

Enregistrement continu du glucose pendant Ramadan chez des diabétiques de type 2 sous glimépiride et metformine

Ibtissem Oueslati, Rania Ben Said, Ines Kammoun, Emna Haouat, Leila Ben Salem, Zinet Turki, Claude Ben Slama

*Service d'Endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques.
Institut national de Nutrition de Tunis. Tunisie
Faculté de Médecine de Tunis-Université Tunis El Manar.*

I. Oueslati, R. Ben Said, I. Kammoun, E. Haouat, L. Ben Salem, Z. Turki, C. Ben Slama

I. Oueslati, R. Ben Said, I. Kammoun, E. Haouat, L. Ben Salem, Z. Turki, C. Ben Slama

Enregistrement continu du glucose pendant Ramadan chez des diabétiques de type 2 sous glimépiride et metformine

Continuous glucose monitoring in glimepiride plus metformin treated type 2 diabetic patients during Ramadan month

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°10) : 735 - 739

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°10) : 735 - 739

R É S U M É

Prérequis : Le jeûne du mois de Ramadan est une source de déséquilibre glycémique accru chez les diabétiques.

But : Evaluer les excursions glycémiques pendant le mois de Ramadan grâce à un enregistrement glycémique continu.

Méthodes : La glycémie interstitielle a été enregistrée sur 72 heures pendant le mois de jeûne et trois mois après chez cinq diabétiques de type 2, âgés de 56 ± 5 ans, tous traités par glimépiride et metformine.

Résultats : Pendant Ramadan, quatre patients ont présenté au moins un épisode de glycémie basse ($<0,7$ g/l) pendant l'enregistrement. La fréquence de ces épisodes était de 0,6 épisodes/jour avec une durée moyenne de 36 mn/j. Ces épisodes survenaient dans la matinée dans 50% des cas et dans l'heure précédant la rupture du jeûne dans 37,5% des cas. Quatre patients ont présenté au moins un épisode de glycémie élevée ($>1,8$ g/l) de durée moyenne de 403 mn/j et avec une fréquence de deux épisodes/j. Ces épisodes ont surtout été enregistrés après la rupture du jeûne (53%). Après Ramadan, l'enregistrement a mis en évidence au moins un épisode de glycémie basse chez deux patients, de durée moyenne de 58 mn/j et avec une fréquence de 1,3 épisodes/j. Trois patients ont présenté au moins un épisode de glycémie élevée de durée moyenne de 525 mn/j et une fréquence de 1,5 épisodes/j.

Conclusion : Le profil glycémique de nos patients au cours du mois de jeûne est caractérisé par des excursions glycémiques plus importantes, aussi bien hypo qu'hyperglycémiques.

S U M M A R Y

Background : Fasting during Ramadan may be a cause of poor glycaemic control in diabetic patients.

Aim: To assess glucose excursions during Ramadan by using a continuous glucose monitoring system (CGMS).

Methods: The interstitial glucose level was recorded over 72 hours during Ramadan and three months later, in five type 2 diabetic patients, aged 56 ± 5 , treated with glimepiride and metformin.

Results: During Ramadan, four patients experienced at least one episode of low glucose level (<0.7 g/l) during the monitoring. The frequency of these episodes was 0.6 episode/d with an average duration of 36 mn / d. These episodes occurred in the morning in half of the cases and in the hour before breaking the fast in 37.5 % of the cases. Four patients experienced at least one episode of high glucose level (>1.8 g/l), with an average duration of 403 mn /d and with a frequency of two episodes /d. More than half episodes (53) occurred after the breaking of the fast. After Ramadan, CGM records showed at least one episode of low glucose in two patients with an average duration of 58 mn /d and a frequency of 1.3 episodes/d. Three patients experienced at least one episode of high glucose level with an average duration of 525 mn /d and a frequency of 1.46 episodes/day.

Conclusion: The blood glucose profile of our patients during Ramadan is characterized by important glycaemic excursions.

Mots - clés

Diabète de type 2 ; glimépiride ; enregistrement continu du glucose ; jeûne de Ramadan.

Key - words

Type 2 diabetes; glimepiride; continuous glucose monitoring; Ramadan fasting.

Le jeûne du mois de Ramadan est l'un des 5 piliers de l'Islam, pratiqué par plus de 1,5 milliard de musulmans chaque année, dont environ 50 millions de diabétiques. La durée du jeûne est variable (10-19h) et peut avoir des conséquences néfastes chez les patients diabétiques, qui, très souvent, insistent pour jeûner, parfois contre l'avis de leur médecin. L'obtention d'un équilibre glycémique acceptable chez ces patients au mois de Ramadan reste un enjeu difficile car leur profil glycémique se caractérise par des alternances d'hypo et d'hyperglycémie.

Le but de cette étude est d'évaluer les excursions glycémiques pendant le mois de Ramadan grâce à un enregistrement continu du glucose (CGMS) chez des diabétiques de type 2 traités par glimépiride et metformine.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive et comparative. Les critères d'inclusion étaient : un âge inférieur à 65 ans, un diabète de type 2, des patients ayant l'intention de jeûner pendant Ramadan, une hémoglobine glyquée inférieure à 8,5 % avant le mois de Ramadan, une absence de décompensation hyperglycémique et /ou d'hypoglycémie récurrente ou d'un épisode d'hypoglycémie sévère durant les 3 mois précédents, une bonne perception des hypoglycémies et une absence de complications dégénératives sévères.

L'étude a intéressé cinq patients (quatre femmes et un homme), diabétiques de type 2 connus depuis une durée moyenne de 8 ± 4 ans (extrêmes : 2-12 ans) et traités par une association de glimépiride (2 mg chez trois patients, 3 mg chez un patient et 4 mg chez un patient) et de metformine 850 mg (2 comprimés/j). Leur âge moyen était de 56 ± 5 ans avec des extrêmes allant de 50 à 64 ans. Un enregistrement continu de glucose a été réalisé chez ces patients pendant le mois de jeûne et 3 mois plus tard en utilisant un appareil (CGMS) de type Medtronic MiniMed Monitor (qui réalise une mesure de glucose toutes les cinq minutes pendant tout l'enregistrement). Pendant Ramadan, la prise du glimépiride s'est faite uniquement à la rupture du jeûne et celle de la metformine à la fin d'Iftar et au coucher. Chaque patient a bénéficié d'un examen clinique avec une mesure du poids, de la taille, du tour de taille (TT), de la pression artérielle et un dosage de l'hémoglobine glyquée.

La pose du CGMS a été faite en fin de matinée et la dépose à J4 en début de matinée. Durant l'enregistrement, le patient a du faire quatre contrôles de glycémie capillaire par jour pour calibrer l'appareil. La durée totale d'enregistrement a été de 72 heures au minimum. Nous avons décidé de considérer comme glycémie basse toute valeur inférieure à 0,7 g/l et comme glycémie élevée toute valeur supérieure à 1,8 g/l. Pour chaque enregistrement, le logiciel d'analyse (Medtronic Minimed software) a précisé le nombre des épisodes de glycémies basses et élevées ainsi que leurs durées.

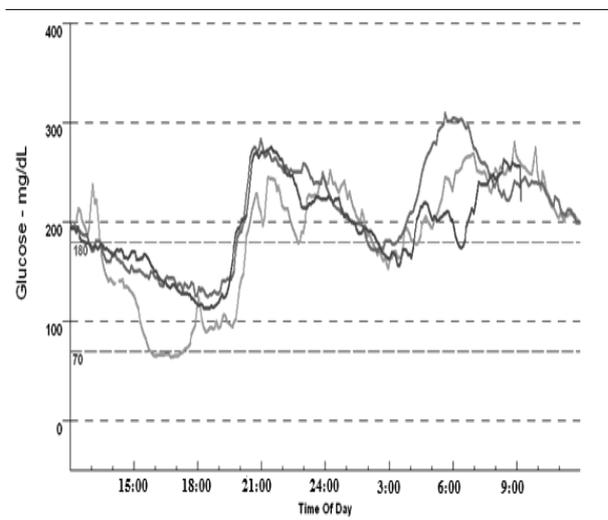
La saisie des données ainsi que l'étude statistique ont été réalisées au moyen du logiciel SPSS statistics 17.0. Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, les prévalences sont exprimées en pourcentage. Les différences

entre les groupes sont analysées en utilisant le test de Student pour les paramètres continus indépendants. La différence est statistiquement significative pour $p < 0,05$.

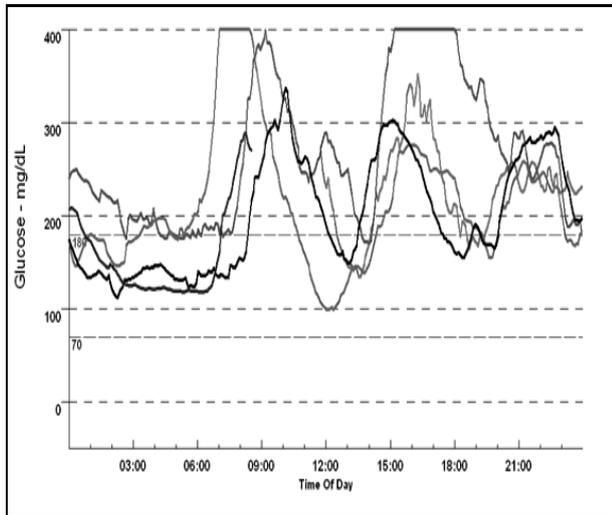
RESULTATS

Cinq patients diabétiques de type 2 ont participé à cette étude. Leurs caractéristiques cliniques et biologiques pendant et après le mois de Ramadan sont représentées dans le tableau 1. Les figures 1 et 2 représentent les deux enregistrements par CGMS d'un même patient respectivement pendant et après Ramadan. Pendant le mois de Ramadan, le BMI moyen de nos patients était de $30,4 \pm 2,8$ kg/m². Trois mois après, une prise de poids moyenne de 1,33 kg a été retrouvée chez trois patients et une perte de 2 kg chez une patiente. On a également noté une augmentation de l'HbA1c de 0,25% chez deux patientes et une diminution de 0,4% chez une patiente. Le nombre total moyen de mesures de glucose interstitiel au cours d'un enregistrement par CGMS a été de 835 pendant le mois de Ramadan et de 759 après Ramadan. La valeur moyenne du glucose interstitiel était de $1,53 \pm 0,44$ g/l (extrêmes : 0,58-2,73 g/l) pendant le mois de Ramadan et de $1,65 \pm 0,66$ g/l (extrêmes : 0,74-2,96 g/l) après Ramadan ($p=0,66$).

Figure 1 : Enregistrement glycémique continu chez Mme A S pendant le mois de Ramadan



L'amplitude maximale des excursions du glucose (ou MAGE, définie par la différence entre la valeur de glucose la plus élevée et celle la plus basse) était de $2,14 \pm 0,90$ g/l (extrêmes : 1,1-3,5) durant le mois du jeûne et de $2,22 \pm 1,13$ g/l (extrêmes : 0,92-3,1) après Ramadan avec une différence qui n'est pas statistiquement significative ($p=0,9$). Pendant Ramadan, le nombre total des épisodes de glycémie basse ($< 0,7$ g/l) était de 9 avec une fréquence de 0,6 épisode/jour (extrêmes : 0-1,3) et une durée moyenne de 36 minutes/jour (extrêmes : 0-80).

Figure 2 : Enregistrement glycémique continu chez Mme A S après le mois de Ramadan**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques et biologiques pendant et après le mois de Ramadan

	Pendant Ramadan	Après Ramadan	p
Poids moyen (Kg)	80,4 ± 7,2	80,8 ± 6,4	0,9
BMI moyen (Kg/m ²)	30,4 ± 2,8	30,5 ± 2,6	0,9
TT moyen (cm)	93,6 ± 4,6	93,4 ± 8,0	0,9
PAS moyenne	119 ± 10	123 ± 7	0,48
PAD moyenne	74 ± 9	76 ± 9	0,73
HbA1c (%)	7,32 ± 0,73	7,34 ± 0,66	0,96

*TT : tour de taille, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique.

Quatre patients ont présenté au moins un épisode de glycémie basse au cours de l'enregistrement dont la plus basse était de 0,4g/l associée à des signes d'hypoglycémie. Ces épisodes sont survenus dans la matinée dans 50% des cas, dans l'heure qui précède la rupture du jeûne dans 37,5% des cas et cinq heures après la rupture du jeûne dans 12,5% des cas. Le nombre total des épisodes de glycémie élevée (> 1,8 g/l) était de 34 avec une fréquence de deux épisodes /jour (extrêmes : 0-3,3) et une durée moyenne de 403 mn/j (extrêmes : 0-910).

Quatre patients ont présenté au moins un épisode de glycémie élevée au cours du mois de Ramadan. Plus que la moitié des épisodes de glycémie élevée (53%) ont été enregistrés après la rupture du jeûne.

Après le mois de Ramadan, un total de 17 épisodes de glycémie basse a été enregistré chez deux patients avec une fréquence de 1,3 épisodes/jour (extrêmes : 0-5,3) et une durée moyenne de 58mn/j (extrêmes : 0-218). La glycémie la plus basse était de 0,4g/l et elle était symptomatique. Le nombre total des épisodes de glycémie élevée était de 26 épisodes avec une fréquence de 1,5 épisodes/j (extrêmes : 0-4) et une durée moyenne de 525 minutes/jour (extrêmes : 0-1330). Trois patients ont présenté au

moins un épisode de glycémie élevée au cours de cet enregistrement.

L'analyse statistique n'a pas démontré de différences statistiquement significatives concernant le nombre et la durée des épisodes de glycémie basse et de glycémie élevée entre le mois de Ramadan et le mois suivant (tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Etude des épisodes et des durées des glycémies basses.

	Pendant Ramadan	Après Ramadan	p
Nombre de patients avec au moins un épisode de glycémie basse	4	2	
	0,6 (ex : 0-1,33)	1,3 (ex : 0-5,33)	0,52
Nombre moyen d'épisode /j	36	58	0,63
Durée moyenne des épisodes (mn/j)	(ex : 0-80)	(ex : 0-218,3)	

Tableau 3 : Etude des épisodes de glycémie élevée

	Pendant Ramadan	Après Ramadan	p
Nbre* de patients avec au moins un épisode de glycémie élevée	4	3	
Nbre* moyen des épisodes	2,0 (ex : 0-3,25)	1,5 (ex : 0-4)	0,6
Durée moyenne des épisodes (mn/j)	403 (ex : 0-910)	525 (ex : 0-1330)	0,73

*Nbre : nombre

DISCUSSION

Le jeûne du mois de Ramadan est loin d'être anodin chez les patients diabétiques. Le but de notre étude était d'évaluer les excursions glycémiques pendant le mois de Ramadan grâce à un enregistrement glycémique continu effectué chez cinq patients diabétiques de type 2 traités par glimépiride et metformine. On a constaté que les épisodes d'hyperglycémie (>1,8 g/l) étaient plus fréquents que ceux de glycémie basse (<0,7 g/l) soit 2,0 épisodes /j vs 0,6 épisodes/j) et plus prolongés (403 mn vs 36 mn). Ces épisodes d'hyperglycémie sont survenus essentiellement (53% des cas) après la rupture du jeûne. Par ailleurs, L'analyse statistique n'a pas démontré de différences significatives concernant le nombre et la durée des épisodes de glycémie basse et de glycémie élevée durant et après le mois de Ramadan. La valeur moyenne de la glycémie interstitielle est plus basse pendant Ramadan que trois mois plus tard (1,53 ± 0,44 g/l vs 1,65 ± 0,66 g/l) mais sans différence statistiquement significative. Les amplitudes maximales des excursions glycémiques (MAGE) n'ont pas non plus montré de différences significatives entre Ramadan et après (2,14 ± 0,9 vs 2,22 ± 1,13 g/l).

L'étude EPIDIAR (1) a inclus plus que 12 000 patients de 13 pays musulmans et a montré qu'environ 80% des diabétiques de type 2 pratiquent le jeûne de Ramadan. Elle a également montré que les risques potentiels du jeûne sont essentiellement métaboliques avec une fréquence d'hypoglycémie multipliée par 7,5, et d'hyperglycémie multipliée par 5 chez les diabétiques de type 2.

D'autres études ont également démontré que la glycémie à jeun de ces patients était significativement plus basse qu'en dehors du mois de jeûne (2). La règle est de déconseiller le jeûne chez ces malades mais des exceptions sont faites pour certains.

Le consensus d'experts réunis par l'American Diabetes Association (ADA) publié en 2010 dans Diabetes Care (3) insiste sur le fait que la décision de jeûner au cours du mois de Ramadan doit être discutée au cas par cas, qu'elle nécessite une préparation médicale au moins deux mois à l'avance prenant en considération les complications dégénératives, le type du traitement, les pathologies associées et qu'une éducation spécifique est nécessaire pour le patient (nécessité d'une auto surveillance glycémique quotidienne, d'un régime aussi équilibré qu'en dehors de Ramadan, arrêt du jeûne si la glycémie s'abaisse à moins de 0,7 g/l ou s'élève à plus de 3 g/l ...).

Le consensus de l'ADA (3) demande également d'expliquer les éventuels changements thérapeutiques concernant la dose et l'horaire des prises du traitement. Il répartit les diabétiques en quatre catégories :

- ceux qui sont à très haut risque en cas de jeûne (hypoglycémie sévère il y a moins de trois mois, hypoglycémies récidivantes et/ou non ressenties, mauvais contrôle glycémique permanent, acido-cétose ou coma hyperosmolaire il y a moins de trois mois, diabète type 1, affection aigue intercurrente, grossesse, dialyse...)
- ceux qui sont à haut risque en cas de jeûne (hyperglycémie modérée entre 1,5 et 3g/l ou HbA1c entre 7,5 et 9%, insuffisance rénale, présence de complications macrovasculaires, sujet vivant seul et traité par insuline ou sulfamides, comorbidités avec leurs risques additifs...)
- ceux qui sont à risque faible en cas de jeûne (diabète bien contrôlé sous insulinosécrétagogues à courte durée d'action)
- ceux qui sont à très faible risque en cas de jeûne (diabète bien contrôlé sous règles hygiéno-diététiques, metformine, acarbose, glitazones, incretines ...)

Les malades sous sulfamides hypoglycémisants ont un risque d'hypoglycémie élevé. Une étude observationnelle ayant intéressé cinq pays a démontré que le sulfamide le moins pourvoyeur d'hypoglycémies pendant le jeûne de Ramadan est le gliclazide (suivi par le glimépiride puis le glibenclamide) (5). Ce même résultat a été retrouvé par Zargar A et al (6).

Pour les malades sous insulinothérapie, il faut préférer les analogues lents et rapides car ils sont beaucoup moins pourvoyeurs d'hypoglycémies.

Une étude menée en Angleterre en 2007 a montré que les patients ayant bénéficié d'une éducation concernant le jeûne du Ramadan ont eu jusqu'à 50% d'hypoglycémies en moins que ceux qui n'en avaient pas bénéficié (4). La plupart des études ont utilisé comme moyen de surveillance l'HbA1c, les mesures

de glycémie veineuse avant, pendant et après Ramadan ; ou des mesures de la glycémie capillaire devant des signes d'hypoglycémie (7). Ces approches sous-estiment largement les hypoglycémies modérées et/ou non ressenties. Une étude récente a été menée au Pakistan (8) et a inclus 110 diabétiques qui ont jeûné pendant au moins la moitié du mois de Ramadan et ont mesuré deux glycémies capillaires/jour dont au moins une en période de jeûne : 82 glycémies capillaires sur l'ensemble des valeurs enregistrées (>3000) étaient basses chez 27 patients dont seulement sept ont ressenti les symptômes d'hypoglycémie.

Notre étude est la première à utiliser des enregistrements continus de glucose qui permettent de détecter les hypoglycémies non ressenties (nocturnes surtout), les excursions glycémiques postprandiales, les pics hyperglycémiques du petit matin... Il faut aussi souligner que la nécessité de mesurer quatre glycémies capillaires/j pour calibration de l'appareil est un facteur qui a du influencer le comportement de nos patients pendant la durée de l'enregistrement.

Chez les diabétiques de type 2 (en dehors du Ramadan), on a montré que le CGMS permet la réduction des excursions glycémiques ainsi que le taux d'HbA1c car il fournit des informations très utiles concernant les fluctuations glycémiques enregistrées tout au long de la journée, très supérieures à celles fournies par l'auto surveillance capillaire même pluriquotidienne (9). Une méta-analyse (10) a comparé l'effet sur l'HbA1c et l'incidence des hypoglycémies du CGMS vs l'auto surveillance glycémique classique chez les diabétiques de type 1 et a conclu que les malades ayant bénéficié d'un monitoring continu de la glycémie ont eu une baisse significative du taux d'HbA1c et de l'incidence des hypoglycémies.

CONCLUSION

Chez le patient diabétique de type 2, la décision de jeûner pendant le mois de Ramadan doit être le résultat d'un dialogue éclairé avec son médecin qui doit se conformer le plus possible aux positions recommandées par l'ADA. Beaucoup d'excursions glycémiques (aussi bien hyper qu'hypo) sont méconnues et sont des événements à haut risque potentiel pour les patients en l'absence d'une auto surveillance régulière. Celle-ci doit donc être instaurée et renforcée chez les patients qui insistent pour jeûner.

Références

1. Salti I, Benard E, Detournay B et al. A population based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2306-11.
2. Beshyah SA, Jowett NI, Burden AC. Effect of Ramadan fasting on metabolic control in diabetes. *Diabet Med* 1988; 5: 32-3.
3. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care*. 2010; 33:1895-902.
4. Bravis V, Hui E, Salih S, Mehar S, Hassanein M, Devendra D. Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ) program for Muslims with type 2 diabetes who fast during Ramadan. *Diabet Med* 2010; 27:327-31.
5. Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB et al. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1237-42.
6. Zargar A, Basit A, Mahtab H. Sulphonylureas in the management of type 2 diabetes during the fasting month of Ramadan. *J Indian Med Association* 2005; 103: 444-6.
7. Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 1132-40.
8. Ahmedani MY, Ul Haque MS, Basit A, Fawwad AAlvi SF. Ramadan Prospective Diabetes Study: the role of drug dosage and timing alteration, active glucose monitoring and patient education. *Diabet Med*. 2012; 29:709-15.
9. Garg S, Zisser H, Schwartz S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time, continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44-50.
10. Wojciechowski P, Rys P, Lipowska A, Gaweska M, Malecki MT.. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 333-43.
11. Glimpepride in Ramadan (GLIRA) Study Group. The efficacy and safety of glimepiride in the management of type 2 diabetes in muslim patients during Ramadan. *Diabetes Care* 2005; 28: 421-2.