'existait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne la prévalence de RD non proliférante avec 13,1% chez les non déclineurs, 13% pour le groupe « déclin modéré progressif » et 16,4 dans le groupe « déclin majeur » ($p = 0,96$).

4) Rétinopathie et ses facteurs de risque

Cent soixante-trois sujets (24%) avaient une rétinopathie diabétique, associée à une durée plus longue de diabète, davantage d'HTA, de néphropathie diabétique et de dyslipidémie (HDL plus bas et traitement par statine plus fréquent).

La prévalence de rétinopathie tendait à être supérieure dans le groupe « déclin majeur » que dans le groupe « déclin modéré progressif » et celui des « non déclineurs ». Cette tendance concernait surtout les rétinopathies proliférantes et l'œdème maculaire, donc les atteintes menaçant le pronostic visuel (« sight threatening retinopathies ») (Table 1).

	Non déclineurs	Déclineurs progressifs modérés	Déclineurs majeurs	p
N	396	193	91	
Genre (%hommes)	53,3	60,6	65	0,070
Âge (ans)	63 ± 10	61 ± 10	60 ± 10 **	0,003
Durée de diabète	15 ± 10	13 ± 10	11 ± 8 **	0,001
IMC (kg/m ²)	32,4 ± 6,1	31,4 ± 6,0	31,7 ± 6,1	0,128
Hypertension artérielle (%)	66,5	69,9	70	0,651
Néphropathie diabétique (%)	43,1	46,4	46	0,695
Antécédent de plaie de pied (%)	21,8	25,4	30	0,197
LDL-cholestérol (mg/dl)	104 ± 44	104 ± 39	110 ± 58	0,595
Triglycérides (mg/dl) : médiane, (min-max)	156 (44 - 1156)	158 (51-985)	167 (50-869)	0,749
HDL cholestérol (mg/dl)	45 ± 15	43 ± 14	45 ± 13	0,554
Traitement par statine (%)	69,6	65,3	59	0,109
HbA1c à l'entrée (%)	9,0 ± 1,7	8,1 ± 1,3 **	8,1 ± 2,0 **	0,001
HbA1c moyenne des années précédentes (%)	8,5 ± 1,4	9,2 ± 1,5 **	10,3 ± 1,9 **	0,001
Rétinopathie diabétique (%)	23,4	21,3	32	0,131
Non proliférante (%)	13,1	13	16	0,962
Proliférante (%)	10,3	8,3	15	0,273
Oedème maculaire (%)	11,1	8,3	15	0,324
Rétinopathie menaçant le pronostic visuel (%)	14,6	11,9	21	0,130
(RD proliférante et/ou OM)				

** p < 0,005 comparé aux « non déclineurs »

Table 1. Caractéristiques des sujets selon leur trajectoire d'HbA1c

Chez les patients porteurs d'une RD, si l'HbA1c au moment de l'hospitalisation ne différait pas de celle des patients indemnes de rétinopathie (respectivement $8,7 \pm 1,8\%$ et $8,7 \pm 1,7\%$), les HbA1c antérieures étaient plus élevées ($9,2 \pm 1,6\%$ et $8,8 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$). Les patients atteints de rétinopathie étaient plus nombreux à avoir subi un déclin majeur d'HbA1c ($17,9$ vs $12,1\%$, $p = 0,054$) (Table 2).

L'analyse de régression logistique binaire retrouve une association entre un déclin majeur d'HbA1c et la présence de rétinopathie (OR = 1,87, IC 95% 1,0-3,40) après ajustement à l'âge, au sexe, à l'IMC, à l'HTA, à la néphropathie diabétique, à la dyslipidémie et au traitement par statine, à la durée de diabète et à la moyenne des HbA1c antérieures (Table 3). Il n'y avait pas de relation significative entre un déclin modéré progressif et la présence de RD (OR = 0,80, IC 95% 0,49-1,31). Le test d'interaction entre les trajectoires d'HbA1c et les autres facteurs de risque n'était pas significatif.

Il n'y avait pas de lien entre la présence de RD non proliférante et la trajectoire d'HbA1c. En revanche, la RD proliférante était associée à un déclin majeur d'HbA1c (OR 2,64, IC 95% 1,02-6,80) après ajustement aux facteurs de risque de RD ; tandis qu'elle n'était pas associée à un déclin modéré progressif (OR = 0,55, IC 95% 0,22-1,35).

Chez 10,9% des patients il y avait un œdème maculaire à l'admission. Sa prévalence était de 11,1% pour les non déclineurs, 8,3% dans le groupe déclin modéré continu et 15,3% dans le groupe déclin majeur ($p = 0,32$). Après ajustement aux facteurs de risque de rétinopathie, l'œdème maculaire n'était pas associé à la trajectoire d'HbA1c.

La rétinopathie menaçant le pronostic visuel, définie par un œdème maculaire et/ou une RD proliférante, concernait 14,7% des patients. Elle tendait à être plus représentée chez les patients ayant connu un déclin majeur avec une prévalence à 20,8%, contre 11,9% dans le groupe déclin modéré progressif et 14,6% chez les non déclineurs ($p = 0,13$). Elle était associée à la trajectoire d'HbA1c et à un déclin majeur avec un OR 2,13 (IC 95% 1,01-4,48) ; tandis qu'on ne retrouvait pas d'association significative pour un déclin modéré progressif (OR = 0,82, IC 95% 0,44-1,52).

	Pas de rétinopathie	Rétinopathie	p
N	517	163	
Genre (% hommes)	57,8	54,5	0,316
Âge (ans)	62 ± 10	63 ± 9	0,084
Durée de diabète (ans)	12 ± 9	19 ± 10	< 0,001
IMC (kg/m ²)	32,0 ± 6,1	32,3 ± 6,0	0,568
Hypertension artérielle	66,1	73,6	0,065
Néphropathie diabétique (%)	38,9	62,7	0,000
Antécédent de plaie de pied (%)	23,8	20,9	0,439
LDL-cholestérol (mg/dL)	106 ± 43	101 ± 48	0,170
Triglycérides (mg/dL) : médiane, (min-max)	160 (44-1156)	148 (55-865)	0,532
HDL-cholestérol (mg/dL)	45 ± 15	42 ± 13	0,015
Traitement par statine (%)	64,2	75,8	0,001
HbA1c à l'entrée (%)	8,7 ± 1,7	8,7 ± 1,8	0,950
Moyenne des HbA1c antérieures (%)	8,8 ± 1,6	9,2 ± 1,6	<0,05
Décliveurs majeurs (%)	12,1	17,9	0,054
Décliveurs progressifs modérés (%)	25,9	22,2	0,340

Table 2. Comparaison des sujets atteints de rétinopathie et des sujets indemnes

	OR	IC 95%	p
Âge (ans)	0,99	(0,97-1,01)	0,400
Genre (% hommes)	0,59	(0,39-0,91)	0,016
IMC (kg/m ²)	1,00	(1,00-1,00)	0,640
Hypertension artérielle	1,02	(0,66-1,60)	0,920
Néphropathie diabétique	2,50	(1,66-3,75)	<0,001
LDL-cholestérol (mg/dL)	1,00	(0,99-1,01)	0,850
Triglycérides (mg/dL)	1,00	(1,00-1,00)	0,230
HDL-cholestérol (mg/dL)	0,98	(0,96-1,00)	0,020
Traitement par statine (%)	1,62	(1,01-2,61)	0,047
Durée de diabète (ans)	1,06	(1,04-1,08)	<0,001
HbA1c moyenne des années précédentes (%)	1,02	(1,01-1,03)	0,030
Trajectoire d'HbA1c			
Non déclineurs	0,00	Ref	
Déclineurs majeurs	1,87	(1,03-3,40)	0,040
Déclineurs progressifs modérés	0,80	(0,49-1,31)	0,380

Table 3. Association entre rétinopathie et trajectoire d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 en analyse multivariée

5) Rétinopathie diabétique chez les patients à l'HbA1c antérieure supérieure à la médiane

La RD étant plus à risque de survenir chez des patients déséquilibrés, et ceux-ci étant plus à risque de connaître une baisse majeure d'HbA1c, nous avons répété notre analyse chez la moitié de la population dont la moyenne des HbA1c précédentes était supérieure à la médiane, soit 8,8%. Quarante-neuf patients (27%) avaient une rétinopathie diabétique. En analyse de régression logistique, la RD était associée à un déclin majeur d'HbA1c (OR 2,43, IC 95% 1,13-5,24 ; p = 0,04) après ajustement aux facteurs de risque de rétinopathie. En revanche il n'y avait pas d'association avec un déclin modéré progressif (OR = 0,82, IC 95% 0,40-1,70).

6) Rétinopathie diabétique chez les patients ayant un suivi annuel

Nous avons répété l'analyse en excluant les patients chez qui la réduction majeure d'HbA1c avait eu lieu entre la plus ancienne valeur et trois ans avant l'admission car le temps d'intervalle entre ces deux valeurs pouvait être supérieur à un an. La relation entre un déclin majeur et la présence de rétinopathie reste présente mais non significative (OR = 1,89, IC 95% 0,98-3,66).

La même tendance est observée pour la rétinopathie proliférante (OR = 2,64, IC 95% 0,93-7,49).

IV. Discussion

1) Principaux résultats

Nos 680 patients étaient hospitalisés pour déséquilibre de diabète ou pour une complication. Leur HbA1c au moment de l'hospitalisation était de $8,7 \pm 1,7\%$, et plus élevée les années précédentes. Parmi eux, 35,9% étaient en prévention secondaire cardiovasculaire, 23,1% avaient un antécédent de plaie de pied et 44,5% avaient une néphropathie diabétique.

Vingt-quatre pour cent des patients avaient une rétinopathie diabétique. Ils étaient caractérisés par un diabète plus ancien, davantage d'hypertension artérielle, de dyslipidémie et de néphropathie diabétique. L'HbA1c au moment de l'hospitalisation ne différait pas entre les patients porteurs de RD et ceux indemnes, mais la moyenne des HbA1c antérieures était plus élevée chez les patients atteints de rétinopathie.

Quatre-vingt-onze patients avaient connu un déclin majeur d'HbA1c entre deux valeurs successives au cours des années précédentes. Ces patients « déclineurs majeurs » avaient tendance à être plus représentés parmi les patients atteints de rétinopathie (17,9%). En analyse multivariée et en ajustant aux autres facteurs de risque de rétinopathie, le fait d'avoir eu un déclin rapide et majeur d'HbA1c était associée à un risque 1,87 fois plus important de présenter une rétinopathie.

Les déclineurs majeurs avaient une HbA1c de départ plus élevée que les déclineurs modérés progressifs et que les non déclineurs. On pourrait donc penser que la présence de rétinopathie est davantage liée à l'exposition à l'hyperglycémie chronique qu'à l'évolution de l'HbA1c. Nous avons donc répété l'analyse chez les patients les moins bien équilibrés, dont l'HbA1c était supérieure à la médiane (8,8%). L'association entre la trajectoire d'HbA1c et la présence de rétinopathie est retrouvée de manière encore plus marquée chez les déclineurs majeurs, avec un OR à 2,43, tandis qu'elle n'est pas significative dans le groupe avec déclin modéré soutenu de l'HbA1c

Les patients atteints de rétinopathie avaient les facteurs de risque connus de RD retrouvés

dans la population générale des diabétiques, soit : une durée de diabète plus ancienne, une HbA1c antérieure plus élevée, plus d'HTA et de néphropathie diabétique, ils étaient davantage traités par statines pour des concentrations de LDL égales et de HDL plus basses comparés aux patients indemnes de RD. La relation entre ces facteurs de risque et la présence de rétinopathie restait significative en intégrant les trajectoires d'HbA1c, hormis pour l'hypertension artérielle.

L'originalité de notre étude, en incluant des patients hospitalisés est d'avoir pu étudier le rôle de la trajectoire d'HbA1c chez des patients qui ont le plus souvent une histoire de déséquilibre chronique du diabète.

2) Données de la littérature

L'aggravation précoce de rétinopathie (« Early Worsening ») suivant un contrôle intensif de la glycémie est un phénomène bien connu dans le diabète de type 1. Elle a été mise en évidence au cours de la première année de suivi chez les patients du DCCT et de l'Oslo study randomisés dans le bras traitement intensif (multi injection ou pompe à insuline), qui ont subi une baisse d'HbA1c moyenne de 2% (24, 29). Cette aggravation est survenue entre 3 et 6 mois après l'initiation du traitement, et est majoritairement transitoire, avec 50% de récupération à 18 mois. Le bénéfice à long terme de l'équilibre du diabète sur les complications microvasculaires reste donc sans équivoque.

Il existe peu de données concernant les aggravations précoces de rétinopathie après baisse majeure de l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2. Cela a été retrouvé dans quelques essais non randomisés après initiation d'une insulinothérapie, et concerne des patients qui avaient déjà une rétinopathie à la phase initiale (30, 31).

Le peu de données existantes peut s'expliquer par la difficulté d'évaluer de manière précise l'effet d'une réduction majeure d'HbA1c à court terme dans le cadre du diabète de type 2, notamment par des essais randomisés contrôlés. En effet, lors des essais cliniques d'un médicament du diabète de type 2, la baisse d'HbA1c est limitée à l'effet de la molécule sur l'équilibre glycémique, qui dépasse rarement 1 point d'HbA1c (32-35). La baisse d'HbA1c

obtenue est donc souvent modérée. De plus, il existe un algorithme d'intensification de traitement pour le groupe contrôle, ce qui limite la différence de variation d'HbA1c entre les deux groupes. Dans ces essais, il n'a pas été rapporté d'aggravation de rétinopathie diabétique.

De même, dans les essais randomisés étudiant le contrôle intensif de la glycémie, il y avait peu de différence entre le groupe traitement intensif et le groupe témoin, avec 1% d'HbA1c d'écart à la fin de l'étude entre les groupes dans l'UKPDS (36) et ACCORD (37), et moins de 1% dans ADVANCE (38). Par ailleurs, l'HbA1c initiale moyenne était à 7% dans l'UKPDS et proche de 7,5% dans ADVANCE, soit des patients mieux équilibrés que les nôtres. Il n'a pas été retrouvé de sur-risque de rétinopathie pour le groupe contrôle intensif dans ces études, cependant on note que le statut rétinien était réévalué à la fin de l'étude (4 ans pour l'ACCORD Eye Study, 6 ans pour l'UKPDS) et non précocement comme dans le DCCT, par conséquent ces aggravations ont pu exister et passer inaperçues.

En revanche, dans SUSTAIN 6, les photographies du fond d'œil ont été réalisées à 56 et 104 semaines de traitement et mettent en évidence davantage de cas de rétinopathie dans le bras traité par Semaglutide, dont certaines nécessitant un traitement par laser ou par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF. Cet effet concerne principalement les patients présentant déjà une rétinopathie au début de l'étude, et les auteurs l'expliquent davantage par l'amplitude et la rapidité de réduction de l'HbA1c (jusqu'à -1,8% d'HbA1c en 16 semaines) que par un effet du médicament (28).

Dans leur étude sur des patients en situation de précarité, Shurter et al. ont retrouvé 23% d'aggravation de RD dans le groupe contrôle intensif, qui a bénéficié d'un plan de prise en charge du diabète et subi une baisse majeure d'HbA1c en 1 an (avec une baisse maximale de 4%). Le traitement mis en place dans le groupe intensif n'est pas décrit dans l'étude. En revanche, la RD évoluait peu dans le groupe contrôle dont l'HbA1c était restée stable, bien que l'HbA1c moyenne sur toute la durée de l'étude ait été similaire entre les deux groupes (27).

De manière plus spectaculaire, Gibbons et al. ont étudié des patients souffrant de neuropathie hyperalgique induite par le traitement, qui avaient connu une chute d'HbA1c jusqu'à -9,1 points pour le diabète de type 1 et -6,5 points pour le diabète de type 2. Ces patients présentaient tous une rétinopathie diabétique à un an de suivi (39).

Les aggravations précoces de rétinopathie semblent donc être liées à l'amplitude du déclin d'HbA1c ainsi qu'à sa rapidité, bien qu'il y ait moins de données sur le rôle de la vitesse du contrôle glycémique concernant le diabète de type 2 (40).

Néanmoins, les patients qui ont connu un déclin majeur de leur HbA1c avaient nécessairement une HbA1c initiale élevée ; il est donc difficile d'affirmer que la rétinopathie est liée au déclin d'HbA1c et non au déséquilibre chronique du diabète. Nous avons donc répété cette analyse chez la moitié de notre population la moins bien équilibrée, dont l'HbA1c initiale était supérieure à la médiane, c'est à dire les patients les plus à risque de rétinopathie. L'HbA1c moyenne entre les deux groupes ne différait pas, avec $10,4 \pm 1,2\%$ chez les patients atteints de rétinopathie et $10,1 \pm 1,3\%$ pour les patients sains. Dans cette analyse, la RD restait associée à un déclin majeur d'HbA1c, ce qui est en faveur d'un impact de l'amplitude de la réduction d'HbA1c.

Par ailleurs, chez nos 193 (28,3%) patients dont le déclin d'HbA1c a été modéré et continu, nous n'avons pas retrouvé de sur-risque de rétinopathie. Ce résultat est en accord avec les données d'une méta-analyse antérieure à SUSTAIN-6, qui conclut à un bénéfice du contrôle glycémique à long terme sur le risque de progression de rétinopathie, de PPR et de vitrectomie (41).

3) Circonstances de déclin majeur d'HbA1c

Lorsqu'un patient est hospitalisé pour un déséquilibre de diabète, on introduit le plus souvent plusieurs traitements de manière concomitante pour parvenir à l'équilibre souhaité. De plus, l'hospitalisation peut s'accompagner d'une amélioration de l'hygiène de vie qui va agir de manière synergique avec les traitements sur l'équilibre glycémique. L'ensemble de ces facteurs peut conduire à une baisse majeure d'HbA1c que l'on peut difficilement prédire et contrôler.

Dans un travail secondaire, nous avons étudié l'évolution de l'HbA1c chez ces mêmes patients après l'hospitalisation, et constaté qu'elle baisse en moyenne de -1,1 points dans les 6 mois suivant l'hospitalisation, et que cette chute est d'autant plus importante que l'HbA1c initiale était élevée (jusqu'à -3,6% pour une HbA1c initiale > 10%) (42. Annexe 2).

Les patients dont l'HbA1c initiale est la plus élevée sont donc les plus à risque de présenter une rétinopathie au moment de l'admission, ainsi que de subir un contrôle rapide de la glycémie qui aggraverait celle-ci.

Dans ces conditions, une connaissance du statut rétinien au moment de l'hospitalisation semble indispensable afin d'identifier les patients à risque d'aggravation précoce, pour qui un suivi rapproché du fond d'œil serait nécessaire.

La baisse majeure d'HbA1c a pu être provoquée par la nécessité d'un contrôle glycémique au décours d'une complication aiguë du diabète, sans qu'il y ait de vérification préalable du statut rétinien. Dans leur étude sur la neuropathie hyperalgique, Gibbons et al. citent l'hospitalisation pour complication du diabète comme un des événements ayant mené à un contrôle rapide de la glycémie (39).

A la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, l'hyperglycémie est associée à une mauvaise évolution (43), tandis que l'étude DIGAMI 1 a mis en évidence un bénéfice du traitement intensif sur la mortalité à long terme (33% de décès dans le groupe traitement intensif contre 44% dans le groupe conventionnel à 3,4 ans) (44). Ainsi une complication cardiovasculaire a pu conduire à initier un traitement intensif chez nos 35% de patients ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire. Toutefois, l'hypoglycémie est également délétère (45), et le sur-risque de mortalité chez les patients à très haut risque cardiovasculaire ayant reçu le traitement intensif dans l'étude ACCORD (46) doit inciter à la prudence lors de l'initiation d'un traitement du diabète après un événement cardiovasculaire. Par ailleurs, la vérification de la présence de rétinopathie au fond d'œil est d'autant plus importante chez les patients à très haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire que celle-ci semble associée à la survenue d'événement cardiovasculaire (47).

4) Mécanismes

Le mécanisme de l'aggravation précoce de rétinopathie diabétique est mal connu. Il existe plusieurs hypothèses, et il est difficile de déterminer précisément si la progression est liée à une amélioration du contrôle glycémique ou à l'augmentation de l'insulinémie.

Selon la théorie « synergique », l'insuline exogène induit la production de dérivés réactifs

de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS) qui à leur tour provoquent un stress oxydatif et la production de VEGF. L'insuline et le VEGF agiraient de manière synergique sur la prolifération de néo-vaisseaux en zone ischémique, ce qui expliquerait l'aggravation de rétinopathie (48). Cependant ce rôle de l'insuline exogène ne suffit pas à expliquer le résultat observé dans SUSTAIN-6, où les patients du groupe contrôle étaient davantage traités par insuline et développaient pourtant moins de rétinopathie (28). De même, des observations d'aggravation de RD ont été rapportées après chirurgie bariatrique, chez des patients pour qui le traitement anti diabétique a très probablement été diminué après la perte de poids, ce qui est en faveur d'un effet de la baisse de glycémie (26).

Une autre hypothèse est que la correction de l'hyperglycémie restaure la sécrétion de VEGF en réponse à l'hypoxie, altérée par l'hyperglycémie chronique, et favorise ainsi la néo-angiogenèse rétinienne (49). Cette hypothèse semble plausible quand on considère les deux cas précédents.

Un rôle de l'axe somatotrope, et plus particulièrement de l'IGF1, a été évoqué dans le développement de rétinopathie diabétique. Dans les modèles animaux, la surexpression rétinienne d'IGF1 est associée au développement de lésions similaires à la rétinopathie diabétique proliférante, même en l'absence de diabète (50). Avant le développement de la rétinopathie, le traitement historique de la rétinopathie proliférante était l'ablation de la tige pituitaire (51). Le déséquilibre du diabète est associé à une sécrétion de GH augmentée et des concentrations d'IGF1 abaissées. Le fonctionnement de l'axe somatotrope et la concentration circulante d'IGF1 peuvent être restaurés par l'initiation d'un traitement par insuline plus que par le contrôle glycémique (52). Or des concentrations élevées d'IGF1 ont été associées à un sur-risque de progression de rétinopathie chez des patients diabétiques de type 2 bien contrôlés (53) et au cours de la grossesse chez des patients diabétiques de type 1 (54). La restauration de sécrétion d'IGF1 pourrait être impliquée dans les aggravations précoces après initiation d'un traitement par insuline, mais cela n'est pas en faveur d'un rôle de l'amplitude de la réduction d'HbA1c.

L'hypothèse osmotique, selon laquelle la diminution rapide de glycémie modifie les pressions osmotiques au niveau oculaire et donc les mouvements d'eau peut expliquer les troubles de la réfraction transitoires et l'œdème maculaire, mais ne semble pas avoir de lien avec la prolifération de néo-vaisseaux et la rétinopathie (48).

On peut envisager un rôle de l'hypoglycémie dans l'aggravation de rétinopathie, les patients ayant connu une baisse majeure d'HbA1c y étant davantage exposés. En effet, dans les modèles animaux, l'hypoglycémie aggrave des lésions rétiniennes (55). Cependant cette association n'est pas retrouvée dans les études cliniques chez l'homme. De plus dans l'étude SUSTAIN-6, les patients traités par Semaglutide ne faisaient pas plus d'hypoglycémies que le groupe contrôle (28).

5) Limites de l'étude

Le schéma rétrospectif de notre étude est l'une de ses principales limites. Nous n'avons pas pu obtenir le statut rétinien de tous nos patients lors des années précédentes, et bien que la plupart aient rapporté un antécédent de rétinopathie, nous n'avons pas eu accès au stade de la rétinopathie ni à la date de la découverte. Ce manque d'information était prévisible étant donné que la moitié des patients ne réalisent pas d'examen annuel du fond d'œil (4). Ainsi nous avons étudié les rétinopathie prévalentes et il n'a pas été possible de faire porter notre analyse sur la progression de la rétinopathie. Le fait de retrouver davantage de rétinopathie proliférante et d'œdème maculaire chez les déclineurs rapides est néanmoins en faveur d'une progression de rétinopathie déjà présente au moment où le traitement a été intensifié, ce qui est compatible avec les données de la littérature.

Ce n'est sûrement pas la présence d'une rétinopathie chez nos patients qui a amené à intensifier le traitement de manière rapide, car l'aggravation de rétinopathie après un équilibre trop brutal du diabète est une complication connue des diabétologues et des ophtalmologues (23, 39). Il est possible que la baisse majeure d'HbA1c ait suivi la prise en charge d'une complication aiguë, par exemple cardiovasculaire, sans vérification préalable du fond d'œil, mais cela paraît peu probable quand on connaît le sur-risque de mortalité chez les patients à très haut risque cardiovasculaire traités de manière intensive (46). Ainsi on peut imaginer que le déclin majeur d'HbA1c a précédé la progression de la rétinopathie.

Il est difficile d'évaluer l'effet de la vitesse de réduction de l'HbA1c étant donné que nos valeurs d'HbA1c consécutives sont parfois espacées d'un an. Nous avons choisi un seuil de -3% sur un an, en nous basant sur le seuil de -1,5% en 6 mois de Shurter et al pour lequel apparaissait cette complication (27). De plus, notre travail sur le devenir métabolique des

patients hospitalisés nous a toutefois permis de mettre en évidence que la baisse significative de l'HbA1c qui survient après une hospitalisation a lieu dans les 6 mois suivant, et est d'autant plus importante que l'HbA1c initiale est élevée (42).

Du fait du schéma rétrospectif et de la longue durée sur laquelle nous avons recueilli les données, nous n'avons pas pu prendre en compte le type de traitements de nos patients. De même, nous n'avons pas pu intégrer les éventuelles modifications thérapeutiques entourant la baisse d'HbA1c. Cela mériterait de faire l'objet d'un travail supplémentaire, qui pourrait nous permettre d'étayer notre raisonnement sur le mécanisme impliqué dans l'aggravation de la rétinopathie. Cependant, compte tenu du vaste panel de traitements disponibles et du nombre important de patients qui reçoivent une insulinothérapie de manière transitoire, ces données pourraient être difficiles à interpréter.

Nous n'avons pas eu accès aux mesures de tension artérielle ni au pourcentage de patients traités par fibrates ou statines au cours des années précédentes, qui sont des facteurs impliqués dans la rétinopathie diabétique et ont donc pu également jouer un rôle dans son développement.

Conclusion

La présence de rétinopathie diabétiques semble bien être associée à une baisse majeure d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 déséquilibrés. Bien que le mécanisme ne soit pas clairement connu, il semble que ce phénomène consiste en une aggravation de rétinopathie existante après une baisse importante et rapide de la glycémie. Nous ne remettons pas en cause le bénéfice à long terme du contrôle glycémique sur la survenue de rétinopathie diabétique, mais préconiserions une diminution progressive et continue de l'HbA1c qui semble être sans danger.

La baisse d'HbA1c pouvant difficilement être prédite et contrôlée après l'initiation d'un traitement, un dépistage systématique de la rétinopathie diabétique par fond d'œil semble justifié avant initiation du traitement chez les patients déséquilibrés de manière chronique, afin d'identifier les patients à risque d'aggravation précoce de rétinopathie. Ces patients devraient bénéficier d'un suivi rapproché du fond d'œil au cours de l'année qui suit le contrôle intensif de la glycémie, avec au minimum un examen à 6 mois. De même, chez les patients anciennement déséquilibrés qui ont connu un déclin majeur d'HbA1c au cours des années précédentes, un examen du fond d'œil semble recommandable.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'établir si l'aggravation de la rétinopathie est transitoire, comme dans le cas du diabète de type 1 ou si les dommages sont permanents, ainsi que pour établir l'impact du type de traitement sur la progression de rétinopathie.

Bibliographie

1. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. Ingelfinger JR, N Engl J Med. 23 avr 2020;382(17):1629-37.
2. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 1 mars 2012;35(3):556-64.
3. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of Progression in Diabetic Retinopathy During Different Time Periods: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 1 déc 2009;32(12):2307-13.
4. Cougnard-Grégoire A, Korobelnik J-F, Delyfer M-N, Rigalleau V, Daien V, Creuzot-Garcher C, et al. Trends in the Use of Eye Care Services in Adults Treated for Diabetes between 2008 and 2017 in France: A Nationwide Study. Ophthalmic Res. 2020;63(5):452-9.
5. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. The Lancet Diabetes & Endocrinology. févr 2019;7(2):140-9.
6. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review: Global burden of diabetic eye diseases. Clinical & Experimental Ophthalmology. Mai 2016;44(4):260-77.
7. Calderon GD, Juarez OH, Hernandez GE, Punzo SM, De la Cruz ZD. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. Eye. Août 2017;31(8):1122-30.
8. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. N Engl J Med. 29 mars 2012;366(13):1227-39.

9. Joltikov KA, de Castro VM, Davila JR, Anand R, Khan SM, Farbman N, et al. Multidimensional Functional and Structural Evaluation Reveals Neuroretinal Impairment in Early Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 19 sept 2017;58(6):BIO277.
10. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 5 févr 2001;44(2):156-63.
11. Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *The Lancet.* févr 2007;369(9559):425-35.
12. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. *Ophthalmology.* nov 2008;115(11):1859-68.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 12 sept 1998;317(7160):703-13.
14. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The Effects of Medical Management on the Progression of Diabetic Retinopathy in Persons with Type 2 Diabetes. *Ophthalmology.* Déc 2014;121(12):2443-51.
15. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:1687–1697.
16. Bentata R, Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Delcourt C, Blanco L, Pupier E, et al. Skin autofluorescence, renal insufficiency and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications.* mars 2017;31(3):619-23.
17. Chang AC, Fox TP, Wang S, Wu AY. Relationship between obstructive sleep apnea and the presence and severity of diabetic retinopathy. *Retina.* Nov 2018;38(11):2197-206.

18. Lapeyre G, Cougnard-Grégoire A, Delyfer M-N, Delcourt C, Hadjadj S, Blanco L, et al. A parental history of diabetes is associated with a high risk of retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. déc 2017;43(6):557-9.
19. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 5 févr 2001;44(2):156-63.
20. Ducos C, Rigo M, Larroumet A, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, Monlun M, et al. Diabetic retinopathy in well-controlled type 2 diabetes: Role of glycaemic memory. *Diabetes & Metabolism*. mai 2020;S1262363620300586.
21. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine*. Mai 2015;49(1):78-89.
22. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Dia Care*. Mars 2017;40(3):412-8.
23. Feldman-Billard S, Larger É, Massin P. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*. Févr 2018;44(1):4-14.
24. Early Worsening of Diabetic Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1 juill 1998;116(7):874.
25. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:123-31.
26. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, Rudnisky C, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *OBES*

SURG. sept 2015;25(9):1604-9.

27. Shurter A, Genter P, Ouyang D, Ipp E. Euglycemic progression: Worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Juin 2013;100(3):362-7.

28. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*. Avr 2018;20(4):889-97.

29. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:811-5.

30. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:123-31.

31. Arun CS, Pandit R, Taylor R. Long-term progression of retinopathy after initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: an observational study. *Diabetologia* 2004;47:1380-4.

32. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial InmacroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Oct 8;366:1279-89.

33. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 24;49:1696-704.

34. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009 Mar 23;169:616-25.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. 28.
36. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. sept 1998;352(9131):837-53.
37. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2545-59.
38. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
39. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: A reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*. Avr 2010;67(4):534-41.
40. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab*. Mars 2019;21(3):454-66.
41. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine*. Mai 2015;49(1):78-89.
42. Larroumet A, Foussard N, Monlun M, Blanco L, Mohammedi K, Rigalleau V. A comment on: Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Kong SX, Ji X, Ganguly R, et al. The probability of A1C goal attainment in patients with uncontrolled type 2 diabetes in a large integrated delivery system: a prediction model. *Soumis et accepté pour publication dans Diabetes Care en août 2020.*

43. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet*. Mars 2000;355(9206):773-8.
44. Malmberg K. Role of insulin-glucose infusion in outcomes after acute myocardial infarction: the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (digami) study. *Endocrine Practice*. mars 2004;10(Supplement 2):13-6.
45. Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *European Heart Journal*. 1 juill 2005;26(13):1255-61.
46. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet*. Août 2010;376(9739):419-30.
47. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic Retinopathy, Its Progression, and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 1 mai 2013;36(5):1266-71.
48. Jingi AM, Tankeu AT, Ateba NA, Noubiap JJ. Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: the synergistic hypothesis. *BMC Endocr Disord*. Déc 2017;17(1):63.
49. Thangarajah H, Yao D, Chang EI, Shi Y, Jazayeri L, Vial IN, et al. The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 11 août 2009;106(32):13505-10.
50. Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, Carretero A, Nacher V, Haurigot V, et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. *J Clin Invest*. 15 avr 2004;113(8):1149-57.
51. L'Esperance FA Jr. Diabetic retinopathy. *Med Clin North Am*. 1978;62(4):767-785.

52. Hanaire-Broutin H, Sallerin-Caute B, Poncet MF, et al. Insulin therapy and GH-IGF-I axis disorders in diabetes: impact of glycaemic control and hepatic insulinization. *Diabetes Metab.* 1996;22(4):245-250.
53. Chen HS, Wu TE, Hsiao LC, Lin SH. Interaction between glycaemic control and serum insulin-like growth factor 1 on the risk of retinopathy in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(4):447-454. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02616.x
54. Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, Juul A, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(1):25-30. doi:10.1016/j.ghir.2010.12.001'
55. Casson RJ. Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *British Journal of Ophthalmology.* 1 juin 2004;88(6):816-20.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM

Previous dramatic reduction of HbA1c and retinopathy in Type 2 Diabetes

Alice Larroumet^a, Marine Rigo^a, Maxime Lecocq^b, Marie-Noelle Delyfer^{b,c}, Jean-François Korobelnik^{b,c}, Marie Monlun^a, Ninon Foussard^a, Pauline Poupon^a, Laurence Blanco^a, Kamel Mohammadi^{a,b,c}, Vincent Rigalleau^{a,b,c,*}

^a Department of Endocrinology-Diabetology-Nutrition, CHU de Bordeaux, France^b Ophthalmology, CHU de Bordeaux, France^c Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team LEHA, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 January 2020

Received in revised form 20 April 2020

Accepted 20 April 2020

Available online xxxx

Keywords:

Diabetic retinopathy

Type 2 diabetes

HbA1c

ABSTRACT

Aims: Does Diabetic Retinopathy (DR) relate to a previous dramatic reduction of HbA1c in Type 2 Diabetes (T2D)?
Methods: In patients hospitalized for T2D, we collected HbA1c values from previous years, and we defined “Rapid decliners” by a more than -3% reduction between two consecutive HbA1c, and “sustained moderate decliners” by HbA1c declining less than -3% . We analyzed the relation between DR and previous HbA1c courses, adjusted for other risk factors.

Results: Our 680 patients had a mean HbA1c at $8.7 \pm 1.7\%$ at admission and 8.7 ± 1.8 to $9.0 \pm 2.2\%$ during previous years (1500 HbA1c values collected), and 24% had a DR. A previous rapid decline of HbA1c occurred in 13.5% of subjects and related to DR (OR = 1.86, 95%CI: 1.02–3.40), especially proliferative (OR = 2.64, 95%CI: 1.02–6.80), after adjustment for age, gender, body mass index, arterial hypertension and diabetic kidney disease, blood lipids and statin treatment, duration of diabetes and mean previous HbA1c. A previous moderate reduction of HbA1c as occurred in 28.3% other subjects was not related to DR.

Conclusions: In subjects hospitalized for T2D, a previous rapid decline of HbA1c was related to proliferative DR, whereas a sustained moderate decline appeared to be safe.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetic Retinopathy (DR) is a specific complication of both Type 1 and Type 2 Diabetes (T1D and T2D), and the most frequent cause of blindness in adults in developed countries before 50 years of age.¹ Several risk factors for DR have been identified, including diabetic nephropathy,² arterial hypertension,³ and dyslipidemia,⁴ but it most consistently relates to chronic hyperglycaemic exposure. Glucose control reduces the risk and progression of DR.⁵ The recommendation of the American Diabetes Association is therefore to optimize glycemic control.⁶ But the velocity of decrease in HbA1c and its magnitude in the context of DR and uncontrolled diabetes is a matter of debate.

A rapid improvement of glycaemia can indeed worsen DR.⁷ In specific contexts as the initiation of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion,⁸ pregnancy⁹ or treatment-induced painful neuropathies,¹⁰ the worsening of DR has been reported for small numbers of patients. More systematically, for Type 1 Diabetes, the DCCT demonstrated the “early worsening” of DR during the first year of intensive glucose

control.¹¹ For Type 2 Diabetes, a few demonstrative observations of “early worsening” DR were collected after bariatric surgery procedures,¹² or in minorities.¹³ The concern about worsening DR recently grew-up because a high rate was observed in the Semaglutide-treated participants of the SUSTAIN-6 trial,¹⁴ including five cases of blindness (vs one in the placebo arm), which seemed related to the magnitude and rapidity of their HbA1c reduction, rather than to Semaglutide itself.¹⁵ It might be helpful to predict the risk of the presence of DR by clinical information, including the previous trajectories of HbA1c.

In patients admitted in our ward for uncontrolled or complicated Type 2 Diabetes, we measured the HbA1c and we systematically collected available HbA1c values from the previous years: the first, second, third year's HbA1c and its most ancient values were registered. Then we categorized our patients as “rapid decliners” if they underwent a reduction of more than -3% between two successive HbA1c values, and “sustained moderate decliners” if their HbA1c always declined on successive values, without reaching -3% . We analyzed the relation between DR and these categories, and we adjusted the analysis for the known risk factors for DR: age, gender, Body Mass Index (BMI), arterial hypertension, lipid profiles and their treatment by statins, duration and control of diabetes, and Diabetic Kidney Disease (DKD).

* Corresponding author at: Endocrinology-Diabetology-Nutrition Department, CHU Bordeaux, Hospital Haut-Leveque, Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France.

E-mail address: vincent.rigalleau@chu-bordeaux.fr (V. Rigalleau).

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

Six hundred and eighty patients hospitalized in our unit from year 2009 to 2017 for uncontrolled or complicated T2D were included. All participants were interviewed, had a clinical exam, and blood and urinary samples. All subjects gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethic committee.

The following data were collected: age, sex, duration of diabetes, BMI, arterial hypertension (defined by treatment with antihypertensive drug or blood pressure $\geq 140/90$ mmHg), treatment by a statin, and history of macroangiopathy (myocardial infarction, stroke, gangrene, peripheral revascularization) and foot ulcers. Diabetic retinopathy was diagnosed on 2 fundus photos per eye (one centered on the disc, one centered on the macula) by an ophthalmologist. The blood and urinary analysis included HbA1c, blood lipids, the Albumin Excretion Rates, and serum creatinine to estimate the Glomerular Filtration Rates (eGFR) calculated with the CKD-EPI formula. Diabetic Kidney Disease (DKD) was defined by eGFR <60 ml/min/1.73 m² and/or albumin excretion rate > 30 mg/24 h.

2.2. Categorization of HbA1c courses before admission

We retrospectively registered the available previous HbA1c from each of the three years before the admission, and the most ancient available HbA1c. When the subjects had more than one HbA1c available during one of the yearly intervals, we registered the HbA1c that was the closest to 12 months before the next. There were the following five time points of HbA1c measurement: (A) on admission, (B) during the previous year, (C) during the second year before, (D) during the third year before, and (E) at the earliest point more than three years ago. The two consecutive HbA1c values were selected with the following four patterns: (A) and (B), (B) and (C), (C) and (D), and (D) and (E). We only included subjects who had two consecutive HbA1c values. We excluded 226 other subjects without two consecutive HbA1c values at the five time points of HbA1c measurement. The subjects were defined as “rapid HbA1c decliners” if they experienced at least once a dramatic decline of HbA1c (more than -3%) between two consecutive determinations during their follow-up. This -3% dramatic decline threshold was derived from the -1.5% decline between two values in Shurter's report, who performed at least two HbA1c determinations per year.¹³ They were defined as “sustained moderate decliners” if their HbA1c were declining, without any dramatic decline (less than -3%) between two consecutive values.

2.3. Statistical analysis

The results of the continuous variables are expressed as mean \pm SD, and as median (min-max) for asymmetric distributions. The categorical variables are presented as numbers (percentages). The subjects with Diabetic Retinopathy vs those without were compared by ANOVA for continuous variables, and by Chi-2 for non continuous variables. A binary logistic regression analysis was performed to search for a relation between the categories of HbA1c courses and DR, adjusted for age, gender, and the known risk factors for DR: BMI, blood lipids and treatment by statin, arterial hypertension and DKD, duration of diabetes and the mean of previous HbA1c. These analyses were repeated for proliferative DR, and diabetic macular edema. Because HbA1c can hardly decline if it is not high at baseline, we repeated this analysis for half the participants, whose mean previous HbA1c before admission were higher than the median. A value of $p < 0.05$ was considered as significant. The analyses were performed on SPSS 10.0.

3. Results

3.1. Characteristics of the population

Our 680 patients were mainly men (56.8%), 62 ± 10 years old, with 14 ± 10 year duration of diabetes. Their BMI was 32.1 ± 6.1 kg/m². 67% had arterial hypertension, 67.5% were treated by a statin. A macroangiopathy was present in 35.9%, 23.1% had a history of foot ulcer, and 44.5% had a DKD.

3.2. Courses of HbA1c (Fig. 1)

Our patients were poorly controlled, with a mean HbA1c at $8.7 \pm 1.7\%$ at the time of admission. 1500 previous HbA1c values were available: $9.0 \pm 1.9\%$ during the previous year ($n = 641$, time -4 ± 4 months before), $8.7 \pm 1.8\%$ during the second year before ($n = 363$, time -16 ± 4 months), $8.7 \pm 1.8\%$ during the third year before ($n = 253$, time -30 ± 4 months), and $9.0 \pm 2.2\%$ for the most ancient ($n = 243$, time -65 ± 27 months).

Ninety-one subjects (13.5%) were categorized as “rapid HbA1c decliners”. Their HbA1c were $8.1 \pm 1.3\%$ at the time of admission, $10.2 \pm 2.8\%$ during the previous year ($n = 83$, time -5 ± 7 months before), $9.8 \pm 2.6\%$ during the year before ($n = 54$, time -16 ± 4 months), $9.1 \pm 2.8\%$ during the second year before ($n = 47$, time -30 ± 4 months), and $10.7 \pm 2.9\%$ for the most ancient ($n = 48$, time -63 ± 24 months). The maximal decline of HbA1c between two consecutive values was $-4.8 \pm 1.5\%$ for these subjects.

One hundred and ninety three subjects (28.3%) were categorized as “sustained moderate HbA1c decliners”. Their HbA1c were $8.1 \pm 1.3\%$ at the time of admission, $9.0 \pm 1.6\%$ during the previous year ($n = 164$, time -4 ± 3 months before), $9.1 \pm 1.6\%$ during the year before ($n = 57$, time -16 ± 3 months), $9.3 \pm 1.1\%$ during the second year before ($n = 30$, time -28 ± 4 months), and $10.0 \pm 1.4\%$ for the most ancient ($n = 31$, time -63 ± 24 months). The maximal decline of HbA1c between two consecutive values was $-1.0 \pm 0.7\%$ for these subjects.

For the 396 (58.4%) other subjects (non decliners), the HbA1c were $9.0 \pm 1.7\%$ at the time of admission, $8.8 \pm 1.6\%$ during the previous year ($n = 394$, time -4 ± 3 months before), $8.5 \pm 1.5\%$ during the year before ($n = 252$, time -16 ± 4 months), $8.5 \pm 1.5\%$ during the second year before ($n = 176$, time -30 ± 4 months), and $8.4 \pm 1.7\%$ for the most ancient ($n = 164$, time -66 ± 28 months). The maximal decline of HbA1c between two consecutive values was $-0.3 \pm 1.4\%$ for these subjects.

3.3. Characteristics of the subjects according to their category of HbA1c course

As depicted in Table 1, the “Rapid HbA1c decliners” were younger and had a four years lower duration of diabetes. The prevalences of DR were 23.4% for non decliners, 21.3% for sustained moderate HbA1c decliners, and 31.7% for rapid HbA1c decliners, which did not differ ($p = 0.13$ by Chi-2), although there was a tendency for more DR among rapid decliners as compared to all other subjects ($p = 0.054$) and compared to non decliners ($p = 0.083$). The prevalences of proliferative DR were 10.3% for non decliners, 8.3% for sustained moderate HbA1c decliners, and 15.3% for rapid HbA1c decliners, which did not differ ($p = 0.27$ by Chi-2), although there was a tendency for more proliferative DR among rapid decliners as compared to non decliners ($p = 0.11$). The prevalences of non-proliferative DR did not differ according to the previous trajectories of HbA1c: 13.1% for non decliners, 13.0% for sustained moderate decliners, and 16.4% for rapid decliners ($p = 0.96$).

3.4. Diabetic Retinopathy and its risk factors, whole population

One hundred and sixty-three subjects (24%) had a Diabetic Retinopathy (DR). As depicted in Table 2, they differed from the others: longer

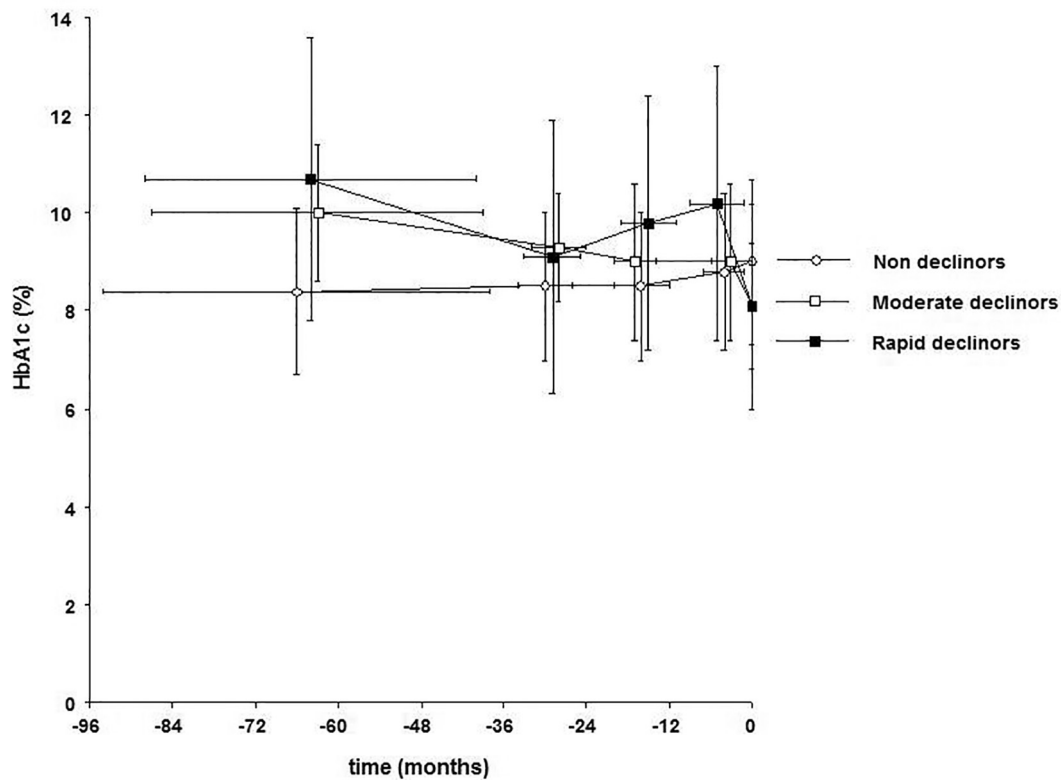


Fig. 1. Time courses of HbA1c in non decliners (N = 396, open circles), moderate decliners (N = 193, open squares), and rapid decliners (N = 91, closed squares).

duration of diabetes, more DKD and arterial hypertension, lower HDL-cholesterol levels. The LDL-cholesterol and triglyceride levels did not differ, but more subjects with DR were treated by a statin. The HbA1c at admission did not differ according to the presence of DR, but the

HbA1c of the previous years were higher for the subjects with DR. By binary logistic regression analysis (Table 3), DR was related to a previous rapid decline of the HbA1c (OR = 1.87, 95% CI: 1.03–3.40) after adjustment for age, gender, BMI, arterial hypertension and DKD, blood lipids and statin treatment, duration of diabetes and the mean of previous HbA1c. The relations between DR and gender, HDL-cholesterol, treatment by a statin, DKD and the duration and control of diabetes were also still significant in that model. The relation between DR and a previous sustained moderate decline of HbA1c was not significant NS (OR = 0.80, 95% CI: 0.49–1.31) after these adjustments. We checked for interactions between previous HbA1c trajectories (No decline/Rapid decline/sustained moderate decline) and other significant risk factors for DR. None was significant: Diabetic Kidney Disease (p = 0.57), HDL-

Table 1
Comparison of subjects according to their time courses of HbA1c.

	Non decliners	Sustained moderate HbA1c decliners	Rapid HbA1c decliners	p
N	396	193	91	
Gender (%men)	53.3%	60.6%	64.5%	0.066
Age (years)	63 ± 10	61 ± 10	60 ± 10***	0.003
Duration of diabetes (years)	15 ± 10	13 ± 10	11 ± 8***	0.001
BMI (kg/m ²)	32.4 ± 6.1	31.4 ± 6.0	31.7 ± 6.1	0.128
Arterial hypertension (%)	66.5%	69.9%	69.6%	0.651
Diabetic Kidney Disease (%)	43.1%	46.4%	46.2%	0.695
History of foot ulcer (%)	21.8%	25.4%	30.1%	0.197
LDL-cholesterol (mg/dL)	104 ± 44	104 ± 39	110 ± 58	0.595
Triglycerides (mg/dL): median, (min-max)	156 (44–1156)	158 (51–985)	167 (50–869)	0.749
HDL-cholesterol (mg/dL)	45 ± 15	43 ± 14	45 ± 13	0.554
Treated by a statin (%)	69.6%	65.3%	58.7%	0.109
HbA1c at admission (%)	9.0 ± 1.7	8.1 ± 1.3***	8.1 ± 2.0***	0.001
Mean HbA1c of previous years (%)	8.5 ± 1.4	9.2 ± 1.5***	10.3 ± 1.9***	0.001
Diabetic retinopathy (%)	23.4%	21.3%	31.7%	0.131
Non proliferative (%)	13.1%	13.0%	16.4%	0.962
Proliferative (%)	10.3%	8.3%	15.3%	0.273
Diabetic macular edema (%)	11.1%	8.3%	15.3%	0.324
Sight threatening retinopathy (%) (Proliferative and/or diabetic macular edema)	14.6%	11.9%	20.8%	0.130

*** Indicates p < 0.005 as compared to the “non decliners” category.

Table 2
Comparison of subjects with vs without Diabetic Retinopathy.

	No Retinopathy	Retinopathy	p
N	517	163	
Gender (%men)	57.8%	54.5%	0.316
Age (years)	62 ± 10	63 ± 9	0.084
Duration of diabetes (years)	12 ± 9	19 ± 10	<0.001
BMI (kg/m ²)	32.0 ± 6.1	32.3 ± 6.0	0.568
Arterial hypertension (%)	66.1%	73.6%	0.065
Diabetic Kidney Disease (%)	38.9%	62.7%	<0.001
History of foot ulcer (%)	23.8%	20.9%	0.439
LDL-cholesterol (mg/dL)	106 ± 43	101 ± 48	0.170
Triglycerides (mg/dL): median, (min-max)	160 (44–1156)	148 (55–865)	0.532
HDL-cholesterol (mg/dL)	45 ± 15	42 ± 13	0.015
Treated by a statin (%)	64.2%	75.8%	0.001
HbA1c at admission (%)	8.7 ± 1.7%	8.7 ± 1.8%	0.950
Mean HbA1c of previous years (%)	8.8 ± 1.6%	9.2 ± 1.6%	<0.05
Rapid HbA1c decliners (%)	12.1%	17.9%	0.054
Sustained moderate HbA1c decliners (%)	25.9%	22.2%	0.343

Table 3
Association between retinopathy and course of HbA1c in patients with Type 2 Diabetes, by multivariate logistic regression.

	OR	95% CI	p
Age (years)	0.99	(0.97–1.01)	0.40
Gender (men)	0.59	(0.39–0.91)	0.016
BMI (kg/m ²)	1.00	(1.00–1.00)	0.64
Arterial hypertension	1.02	(0.66–1.60)	0.92
Diabetic Kidney Disease	2.50	(1.66–3.75)	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	1.00	(1.00–1.00)	0.23
LDL Cholesterol (mg/dl)	1.00	(0.99–1.01)	0.85
HDL Cholesterol (mg/dl)	0.98	(0.96–1.00)	0.02
Treated by statin	1.62	(1.01–2.61)	0.047
Duration of diabetes (years)	1.06	(1.04–1.08)	< 0.001
Mean HbA1c of previous years (%)	1.02	(1.01–1.03)	0.03
Category of HbA1c course			
Non decliners	Ref	Ref	
Rapid HbA1c decliners	1.87	(1.03–3.40)	0.04
Sustained moderate HbA1c decliners	0.80	(0.49–1.31)	0.38

cholesterol ($p = 0.16$), treatment by a statin ($p = 0.56$), and duration of diabetes ($p = 0.33$).

Non-proliferative DR were not related to the previous trajectories of HbA1c: OR: 1.22 (95%CI: 0.53–2.79) after a rapid decline, and OR: 0.87 (95%CI: 0.46–1.64) after a sustained moderate decline. Proliferative DR were related to a previous rapid decline of the HbA1c (OR = 2.64, 95% CI: 1.02–6.80) after adjustment for age, gender, BMI, arterial hypertension and DKD, blood lipids and statin treatment, duration of diabetes and the mean of previous HbA1c. The relation between proliferative DR and a previous sustained moderate decline of HbA1c was not significant (OR = 0.55, 95%CI: 0.22–1.35) after these adjustments.

Diabetic macular edema was present in 10.9% of participants on admission. Its prevalence was 11.1% for non decliners, 8.3% for sustained moderate decliners, and 15.3% for rapid HbA1c decliners ($p = 0.32$). After multi adjustments as previously performed, the risk of diabetic macular edema was not significantly related to the previous trajectory of HbA1c: OR: 0.83 (95%CI: 0.44–1.58) for sustained moderate decliners and OR: 1.67 (95%CI: 0.78–3.59) for rapid decliners.

Sight-threatening retinopathy, defined by proliferative and/or macular edema, was present in 14.7% of participants on admission. Its prevalence was 14.6% for non decliners, 11.9% for sustained moderate decliners, and 20.8% for rapid HbA1c decliners ($p = 0.13$). After multi adjustments as previously performed, the risk of sight-threatening retinopathy was significantly related to the previous trajectory of HbA1c: OR: 0.82 (95%CI: 0.44–1.52) for sustained moderate decliners and OR: 2.13 (95%CI: 1.01–4.48) for rapid decliners.

We modeled the prediction of DR according to the risk factors detected by our binary logistic regression analysis: duration of diabetes, Diabetic Kidney Disease, HDL-cholesterol, treatment by a statin, mean HbA1c from the previous years). The predictive accuracy of this model for proliferative DR retinopathy was significant: Area under the ROC curve: 0.79 (95%CI: 0.73–0.86), and marginally improved by adding the previous trajectory of HbA1c (No decline/Rapid decline/sustained moderate decline) in the model: 0.81 (95%CI: 0.74–0.87).

3.5. Diabetic Retinopathy in subjects with mean previous HbA1c higher than the median

Because a rapid decline of HbA1c can hardly occur in previously well-controlled patients, we repeated our analysis in half our population who had higher than the median previous HbA1c: 8.8%. Eighty nine of these subjects (26.7%) had a DR. By binary logistic regression analysis, DR was related to a previous rapid decline of the HbA1c (OR = 2.43, 95%CI: 1.13–5.24) after adjustment for age, gender, BMI, arterial hypertension and DKD, blood lipids and statin treatment, and duration and previous control of diabetes. The relation between DR and a

previous sustained moderate decline of HbA1c was not significant (OR = 0.82, 95%CI: 0.40–1.70) after these adjustments.

3.6. Diabetic Retinopathy in subjects with yearly HbA1c follow-up

Because the time intervals between the most ancient and the HbA1c during the third year before admission were higher than one year, we repeated the binary logistic regression analysis after excluding the 15 subjects whose dramatic reduction of HbA1c occurred before this third year. The relation between a rapid decline of HbA1c (>3% per year) and DR was similar: OR: 1.89 (95%CI: 0.98–3.66), although significance was not reached ($p = 0.056$). This result was also observed for proliferative DR: OR: 2.64 (95%CI: 0.93–7.49; $p = 0.067$).

4. Discussion

Our 680 patients were hospitalized for uncontrolled or complicated T2D: their HbA1c were $8.7 \pm 1.7\%$, even higher during the previous years, on the mean, 35.9% had a previous cardiovascular event, 23.1% had a history of foot ulcer, and 44.5% had a DKD. Twenty-four percent of these hospitalized patients had a DR, with a higher duration of diabetes, more arterial hypertension and DKD, and altered lipid profiles as reflected by lower HDL-Cholesterol levels and similar LDL-Cholesterol levels despite being more treated by statins. The HbA1c measured during the hospitalizations did not differ according to the presence of DR, but the means of HbA1c from the previous years were higher for the patients with DR. Ninety-one (13.5%) patients had experienced a dramatic lowering of HbA1c between two successive determinations during the previous years. These “rapid decliners” tended to be more represented among DR cases, and the rapid decline of HbA1c was related to an almost two-fold higher prevalence of DR after adjustment for conventional risk factors for DR, due to its link with proliferative DR. For the 335 patients with the highest previous HbA1c, the relation between DR and the previous rapid decline of HbA1c was closer. By contrast, DR was not significantly related to a previous sustained moderate reduction of HbA1c as observed in 193 (28.3%) patients.

Conventional risk factors for DR were represented in our patients: DR cases had a +7 years longer duration of diabetes, higher mean previous HbA1c, more arterial hypertension, more DKD, their similar LDL-Cholesterol levels required more treatments by statins, and their HDL-Cholesterol levels were lower. The relations between DR and these risk factors were still significant after accounting for the previous HbA1c courses, except for arterial hypertension, probably due to the inclusion of DKD as an explicative variable. The determinants of DR in our patients did therefore not differ from those observed in the general T2D population, but the inclusion of hospitalized patients gave us the opportunity to analyze the role of distinct previous HbA1c courses, in the global context of a long-term poor glucose control. Randomized controlled trials are probably not the most appropriate approach for studying the effect of dramatic short-term lowering of HbA1c. When a specific drug is tested, the change of HbA1c is limited to the glucose-lowering effect of the drug, usually less than -1% HbA1c,^{16–20} moderated by the algorithm of therapeutic intensification. Contrasting to SUSTAIN-6, early worsening of DR were not reported during these trials. When a more intensive strategy of glucose lowering is tested, the algorithm of intensification for the control group also moderate the change of HbA1c: -1% in the UKPDS and ACCORD trials^{21,22} and even less for ADVANCE.²³ By contrast to the DCCT, early worsening of DR were also not reported during these trials.

We defined the “rapid decline” as a more than -3% HbA1c lowering between two successive values. This occurred in 91 (13.5%) of our patients, whose HbA1c declined once by $-4.8 \pm 1.5\%$. The magnitude of the HbA1c decline has been positively associated to the risk of DR progression in numerous studies, as recently reviewed.^{7,24} The most spectacular report was systematic worsening DR associated to treatment-induced painful neuropathies, with HbA1c lowering by -9.1% for Type 1, and -6.5% for Type 2 Diabetes,¹⁰ but these are exceptional

observations. Shurter et al. reported a significant worsening of DR in 34 patients with Type 2 Diabetes from minorities, who experienced a -4% HbA1c decline in a hospital setting context, as compared to 34 patients with stable HbA1c.¹³ The magnitude of HbA1c declines were also higher in both the randomized controlled trials where worsening DR were reported: -2% for the DCCT for Type 1 Diabetes,¹¹ and -1.4% for the 1 mg/week arm of SUSTAIN-6 for Type 2,¹⁴ where the worsening of DR was not significant after adjustment for the reduction of HbA1c.¹⁵ However, because the magnitude of the HbA1c decline depends on the previous HbA1c values, its reduction could hardly be regarded as an independent risk factor for DR: it may rather relate to the long previous history of poorly controlled diabetes.⁷ For this reason, we repeated our analysis in half of our patients whose mean previous HbA1c were higher than the median. Despite their mean previous HbA1c (Retinopathy: $10.4 \pm 1.2\%$; No retinopathy: $10.1 \pm 1.3\%$, NS) and overall HbA1c declines (Retinopathy: $-1.1 \pm 1.9\%$; No retinopathy: $-0.8 \pm 1.7\%$, NS) were almost similar, DR was still related to previous rapid HbA1c decline. Our results therefore argue for a specific role for the brutality of the HbA1c reduction.

By contrast, DR was indeed not more frequent in our 193 (28.3%) patients who experienced a sustained moderate decrease of HbA1c during the previous years. Although not significantly, this pattern of HbA1c course was related to a -20% prevalence of DR, in line with the observed reduction according to the last coming meta-analysis of the effects of glucose control on ocular complications in type 2 Diabetes, before the results of SUSTAIN-6 were published.⁵ A slow but sustained reduction of HbA1c seems therefore safe, and probably beneficial. This point seems important, as it was not reported yet to our knowledge.⁷

The mechanisms by which a rapid decline of HbA1c predisposes to DR are uncertain.^{7,24} According to a "synergistic" hypothesis, exogenous insulin may act synergistically with the vascular endothelial growth factor expressed by ischemic retina, to trigger vascular proliferation.²⁵ A mediation by other growth factors as IGF-1 or erythropoietin has also been suggested.⁷ Insulin can however not explain DR worsening after bariatric surgery¹² or intentional weight loss,¹⁰ and insulin was initiated twice more frequently in the placebo arm of the SUSTAIN-6 trial, whose DR less worsened.¹⁴ Another hypothesis is that osmotic changes due to rapidly lowering glycemia, may cause water to move to small vessels in the eye.²⁴ The macular thickening indeed relates to the course of HbA1c after bariatric surgery.²⁶ Hypoglycaemic episodes are presumably more frequent in patients who experience a dramatic lowering of HbA1c, and they may play a role in the worsening of DR. Hypoglycaemia is known to exacerbate retinal injury in rats.²⁷ A relation between hypoglycaemia and worsening DR has not been reported to our knowledge, and there were no more hypoglycaemias in the Semaglutide-treated participants of SUSTAIN-6.¹⁴

The main limitation of our study is its cross-sectional design, with a retrospective collection of previous HbA1c values. We cannot assure that the more frequent DR after dramatic reductions of HbA1c reflected DR worsening, because we could not systematically analyze the retinal status before these reductions. Most of our DR cases indeed had a previous history of DR, but unaccurate informations on its staging and datation precluded any statistical analysis on DR worsening. This lack of information could be expected, as we have recently shown that the screening and survey of retinal status is not systematically performed in France, with a half than recommended rate of retinal examination among subjects with diabetes.²⁸ The relation between the dramatic reduction of HbA1c and later DR may therefore not be causal. A previous diagnosis of DR or its worsening may alternatively have led to intensify glucose control, then preceding a dramatic reduction of a very high HbA1c for some patients. This scenario seems unlikely, because ophthalmologists and diabetologists are aware that the worsening of DR is especially frequent in patients with advanced DR.^{29,30} But another complication of diabetes may have led to improve glucose control, without checking the retinal status. In their report on treatment-induced painful neuropathies, Gibbons et al. noticed that all their patients reported a

specific life event that caused them to rapidly improve glucose control, including a hospitalization for a diabetes-related complication.¹⁰ Thirty-five percent of our patients indeed had a history of cardiovascular event. Such events should however not have led to a deep intensification of glucose control, as cardiologists are aware of the higher mortality rates with intensive glucose control in the ACCORD trial in T2D with a high cardiovascular risk.³¹ They should be prompted to verify the retinal status as the severity and progression of DR predict the cardiovascular outcome of such patients.³² Preexisting DR before the drastic HbA1c reduction seems likely for our patients, because it was specifically related to proliferative DR. Prospective studies have shown that DR almost never develops when insulin is introduced in subjects indemn of DR,^{33,34} whereas the progression of a pre-existing DR can occur in almost one third of cases.³⁴ We did not register the type of hypoglycemic treatments and recent modifications (bariatric surgery, introduction of insulin or GLP1 receptor agonist), blood pressure values, and % of patients treated with fibrates.

Whatever the explanation, clinicians should be aware that a dramatic reduction of HbA1c relates to more DR later in uncontrolled or complicated patients with T2D, probably due to the worsening of DR with rapid glucose control, whereas a progressive reduction seems safe. Our results should not question the long-term benefit of glucose control on retinal status, well-established from randomized controlled trials.⁵ We confirm that large recent changes in metabolic control, even in the good direction, can be considered as risk factors for sight-threatening retinopathy, as previously described for macular edema in type 1 diabetes.³⁵ Further work is required to analyze whether the early worsening of DR is transient in T2D, as described in T1D⁷: the first mandatory step on this path is to systematically check the retinal status before intensifying glucose control in poorly controlled or complicated patients with T2D.

Authors statement

Alice Larroumet researched data and wrote the manuscript.
 Marine Rigo researched data and reviewed the manuscript.
 Maxime Lecocq researched data and reviewed the manuscript.
 Marie-Noelle Delyfer researched data and reviewed the manuscript.
 Jean-François Korobelnik researched data and reviewed the manuscript.
 Marie Monlun researched data and reviewed the manuscript.
 Ninon Foussard researched data and reviewed the manuscript.
 Pauline Poupon researched data and reviewed the manuscript.
 Laurence Blanco researched data and reviewed the manuscript.
 Kamel Mohammadi researched data and reviewed the manuscript.
 Vincent Rigalleau, corresponding author, researched data and wrote the manuscript.

Declaration of competing interest

No competing financial interests exist. No conflict of interest and no disclosure exist.

References

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 Mar;35: 556-64 <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>.
2. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998 Jun;31:947-53.
3. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, Schachat AP; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005 May;112:799-805.
4. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014 Dec;121:2443-51 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.019>.

5. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 2015;49:78-89.
6. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017 Mar;40:412-8 <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>. [Review].
7. Feldman-Billard S, Larger É, Massin P; Standards for screening and surveillance of ocular complications in people with diabetes SFD study group. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2018 Feb;44:4-14 <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.10.014>.
8. Hooymans JM, Ballegoie EV, Schweitzer NM, Doorebos H, Reitsma WD, Slutter WJ. Worsening of diabetic retinopathy with strict control of blood sugar. *Lancet* 1982 Aug 21;2:438.
9. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995 May;18:631-7.
10. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010 Apr;67:534-41 <https://doi.org/10.1002/ana.21952>.
11. DCCT Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998 Jul;116:874-86.
12. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, Rudnisky C, Shi X, Karmali S. The impact of bariatric surgery on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2015 Sep;25:1604-9 <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1539-9>.
13. Shurter A, Genter P, Ouyang D, Ipp E Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 Jun;100:362-7 <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.018>.
14. Marso SP, Bain SC, Consoi A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375:1834-44.
15. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018 Apr;20:889-97 <https://doi.org/10.1111/dom.13172>.
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Oct 8;366:1279-89.
17. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 24;49:1696-704.
18. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffélé MG, Donker AJM, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009 Mar 23;169:616-25.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. 28.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 Sep 12;352:837-53.
22. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358:2545-59.
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al, ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358:2560-72.
24. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. *Diabetes Obes Metab* 2018 Sep 18 <https://doi.org/10.1111/dom.13538>.
25. Jingsi AM, Tankeu AT, Ateba NA, Noubiap JJ. Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: the synergistic hypothesis. *BMC Endocr Disord* 2017 Oct 10;17:63 <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0213-3>.
26. Brynskov T, Laugesen CS, Floyd AK, Sørensen TL. Thickening of inner retinal layers in the parafovea after bariatric surgery in patients with type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol* 2016 Nov;94:668-74 <https://doi.org/10.1111/aos.13087>.
27. Casson RJ, Wood JP, Osborne NN. Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *Br J Ophthalmol* 2004 Jun;88:816-20.
28. Cougnard-Gregoire A, Korobelnik JF, Delyfer MN, Rigalleau V, Daien V, Creuzot-Garcher C, et al. Trends in the use of eye care services in adults treated for diabetes between 2008 and 2017 in France: a nationwide study. *Ophthalmic Res* 2020 Jan 27 <https://doi.org/10.1159/000506136>.
29. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagaenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Mar 16;290:811-5.
30. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997 Feb;14:123-31.
31. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, CallesCohen RM, et al effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010 Aug 7;376:419-30 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4).
32. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013 May;36:1266-71 <https://doi.org/10.2337/dc12-1311>.
33. Roysarkar TK, Gupta A, Grewal SP, Sharma A. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1993 May 15;115:569-74.
34. Arun CS, Pandit R, Taylor R. Long-term progression of retinopathy after initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: an observational study. *Diabetologia* 2004 Aug;47:1380-4.
35. Sander B, Larsen M, Andersen EW, et al. Impact of changes in metabolic control on progression to photocoagulation for clinically significant macular oedema: a 20 year study of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:2359-66.

A comment on: Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Kong SX, Ji X, Ganguly R, et al. The probability of A1C goal attainment in patients with uncontrolled type 2 diabetes in a large integrated delivery system: a prediction model. *Diabetes Care* 2020, DOI 10.2337/dc19-0968.

Alice Larroumet, Ninon Foussard, Marie Monlun, Laurence Blanco, Kamel Mohammedi, Vincent Rigalleau

CHU de Bordeaux, Department of Endocrinology-Diabetology-Nutrition, 33000 Bordeaux, France

Manuscrit soumis et accepté pour publication dans Diabetes Care le 26/08/2020.

Dear sir,

We were interested by the recent article from KM Pantalone et al, who reported that 23.7% of 6,973 subjects with poorly controlled type 2 diabetes ($HbA1c > 9\%$) attained $HbA1c$ below 8% within one year, based on the electronic health record at Cleveland Clinic (1). Although the 6,973 participants represented only 6.7% of the 103,969 encountered patients in the database, their fate is a matter of concern as high rates of vascular and infectious complications have been related to $HbA1c$ above 9%. The follow-up of $HbA1c$ trajectories has shown that high $HbA1c$ usually remain stable or ascending for years, and long term frank reductions are uncommon, only occurring for 3-4% of the patients (2). Real improvement of $HbA1c$ has however been reported 3 months after hospitalizing patients with $HbA1c > 9\%$ (3), but we do not know whether it may persist in the long term.

Three hundred and sixty four subjects were hospitalized in our diabetologic ward for uncontrolled type 2 diabetes ($HbA1c > 9\%$: $10.6 \pm 1.5\%$) from 2009 to 2017. The diagnosis of type 2 diabetes was confirmed on admission, and the intensification of the treatment was planned, using lifestyle modification and all the available pharmacologic treatments as indicated for individual patients: oral antidiabetic drugs (all, except thiazolidinediones and SGLT-2 inhibitors that were not available in France), and injectable drugs as GLP-1 and insulin analogues when necessary and accepted by the patient. Capillary glucose levels were monitored before and after meals, and often at night, and doses were adapted twice a day with the active participation of the patient, owing to individual glycemic objectives. Based on the initial educational diagnosis, continuous individual education was performed by all the team during the hospital stay.

We could obtain an $HbA1c$ result one year later: $N = 92$, $HbA1c$: $8.4 \pm 1.7\%$ ($p < 0.001$ vs initial value): 43.0% were below 8%. For 109 subjects, a later $HbA1c$ was available

4.9±2.2 years after the hospitalization: 8.6±1.7% ($p<0.001$ vs initial value): 40.4% were below 8%. Accordingly, in the multicentric IDAHO study, Raccach et al reported that HbA1c decreased from 10.0±2.2% to 7.8% after 6 months and 7.9±1.4% one year after hospitalization for uncontrolled type 2 diabetes (4).

Depending on the organization of health systems, the rates of hospitalizations for therapeutic intensification for type 2 diabetes varies among countries. The financial cost of these hospitalizations, and the overbooking of hospitals, have led to reduce this possibility, but we should remind that the admission in a specialized ward can durably improve the HbA1c in poorly controlled type 2 diabetes. Subjects with diabetes are indeed twice as frequently hospitalized as those without diabetes. Diabetes itself is an important primary reason for these hospitalizations: as it is the 2nd reason after angina pectoris in men (14.5%), and the first reason in women (12.5%) (5). We hypothesize that some of the 6,973 subjects studied by Pantalone were hospitalized during the year between their two HbA1c determinations. If this was registered in the EHR system, it would be interesting to analyze whether these hospitalisations contributed to some subject's improvement of HbA1c.

References

- 1- Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Kong SX, Ji X, Ganguly R, et al. The probability of A1C goal attainment in patients with uncontrolled type 2 diabetes in a large integrated delivery system: a prediction model. *Diabetes Care* 2020, DOI 10.2337/dc19-0968.
- 2- Luo M, Tan KHX, Tan CS, et al. Longitudinal trends in HbA1c patterns and association with outcomes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34: e3015.
- 3- Umpierrez GE, Reyes D, Smiley d, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:2934-9.
- 4- Raccach D, Hanaire-Broutin H, Sert-Langeron C, et al. Insulin initiation in type 2 diabetic patients admitted in hospital in France and follow-up at one year; the IDAHO study., *Diabetes & Metab* 2006; 32:244-50.
- 5- Sajjad MA, Holloway KL, de Abreu LLF, et al. Comparison of incidence, rate and length of all-cause hospital admissions between adults with normoglycaemia, impaired fasting glucose and diabetes: a retrospective cohort study in Geelong, Australia. *BMJ Open* 2018; 8: e020346; doi:11;1136/bmjopen-2017-020346.