

NAJWA OUHOUMMANE

**IMPACT DU DIABÈTE SUR LA MORTALITÉ À LA
SUITE D'UNE HOSPITALISATION POUR UN
PREMIER INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE AU
QUÉBEC**

Thèse présentée
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en épidémiologie
pour l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor* (Ph.D.)

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2010

*À la mémoire de ma chère mère, Naima
Tu m'as tant donné, ce mémoire est pour toi
Je t'aime tendrement*

Résumé

L'objectif de la présente thèse était d'examiner dans une large population non sélectionnée au Québec, l'impact du diabète sur la mortalité suite à une hospitalisation pour un premier infarctus aigu du myocarde (IAM) survenue dans des centres hospitaliers de la province de Québec entre 1995 et 2001. La réalisation de ce projet de thèse s'est basée sur le jumelage de trois bases de données médico-administratives, soit 1) le fichier québécois des hospitalisations, 2) le registre des décès et 3) la base de données du Programme québécois de surveillance du diabète. L'analyse des données a permis dans un premier temps de mettre en évidence l'influence du diabète dans l'augmentation de la mortalité à long terme chez les groupes les plus à risque, en l'occurrence les jeunes femmes âgées de moins de 65 ans, chez qui, le risque de mortalité à cinq ans était 1,5 fois plus élevé que chez les hommes diabétiques et 3 fois plus élevé que chez les femmes non diabétiques de même tranche d'âge, et ce, indépendamment des facteurs sociodémographiques, des co-morbidités, des complications hospitalières et du traitement invasif par revascularisation reçu pendant le séjour hospitalier. Dans un deuxième temps, nous avons examiné l'évolution temporelle dans la létalité hospitalière et à 1 an suite à l'admission pour IAM et dans le recours à la revascularisation (pontage coronarien et angioplastie) chez les patients diabétiques et non diabétiques. Les résultats de cette étude descriptive ont démontré une augmentation significative dans le recours à la revascularisation chez les patients diabétiques durant la période de l'étude. Cette amélioration était accompagnée d'un déclin significatif dans la létalité, similaire à la population non diabétique. Par ailleurs, malgré cette baisse significative de la létalité, le risque de mortalité à 1 an demeure toutefois 1,21 fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques, et ce même après ajustement pour les caractéristiques des patients et les co-morbidités. Par la suite, nous avons démontré que cette baisse de mortalité chez la population diabétique était restreinte aux groupes appartenant à une classe socio-économique favorisée. Chez les plus démunis, matériellement et socialement, la létalité est demeurée relativement stable dans le temps. Enfin, les résultats de l'étude de validation de la définition de cas de diabète utilisée dans la présente thèse ont démontré que la définition de cas de diabète est associée à une sensibilité

de 94,6% et à une valeur prédictive positive de 87,9%. Ces résultats indiquent que les bases de données administratives constituent une source valide et fiable pour identifier l'ensemble de la population diagnostiquée diabétique au Québec.

Abstract

The main objective of this study was to examine in a large population-based study the impact of diabetes on mortality following hospitalization for a first acute myocardial infarction (AMI) occurring in any hospital in the Province of Quebec between fiscal years 1995 and 2001. The study was based on the linkage of three administrative data sources: 1) The Quebec hospital discharge database, 2) the Quebec Death Certificate Registry database and 3) the Quebec Diabetes Surveillance Database. Analysis of the data allowed the implication of diabetes in the excess long-term mortality in younger (< 65 years) women, in whom, the 5-year mortality was 1.5 fold higher than men with diabetes and 3 fold higher than women without diabetes in the same age group, after controlling for socio-demographic characteristics, comorbid conditions, in-hospital complications and in-hospital invasive treatment. The second objective was to compare trends in in-hospital and 1-year case fatality rate (CFR) post-AMI and in coronary revascularization use in patients with and without diabetes. Results of this descriptive study showed a significant increase in coronary revascularization use during the study period among patients with diabetes. Concomitantly, patients with diabetes presented similar decline in CFR than patients without diabetes. However, fatal outcome remains higher in patients with diabetes than without with an adjusted relative risk of 1.21 at 1-year follow-up. In addition, we showed that the decline in CFR among patients with diabetes was restricted to privileged patients. However, among more deprived patients (materially and socially), the CFR remained relatively stable over time. Finally, Results of validation study showed that the diabetes case definition used in the present project had an overall sensitivity of 94.6% and positive predictive value of 87.9%. These results indicated the accuracy of administrative data to identify patients with a diabetes diagnosis.

Avant-propos

Cette thèse, présentée à la faculté des études supérieures de l'Université Laval pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor es Sciences (Ph.D.) représente l'aboutissement de travaux effectués au cours des cinq dernières années. Elle comprend sept chapitres, dont quatre sont présentés sous forme d'articles scientifiques. Le premier chapitre intitulé « État des connaissances » ressort la problématique de recherche en se basant sur les études et les données épidémiologiques et cliniques pertinentes. Le deuxième chapitre présente les objectifs de la recherche. Les chapitres de 3 à 6 sont présentés sous forme d'articles scientifiques rédigés en anglais, publiés, soumis ou en préparation pour une soumission. Une discussion et une conclusion générale termine cette thèse en résumant les principaux résultats obtenus.

Les différents articles inclus dans la thèse sont les suivants :

- 1) **Ouhoummane N**, Abdous B, Émond V and Poirier, P. “Impact of Diabetes and Gender on Survival after Acute Myocardial Infarction in the Province of Quebec, Canada-A Population-Based Study”. Cet article a été publié dans la revue *Diabetic Medicine* en juin 2009.
- 2) **Ouhoummane N**, Abdous B, Louchini R, Rochette L and Poirier, P. “Trends in Post-Acute Myocardial Infarction Management and Mortality in Patients with Diabetes. A Population-Based Study from 1995 to 2001”. Cet article est accepté pour publication dans la revue *Canadian Journal of Cardiology*.
- 3) **Ouhoummane N**, Abdous B, Pampalon R and Poirier, P. “Deprivation and trends in Post Acute Myocardial Infarction Mortality Among Men and Women With Diabetes” est soumis à la revue *American Heart Journal* en octobre 2009.
- 4) **Ouhoummane N**, Larocque I, Abdous B, Rochette L and Poirier, P. “Validity of Administrative Data Algorithm to Identify Individuals With Diabetes: Sensitivity and Positive Predictive Value” à soumettre à la revue *Plos Medicine*.

La plupart des résultats de ces articles ont été présentés oralement ou par affiche à des congrès scientifiques notamment à la 19^{ème} réunion scientifique de la Fédération Internationale du Diabète, tenue en décembre 2006 à Cape Town, à l'*American Heart Association* à Chicago en novembre 2006, aux 13^{ème} journées annuelles de santé publique (JASP), tenue à Montréal en 2006, à la 48^{ème} réunion scientifique annuelle de l'*American Heart Association-Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention -&- Nutrition, Physical Activity and Metabolism Annual Conference*, tenue en mars 2008 au Colorado et aux 11^{ème} journées annuelles de la recherche de la faculté de médecine de l'université Laval en 2009.

À titre de principale auteure de ce projet de recherche, j'ai été responsable du développement du protocole, de la revue de littérature, de l'analyse des données, de la rédaction, l'interprétation et la diffusion des résultats. J'ai également été responsable de la planification et de la réalisation de l'étude de validation de la définition de cas du diabète utilisée dans la présente thèse ainsi que de la collecte des données dans les dossiers médicaux. Pour ce faire, j'ai élaboré le protocole ainsi que la grille et le guide de collecte des données. J'ai préparé et envoyé les demandes de consentement aux sujets afin d'obtenir leur autorisation à consulter leur dossier médical. J'ai également assuré la formation aux archivistes pour la collecte dans les dossiers médicaux et supervisé le bon déroulement de cette collecte. Une demande d'autorisation a été préalablement obtenue du Comité d'éthique de la recherche et des directeurs des services professionnels des centres hospitaliers participants.

Les Drs Belkacem Abdous, Paul Poirier, Robert Pampalon et Mme Isabelle Larocque ont contribué de façon significative aux discussions et à la révision des articles dans lesquels ils sont coauteurs. Mme Valérie Émond a participé à la révision de l'article 1. Mme Rabia Louchini a participé aux choix des méthodes statistiques de l'article 2 et Mr Louis Rochette a participé aux analyses statistiques des articles 2 et 4.

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais remercier **ALLAH** le tout puissant pour sa grâce et son amour. Il m'a soutenu tout au long de ce travail et m'a fourni la force nécessaire lorsque le besoin s'est fait sentir.

Merci mon Dieu pour l'inspiration et le réconfort

L'aboutissement de cette thèse de doctorat aurait été impossible sans la contribution et les encouragements de plusieurs personnes. Mes sincères remerciements, ma reconnaissance et ma profonde gratitude s'adressent aux personnes suivantes :

Mon directeur et mon co-directeur de thèse, le Docteur Belkacem Abdous et le Docteur Paul Poirier d'avoir accepté de m'encadrer et de me guider dans mon projet de thèse. Merci pour votre appui, votre aide précieuse et vos judicieux conseils.

Le Docteur Louise Pilote, Docteur Gille Dagenais et Alexandre Bureau, pour avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour vos précieuses recommandations.

Mes remerciements s'adressent également à l'Institut national de santé publique du Québec, en particulier, les membres de l'unité connaissance surveillance pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe tout au long de mon projet de doctorat.

Mes remerciements sincères s'adressent à tous mes collègues qui m'ont soutenu, encouragé et conseillé. Je cite Rabia Louchini, Valérie Émond, Claudia Blai, Louis Rochette et Glenda Deschamps.

Merci à toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce projet et à sa réussite.

En terminant, je ne peux passer sous silence le soutien fort apprécié de ma famille. Je remercie infiniment mon père, Moustafa, mon frère et ma soeur, Moufdi et Safaa et mon chère époux, Kamal, qui ont cru en moi et qui m'ont fort appuyé tout au long de ce parcours.

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel.

Enfin, à la mémoire de ma très chère mère, Naima, qui est partie avant de voir son rêve se réaliser. Tu as été et tu resteras pour moi une source d'inspiration et de persévérance. Merci Mema pour ta patience, ton sacrifice, ton soutien et tes prières, merci d'être ma mère.

Que Dieu te récompense pour tout.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Avant-Propos	iv
Remerciements	vi
Liste des tableaux	x
Liste des figures	xi
Liste des annexes	xiii
Liste des symboles et abréviations	xiv
Introduction	1
CHAPITRE I	5
ÉTAT DES CONNAISSANCES	5
1- Épidémiologie du diabète	5
1.1- Définition et classification du diabète	5
1.2- Diagnostic du diabète	8
1.3- Morbidité et mortalité attribuables au diabète	11
1.4- Complications associées au diabète	13
2- Profil du risque coronarien chez le sujet diabétique	15
2.1- Physiopathologie	15
2.2- Facteurs de risque cardiovasculaires chez le sujet diabétique	16
2.3- Infarctus aigu du myocarde et diabète	26
2.3.1- Présentation clinique	26
2.3.2- Dépistage de la maladie coronarienne chez le sujet diabétique	26
2.3.3- Morbidité associée à l'infarctus aigu du myocarde chez le sujet diabétique	28
2.3.4- Mortalité et complications précoces	30
2.3.5- Mortalité tardive	32
2.3.6- Le diabète un équivalent cardiovasculaire	32
3- Diabète et mortalité coronarienne chez la femme	36
3.1- Mortalité tardive	36
3.2- Mortalité précoce	38

4- Changements temporels dans la mortalité à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les diabétiques et la prise en charge invasive par revascularisation	41
4.1- Évolution temporelle dans la mortalité cardiovasculaire	41
4.2- Revascularisation myocardique	38
5- Infarctus aigu du myocarde et défavorisation	47
5.1- Défavorisation et mortalité après un infarctus aigu du myocarde.....	47
5.2- Indice de défavorisation québécois	49
6- Programme québécois de surveillance du diabète	51
6.1- Développement du Programme québécois de surveillance du diabète à partir des données administratives	51
6.2- Validation du diagnostic du diabète dans les bases de données administratives	53
CHAPITRE II.....	56
OBJECTIFS.....	56
CHAPITRE III.....	58
Article 1 : Impact of Diabetes and Gender on Survival after Acute Myocardial Infarction in the Province of Quebec, Canada - A Population-Based Study	58
CHAPITRE IV	80
Article 2 : Trends in Post-Acute Myocardial Infarction Management and Mortality in Patients with Diabetes. A Population-Based Study from 1995 to 2001	80
CHAPITRE V.....	110
Article 3 : Deprivation and trends in Post Acute Myocardial Infarction Mortality Among Men and Women With Diabetes	110
CHAPITRE VI	134
Article 4: Validity of Administrative Data Algorithm to Identify Persons With Diabetes: Sensitivity and Positive Predictive Value	134
CHAPITRE VII.....	156
Discussion générale	156
Bibliographie	170
Annexes	197

Liste des Tableaux

Chapitre III

Table III.1- Baseline characteristics of patients with AMI in the Province of Quebec, 1995-1997.....	74
Table III.2- Crude and adjusted hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) of mortality post-AMI for diabetic patients and women by age groups.....	76
Table III.3- Adjusted 5-year mortality in patients surviving 1-year post-acute myocardial infarction (AMI).....	77

Chapitre IV

Table IV.1- Baseline characteristics of patients with and without diabetes hospitalized for AMI by fiscal year	101
Table IV.2- Temporal changes in revascularization use in patients with and without diabetes.....	103
Table IV.3- Temporal changes in time-to-revascularization within 1-year post-AMI by diabetic status	105
Table IV.4- Temporal changes in case fatality rate (CFR) in patients with and without diabetes.....	106

Chapitre V

Table V.1- Baseline characteristic of patients with AMI aged 20-75 years according to diabetes status and deprivation index.....	127
Table V.2- Adjusted hazard Ratio (HR) and 95% (CI) confidence intervals for 1-year mortality post-AMI by deprivation index and diabetes status	130
Table V.3- Temporal changes in adjusted 1-year CFR by diabetes status and deprivation quintiles	131

Chapitre VI

Table VI.1- Validation of diabetes case definition used by the QSDS	149
Table VI.2- Description of apparent false positives: individuals reported as diabetic by Administrative data but not confirmed in chart reviews (N=171)	150

Liste des Figures

Chapitre I

Figure I.1- Pathophysiologie du diabète	7
Figure I.2- Dépistage du diabète de type 2 et du pré-diabète.....	10
Figure I.3- Complications associées au diabète	14
Figure I.4- Age-adjusted rates of new myocardial infarction in people with and without diabetes.....	30
Figure I.5- Standardized utilization of antihypertensive and lipid-lowering drugs by patients with incident MI versus incident diabetes at 100-day intervals before and after the index event	35
Figure I.6- Kaplan-Meier mortality curves for diabetic subjects (A) and nondiabetic subjects (B) randomized to medical treatment, percutaneous intervention, or surgery. Note that patients with diabetes allocated to medical management presented an increase in the risk of death after 1 year, which was maintained throughout the follow-up period thereafter	46

Chapitre III

Figure III.1- Thirty-day, 1-year and 5-year case fatality rate (CFR) post-acute myocardial infarction (AMI) according to diabetes status, gender and age	78
Figure III.2- Unadjusted Kaplan-Meier estimates of cumulative long-term mortality post-acute myocardial infarction (AMI) of patients < 65 years by gender and diabetes status.....	79

Chapitre IV

Figure IV.1- Temporal changes in age/sex-adjusted revascularization use in patients with and without diabetes.....	107
Figure IV.2- Annual changes in sex-adjusted in-hospital revascularization use by diabetic status and age-group.....	108
Figure IV.3- Annual changes in sex-adjusted 1-year CFR by diabetic status and age-group	109

Chapitre V

Figure V.1- Unadjusted Kaplan-Meier curves of 1-year survival post-AMI of patients < 76 years by diabetes status and material or social status 132

Figure V.2- Adjusted hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval for 1-year mortality post-AMI according to gender, diabetes status and social deprivation..... 133

Chapitre VI

Figure VI.1- Development of the Quebec Diabetes Surveillance Database 151

Figure VI.2- Eligible subjects, refusals and participants 153

Figure VI.3- Temporal trends in age-standardized prevalence of diabetes in patients aged \geq 20 years in the province of Quebec, 1999-2006 155

Liste des Annexes

Annexe 1: Baseline characteristics of patients according to diabetes status, age and gender	198
Annexe 2 : Avantages et limites des bases de données administratives	201
Annexe 3 : Formulaire de collecte des données aux dossiers médicaux.....	202
Annexe 4 : Guide pour la collecte des données	216
Annexe 5 : Lettre de présentation du projet de l'étude de validation de la définition de cas du diabète aux médecins	231
Annexe 6 : Formulaire de consentement.....	235
Annexe 7 : Lettre et Brochure annexées au formulaire de consentement.....	239

Liste des symboles et abréviations

ACCORD : The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group

ACD : Association Canadienne du Diabète

ADA : American Diabetes Association

BARI : Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

CABG : Coronary arteries bypass surgery

CFR : Case Fatality Rate

CHD : Coronary heart disease

DECODE: Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe

DIAD: Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetic

DIGAMI : Diabetes Mellitus Insuline-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction

EASD : European Association for the Study of Diabetes

ECG : Électrocardiogramme

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk cohort

GRACE : Global Registry of Acute Coronary Events

GUSTO : Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for
Occluded Coronary Arteries trial

HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée

IAM : Infarctus aigu du myocarde

IDF : International Diabetes Federation

IECA : Inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine

MONICA: Multinational Monitoring of trends and determinants of Cardiovascular
diseases

NDSS: National Diabetes Surveillance System

NCA : Neuropathie autonome cardiaque

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OASIS: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes

PCI : Percutaneous coronary interventions

PQSD : Programme québécois de surveillance du diabète

PPV : Positive predictive value

SES : Socio-economic status

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

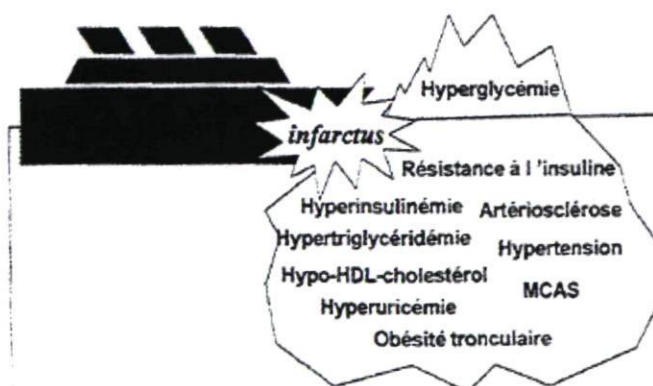
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabètes Study

Introduction

Le diabète constitue un problème majeur de santé publique à cause de l'augmentation inquiétante de sa prévalence et de son incidence (1;2). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de personnes diabétiques dans le monde a augmenté de 30 à 171 millions entre 1985 et 2000, et ce chiffre devrait atteindre les 366 millions d'ici 2030 (3). La situation est d'autant plus préoccupante puisque près de la moitié des cas ne sont pas diagnostiqués (4). Au Québec, on estime qu'environ 7,2% de la population âgée de 20 ans et plus, était diagnostiquée diabétique en 2007 (5).

La gravité du diabète est essentiellement liée aux complications qu'il entraîne. En effet, sans traitement adéquat, le diabète peut engendrer de graves complications macro et microvasculaires qui constituent une cause de morbidité et de mortalité prématurée responsables de coûts économiques et sociaux énormes. Ces complications touchent environ 40% de la population diabétique (6). Les problèmes relatifs à ces complications se poseront de plus en plus fréquemment à cause de l'augmentation dramatique du nombre de cas de diabète de type 2 à un âge plus jeune. Les Drs Desaulniers et Rioux (7) ont même comparé le diabète à un iceberg où l'hyperglycémie représente la glace visible flottante. Mais attention à tout ce qui est caché ! Ainsi, la prévention du diabète et de ses complications constituent non seulement un défi important pour l'avenir, mais aussi une étape indispensable sur la voie de la santé pour tous (8).

L'iceberg du diabète



Adapté du *Guide pratique du diabète de type 2. Première édition, 2002* (7)

La maladie coronarienne constitue l'un des plus importants problèmes rencontrés chez les personnes diabétiques. Les données statistiques démontrent que les diabétiques de type 2 sont deux à quatre fois plus susceptibles de subir un infarctus aigu du myocarde (IAM) que les non diabétiques (9-11). Ce risque est même 40 fois plus élevé chez les femmes diabétiques âgées entre 20 et 34 ans comparativement aux femmes non diabétiques de même groupe d'âge (10). La maladie coronarienne demeure la principale cause de mortalité chez les personnes diabétiques, pouvant ainsi réduire leur espérance de vie de près de 15 ans (12). Entre 60 à 80% des diabétiques de type 2 décèdent d'une complication cardiovasculaire (13,14) et environ 30% des patients traités en soins intensifs de cardiologie sont diabétiques. En effet, la présence d'une hyperglycémie, d'un diabète de type 2 ou des deux conditions, contribuent à plus de trois millions de décès cardiovasculaires par année dans le monde (15).

Malgré cette évidence, la relation entre le diabète et la maladie coronarienne recevait jusqu'à récemment relativement peu d'intérêt par les chercheurs et les cliniciens. Les rares données sur le diabète, basées essentiellement sur des enquêtes et des essais cliniques randomisés, sous-estimaient l'ampleur de ce problème de santé, en raison de la non fiabilité des données auto-rapportées ou du nombre relativement restreint de patients diabétiques inclus dans les essais cliniques. Ce n'est qu'avec la publication du livre « *Epidemiology of diabetes mellitus and its vascular complications* » en 1978 que l'intérêt s'est particulièrement manifesté pour ce problème de santé (16). À cet effet, l'OMS (17) et le *National Diabetes Data Group* (18) ont développé dans les années 80, des critères de diagnostic de diabète et ce n'est qu'en 1998 que *l'American Heart Association* (19) a défini le diabète comme étant un facteur de risque majeur de la maladie cardiovasculaire. Par conséquent, les données sur le diabète et son implication dans l'augmentation de la morbidité et de la mortalité coronariennes demeurent relativement récentes, soulignant l'importance de s'intéresser d'avantage à cette relation.

Ainsi, dans la présente thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés à examiner dans une large population non sélectionnée au Québec, l'impact du diabète sur la mortalité suite à l'hospitalisation pour un premier IAM survenue dans l'un des centres hospitaliers de la province de Québec entre 1995 et 2001. La réalisation de ce projet de thèse s'est basée sur trois sources de données, soit le fichier québécois des

hospitalisations, le registre des décès et la base de données du Programme québécois de surveillance du diabète.

En effet, le Québec s'est doté depuis les années 80 d'un système d'archivage hospitalier des diagnostics médicaux. L'ensemble des diagnostics et des actes médicaux reçus lors d'une hospitalisation en soins de courte durée sont enregistrés dans la banque MED-ÉCHO (Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière). Cette banque contient l'information sur le diagnostic principal, les diagnostics secondaires, les actes médicaux, le séjour hospitalier et certaines caractéristiques sociodémographiques du sujet. Elle se base sur la classification internationale des maladies reconnues par l'OMS : la 9^{ème} édition de la classification internationale des maladies (CIM-9) remplacée depuis 2006 par la 10^{ème} édition. L'utilisation de cette banque de données administrative dans le domaine de la recherche s'avère en effet un outil pertinent. Elle a l'avantage d'être peu coûteuse, couvre toute la population assurée, permet un suivi à long terme, offre une bonne information sur les co-morbidités et n'est pas affectée par un biais de rappel ou de non réponse. Elle constitue une excellente source pour identifier les cas d'IAM dont la validité a été démontrée avec une valeur prédictive positive de 96% chez des patients de 65 ans et plus (20). Une autre étude de validation du diagnostic de l'IAM dans les bases de données hospitalières québécoises est actuellement en cours, en partenariat entre l'Institut national de santé publique du Québec et l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Les résultats préliminaires de cette étude indiquent une sensibilité de 98%, une spécificité de 94% et une valeur prédictive positive de 98% pour le diagnostic de l'IAM (codé en diagnostic principal) (communication orale).

Le fichier des décès est constitué des enregistrements de tous les décès survenus au ou en dehors du Québec relatifs à des personnes résidant au Québec. Ce fichier a été utilisé dans la présente thèse pour identifier le statut vital et la date de décès, s'il y a lieu. Ce fichier découle d'une loi canadienne qui exige que chaque province et territoire du Canada doit enregistrer les décès de ses résidents. Un certificat de décès est exigé pour l'obtention du permis d'enterrement et pour le règlement de la succession, ce qui incite la parenté à remplir rapidement les formulaires d'enregistrement.

De plus, dans la présente thèse, les personnes diabétiques ont été identifiées à partir du jumelage des données des hospitalisations avec les données du Programme Québécois de Surveillance du Diabète (PQSD) (21). Ce PQSD constitue une base de données administrative incluant l'ensemble des sujets diagnostiqués diabétiques dans la province. Une définition de cas de diabète a été appliquée en se basant sur la règle de Blanchard *et al.* (22) : « une personne est considérée diabétique si à l'intérieur de deux ans, deux diagnostics de diabète ont été inscrits pour cette personne au fichier des services médicaux rémunérés à l'acte de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec, ou si un diagnostic de diabète a été inscrit au fichier des hospitalisations (MED-ÉCHO)». L'utilisation d'une telle définition pour identifier les sujets diabétiques contribue largement à l'originalité de la présente thèse et favorise une meilleure sélection des patients diagnostiqués diabétiques comparativement à d'autres méthodes de sélection utilisant les données d'enquête, la prescription des médicaments antidiabétiques ou simplement le diagnostic du diabète pendant l'hospitalisation. Bien que les données du PQSD ne permettent pas de distinguer entre le diabète de type 1 et de type 2, le diabète de type 2 est la forme prédominante au Québec comme partout ailleurs dans le monde, avec plus de 90% des cas (23). Ainsi les résultats de la présente thèse reflètent d'avantage une relation parmi les diabétiques de type 2.

CHAPITRE I

ÉTAT DES CONNAISSANCES

1- Épidémiologie du diabète

1.1- Définition et classification du diabète

Le diabète est un désordre métabolique défini par une hyperglycémie chronique. Il est secondaire à un déficit de sécrétion absolu ou relatif en l'insuline, à une résistance à son action ou à la présence de ces deux altérations. Ses symptômes caractéristiques incluent une soif intense, une polyurie, une perte de poids non expliquée, une vision trouble et dans certains cas, une susceptibilité accrue à certains types d'infections (24). Dans des cas plus sévères, une acidose cétosique se développe pouvant aller jusqu'au coma diabétique ou au décès en absence de traitements efficaces. Mais, dans la plupart des situations, une hyperglycémie marquée est présente en absence de ces symptômes cliniques à un degré suffisamment important pour induire des changements pathologiques et fonctionnels aux niveaux de plusieurs organes cibles bien longtemps avant le diagnostic du diabète (24).

La classification étiologique du diabète, telle qu'établie par l'Association Canadienne du Diabète (ACD) en 2008 (24), comprend le diabète de type 1 et le diabète de type 2 qui constituent les formes majeures du diabète. Le diabète gestationnel et autres types imputables à des troubles de santé constituent plutôt des conditions temporaires (Figure I.1).

Diabète de type 1 : maladie auto-immune caractérisée par une destruction des cellules bêta du pancréas conduisant à une carence totale en insuline. Ce processus découlerait de dommages induits par des facteurs environnementaux chez des personnes génétiquement prédisposées. Ce type de diabète affecte 10% des personnes diabétiques au Canada et débute le plus souvent pendant l'enfance ou à l'adolescence (25). Il est

aussi caractérisé par l'apparition de symptômes sévères, par une prédisposition à la cétose et une dépendance à l'insuline exogène afin d'assurer la survie.

Diabète de type 2 : caractérisé par une production relative insuffisante d'insuline associée à une résistance cellulaire à son action, elle-même compensée par une hyperinsulinémie (sécrétion d'insuline plasmatique anormalement augmentée) jusqu'à un certain niveau qui empêche l'élévation de la glycémie. Au-delà de ce niveau, l'hyperglycémie, puis le diabète se développe. Le diabète de type 2 se déclare généralement vers la quarantaine, malgré qu'il touche de plus en plus des cas plus jeunes, particulièrement dans les populations des premières nations et les populations démunies, à cause de l'augmentation de la prévalence de l'obésité (23;26). Le diabète de type 2 est la cause de 90% de cas diabétiques (25). Il est longtemps asymptomatique et souvent diagnostiqué lors d'un dépistage systématique ou au décours d'une complication associée à la maladie (27).

Diabète gestationnel : représente tout type d'hyperglycémie dont l'apparition ou le diagnostic se fait pendant la grossesse. Il se développe généralement au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse. Il est rencontré chez 3 à 8% des femmes enceintes et disparaît généralement après six semaines de l'accouchement (28;29). Cependant, près de 20% de ces femmes vont développer un diabète de type 2 environ 5 à 10 ans plus tard (30).

Autres formes de diabète : se sont des types de diabète imputables à des problèmes de santé. Par exemple, le diabète peut être secondaire à une maladie du pancréas, une maladie hormonale ou à l'administration de certains médicaments pouvant engendrer de l'hyperglycémie.

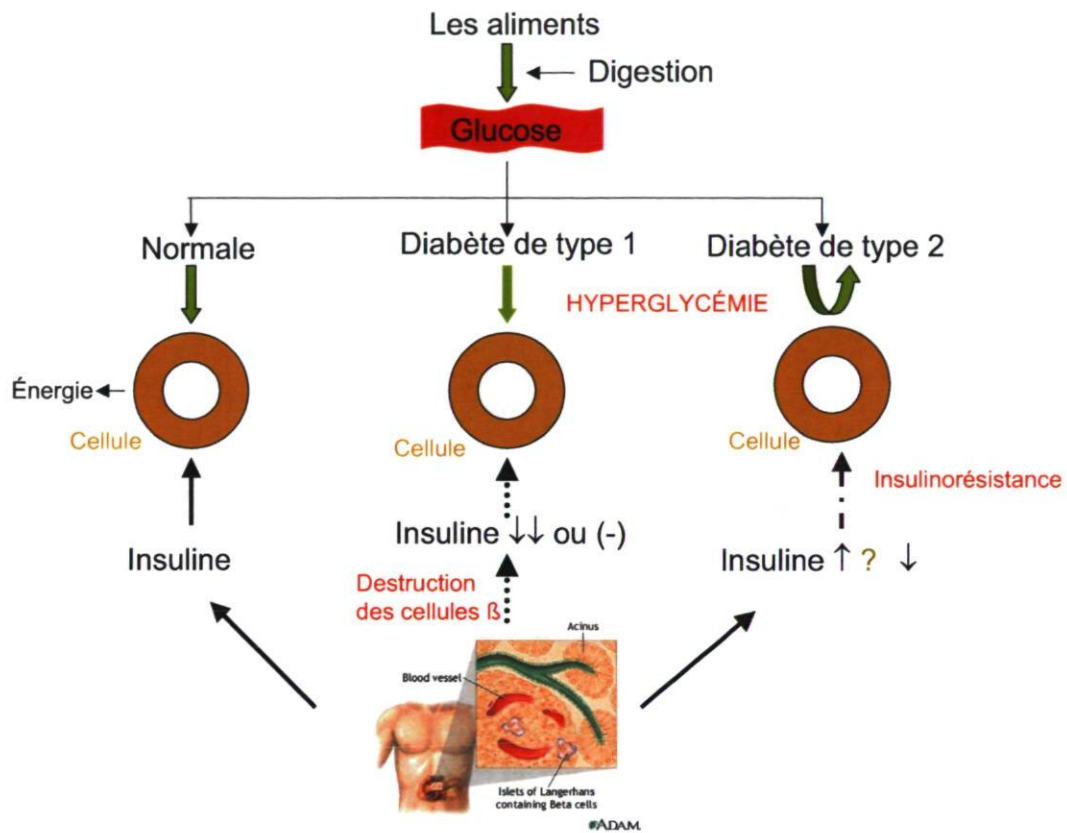


Figure I.1- Pathophysiologie du diabète

1.2- Diagnostic du diabète

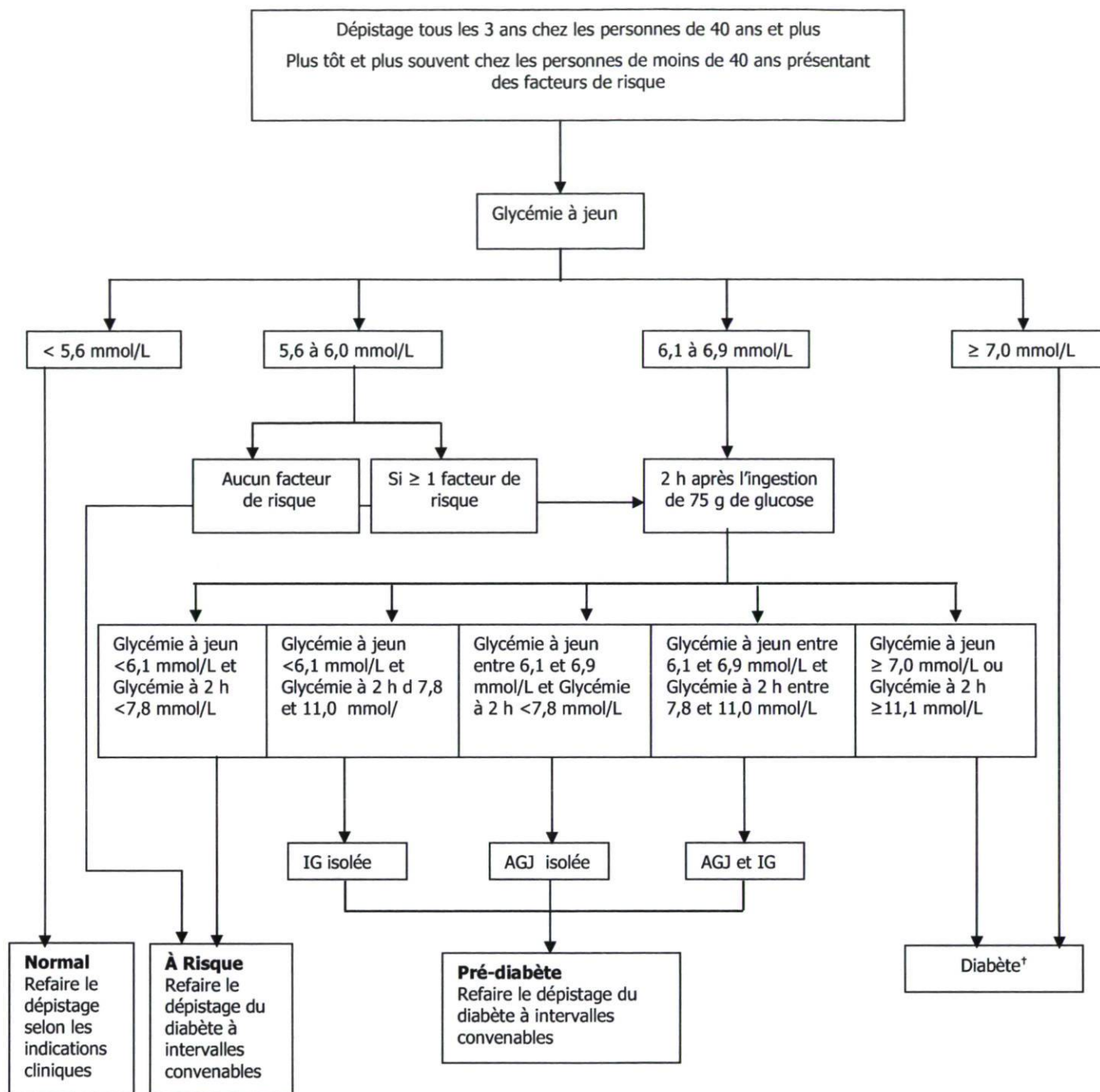
Le diagnostic du diabète tel qu'établi en 2008 par l'ACD (24) se base sur la mesure de la glycémie plasmatique effectuée au laboratoire et repose sur certains critères résumés à la figure I.2. En présence des symptômes cliniques du diabète ou d'une complication spécifique au diabète, une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L, prélevée à n'importe quel moment est suffisante pour confirmer le diagnostic du diabète. Chez les sujets asymptomatiques, le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie plasmatique à jeun ≥ 7 mmol/L ou sur un test de tolérance au glucose (glycémie 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose) $\geq 11,1$ mmol/L qui doivent être confirmés par un deuxième test effectué un autre jour, sauf en présence d'une décompensation métabolique.

Le seuil diagnostique du diabète utilisé auparavant, une glycémie à jeun $> 7,8$ mmol/L n'était pas assez sensible (31). Une réévaluation de certaines études effectuées sur de grandes populations ont indiqué qu'une glycémie plasmatique à jeun $\geq 7,0$ mmol/L correspond davantage à un test de tolérance au glucose $\geq 11,1$ mmol/L. Ceci constitue un meilleur indicateur de l'apparition d'une maladie microvasculaire (32) et est associé de façon indépendante, à plusieurs complications métaboliques ayant des effets néfastes sur la santé cardiovasculaire (33).

L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) sert à vérifier le contrôle de la glycémie chez la personne diabétique une fois le diagnostic connu. Elle reflète une mesure moyenne de la glycémie dans les deux à trois mois précédents. Bien que la mesure de l' HbA_{1c} est fiable et aussi sensible que les tests glycémiques, elle n'est pas recommandée pour le diagnostic du diabète à cause du manque de standardisation et de sa non disponibilité dans plusieurs régions du monde (34). Toutefois tous récemment, lors des 69es Séances scientifiques annuelles de l'*American Diabetes Association* (ADA) tenues en juin 2009, l'ADA, l'*International Diabetes Federation* (IDF) et l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) ont recommandé l'utilisation de l' HbA_{1c} comme nouveau test pour le diagnostic du diabète (35). Ils ont rapporté qu'une mesure de glycémie chronique (par l' HbA_{1c}) serait plus sensible pour le diagnostic du diabète et corrèle mieux avec le risque de complications diabétique qu'une simple mesure de glycémie qui peut fluctuer dans le temps (35). Ils recommandent que le diagnostic du diabète soit

basé sur un niveau d'HbA_{1c} \geq 6,5% confirmé par un deuxième test, sauf en présence de symptômes cliniques du diabète ou d'une glycémie plasmatique \geq 11,1 mmol/L (35).

Il existe par ailleurs un groupe d'individus ayant des niveaux de glycémie plus élevés que la normale, mais sans pour autant atteindre les critères de diagnostic du diabète. Il s'agit d'un état pré-diabétique qui se définit par une glycémie marginale, c'est-à-dire des niveaux de glucose plasmatique à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/L, ou une intolérance au glucose, c'est-à-dire des niveaux de glucose plasmatique suite à un test de tolérance au glucose entre 7,8 et 11 mmol/L. Cet état pré-diabétique est associé à un risque élevé de diabète et de maladies cardiovasculaires (36). Des études ont toutefois rapporté qu'une intervention nutritionnelle associée à de l'activité physique pourrait réduire de façon importante le risque d'évolution vers le diabète (37-39).



[†] Le diagnostic du diabète doit être confirmé par un deuxième test effectué un autre jour, sauf en présence d'une décompensation métabolique.

AGJ = anomalie de la glycémie à jeun. IG = intolérance au glucose

Figure I.2- Dépistage du diabète de type 2 et du pré-diabète. *Adaptée de Association canadienne du diabète, 2008 (24)*

1.3- Morbidité et mortalité attribuables au diabète

Malgré l'amélioration des traitements du diabète et une meilleure prise en charge des personnes diabétiques (40;41), le diabète continue d'être un problème majeur de santé publique à cause de l'augmentation inquiétante de sa prévalence (2;42). Les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé prévoient le doublement de la population diabétique d'ici 2030, notamment en raison de la progression spectaculaire du diabète de type 2 dans les pays en voie de développement, particulièrement chez les adultes en âge actif (3). En 2000, le diabète touchait 2,8% de la population mondiale (3). On prévoit que sa prévalence atteindra 4,4% en 2030. C'est une véritable épidémie de diabète qui est en cours. Selon la Fédération Internationale du Diabète, parmi les 246 millions de personnes atteintes de diabète dans le monde en 2007, plus de 80% vivent dans des pays à faibles et à moyens revenus, où les ressources de santé sont limitées (43). De plus, les jeunes adultes constituent actuellement la majorité des personnes atteintes de diabète de type 2 dans le monde; environ 46% des adultes atteints de diabète sont âgés entre 49 et 59 ans (43). Au Canada, selon les données du système national de surveillance du diabète, on estime qu'environ 1,9 millions de canadiens (soit 5,9 % de la population) étaient diagnostiqués diabétiques en 2005-2006 (44), avec un 30% additionnel de cas non diagnostiqués (42). De plus, 187 901 cas (soit 6/1 000 personnes) sont nouvellement diagnostiqués par année. Les données d'une large enquête téléphonique « *1-time, random telephone survey* » menée en 2003 auprès de 3 505 sujets canadiens et 5 183 américains de plus de 18 ans ont démontré que la prévalence du diabète était 40% plus élevée chez les américains (6,7%) que chez les canadiens (4,7%) (45). La même enquête a rapporté que la prévalence de l'obésité et de la sédentarité étaient aussi plus élevées aux États-Unis. Toutefois, les différences ethniques entre les deux pays (plus d'africains et de mexicains aux États-Unis), en compliquent la comparaison. Au Québec, les données du Programme Québécois de Surveillance du Diabète (PQSD) indiquent qu'en 2006-2007, la prévalence du diabète (standardisée selon l'âge pour la population du Québec en 2001) était de 7,1% chez la population de 20 ans et plus, soit une augmentation de 31% depuis 1999-2000 (prévalence alors estimée à 4,9%). La progression épidémique de la prévalence du diabète est principalement attribuable à l'augmentation du nombre de nouveaux cas (2), suite à l'augmentation de l'obésité (46;47). Mais pourrait aussi être attribuable au

vieillesse de la population (48), à son attitude plus sédentaire et à l'augmentation de l'immigration de populations à haut risque, tel que les asiatiques, les latino-américains, les sud-asiatiques ou les africains (19;49). Deux autres phénomènes relativement récents, pourraient également expliquer cette progression de la prévalence du diabète : l'augmentation du nombre de cas de diabète gestationnel, particulièrement parmi les populations à haut risque de diabète (28;30). Près de 20% de ces femmes développeront dans l'avenir un diabète de type 2 (30). L'apparition du diabète à un âge plus jeune (chez les enfants et les adolescents) pourrait aussi y contribuer.

Bien que la prévalence du diabète soit plus élevée chez les hommes et augmente avec l'âge, la progression du diabète dans le temps est particulièrement plus importante chez les jeunes femmes adultes. À cet effet, une récente étude ontarienne, utilisant les données médico-administratives, a rapporté que la prévalence du diabète a augmenté de 108,2% chez les femmes de 20 à 49 ans entre 1995 et 2005, comparativement à 81,4% chez les hommes de même groupe d'âge ($p < 0,0001$) et à 69% chez l'ensemble des diabétiques âgés de 20 ans et plus ($p < 0,0001$) (2).

Le diabète constitue la 5^{ème} cause de décès dans le monde. En 2000, près de 7,5 millions de personnes diabétiques sont décédées dans le monde, dont 2,9 millions de décès étaient attribuables au diabète, ce qui représentent 5,2% de l'ensemble des décès de cette année (50). En Amérique du Nord, le diabète est la 6^{ème} cause de décès (51). Les diabétiques sont deux fois plus susceptibles de mourir prématurément que les non diabétiques (52). L'espérance de vie des personnes atteintes de diabète de type 1 peut être réduite de 15 ans; celle des personnes atteintes de diabète de type 2, de 5 à 10 ans (53). Au Québec, plus de 13 000 personnes diabétiques identifiées grâce au PQSD sont décédées en 2001-2002, ce qui représente environ 4% de la population diabétique et plus de 24% du total des décès déclarés au fichier des décès au cours de cette année (54). La mortalité chez les personnes diabétiques a baissé durant les dernières décennies. Les résultats du *National Health and Nutrition Examination Survey I, II et III* (NHANES) (55) ont indiqué que la mortalité de toutes causes a baissé de 43% ($p=0,03$) entre 1971-1986 et 1988-2000 chez les hommes diabétiques de 35 à 75 ans. Alors que chez les femmes diabétiques, la mortalité a augmenté de 29%, bien que de façon non significative. Des données ontariennes plus récentes ont rapporté que la mortalité de

toutes causes (standardisée selon l'âge et le sexe) a baissé de 25% ($p < 0,0001$) entre 1995 et 2005 chez la population diabétique de 20 ans et plus (2). Ce déclin était similaire chez les hommes (26,9%) et chez les femmes (28,6%).

1.4- Complications associées au diabète

Sans prise en charge adéquate, le diabète peut engendrer de graves complications dont la fréquence et la gravité sont étroitement liées à la durée d'évolution du diabète et à l'âge du patient (56). Ces complications touchent environ 40% des diabétiques (6) et constituent une lourde charge aussi bien pour les patients et leur famille que pour les services de soins. On estime en effet, que le diabète et ses complications coûtaient pour le Canada près de 9 milliards de dollars US en 1999, si l'on considère les coûts directs de soins de santé et les coûts indirects découlant de la perte de productivité et de décès prématurés (53). Malheureusement, ces coûts devraient s'accroître à cause de l'augmentation de la prévalence du diabète et du développement des traitements et des médicaments.

Les principales complications à long terme associées au diabète, qui justifient la gravité de la maladie, comprennent essentiellement les atteintes du système circulatoire, notamment macrovasculaires, regroupant les maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies vasculaires périphériques. On note également les complications microvasculaires, qui regroupent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique avec des risques d'ulcères aux pieds et d'amputations non traumatiques (Figure I.3). Ces complications sont responsables de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité prématurée observées chez les patients diabétiques. En effet, 60 à 80% des décès observés chez les diabétiques sont attribuables aux maladies cardiovasculaires, 13% attribuables directement au diabète (acidocétose, coma et hypoglycémie), 13% attribuables à des néoplasies malignes et 10% aux accidents vasculaires cérébraux (57). La pathologie coronarienne est responsable de la majorité des décès cardiovasculaires chez la population diabétique. Elle sera l'objet d'une attention particulière dans les prochaines sections.

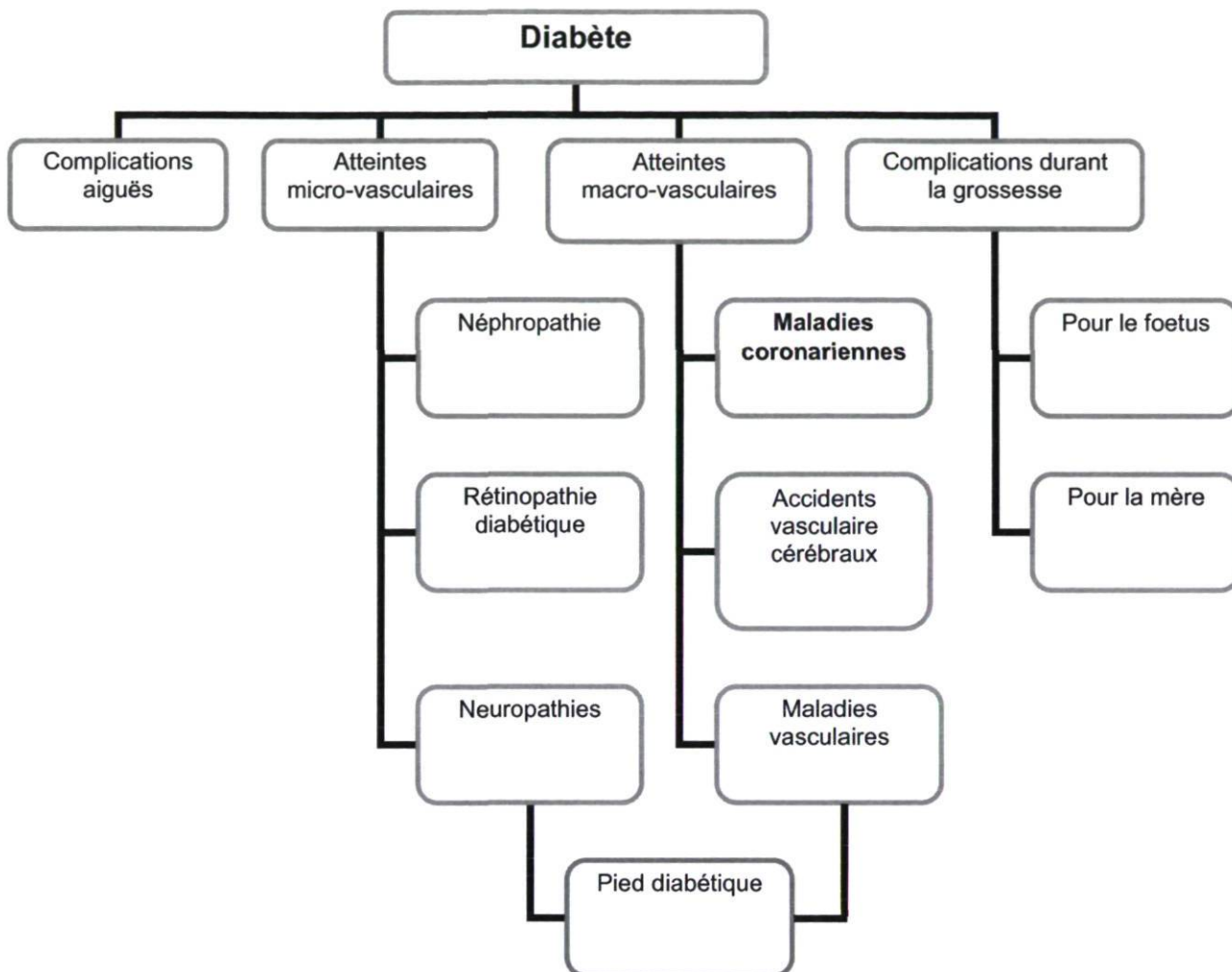


Figure I.3- Complications associées au diabète

2- Profile du risque coronarien chez le sujet diabétique

2.1- Physiopathologie

L'impact du diabète sur la maladie coronarienne est exacerbé par le développement précoce du diabète de type 2. Cet impact est véhiculé à travers un certain nombre de mécanismes, chaque mécanisme pouvant à son tour accélérer ou aggraver les autres. Le diabète est associé à un risque particulier en raison de son effet si marqué sur les facteurs de risque cardiovasculaires. Tout en étant lui même un facteur de risque, le diabète est associé à d'autres facteurs de désordre métabolique incluant l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'inflammation (58). L'ensemble de ces facteurs contribuent au développement de l'hypertension artérielle, au dysfonctionnement endothélial et à l'accélération de l'athérosclérose.

En effet, l'athérosclérose coronarienne est plus fréquente, plus étendue et plus grave chez les diabétiques que chez les non diabétiques (59). Les études angiographiques révèlent des lésions coronariennes plus sévères et plus diffuses chez les diabétiques (60;61). À l'autopsie du patient diabétique sans antécédent de cardiopathie ischémique, 91% des cas avaient au moins une sténose d'un vaisseau principal et 83% avaient des atteintes bi et tri-tronculaires, par comparaison à 33% et 17% chez les sujets non diabétiques (62). En effet, les désordres lipidiques plus fréquents chez les diabétiques, contribuerait largement à la formation des plaques d'athéromes, à l'hypertension artérielle, aux anomalies des plaquettes sanguines et au dysfonctionnement endothélial, favorisant davantage la fissuration des plaques d'athérome (63).

Outre la présence de lésions coronariennes plus sévères, d'autres facteurs peuvent contribuer à une incidence d'anomalies cardiaques plus élevée chez les diabétiques. Le dysfonctionnement endothélial coronaire du sujet diabétique associé à l'altération de la réserve coronaire et au stress oxydatif semblent altérer l'irrigation du myocarde et contribueraient ainsi à l'extension des territoires myocardiques ischémiés (64). La cardiomyopathie diabétique joue aussi un rôle important dans l'excès de morbi-mortalité coronarienne observé chez le sujet diabétique. Elle peut être mise en évidence

très tôt à un stade préclinique par la présence d'altérations fonctionnelles du ventricule gauche, où il existe déjà de multiples facteurs associés au diabète tel que l'obésité et l'hypertension artérielle (65). Au stade clinique, elle s'exprime par une insuffisance cardiaque globale chez le patient diabétique normotendu et sans manifestation clinique d'atteinte coronarienne (66). Cette cardiomyopathie diabétique est associée à certains facteurs métaboliques, incluant la présence d'une hyperglycémie prolongée et l'altération de l'action de l'insuline qui peuvent conduire à des altérations structurelles et fonctionnelles du myocarde. Une surcharge cellulaire en acide gras et en calcium joue aussi un rôle crucial en induisant la résistance à l'insuline et en affectant la contractilité du myocarde et dans certains cas, provoquant la mort cellulaire des cardiomyocytes (67).

La neuropathie autonome cardiaque (NAC), une complication précoce du diabète, souvent présente au moment du diagnostic du diabète, peut aussi altérer le pronostic par ses influences délétères sur les cibles myocardiques et coronaires du patient diabétique (64). En effet, la NAC est largement associée aux facteurs de risque cardiovasculaires, à savoir une prévalence plus élevée d'hypertension artérielle, des niveaux plus élevés de triglycérides et du cholestérol LDL et des niveaux plus bas du cholestérol HDL (68). La NAC est liée en premier lieu à l'atteinte du système parasympathique. Ce déficit parasympathique peut être responsable d'une tachycardie sinusale permanente avec une perte de l'adaptation de la fréquence cardiaque à l'effort et beaucoup plus rarement d'un risque de syncope ou de mort subite (64).

2.2- Facteurs de risque cardiovasculaires chez le sujet diabétique

Les facteurs de risque cardiovasculaires identifiés dans la population générale s'appliquent également aux patients diabétiques, particulièrement les diabétiques de type 2. La plupart de ces facteurs sont aussi impliqués dans le développement du diabète. L'ensemble de ces facteurs de risque ont un effet multiplicatif et leur réduction a un effet synergique chez les patients (69). Le contrôle intensif de ces facteurs permet de prévenir le développement du diabète et de la maladie cardiovasculaire et de réduire de 46% la mortalité comparativement aux soins usuels (70;71).

Âge et durée du diabète

L'âge constitue un prédicteur important de morbidité et de mortalité coronarienne chez la population diabétique (9;10). Selon les recommandations de l'ACD de 2008 (24), les hommes diabétiques âgés de 45 ans et plus et les femmes diabétiques de 50 ans et plus devraient être considérés à haut risque de morbidité cardiovasculaire. Chez les diabétiques de type 1, la maladie coronarienne est pratiquement absente avant l'âge de 30 ans, même si le diabète a débuté à un âge très jeune (72). L'incidence de la maladie coronarienne chez ces diabétiques dépend largement de la présence d'une protéinurie (73). Une étude de cohorte réalisée par l'OMS a indiqué qu'à un même âge de 46 ans, la prévalence d'une cardiopathie ischémique (angine de poitrine, IAM ou décès cardiovasculaire) était de 21% chez les diabétiques de type 1 et de 27% chez les diabétiques de type 2 (74). Chez les diabétiques de type 2, il est difficile de distinguer entre l'effet de l'âge et l'effet de la durée du diabète sur la survenue et le décès par maladie coronarienne. En effet, le début du diabète de type 2 est généralement dissimulé, puisqu'il est fréquemment diagnostiqué lors d'une hospitalisation pour un IAM (72). C'est le phénomène du « *ticking clock* » décrit par Haffner *et al.* en 1990 (75). L'association entre la durée du diabète et le risque coronarien demeure toutefois controversée. En effet, bien que certaines études confirment la présence d'une telle relation (76-78), d'autres l'ont réfutée (79;80). Par contre, la durée du diabète semble avoir un impact très important sur la mortalité coronarienne. Fox *et al.* (79) ont récemment rapporté que le risque de mortalité coronarienne était 86% plus élevé pour chaque tranche de 10 ans de durée du diabète, et ce, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, du tabagisme, de la tension artérielle et de son traitement, des concentrations de cholestérol total et de la présence d'hypertrophie du ventricule gauche à l'échocardiogramme (ECG).

Glycémie

Plusieurs études ont suggéré que l'hyperglycémie, en absence de diagnostic du diabète de type 2, constitue un facteur de risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. À ce sujet, l'étude européenne DECODE «*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*» incluant 29 714 sujets

provenant de 22 cohortes et suivis pendant une période moyenne de 11 années, a démontré une augmentation graduelle du risque de mortalité cardiovasculaire en relation avec la glycémie à jeun et la glycémie 2 h post ingestion de 75g de glucose, et ce, après ajustement pour l'âge, le genre, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, la tension artérielle et les concentrations de cholestérol total (36). Plus spécifiquement, en ce qui concerne la glycémie à jeun, une courbe en J était observée, avec un effet seuil à 5,4 mmol/L. Alors que pour la glycémie 2 h post 75g de glucose, le plus faible risque de mortalité était retrouvé chez les sujets qui présentaient une glycémie < 3,0 mmol/L, puis augmentait graduellement avec l'élévation de la glycémie. Les résultats d'une méta-analyse incluant treize études de cohortes de patients diabétiques, publiées entre 1966 et 2003, ont rapporté que l'augmentation de 1% de l'HbA_{1c} était associée à un risque relatif de maladie cardiovasculaire de 1,18 (CI à 95% : 1,10-1,26) (81). L'*European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk cohort* (EPIC-Norfolk study) a rapporté dans une large étude de cohorte une association significative entre le niveau d'HbA_{1c} et le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (82). Les personnes avec une concentration d'HbA_{1c} < 5% avaient le plus faible risque (82). De même, l'essai prospectif UKPDS « *United Kingdom Prospective Diabètes Study* » a rapporté qu'une réduction de 1% de l'HbA_{1c} était associée à une réduction de 14% ($p < 0,0001$) d'IAM chez les sujets diabétiques (83). Dans une récente étude observationnelle incluant 141 680 patients âgés de plus de 65 ans et hospitalisés pour un IAM, les auteurs ont observé une augmentation graduelle de la mortalité à 30 jours et à 1 an avec l'augmentation de la glycémie à l'admission (84). Cette relation était significative chez les patients diabétiques et non diabétiques, mais était plus prononcée chez les non diabétiques ($p < 0,0001$). Dans une autre étude rétrospective, incluant 1 469 sujets hospitalisés pour un IAM, la glycémie était mesurée au moment de l'admission et dans les 24 h suivant l'admission (85). Dans cette étude, la mortalité à 30 jours n'était pas influencée par le niveau de glycémie à l'admission ou à 24h chez les sujets diabétiques (250 patients). Par contre, chez les non diabétiques (1 219 patients), chaque augmentation de la glycémie de 0,6 mmol/L était associée à une augmentation de 12% du risque de décès dans les 30 jours suivant l'événement coronarien. Alors qu'une baisse de la glycémie de 0,6 mmol/L pendant les premières 24 h était associée à une réduction relative du risque de mortalité de 9%, et ce de façon indépendante du niveau de glycémie à l'admission (86). Dans une large étude multinationale incluant 52 pays,

1 490 000 (soit 21%) de décès par maladies ischémiques étaient attribuables à un taux glycémique élevé (15). Cette relation était plus marquée dans les pays à faible revenu tel que l'Asie, en Afrique sub-saharienne et en Amérique latine en raison de la non disponibilité de ressources efficaces pour le dépistage et le suivi du diabète (15). Dans ces régions $\frac{3}{4}$ de décès par maladies cardiovasculaires étaient attribuables à un taux glycémique élevé (15).

Par contre, l'effet bénéfique d'un contrôle glycémique intensif sur l'amélioration de la survie après un IAM chez les diabétiques est plutôt controversé. En effet, bien que l'étude DIGAMI-1 avait rapporté en 1996 une réduction de 30% de la mortalité à 1 an à la suite d'un IAM chez le groupe de patients diabétiques ayant reçu une insulinothérapie intensive (pendant au moins trois mois), relativement à une prise en charge conventionnelle par des antidiabétiques oraux (86), les résultats de DIGAMI-2 n'ont rapporté aucune différence de survie après IAM entre les trois groupes à l'étude. Ces groupes ayant reçu 1) une perfusion d'insuline-glucose pendant 24h, suivie par une insulinothérapie à long terme visant un contrôle glycémique optimal (474 cas), 2) une perfusion d'insuline-glucose suivie par un traitement conventionnel par des antidiabétiques oraux (473 cas), ou, 3) une prise en charge des désordres métaboliques de routine (306 cas) (87). Toutefois, une différence majeure entre les deux études était le taux moyen d'HbA_{1c} à l'admission qui était nettement plus bas dans DIGAMI-2 (entre 7,2 et 7,3%) que dans DIGAMI-1 (8% en moyenne). De plus, le taux de mortalité observé dans le groupe conventionnel de DIGAMI-2 (19,3% à 2 ans) était nettement plus faible que le taux de mortalité observé dans le groupe conventionnel de DIGAMI-1 (26%), confirmant ainsi le rôle délétère d'un niveau glycémique élevé et son caractère fortement prédictif de la mortalité chez les patients diabétiques à la suite d'un IAM. Plus récemment, les deux essais randomisés ACCORD (88) et ADVANCE (89) ont également rapporté des résultats discordants. En effet, l'étude ACCORD randomisant 10 251 patients diabétiques de type 2 (avec un niveau d'HbA_{1c} moyen de 8,1%) entre une stratégie intensive visant un contrôle glycémique stricte avec une d'HbA_{1c} < 6% et une stratégie standard visant une d'HbA_{1c} entre 7 et 7,9% a été interrompue après 3,5 ans de suivi à cause d'une surmortalité, particulièrement cardiovasculaire, dans le groupe de traitement intensif avec un risque relatif de mortalité de 1,22 (IC à 95% : 1,01-1,46). Cet excès de mortalité dans le groupe intensif pourrait être expliqué par une

prévalence plus importante d'hypoglycémie sévère (comparativement au groupe contrôle). Par ailleurs, l'essai ADVANCE (89) incluant 11 140 patients diabétiques de type 2 (avec un niveau d'HbA_{1c} moyen de 7,2%), randomisés entre une stratégie intensive ayant recours à un traitement par glicazides et d'autres traitements hypoglycémisants, visant une d'HbA_{1c} ≤ 6,5% et une stratégie standard. Après un suivi de 5 ans, le contrôle glycémique intensif a permis une réduction globale de 10% des événements macro et microvasculaires, incluant le décès par maladies cardiovasculaires, IAM, AVC, la néphropathie et la rétinopathie ($p=0,01$). Cette réduction était attribuable à une réduction de 20% dans l'incidence de la néphropathie ($p=0,006$). Bien que l'étude ADVANCE n'ait pas observé une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe intensif, la réduction observée dans la progression de la néphropathie aurait un impact significatif sur la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire du patient diabétique (90).

Insuline

La résistance à l'action de l'insuline se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire à l'insuline en présence de concentrations normales de cette dernière. Cette résistance à l'insuline est compensée par une hyperinsulinémie afin d'empêcher l'élévation de la glycémie. Si l'hyperinsulinémie constitue un prédicteur du risque cardiovasculaire dans la population générale (91;92), son rôle propre n'a pu être mis en évidence chez les diabétiques. En effet, les résultats d'une étude finlandaise ont démontré que l'hyperinsulinémie était un prédicteur de mortalité coronarienne chez seulement les hommes diabétiques de type 2 mais que cet effet était annulé une fois ajusté pour les lipoprotéines de haute densité et les triglycérides (93). Une autre étude italienne a plutôt rapporté que la résistance à l'insuline était associée à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 (94). Toutefois, ni l'hyperinsulinémie, ni la résistance à l'insuline n'étaient des prédicteurs de la maladie cardiovasculaire dans l'UKPDS (95;96). En effet, comme le diabète ne survient que lorsque la réserve insulinique tend à s'épuiser, l'insuline n'apparaît plus comme un facteur de risque cardiovasculaire chez ces patients diabétiques (97).

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez les personnes diabétiques(98). L'hypertension artérielle est approximativement deux fois plus fréquente chez les diabétiques comparativement aux non diabétiques, et elle précède souvent le développement du diabète (75;99). Elle affecte entre 20 à 60% des patients diabétiques, indépendamment de leur âge, origine ou indice de masse corporelle (100). Chez les diabétiques de type 1, l'hypertension artérielle reflète le début d'une néphropathie diabétique (100). Dans l'étude UKPDS, 38% des patients nouvellement diagnostiqués diabétiques avaient une pression systolique/diastolique $\geq 160/90$ mm Hg ou avaient une prescription de médicaments contre l'hypertension artérielle (101). Bien que l'essai randomisé de l'UKPDS paru en 1998 n'avait pas démontré un effet bénéfique du contrôle de l'hypertension artérielle sur la réduction du risque d'IAM (98), lors d'un suivi plus long, il a été bien démontré qu'une réduction de 10 mm Hg de la pression systolique était associée à une réduction de 11% du risque d'IAM après ajustement pour les autres facteurs de risques traditionnels (102). De plus, en 2004, l'*American Diabetes Association* (ADA) a établi des recommandations rigoureuses pour la prise en charge et le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques (100) et depuis 2008, l'Association Canadien du Diabète (ACD) recommande une pression systolique < 130 mm Hg et une pression diastolique < 80 mm Hg (24).

Dyslipidémie

La majorité des patients avec un diabète de type 2 présentent une dyslipidémie plusieurs années avant le diagnostic du diabète. Cette dyslipidémie, caractérisée par une augmentation des niveaux de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et LDL), une augmentation des concentrations plasmatiques d'apolipoprotéine B (un marqueur de la concentration des lipoprotéines athérogènes) ainsi qu'une diminution des concentrations de cholestérol-HDL, est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, même en absence d'autres facteurs de risque, tels que l'hypertension artérielle et le tabagisme (103). L'augmentation du cholestérol-LDL serait aussi impliquée dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose (19). Un traitement intensif de la dyslipidémie a un effet

bénéfique sur la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. En effet, l'étude *Heart Protection Study* a rapporté une réduction de 25% dans le taux d'événements cardiovasculaires chez le groupe de patients traités par simvastatine, indépendamment de leur niveau initial de cholestérol HDL et LDL (104). Les résultats d'une méta-analyse, incluant 14 essais cliniques randomisés et regroupant 90 056 sujets, ont démontré que le traitement par statine était associé à une réduction de 19% de la mortalité cardiovasculaire après un suivi moyen de 5 années (105). L'ADA a recommandé depuis 2000 l'initiation d'un traitement par statine chez tous les patients diabétiques avec un niveau de cholestérol LDL > 100 mg/dl, en présence d'une maladie coronarienne ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires(106). Par la suite, l'*American Heart Association* a aussi recommandé l'initiation d'un traitement par statine chez les femmes diabétiques même à des niveaux de cholestérol LDL < 100 mg/dl (107).

Syndrome métabolique

Au Canada, les critères généralement utilisés pour le diagnostic du syndrome métabolique sont ceux établis par le *National Cholesterol Education Program ATP III* en 2004 (108). Toutefois, il n'existe pas de consensus mondial pour la définition du syndrome métabolique (109). Selon le *National Cholesterol Education Program ATP III*, le syndrome métabolique est caractérisé par la présence d'au moins trois anomalies incluant l'obésité abdominale (circonférence de la taille élevée), l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et une glycémie à jeun anormalement élevée (> 6,1 mmol/L). Quand à l'OMS, elle exige la présence d'une anomalie de la régulation du glucose ou une résistance à l'insuline plus deux autres facteurs de risque. Alors que pour l'*International Diabetes Fédération* (IDF) (110), l'obésité centrale est indispensable au diagnostic du syndrome métabolique. L'IDF a proposé également des valeurs cibles de circonférence de la taille pour le diagnostic de l'obésité centrale, spécifique selon l'origine ethnique.

Plusieurs études prospectives ont rapporté que la présence du syndrome métabolique était associée à un risque plus élevé de morbidité et mortalité cardiovasculaire (111-113). À cet effet, la présence du syndrome métabolique était associée à un risque de

maladie coronarienne 3 fois plus élevé après un suivi de 7 années, et ce, après ajustement pour l'âge et le genre (114). Une étude finlandaise a rapporté que le risque de mortalité cardiovasculaire était 4,26 fois plus élevé chez des hommes caractérisés par le syndrome métabolique après un suivi de 11 années (115). L'étude européenne DECODE incluant 6 156 hommes et 5 356 femmes non diabétiques, âgés entre 30 et 89 ans et suivis sur une période moyenne de 8,8 années, a rapporté que la présence du syndrome métabolique était associée à un risque accru de mortalité cardiovasculaire, et ce, indépendamment des facteurs de risque traditionnels à savoir l'âge, les concentrations du cholestérol total et le tabagisme (116). Le risque de mortalité était similaire chez les hommes et les femmes. Toutefois, le *National Health and Nutrition Examination Study II* avait démontré que, bien que le risque relatif de mortalité cardiovasculaire associé au syndrome métabolique était de 1,37 (95% IC: 1,02-1,85), il n'était plus significatif une fois les sujets diabétiques ont été exclus de l'étude (117). De même, le syndrome métabolique ne semblait pas être un prédicteur de maladies cardiovasculaires aussi important que l'est le score de Framingham (118).

Obésité et inactivité physique

Selon les données de l'enquête nationale de santé de la population, la prévalence de l'obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) était de 15,7% ; soit une augmentation de 157,3% depuis 1985 (prévalence alors estimée à 6,1%) (119). L'obésité, plus particulièrement l'obésité centrale, est reconnue comme facteur de risque majeur de diabète de type 2 et de la morbidité et la mortalité cardiovasculaire (120). Plusieurs études ont démontré le bénéfice à long terme d'une intervention visant la perte du poids et l'activité physique sur la réduction du développement du diabète. À cet effet, dans une étude finlandaise, des sujets obèses et intolérants au glucose, ont été soumis à une intervention nutritionnelle visant une perte de poids corporel, accompagné d'une activité physique d'intensité modérée. Ces mesures se sont accompagnées d'une perte de poids initiale relativement modeste, de l'ordre de 5%, mais d'une réduction de 58% du risque relatif de développer un diabète de type 2 à 3 ans (39). Knowler *et al.* (37) ont réalisé un essai randomisé multicentrique incluant 3 234 adultes pré-diabétiques. Cette étude a démontré qu'une intervention nutritionnelle visant une perte de poids corporel initial de 7%, accompagné d'une activité physique d'intensité modérée pendant au

moins 150 min/semaine était significativement plus efficace qu'un traitement par un hypoglycémiant (métformine). En effet, l'intervention nutritionnelle était accompagnée d'une réduction notable de l'incidence du diabète de l'ordre de 58%, bien plus importante que la réduction de 31% par la métformine. L'étude chinoise de Da Qing (38) a démontré sur une période de 6 ans, une réduction du risque du diabète de 31% avec des mesures diététiques, de 46% avec l'application d'un programme d'activité physique et de 42% lorsque les deux mesures ont été appliquées. En prévention secondaire, les résultats de larges études de cohortes ont démontré qu'une activité physique modérée était associée à une réduction de 39% à 70% de la mortalité de toute cause et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques après un suivi allant de 16 à 19 ans (121-123).

Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque majeur de l'athérosclérose et de la maladie coronarienne. Le risque de maladies cardiovasculaires est deux fois plus élevé chez les diabétiques fumeurs (19). Bien que la prévalence de tabagisme soit similaire chez les diabétiques et les non diabétiques, l'arrêt du tabagisme serait plus impératif chez les diabétiques (19). En prévention primaire, le sevrage tabagique conférait aux patients diabétiques un risque relatif de mortalité coronarienne de 0,18, alors qu'en prévention secondaire, il était associé à une baisse du risque de mortalité de 50% (124). Dans une méta-analyse incluant 20 cohortes prospectives, dont 13 concernaient des patients ayant eu un IAM et 4 concernaient des patients ayant eu recours à une revascularisation myocardique (pontage ou angioplastie) (125), la réduction de la mortalité à 5 ans était de 36% chez les patients qui ont arrêté de fumer avec un risque relatif de 0,64 (IC à 95% : 0,58-0,71).

Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique se définit par une albuminurie > 300 mg/24h et une tension artérielle > 140/90 mm Hg (56). Elle débute par une diminution de la capacité de la filtration glomérulaire pour aboutir à une insuffisance rénale terminale dont le seul traitement est la dialyse ou la greffe rénale. La néphropathie est 10 à 13 fois plus

fréquente chez les personnes diabétiques que chez les non diabétiques et est rencontrée chez 14% à 30% des patients diabétiques (126;127). Bien que les problèmes rénaux soient plus fréquents chez les diabétiques de type 1, les diabétiques de type 2 sont plus nombreux et donc représentent la majorité des cas (24). Chez les diabétiques de type 1, la néphropathie est associée à un risque accru de complications vasculaires, d'IAM et d'insuffisance cardiaque globale (73). Chez les diabétiques de type 2, la microalbuminurie est associée à des anomalies des lipoprotéines et à une mortalité cardiovasculaire élevée (114;128). La progression vers l'insuffisance rénale accentuée l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires, et la mortalité est trois fois plus élevée chez les diabétiques avec néphropathie, surtout ceux sous dialyse (90).

Rétinopathie diabétique

Une rétinopathie diabétique est rencontrée chez 40% des patients diabétiques de type 2 âgés de 40 ans et plus (129). Elle constitue un prédicteur de morbidité et de mortalité coronarienne autant chez les diabétiques de type 1 et de type 2 (130;131). En effet, chez les patients avec un stade avancé de rétinopathie diabétique, la maladie cardiovasculaire était la cause principale de décès chez 55% des sujets (132). Après un suivi médian de 10,7 années, le risque relatif de mortalité cardiovasculaire chez des patients diabétiques ayant une forme de rétinopathie diabétique était 2,2 (IC à 95% : 1,03-4,70), et ce après ajustement pour l'âge et le sexe (133). Lors d'une récente étude incluant 399 femmes et 425 hommes diabétiques de type 2 sans antécédents cardiovasculaires, la mortalité de toutes causes et la mortalité coronarienne étaient plus élevées parmi les sujets avec une rétinopathie proliférante comparativement à ceux sans aucune forme de rétinopathie diabétique. Le risque relatif était respectivement de 3,05 (1,70-5,45) et de 2,54 (1,07-6,07) chez les hommes et de 2,92 (1,41-6,06) et de 4,98 (2,06-12,06) chez les femmes (134).

2.3- Infarctus aigu du myocarde et diabète

2.3.1- Présentation clinique

Les signes cliniques de l'IAM sont souvent atypiques chez le sujet diabétique. En effet, près de 30 à 40% des IAM sont silencieux chez les diabétiques par rapport à 6 à 15% chez les non diabétiques (135;136). Cette symptomatologie atypique peut retarder le diagnostic et le traitement, et conduire par la suite à un mauvais pronostic chez les personnes diabétiques (72;137). À cet effet, une étude danoise a rapporté chez un groupe de patients âgés de 40 à 75 ans, ayant subi une épreuve d'effort et un enregistrement ECG pendant 24h, une prévalence d'infarctus silencieux de 11,4% et de 6,4% chez les patients diabétiques et non diabétiques respectivement (138). De même, Koistinen (139) a rapporté une prévalence d'ischémie myocardique silencieuse six fois plus élevée chez des sujets diabétiques comparativement aux non diabétiques, appariés pour l'âge et le genre. L'étude prospective *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetic* (DIAD) (140) a été réalisée dans le but d'estimer la prévalence et la sévérité de l'ischémie myocardique chez 522 patients diabétiques de type 2 âgés entre 50 et 75 ans, asymptomatiques et sans antécédent coronarien. Une ischémie myocardique silencieuse a été dépistée par imagerie chez 22% des cas (140). Cette présentation asymptomatique serait associée à une dysfonction du système nerveux autonome cardiaque secondaire au diabète (141). En effet, en recourant essentiellement à des épreuves de la variabilité de la fréquence cardiaque, plusieurs études ont noté que la neuropathie autonome cardiaque était plus fréquente chez les patients diabétiques ayant une ischémie myocardique silencieuse (142;143). De toute évidence, la prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse était plus élevée chez les patients atteints d'une neuropathie autonome cardiaque (140;144-146).

2.3.2- Dépistage de la maladie coronarienne chez le sujet diabétique

Devant ces constatations et dans le but de réduire l'incidence de la maladie coronarienne chez les patients diabétiques, de prévenir une mortalité prématurée et d'améliorer la qualité de vie de ces patients par des interventions efficaces et rapides, des mesures de détection précoce de la maladie coronarienne doivent être mise en

œuvre. Dans ce contexte, l'*American Diabetes Association* (ADA) a établi en 1998 des recommandations pour le dépistage de la maladie coronarienne chez le patient diabétique (147), qu'elle a reconsidéré en 2007 (148;149). Ce n'est qu'en 2008 que l'Association Canadienne du Diabète (ACD) (24) a également établi des recommandations pour le dépistage de la maladie coronarienne chez le patient diabétique. Ces recommandations consistent à :

- En plus d'une évaluation du risque coronarien chez le patient diabétique, un ECG au repos devrait être effectué chez tous les diabétiques ; 1) âgés de 40 ans et plus, 2) atteints de diabète depuis plus de 15 ans, indépendamment de leur âge, ou 3) présentant soit une hypertension artérielle, une protéinurie, une intensité du pouls diminué à l'examen physique ou un souffle vasculaire. Une pratique biannuelle de l'ECG au repos est fondamentale chez les diabétiques avec un risque cardiovasculaire élevé¹ afin de détecter rapidement la présence d'une maladie coronarienne grâce à une évaluation périodique des changements qui pourraient survenir en présence d'un infarctus silencieux.
- Le choix doit se porter vers une épreuve d'effort en présence 1) d'angine typique ou atypique (dyspnée inexplicée ou inconfort thoracique), 2) d'une anomalie à l'ECG au repos telle que la présence d'une onde Q, 3) en présence d'une maladie vasculaire périphérique (index tibiobracchial anormal) ou, 4) un diagnostic de souffle carotidien, d'ischémie cérébrale transitoire ou d'accident vasculaire cérébral. Cet examen permet aussi d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une procédure de revascularisation.
- Chez les diabétiques présentant des anomalies à l'ECG nuisant à l'interprétation adéquate de l'épreuve d'effort (bloc de branche gauche, anomalie du segment ST), une

¹ Hommes 45 ans ou femmes 50 ans ou ;

Hommes < 45 ans ou femmes < 50 ans avec la présence d'au moins un des facteurs suivants :

- Patient âgé de 30 ans et plus avec une durée de diabète de plus de 15 ans
- Maladie macrovasculaire coronarienne, périphérique, carotidienne ou cérébrovasculaire
- Maladie microvasculaire : néphropathie ou rétinopathie
- Présence de multiples autres facteurs de risque, en particulier une histoire familiale de maladie coronarienne ou vasculaire cérébrale précoce chez un parent du premier degré
- Élévation extrême d'un facteur de risque tel un C-LDL > 5 mmol/L ou une pression systolique > 180 mm Hg. (*Selon l'ACD, 2008 (24;109)*).

échocardiographie de stress ou un examen en médecine nucléaire devraient être effectués pour le dépistage de la maladie coronarienne. Si le patient est incapable de faire un effort, l'examen peut s'appuyer sur un stress pharmacologique.

- Le patient présentant une faible capacité à l'effort (< 5 METs) devrait être référé à un cardiologue.

2.3.3- Morbidité associée à l'infarctus aigu du myocarde chez le sujet diabétique

L'infarctus aigu du myocarde constitue l'un des plus graves problèmes rencontrés chez les diabétiques. Au moment du diagnostic du diabète de type 2, 25% des patients souffrent déjà d'une maladie coronarienne (12). Les diabétiques sont deux à quatre fois plus susceptibles de subir un IAM que les non diabétiques (9-11;150;151). Haffner *et al.* (1998) (150) ont noté chez une population âgée de 45 à 64 ans, un taux d'incidence d'IAM de 20,2 et de 3,5 par 100 personnes années chez les diabétiques et les non diabétiques respectivement, en l'absence d'antécédent d'infarctus du myocarde. Alors qu'il était respectivement de 45 et de 18,8 par 100 personnes années chez ceux ayant subi un tel antécédent (150). L'étude prospective *Framingham Heart Study* a rapporté chez des sujets âgés de 45 à 64 ans, un risque relatif de morbidité cardiovasculaire associé au diabète de 2,48 (IC à 95% :1,48-3,34) après ajustement pour l'âge et le genre (152). Ce risque relatif était de 1,96 (IC à 95% :1,44-2,66) après ajustement pour les facteurs de risque traditionnels, à savoir la pression systolique, le traitement de l'hypertension artérielle, le tabagisme, le cholestérol total et l'indice de masse corporelle (152). En Ontario, le taux d'admission pour IAM chez des sujets âgés de 20 ans et plus, ajusté pour l'âge et le genre était respectivement de 554,4 et 178,9 par 100,000 personnes années (PA) chez la population diabétique et non diabétique (153). À partir des données d'une récente étude ontarienne incluant 379 003 diabétiques et 9 018 082 non diabétiques, Booth *et al.* (10) ont rapporté que le risque relatif d'hospitalisation pour un premier IAM associé au diabète était de 2,5 (IC à 95% : 2,45-2,55) chez les hommes et de 3,73 (IC à 95% : 3,65-3,82) chez les femmes après ajustement pour les caractéristiques sociodémographiques (âge, revenu, région de résidence), les co-morbidités et l'utilisation des services de soins. De plus, bien que le

taux d'hospitalisation pour IAM ait augmenté avec l'âge aussi bien chez les diabétiques que chez les non diabétiques, passant par exemple de 1,3% chez les hommes diabétiques âgés entre 20 et 34 ans à 24,5% chez ceux âgés de 75 ans et plus, le risque relatif d'hospitalisation associé au diabète était plus important chez les plus jeunes particulièrement chez les femmes âgées entre 20 et 34 ans, chez qui le risque d'hospitalisation pour un premier IAM était 38 fois plus élevé chez diabétiques que chez les non diabétiques. Bien que ce risque très élevé pourrait, au moins en partie, être expliquée par le faible taux d'événements coronariens chez les sujets jeunes non diabétiques et sans antécédents cardiovasculaires tel que rapporté dans la Figure I.4.

Le séjour hospitalier est aussi plus long chez les diabétiques ($p < 0,0001$), et après un IAM, les diabétiques sont plus exposés à développer de l'insuffisance cardiaque globale et risquent quatre fois plus une récurrence d'IAM (31). Alter *et al.* (2003) (154) ont noté que parmi les patients qui ont survécu à un premier IAM, le taux de réadmission dans les 5 années suivantes pour un événement coronarien était significativement plus élevé chez les diabétiques comparativement aux non diabétiques, $p < 0,001$. En effet, le taux de réadmission pour IAM était de 21,3% chez les diabétiques versus 14,2% chez les non diabétiques, pour insuffisance cardiaque (26,4% versus 12,4%) et pour angine de poitrine (23,2% versus 19,4% respectivement). Le nombre de jour avant une première réadmission était respectivement de 383 et 437 jours ($p < 0,0001$) chez les diabétiques et les non diabétiques respectivement (154). Le diabète est aussi associé à un risque cardiovasculaire qui se manifeste plus tôt dans la vie. En effet, les diabétiques appartenant à une catégorie de risque cardiovasculaire moyen ou élevé étaient 15 ans plus jeunes que les non diabétiques appartenant à la même catégorie de risque (10). Les auteurs concluent que, être diabétique équivaut à avoir 15 années de plus que son âge chronologique.

Diabetes alone vs no diabetes

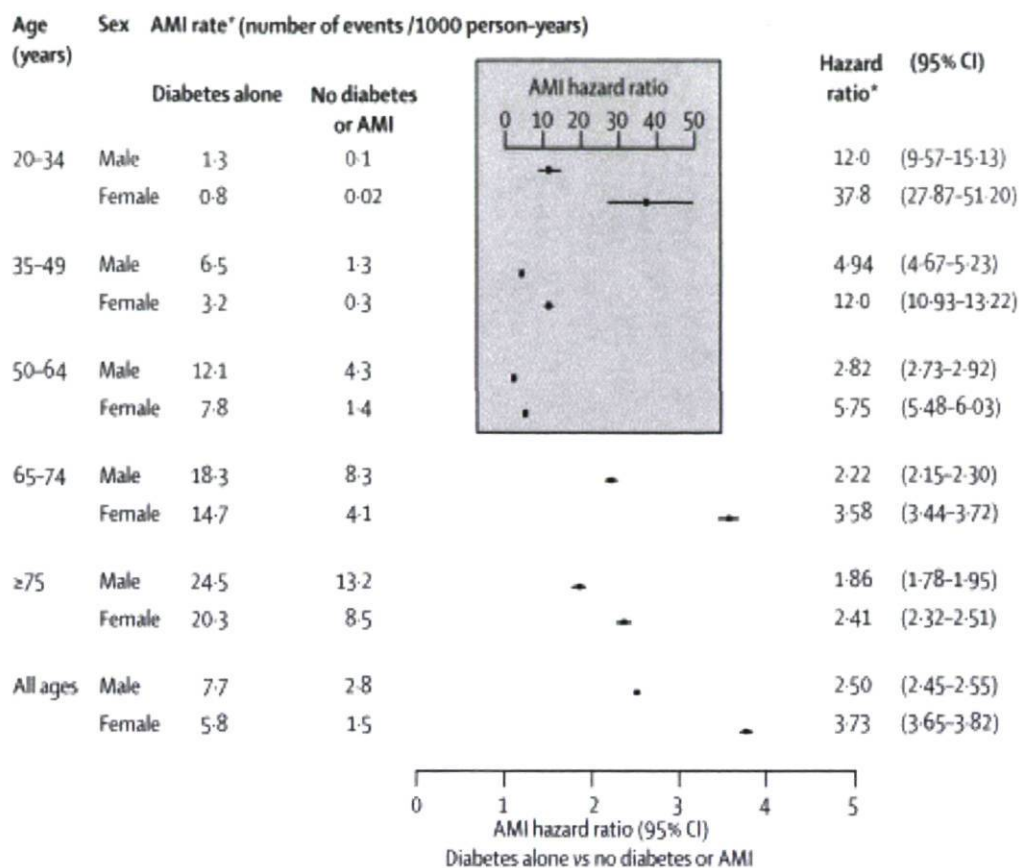


Figure I.4- Age-adjusted rates of new myocardial infarction in people with and without diabetes. *Adapté de Booth G et al, Lancet 368:29-35, 2006 (10)*

2.3.4- Mortalité et complications précoces

La maladie coronarienne demeure la principale cause de mortalité chez les personnes diabétiques (155;156). Après un IAM, la mortalité précoce est nettement plus élevée chez les diabétiques comparativement aux non diabétiques. Avant l'ère de la thrombolyse, cette mortalité précoce était très élevée, allant de 28 à 42% chez les diabétiques, comparativement à 20% chez les non diabétiques (157-159). À l'ère de la thrombolyse, le traitement de l'IAM par les fibrinolytiques a largement contribué à l'amélioration de la survie aussi bien chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Les diabétiques conservent néanmoins un pronostic plus sévère, avec un risque de mortalité précoce 1,5 à 2 fois plus élevé que les non diabétiques (160-162). Le pronostic est encore plus sévère chez les patients traités à l'aide d'insuline (1,91; IC à 95%: 1,46-2,48) que chez ceux traités par des antidiabétiques oraux (1,14; IC à 95%: 0,90-1,45) (163). À ce sujet, dans l'essai clinique « *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries trial* » (GUSTO-I), le risque de mortalité à 30 jours était 1,77 fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques (160). Dans la même étude, la mortalité précoce était associée à l'âge du patient, le genre féminin, l'hypertension artérielle et à la présence d'un ancien infarctus, mais non à la durée du diabète (160). Après un premier IAM, la mortalité hospitalière à 28 jours ajustée pour l'âge, était de 14,4% et 8,8% chez les hommes diabétiques et non diabétiques respectivement ($p=0,003$) et était de 21,7% et 7,8% chez les femmes diabétiques et non diabétiques respectivement ($p <0,001$) (162). Aussi, le taux de mortalité à 30 jours après hospitalisation pour IAM était respectivement de 21% et 17% chez les diabétiques et les non diabétiques (161). Toutefois, le risque de mortalité à 30 jours n'était pas différent de façon significative entre les diabétiques et les non diabétiques, une fois contrôlé pour les facteurs de risque et le traitement de l'infarctus (164).

D'autres études plus larges ont aussi examiné l'impact du diabète sur la mortalité à la suite d'un IAM. À cet effet, dans une étude rétrospective issue du projet MONICA « *Multinational Monitoring of trends and determinants of Cardiovascular diseases* », incluant 5 322 patients âgés entre 30 et 69 ans, hospitalisés pour un premier IAM (dont 10,4% étaient diabétiques), la mortalité à 28 jours était significativement plus élevée chez les diabétiques après ajustement pour l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme (165). L'étude multinationale GRACE « *Global Registry of Acute Coronary Events* », portant sur 16 116 patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu incluant 3 901 (24,2%) patients identifiés diabétiques par la lecture du dossier médical, a rapporté un risque relatif de mortalité hospitalière associé au diabète de 1,48 (IC à 95%: 1,03-2,13) et 1,14 (IC à 95%: 0,85-1,52) chez les patients qui se sont présentés avec et sans élévation du segment ST respectivement, et ce, après ajustement pour l'âge, le genre, l'indice de masse corporelle, la pression artérielle, la région géographique de résidence et l'histoire médicale (166). L'impact du diabète sur

la mortalité était plus prononcée chez les moins de 55 ans et diminuait avec l'âge (166). À partir des données du fichier ontarien des hospitalisations, le taux de mortalité à 30 jours après IAM était respectivement de 19,1% et 13,3% ($p < 0,001$) chez les diabétiques et les non diabétiques de 20 ans et plus (154). Plus récemment, l'étude *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)* (167), incluait 62 036 patients avec un syndrome coronarien aigu, provenant de 11 essais cliniques randomisés et dont 17,1% étaient diabétiques (statut du diabète auto-rapporté). Dans cette étude, la mortalité à 30 jours était 1,4 fois plus élevée chez les diabétiques que chez les non diabétiques après ajustement pour l'âge, le genre, la région de résidence, le tabagisme, l'histoire médicale, le traitement avant l'enrôlement et durant l'hospitalisation. La mortalité pré-hospitalière était aussi plus élevée chez les diabétiques (23,4%) que chez les non diabétiques (19,8%) (162). Ces patients ne bénéficient malheureusement pas des modalités de prévention secondaire et tertiaire offertes aux personnes hospitalisées. D'où l'importance de viser l'amélioration de la prévention primaire des facteurs de risque cardiovasculaires dans le but de réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires chez la population diabétique.

Pendant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le risque de complication (choc cardiogénique, insuffisance cardiaque congestive, trouble de la conduction, arythmie et angine) est plus élevé chez les patients diabétiques qui présentent un IAM de taille égale et une fraction d'éjection similaire que les non diabétiques (168). L'étude GUSTO-1 a rapporté que l'incidence des complications précoces était encore plus marquée chez les diabétiques traités par insuline que chez les diabétiques non insulino-traités (160). Les complications étaient également plus fréquentes chez des sujets avec une glycémie marginale (niveaux de glucose plasmatique à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/L), même en absence du diabète (169). Cette incidence accrue de complications contribue largement à un pronostic précoce plus sévère chez les diabétiques.

2.3.5- Mortalité tardive

À long terme, le diabète de type 2 est un prédicteur indépendant de mortalité à la suite d'un IAM. Alter *et al.* (154) ont rapporté qu'après l'âge et l'insuffisance cardiaque congestive (avec ou sans œdème pulmonaire), le diabète occupait la 3^{ème} position

comme facteur prédictif important de mortalité après hospitalisation pour IAM. Le pronostic à long terme est 40 à 60% plus sévère chez les diabétiques que les non diabétiques. En effet, après 1 an de suivi, 14,5% des diabétiques et 8,9% des non diabétiques sont décédés ($p < 0,001$) (160). L'enquête prospective menée au Minnesota en 1991 a rapporté que les diabétiques ont un risque de mortalité 40% plus élevé que les non diabétiques, après un suivi de 6 ans (11). Dans une étude rétrospective portant sur 25 697 patients ontariens hospitalisés pour IAM et suivi sur une période de 5 ans, les auteurs ont rapporté une mortalité respective de 55,2% et de 36,3% chez les diabétiques et les non diabétiques (154). Le risque relatif de mortalité associé au diabète était de 1,71 (IC à 95%: 1,62-1,8) après ajustement pour l'âge, le sexe, le statut socio-économique, la sévérité de l'IAM à l'admission et les caractéristiques de l'hôpital d'admission. Le risque était encore 2,3 fois plus élevé chez les diabétiques qui avaient des complications aiguës ou microvasculaires (154). L'étude *TIMI study group* a rapporté un risque relatif de mortalité à 1 an 1,33 fois plus élevé chez les diabétiques que les non diabétiques (167). Cet excès de mortalité associé au diabète était plus élevé chez les patients sans élévation du segment ST, avec un risque relatif de 1,65 (1,30-2,10) que chez les patients avec élévation du segment ST, avec un risque relatif de 1,22 (1,08-1,38) (167). Les données du registre international *Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes* (OASIS), enrôlant 8 013 patients (21% étaient diabétiques) hospitalisés pour une angine instable ou un IAM sans onde Q, ont rapporté un risque relatif de mortalité à 2 ans associé au diabète de 1,57 (IC à 95%: 1,38-1,81) après avoir contrôlé pour l'âge, le genre et l'histoire médicale (13). Cet excès de mortalité à long terme observé chez les diabétiques était partiellement expliqué par un taux de récurrence d'IAM et un taux d'insuffisance cardiaque plus élevés parmi les diabétiques, dû à l'importance des lésions coronariennes (154;170).

2.3.6- Le diabète un équivalent cardiovasculaire

À long terme, le diabète de type 2 est considéré comme un équivalent cardiovasculaire à la suite des résultats de l'étude de Haffner *et al.* (150) parue en 1998, qui ont démontré qu'après un suivi de 7 ans, le taux de mortalité coronarienne, était comparable chez les non diabétiques ayant subi un IAM (19%) et les diabétiques qui n'avaient pas d'antécédent d'IAM (20%). Ce concept « diabète équivalent cardiovasculaire » a été

également suggéré par une série d'études prospectives et rétrospectives (10;13;171-174) mais fait l'objet de controverses par d'autres (77;151;175). Par exemple, à partir des données du registre OASIS (13), les patients hospitalisés pour angine de poitrine ou un IAM sans onde Q avaient un taux de mortalité après un suivi de 2 ans similaire entre les diabétiques sans antécédent cardiovasculaire et les non diabétiques ayant subi un événement cardiovasculaire. Plus récemment, Dagenais *et al.* (172) ont rapporté que la mortalité cardiovasculaire après 25 ans de suivi était similaire chez des hommes âgés entre 35 et 64 ans, nouvellement diagnostiqués diabétiques sans antécédents cardiovasculaires et des hommes non diabétiques ayant eu un premier événement cardiovasculaire (IAM, angine instable ou AVC). Le risque de mortalité chez ces deux groupes de patients était 3 à 4 fois plus élevé relativement à un groupe sans diabète et sans antécédents cardiovasculaires (172). Vaccaro *et al.* (175) ont plutôt rapporté que le taux de mortalité par causes cardiovasculaires était significativement plus élevé chez les non diabétiques ayant subi un IAM que chez les diabétiques sans antécédents d'IAM (159,4 vs 104,0/10 000 PA respectivement, $p < 0,0001$) (175). À partir des données d'une large étude ontarienne, Booth *et al.* (10) ont indiqué que cette équivalence de mortalité cardiovasculaire était restreinte aux hommes de 50 ans et plus. Chez les femmes de tous groupes d'âge et les hommes de 49 ans et moins, le risque de mortalité était significativement plus élevé chez les non diabétiques ayant déjà subi un IAM (10). Ce résultat a été aussi confirmé par une étude danoise incluant plus de trois millions d'individus âgés de 30 ans et plus, qui a rapporté que le risque de mortalité cardiovasculaire était similaire chez seulement les hommes diabétiques sans antécédents d'IAM et les non diabétiques avec un ancien IAM ($p=0,60$), alors que la mortalité de toutes causes était significativement plus élevée chez les diabétiques sans antécédents d'IAM ($p < 0,0001$) (173). Ces résultats étaient comparables chez les diabétiques de type 1 et de type 2. Ce concept « diabète équivalent cardiovasculaire » justifie que les mesures de préventions cardiovasculaires primaires instaurées chez le sujet diabétique soient au niveau d'exigence d'une prévention secondaire chez le sujet non diabétique, au moins chez les groupes de population diabétique les plus à risque (108). Toutefois, la pratique clinique démontre le contraire, tel que suggéré dans une récente étude ontarienne et illustré dans la figure I.5 (176). Cette étude rétrospective incluait 38 947 sujets âgés entre 65 et 80 ans, nouvellement identifiés diabétiques à partir de la banque de données de surveillance du diabète en Ontario et 9 742 sujets non diabétiques de

même groupe d'âge, hospitalisés pour un premier IAM entre 2000 et 2002. L'étude a rapporté que l'augmentation de prescription de médicaments pour le control de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie était plus importante après la survenue d'un premier IAM qu'après le diagnostic du diabète. La différence dans le recours aux traitements persistait même après un suivi de 2,5 ans.

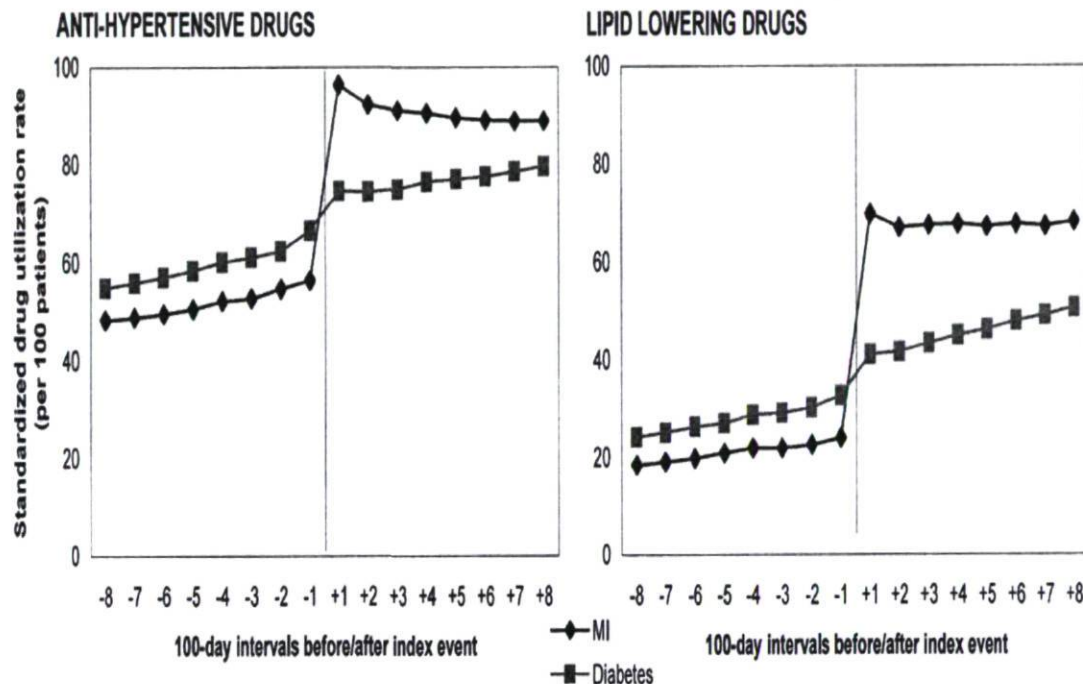


Figure I.5- Standardized utilization of antihypertensive and lipid-lowering drugs by patients with incident MI versus incident diabetes at 100-day intervals before and after the index event. *Adapté de Shah BR et al, Diabetes Care 30:381-383, 2007(176)*

3- Diabète et mortalité coronarienne chez la femme

3.1- Mortalité tardive

La maladie cardiovasculaire représente une principale cause de mortalité dans notre société et la pathologie coronarienne est responsable de la majorité des décès cardiovasculaires, particulièrement chez les femmes. En effet, plusieurs études ont rapporté que les femmes hospitalisées pour IAM avaient un taux de mortalité plus important que les hommes (177-180). Les femmes diabétiques seraient particulièrement exposées à un risque de décès plus élevé. La présence du diabète de type 2 semble en effet éliminer la protection coronarienne que l'on retrouve habituellement chez les femmes pré-ménopausées (181). Plusieurs études ont suggéré que le diabète de type 2 constitue à long terme, un prédicteur de mortalité coronarienne plus important chez les femmes que chez les hommes (182-187). D'autres, ont même suggéré que le diabète serait responsable de la surmortalité observée chez la femme après un IAM (188-190), bien que ces constatations n'ont pas toujours été confirmées (10;173;191). À ce sujet, une étude finlandaise incluant 2 131 sujets (1 012 hommes et 1 119 femmes) âgés entre 45 et 64 ans et suivis sur une période de 13 ans, a rapporté un risque relatif de mortalité coronarienne associé au diabète de 14,7 (IC à 95% : 6,1-35,2) et de 3,7 (IC à 95% : 2,5-5,6) chez les femmes et les hommes respectivement, et ce, après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (186). Cette même étude a indiqué que la prévalence de l'hypertension artérielle, de l'obésité, d'un faible taux plasmatique de cholestérol-HDL et d'un taux élevé de triglycérides était, en présence du diabète, plus élevée chez les femmes que chez les hommes, ce qui a partiellement contribué à l'excès de mortalité chez les femmes diabétiques (186). L'étude prospective UKPDS a rapporté que le risque relatif de mortalité par maladie cardiovasculaire associé au diabète était de 1,62 chez les hommes et de 2,42 chez les femmes, après un suivi d'environ dix ans (192). Bien qu'une méta-analyse publiée en 2002 ait indiqué que le risque de mortalité cardiovasculaire n'était pas différent de façon significative entre les femmes et les hommes diabétiques après ajustement pour l'âge, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et le tabagisme (191), une autre méta-analyse plus récente, regroupant 37 études prospectives publiées entre 1966 et 2005 et totalisant 447 064 patients, a rapporté un risque relatif de mortalité associé au diabète plus élevé chez les femmes

(3,5; IC à 95%: 2,7-4,5) que chez les hommes (2,06; IC à 95%: 1,8-2,3), après un suivi allant de 4 à 36 ans (185). L'ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires classiques a réduit cet excès de mortalité relative observée chez les femmes diabétiques, mais demeurait toutefois 50% plus élevé que chez les hommes (185). Ces résultats ont été également confirmés par une autre étude (1 085 sujets âgés de 85 ans et moins) qui a rapporté que le diabète est un facteur déterminant de la survie à long terme particulièrement chez la femme, et ce, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires majeurs tel que l'âge, le tabagisme, le cholestérol total, l'indice de masse corporelle et l'inactivité physique (187). En effet, dans cette étude, en absence du diabète, le taux de mortalité après un suivi moyen de 8 ans, était plus faible chez les femmes (2/10 000 personnes année (PA)) que chez hommes (39/10 000 PA). La présence du diabète a cependant éliminé cette protection coronarienne observée chez la femme non diabétique et a contribué à un taux de mortalité similaire entre les femmes (116/10 000 PA) et les hommes (95/10 000 PA) (187). Plus récemment, un groupe suédois a utilisé les données du registre suédois d'admission en soins intensif de cardiologie, totalisant 70 882 patients (18% étaient diabétiques) hospitalisés pour IAM et suivis sur une période moyenne de 4,4 années, et a rapporté que les femmes diabétiques âgées de moins de 65 ans avaient un risque de mortalité 1,34 fois plus élevé que les hommes diabétiques de même groupe d'âge, alors que les femmes non diabétiques avaient un risque de mortalité similaire aux hommes (190).

Depuis, plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer cette surmortalité à long terme observée chez la femme diabétique. Un âge plus avancé, une fréquence plus élevée de facteurs de risque et une prise en charge moins agressive chez la femme diabétique semblent partiellement contribués à son risque de mortalité plus élevé, mais sans pour autant l'expliquer tel que rapporté par la majorité des études citées plus haut. En effet, malgré une prévalence de facteurs de risque cardiovasculaires plus élevée (186;193;194), les femmes diabétiques reçoivent souvent moins de bêta-bloqueurs, d'aspirine et de statine que les hommes, et même lorsqu'elles sont traitées, elles le sont moins agressivement (195). Les procédures de revascularisation sont aussi moins utilisées chez les femmes et chez celles diabétiques en particulier (196). De plus, de part sa physiologie (petite taille et faible poids relativement à l'homme), la femme diabétique tend en outre à avoir des artères à diamètre réduit, ce qui rend l'anatomie

coronarienne moins favorable à l'angioplastie à cause d'un risque plus élevé de resténose et de la nécessité éventuelle d'une nouvelle revascularisation (197); événements indépendamment associés à la mortalité à long terme (198). D'autres études ont rapporté une sous utilisation de greffons mammaires chez les femmes lors d'un pontage coronarien ce qui les rend, à long terme, plus sujets à l'athérosclérose et pourrait contribuer à leur excès de mortalité. La présence du diabète contribuerait davantage à un excès de mortalité post pontage chez les femmes (199). Par ailleurs, d'après les données du registre suédois d'admission en soins intensif de cardiologie, l'excès de mortalité chez les femmes diabétiques a été grandement expliqué par un fardeau plus lourd des co-morbidités chez ces dernières, particulièrement une prévalence plus élevée d'insuffisance cardiaque et d'hypertension artérielle à l'admission, et à moindre degré, par une prise en charge thérapeutique et invasive moins agressive pendant la phase aiguë et suite au congé hospitalier (190). Dans l'étude de Framingham, un excès de mortalité chez la femme diabétique était observé uniquement chez les patientes qui avaient une complication d'insuffisance cardiaque pendant l'hospitalisation (182). Ce même groupe de femmes avaient également un risque de récurrence d'IAM plus important. Les auteurs ont indiqué que ces résultats signifieraient que la présence du diabète chez la femme la prédispose à un IAM plus sévère avec plus de complications et de récurrence, ce qui contribuerait à son excès de mortalité. Mais en général, les explications de cette exacerbation du risque de mortalité chez la femme diabétique demeurent encore obscures.

3.2- Mortalité précoce

Par ailleurs, l'ensemble des études citées précédemment se sont particulièrement concentrées sur la mortalité à long terme, et donc à l'effet potentiel du diabète à long terme. Seulement peu d'études se sont intéressées à examiner l'effet du diabète sur l'excès de mortalité chez la femme à court terme, et les quelques résultats qui en découlent demeurent controversés. En effet, dans une étude regroupant 5 322 patients hospitalisés pour un premier IAM, le taux de mortalité à 28 jours était respectivement de 25% et 16% chez les femmes diabétiques et non diabétiques âgées entre 30 et 69 ans, avec un risque relatif de mortalité associé au diabète de 1,56 (IC à 95%: 1,19-2,04), et

ce, indépendamment de l'âge, du tabagisme, de l'hypertension artérielle et du cholestérol total. Le risque relatif de mortalité chez les hommes était moindre (1,25; IC à 95%: 1,02-1,53; taux de mortalité 25% chez les diabétiques versus 20% chez les non diabétiques) (164). Deux autres études incluant chacune 2 634 et 3 715 patients hospitalisés pour IAM, ont rapporté que seules les femmes diabétiques avaient un risque de mortalité hospitalière plus élevé comparativement aux hommes avec un risque relatif de 1,4 et 2,3 (188;189). Les femmes et les hommes non diabétiques avaient un risque de mortalité similaire avec un risque relatif de 1,06 et 0,99 (188;189). D'autres études ont cependant rapporté que l'impact du diabète sur la mortalité après un IAM était similaire chez les femmes et les hommes, et même que la présence d'un ancien IAM aurait un impact plus important sur l'excès de mortalité chez la femme, tel que rapporté par une récente étude rétrospective (173). À partir des données du registre national américain d'IAM, Vaccarino *et al.* (200) ont rapporté que l'excès de mortalité hospitalière chez les femmes de 30 à 69 ans, était plus élevé chez les patients non diabétiques (risque relatif femmes vs hommes : 1,7; IC à 95% :1,6-1,8) que chez les diabétiques (1,5; IC à 95% : 1,4-1,6) ($p=0,004$ pour l'interaction entre diabète et genre). Cette différence était expliquée par une meilleure survie des hommes non diabétiques à cause de leur jeune âge à l'admission relativement aux autres groupes (l'âge moyen était respectivement de 59,9; 58,4; 58,4 et 55,4 ans chez les femmes diabétiques, les hommes diabétiques, les femmes non diabétiques et les hommes non diabétiques) (200). Après ajustement pour l'âge, les co-morbidités et le traitement reçu pendant les premières 24 h de l'admission, le risque relatif de mortalité hospitalière associé au genre était de 1,25 (IC à 95% :1,17-1,35) et 1,32 (IC à 95% : 1,25-1,39) chez les diabétiques et les non diabétiques respectivement (200). Les divergences observées entre les résultats de ces études pourraient être expliquées en grande partie par des différences méthodologiques. Par ailleurs, la majorité de ces études se sont généralement limitées à une zone géographique bien restreinte, à un faible échantillon de patients diabétiques, particulièrement de femmes, au manque d'information sur la sévérité de l'IAM et des co-morbidités associées qui sont plus fréquentes chez les femmes ou à des études limitées à des sous-groupes particuliers et donc qui ne sont pas représentatives de la population générale. L'ensemble de ces facteurs ont probablement contribué aussi aux divergences des résultats entre ces études, d'où l'importance de s'intéresser davantage à cette relation dans le but d'améliorer nos connaissances sur ce sujet. De plus, il est bien

établi qu'un faible niveau socio-économique est associé à un mauvais pronostic après hospitalisation pour un IAM, particulièrement chez les femmes (201;202). Toutefois et à notre connaissance, aucune étude n'a examiné l'effet possible du faible statut socio-économique chez la femme diabétique sur son excès de mortalité. Enfin, des études ont déjà démontré que l'excès de mortalité coronarienne chez la femme était restreint aux plus jeunes (180), soulignant ainsi l'importance de considérer l'effet modifiant de l'âge dans l'étude de la relation entre le diabète et l'excès de mortalité chez la femme.

4- Changements temporels dans la mortalité à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les diabétiques et dans la prise en charge invasive par revascularisation

4.1- Évolution de la mortalité cardiovasculaire

Depuis plus d'une cinquantaine d'années, on a assisté dans les pays industrialisés à un déclin de plus de 50% de la mortalité coronarienne (203-205). Au Canada, le taux de mortalité a baissé de 59,7% chez les hommes et de 58,5% chez les femmes entre 1965-1969 et 1995-1997 (206). Aux États-Unis, le taux de mortalité chez la population âgée entre 25 et 84 ans, a baissé de 452,9 à 266,8/100,000 PA chez les hommes et de 263,3 à 134,4/100,000 PA chez les femmes entre 1980 et 2000 (207). Un déclin de mortalité a même été observé, mais à moindre degré, chez les personnes âgées de 65 ans et plus hospitalisées pour IAM dans quatre états américains, chez qui le risque de mortalité à 1 an a baissé de 13% entre 1992 et 2001 (208). Cette baisse de mortalité coronarienne serait attribuable dans 44% à une meilleure prévention primaire et secondaire des facteurs de risque classiques et dans 47% à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et invasive des patients ayant subi un événement coronarien, à savoir l'utilisation de l'aspirine, des bêta-bloqueurs, des inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine (IECA), d'un traitement hypolipémiant et des procédures de revascularisation (206).

Toutefois, malgré ce déclin de la mortalité coronarienne dans la population générale, cette baisse n'a pas été observée chez les personnes diabétiques. Au contraire, les résultats du *National Health and Nutrition Examination Survey I* (NHANES I) ont indiqué que le taux de mortalité coronarienne (standardisé selon l'âge) a même augmenté de 23,0% chez les femmes diabétiques entre 1971-1975 et 1982-1984, malgré une diminution respective de 27,0% et de 36,4% chez les femmes et les hommes non diabétiques et à moindre degré (13,1%) chez les hommes diabétiques (209). Des résultats similaires ont été rapportés par une étude populationnelle, menée au Minnesota entre 1970 et 1994 (210). Ces résultats reflétaient bien le manque de prise en charge des patients diabétiques, particulièrement les femmes, par les intervenants et le système de

soins. En effet, les procédures de reperfusion étaient généralement moins employées chez les patients diabétiques, de même que l'utilisation d'un traitement médical ou des procédures de revascularisation pendant le séjour hospitalier (211-213). Les diabétiques arrivent au moins 15 min en retard en soins intensifs de cardiologie comparativement aux non diabétiques, ce qui retarde l'amorce du traitement thrombolytique et les met ainsi dans une position sous optimale (160). Ce manque de prise en charge thérapeutique chez les diabétiques découle en partie du fait que peu d'études se sont intéressées *à priori* à examiner l'efficacité de ces interventions spécifiquement chez les patients diabétiques. Les stratégies thérapeutiques chez ces patients étant souvent dérivées des résultats des études effectuées dans la population générale incluant généralement peu de sujets diabétiques.

Cependant, au cours des dix dernières années, l'augmentation dramatique de la prévalence du diabète et une meilleure reconnaissance du diabète comme facteur de risque coronarien majeur, ont déclenché un signal d'alarme en alertant la communauté médicale sur l'importance de traiter ces patients afin de prévenir la morbidité et la mortalité coronarienne associées. Des études ont même rapporté que la baisse actuelle de la mortalité cardiovasculaire dans la population générale pourrait être sérieusement compromise par cette flambée de diabète qui a contribué à une augmentation de 10% dans le nombre de décès cardiovasculaires aux États-Unis (207). Ainsi, de nombreux travaux de recherche en santé cardiovasculaire ont grandement contribué à la mise en place de stratégies visant l'amélioration de la prise en charge et des soins thérapeutiques et invasifs des patients diabétiques au cours des dernières années (100;106;214;215).

4.2- Revascularisation myocardique

La revascularisation coronarienne joue un rôle majeur dans l'amélioration de la survie chez les patients diabétiques, et elle est autant sinon plus efficace chez la population diabétique que dans la population générale (216-219). Aux États-Unis, les diabétiques représentent 25% des patients qui bénéficient d'une procédure de revascularisation (218). Cette revascularisation peut être réalisée par chirurgie de pontage coronarien ou par angioplastie percutanée. Chez les diabétiques, la revascularisation myocardique a

davantage recours aux pontages qu'à l'angioplastie à cause du taux plus élevé de lésions multi-tronculaires (220). En 1996, l'essai randomisé BARI « *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* » avait rapporté que la survie à 5 ans des patients diabétiques porteurs de lésions coronaires multi-tronculaires, était significativement plus élevée chez les patients traités par pontage (80,5%) que chez ceux traités par angioplastie conventionnelle (65,5%) (221). Le bénéfice de la chirurgie était plus élevé chez les diabétiques traités par insuline que chez ceux traités par antidiabétiques oraux (222). Malgré que ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études plus larges incluant plus de sujets diabétiques et même par l'étude issue du registre de l'étude BARI (223-226), ils ont eu néanmoins le mérite de mettre en évidence les mauvais résultats de l'angioplastie chez les patients diabétiques, incluant un risque plus élevé de resténose, la nécessité d'une nouvelle revascularisation après angioplastie, et ont ainsi permis de se questionner sur les modifications à envisager afin d'en améliorer le résultat. Depuis, de nouvelles techniques d'angioplastie incluant les endoprothèses (avec ou sans médicaments) et les antiagrégants plaquettaires ont été développées. Ces nouvelles techniques accompagnées d'une meilleure prise en charge pharmacologique ont largement contribué à la réduction du risque de resténose et à l'amélioration de la survie après angioplastie (227;228). Par ailleurs, l'efficacité de la revascularisation coronarienne par pontage ou angioplastie sur la réduction de la mortalité a été bien démontrée chez les patients diabétiques. À ce sujet, dans un essai clinique incluant 611 patients porteurs de lésions coronaires multi-tronculaires enrôlés entre 1995 et 2000, Soares *et al.* (219) ont rapporté que chez les sujets diabétiques, la revascularisation par pontage ou par angioplastie avait un meilleur effet protecteur sur la survie à 5 ans relativement au traitement médical. Alors que chez les non diabétiques, les deux modalités (traitement médical ou invasif) avaient le même effet sur la survie (Figure 1.6). Au contraire, tout récemment, l'essai multicentrique BARI 2D (229), étude de stratégie thérapeutique utilisant une stratification sur le type de revascularisation privilégiée; angioplastie ou pontage; enrôlant 2 368 patients diabétiques coronariens, a démontré que la mortalité après cinq années de suivi n'était pas différente entre le groupe revascularisé et celui ayant reçu seulement un traitement médical intensif (survie : 88,3 vs 87,8 %, $p = 0,97$). Toutefois, il faut souligner le caractère un peu particulier de cette étude qui a sélectionné des diabétiques coronariens essentiellement stables. Par ailleurs, l'étude a également démontré que dans le sous groupe des patients

diabétiques relevant de l'angioplastie, il n'y avait aucune différence dans le taux d'événements décès/IAM/AVC entre le traitement invasif ou médical. En revanche, dans le groupe éligible pour pontage, dans lequel il y avait plus de patients porteurs de lésions coronaires multi-tronculaires, le taux d'événements était plus faible après pontage que sous traitement médical (22,4 vs 30,5 %; $p = 0,001$). Le bénéfice étant essentiellement attribué à la réduction du taux d'infarctus. De plus, le bénéfice du pontage semble majoré sous insulinosensibilisateurs (229). Par ailleurs, dans une autre étude provenant des données du registre d'IAM de Munich, l'application d'une thérapie intensive pendant la phase aigue de l'infarctus du myocarde chez les patients diabétiques, visant une utilisation équivalente de procédures de revascularisation que chez les non diabétiques, ainsi qu'une perfusion d'insuline-glucose pendant 24h, était accompagnée d'une réduction substantielle de la mortalité hospitalière chez les patients diabétiques (217). Plus spécifiquement, les résultats de cette étude ont démontré qu'en 1999 (avant l'application de la stratégie invasive), le taux de mortalité hospitalière était deux fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques (29% vs 16%, $p < 0,01$), alors qu'en 2001 (après l'application de la stratégie invasive), la mortalité hospitalière a baissé de 44% chez les diabétiques et était similaire à celle des non diabétiques (17% vs 14%, $p = \text{NS}$).

Toutefois, comment ces efforts se sont traduits en pratique clinique et comment cela a affecté la survie coronarienne des diabétiques n'est pas bien élucidé. En effet, bien que plusieurs études ont examiné les tendances actuelles dans les taux d'utilisation de la revascularisation à la suite d'un IAM dans la population générale (203;230;231), seulement deux études ont examiné ces tendances spécifiquement chez les diabétiques (232;233). Ces efforts se sont accompagnés d'une amélioration de la survie chez les diabétiques durant les dernières années. En effet, les données de l'enquête de Framingham ont indiqué un déclin de 50% dans le taux d'incidence d'événements cardiovasculaires chez les sujets diabétiques âgés entre 45 et 64 ans en comparant les deux périodes 1979-1983 et 1991-1995 (152). Une récente étude ontarienne incluant l'ensemble des sujets de 20 ans et plus hospitalisés pour IAM entre 1992 et 1999, a aussi indiqué une baisse de la mortalité hospitalière similaire chez les diabétiques (44,1%) et les non diabétiques (33,2%) (interaction entre l'année d'admission et le statut du diabète, $p = 0,1$) (153). Ce déclin de mortalité était autant observé chez les

femmes et les hommes diabétiques (153). Au Royaume-Uni, bien que le risque de mortalité à 30 jours après hospitalisation pour IAM a baissé de 40,4% chez les patients diabétiques entre 1995 et 2003, la mortalité après 18 mois de suivi n'a pas montré le même déclin de 14,6% observé chez les non diabétiques (234). Des résultats plus récents de l'enquête américaine NHANES ont indiqué qu'entre les périodes 1971-1986 et 1988-2000, la mortalité cardiovasculaire a baissé de 51,5% chez les hommes diabétiques et de 51,0% chez les hommes et les femmes non diabétiques, mais la réduction était non significative (10,4%) chez les femmes diabétiques (55). De même, les données issues du projet européen MONICA ont indiqué qu'après un premier IAM, la mortalité à 28 jours a baissé de façon significative entre 1989 et 2000 chez les hommes et les femmes non diabétiques, avec un déclin annuel respectif de 2,7 et 6,8%. Toutefois, la réduction était non significative chez les hommes et les femmes diabétiques, avec un déclin annuel de 1,0 et 5,0% respectivement (235). Selon le registre Suédois d'admission en soins intensif de cardiologie, totalisant 70 882 patients de 79 ans et moins hospitalisés pour IAM, le déclin de mortalité était même plus important chez les diabétiques (33%) que chez les non diabétiques (25%) entre 1995 et 2002 (232).

Les divergences observées entre l'ensemble de ces études pourraient être attribuables aux différences dans les taux d'événements et dans la prise en charge entre les différentes populations et différents pays. Par ailleurs, la majorité de ces études ont examiné les changements dans le temps de la mortalité précoce, à l'exception de l'étude au Royaume-Uni qui a également examiné les tendances de mortalité après 18 mois de suivi. Toutefois, dans cette étude, les sujets ont été sélectionnés à partir de centres hospitaliers tertiaires et donc ne sont pas représentatifs de la population générale. De plus, aucune de ces études n'a examiné la contribution des caractéristiques démographiques et des co-morbidités dans ces changements. Enfin, examiner ces tendances temporelles dans le contexte d'une étude populationnelle, offre une évaluation plus complète des progrès passés en ce qui a trait au traitement invasif et à la survie des patients diabétiques et permettrait ainsi de poser la question sur les modifications à envisager afin d'en améliorer les résultats.

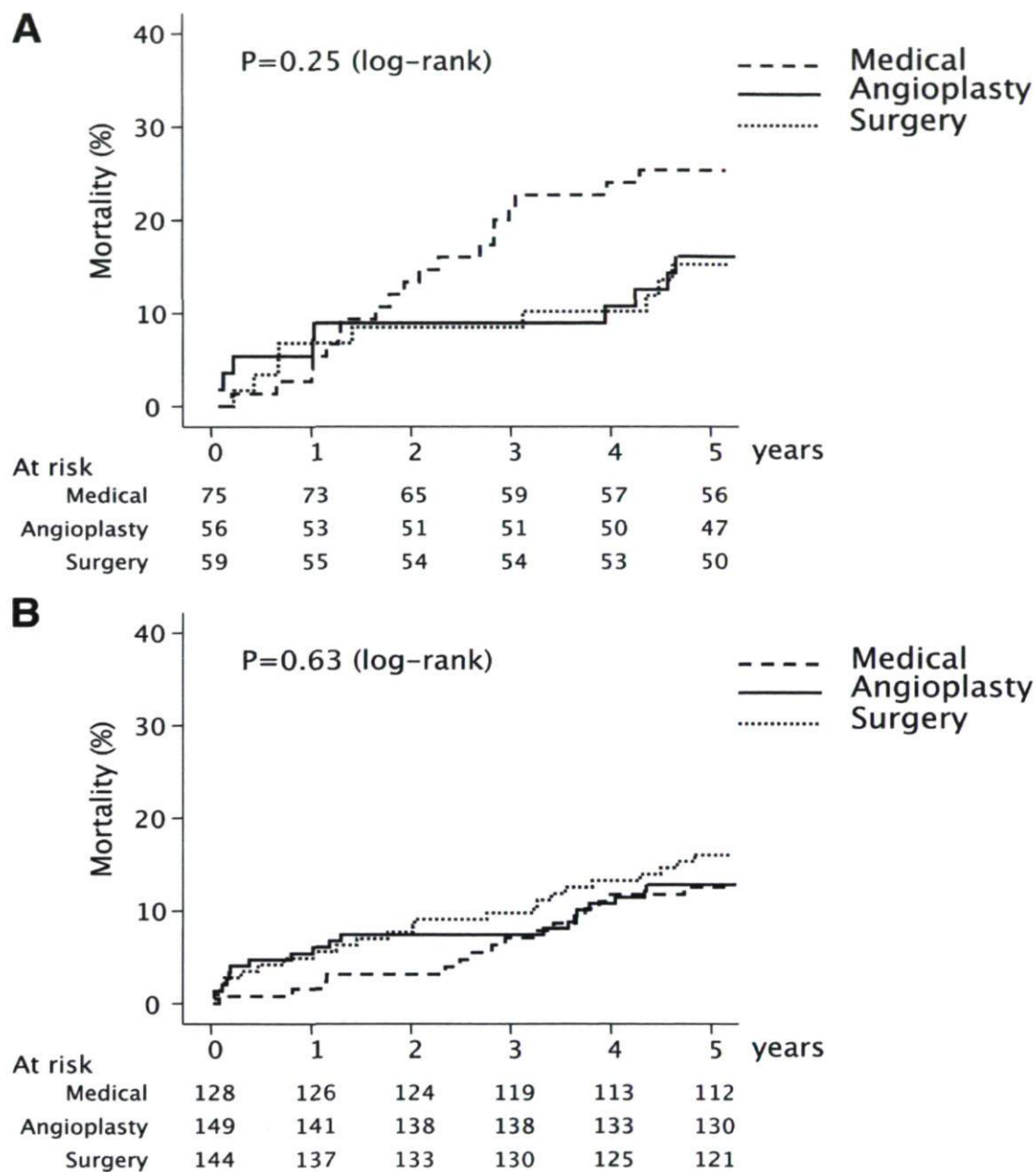


Figure I.6- Kaplan-Meier mortality curves for diabetic subjects (A) and nondiabetic subjects (B) randomized to medical treatment, percutaneous intervention, or surgery. Note that patients with diabetes allocated to medical management presented an increase in the risk of death after 1 year, which was maintained throughout the follow-up period thereafter. Adapté de Soares PR et al, *Circulation* 114:420-424, 2006 (219)

5- Infarctus aigu du myocarde et défavorisation

5.1- Défavorisation et mortalité après un infarctus aigu du myocarde

De plus, si la mortalité après un IAM a changé dans le temps chez la population diabétique, on peut se questionner à savoir si ces changements sont observés dans tous les niveaux socio-économiques. En effet, il est bien établi qu'un faible niveau socio-économique est associé à un mauvais pronostic après hospitalisation pour un IAM (201;202;236). La situation est d'autant plus inquiétante puisque les disparités socio-économiques en lien avec la mortalité augmentent dans le temps (237;238). Cette relation inverse entre le niveau socio-économique et la mortalité après un IAM a également été rapporté au Canada (239;240), malgré la présence d'un système universel de soins où tous les individus devraient, en théorie, recevoir la même qualité de soins, indépendamment de leur âge, genre, niveau de revenu ou liens sociaux. En effet, deux études canadiennes utilisant les données issues des fichiers des hospitalisations en Ontario (239) et en Alberta (240) ont indiqué qu'une augmentation de 10 000\$ dans le revenu médian des ménages du voisinage était associée à une réduction respective de 10 et 6% dans le risque de mortalité à 1 an après hospitalisation pour un IAM, et ce, indépendamment de l'âge, du genre, des co-morbidités, des caractéristiques de l'hôpital d'admission, de la spécialité du médecin traitant et de la distance par rapport au centre tertiaire le plus proche. Par contre, Pilote *et al.* (241) ont récemment rapporté que la défavorisation, mesurée par le revenu familial, la scolarité, l'emploi et le fait d'être propriétaire versus locataire, avait peu d'impact sur la survie à 30 jours et à 1 an après hospitalisation pour un IAM dans trois provinces canadiennes. De même, Alter *et al.* (242) ont rapporté à partir des résultats d'une enquête menée auprès de 3 407 participants hospitalisés pour un IAM en Ontario, que l'âge plus avancé des personnes avec un faible revenu et une prévalence plus élevée des facteurs de risque tel que le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme et la présence d'une maladie cardiaque expliqueraient grandement la surmortalité à 2 ans observée chez les personnes démunies. Plus récemment, l'Institut national de santé publique du Québec a publié un rapport qui a indiqué une relation significative entre la défavorisation matérielle et sociale et la mortalité à 1 an à la suite d'une hospitalisation pour un premier IAM au Québec (243). Cette surmortalité persistait même après ajustement pour l'âge, le genre,

la sévérité de la maladie, la spécialité du médecin traitant, le volume hospitalier, le statut universitaire de l'hôpital, la présence de soins cardiaques secondaires ou tertiaires et la distance routière entre l'hôpital d'admission et le centre tertiaire le plus proche (243), suggérant que ni un IAM plus sévère à l'admission parmi les défavorisés, ni un accès sous-optimal aux services hospitaliers spécialisés ne peuvent expliquer leur risque de mortalité plus élevé. D'autres études ont rapporté que l'excès de mortalité chez les défavorisés était restreint aux patients qui n'ont pas bénéficié d'une procédure de revascularisation pendant le séjour hospitalier, et ont expliqué ce résultat par l'effet bénéfique de la revascularisation sur la survie indépendamment du niveau socio-économique (240;244). Les patients défavorisés ont plus tendance à consulter un médecin de famille plutôt qu'un cardiologue et reçoivent moins d'information sur les mesures de prévention secondaire au congé hospitalier (239;245). Ils ont également moins accès aux ressources de soins spécialisées et ont une mauvaise observance au traitement du fait d'une information insuffisante sur les moyens de prévention et d'une absence d'éducation sanitaire (246) qui pourrait être accentuée par un manque de communication entre le médecin et le patient moins scolarisé. De plus, en prévention primaire avant même la survenue de l'IAM, les personnes moins scolarisées ont moins tendance à identifier les facteurs de risque cardiovasculaires, tel que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie et d'associer ces facteurs à un problème particulier (247). Ces personnes tendent également à retenir moins d'information sur les mesures de prévention et sont moins motivées à changer leur mode de vie et à maintenir une bonne santé. Un faible revenu reflète aussi la consommation d'aliments riches en gras et la pratique moindre d'activité physique. L'isolement, le manque de support social, le stress et la dépression peuvent aussi jouer un rôle dans cette association (248). En effet, une récente étude suédoise a indiqué que les interactions sociales du voisinage ont un effet prononcé sur la survie à la suite d'un IAM (249). L'intolérance au glucose et un faible contrôle glycémique sont aussi plus fréquents dans les classes défavorisées (250;251) et sont associés à une mortalité élevée à la suite d'un IAM (84;85). L'ensemble de ces facteurs pourraient avoir un impact plus important chez les diabétiques. En effet, ces derniers doivent effectuer de majeures modifications de leur mode de vie et une auto-surveillance accrue des facteurs largement influencés par la défavorisation. Ainsi, nous suspectons que la relation entre la défavorisation et la mortalité après un IAM serait plus importante chez la population diabétique. Toutefois,

aucune information pouvant confirmer ou infirmer cette hypothèse n'existe jusqu'à date. De plus, si les disparités socio-économiques associées à la mortalité après un IAM continuent d'augmenter dans le temps (237;238), comment cela a affecté les tendances actuelles dans la mortalité à la suite d'un IAM chez les personnes diabétiques spécifiquement?

5.2- Indice de défavorisation québécois

Au Québec, un indice de défavorisation a été développé par Pampalon *et al.* à la fin des années 1990 en s'inspirant grandement des propositions de Peter Townsend (252;253). Pour Townsend, « *la défavorisation correspond à un état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté locale ou à l'ensemble de la société à laquelle appartient l'individu, la famille et le groupe* » (254). Ce désavantage peut prendre deux formes, l'une matérielle et l'autre sociale. La première réfère aux biens et aux commodités de la vie courante alors que la deuxième réfère plutôt à la fragilité du réseau social ; de la famille à la communauté (252). Bien qu'il s'agisse d'un *proxy* écologique et non d'une mesure individuelle, l'indice de défavorisation de Pampalon se base sur des aires de diffusions (ADs). Il s'agit de la plus petite unité statistique issue du recensement Canada de 2001, incluant en moyenne 632 individus. Ces aires s'avèrent plus petits et potentiellement plus homogènes que les secteurs de recensement plus vastes utilisés dans d'autres recherches (239;241). Chaque AD se voit alors désigner des valeurs de défavorisation qui peuvent par la suite être associées aux bases de données administratives à partir du code postal à six positions de chaque individu. Sont exclus, les ADs comprenant un grand nombre de ménages collectifs ou de personnes vivant en institution, à cause du manque d'information sur leur revenu ou leur profil socio-économique. Il en va de même pour les ADs des régions du Nunavik, des Terres-Cries-de-la-Baie-James et des réserves indiennes. Au total, l'indice de défavorisation couvre 98% de la population québécoise (253).

Tel que mentionné précédemment, l'indice de défavorisation de Pampalon couvre deux dimensions ; matérielle et sociale et regroupe six indicateurs socio-économiques inclus dans l'une ou l'autre des deux dimensions. La dimension matérielle traduit 1) la

proportion de personnes sans diplôme d'études secondaires, 2) le rapport de personnes occupant un emploi et 3) le revenu moyen personnel, tandis que la dimension sociale traduit 1) l'état matrimonial (la proportion de personnes veuves, séparées ou divorcées), 2) la proportion de personnes vivant seules ou 3) dans une famille monoparentale (252;253). L'ensemble de ces indicateurs, à l'exception du dernier, ont été ajustés selon l'âge et le genre. De plus, leur conversion sous forme d'indice a été effectuée par une analyse en composante principale (une analyse factorielle avec rotation VIRIMAX) (252;253). Enfin, afin d'assurer une précision statistique dans l'étude des inégalités sociales, la population du Québec a été, pour chaque dimension, subdivisée en quintiles de défavorisation à taille égale (20%), du plus favorisé (quintile 1) au plus défavorisé (quintile 5).

L'indice de défavorisation québécois est un instrument valide. Sa validité a été décrite selon quatre critères : 1) Chaque une des deux formes de l'indice est composée d'indicateurs qui ont été choisis pour leur relation étroite avec la santé et donc, qui reflète bien le concept de défavorisation, 2) Les résultats générés à partir de l'indice de défavorisation sont comparables aux résultats issus d'autres mesures de défavorisation, 3) l'indice permet de retrouver des associations plausibles avec des problèmes de santé, déjà décrites dans la littérature et 4) la composition (ou la structure) de l'indice demeure constante dans le temps et dans l'espace.

La présence de deux dimensions dans l'indice de défavorisation québécois constitue l'un de ses avantages majeurs. En effet, dans la majorité des études, le statut socio-économique est évalué uniquement à partir d'indicateurs matériels, tel que le revenu, l'éducation ou l'emploi et n'inclut pas d'indicateurs de la dimension sociale comme l'isolement et le support social qui s'avèrent d'excellents indicateurs de la défavorisation. De plus, il a été établi que différentes approches d'évaluation de la défavorisation sont nécessaires afin de mieux identifier les personnes désavantagées et avoir une estimation plus exacte de l'effet de la défavorisation sur la santé (250).

6- Programme québécois de surveillance du diabète

6.1- Développement du Programme québécois de surveillance du diabète à partir des données administratives

Depuis 2000, le ministère de la Santé et des Services Sociaux a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de développer le programme québécois de surveillance du diabète (PQSD), dans le but de mieux connaître l'ampleur de ce problème de santé, ses complications et la mortalité y associées, d'estimer la progression de cette maladie dans le temps et dans l'espace afin d'orienter les actions préventives et de mieux planifier les services de soins offerts aux personnes atteintes. L'INSPQ a d'abord démontré lors d'une étude de faisabilité, la possibilité de développer un tel programme de surveillance à partir de la fusion des données issues de trois fichiers administratifs: 1) le fichier d'inscription des personnes assurées à la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ), qui permet d'identifier les caractéristiques socio-démographiques des sujets (l'âge, le sexe, le code postal et la date de décès s'il y a lieu), 2) le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte, permet d'identifier toutes demandes de réclamation pour un acte relié au diabète et 3) le fichier des hospitalisations MED-ÉCHO en soins de courte durée, permet d'identifier toutes hospitalisations pour diabète. Le jumelage de ces différents fichiers a été rendu possible grâce à un identifiant unique anonyme, développé par la RAMQ pour remplacer le numéro d'assurance maladie.

Parallèlement à la création de ce programme, le Québec participe avec d'autres provinces et territoires canadiens, au développement du système national de surveillance du diabète (44;52), un projet coordonné par l'Agence de la santé publique du Canada. Composante de la stratégie canadienne sur le diabète, le système national de surveillance du diabète permet aux différentes provinces et territoires y prenant part de produire des données comparables.

Le PQSD consiste donc en une base de données administratives incluant tous les sujets âgés de 20 ans et plus, diagnostiqués diabétiques au Québec. La définition de cas de diabète retenue s'appuie sur le modèle de Blanchard *et al.* (22) : « une personne est

considérée diabétique si à l'intérieur de deux ans (730 jours), deux diagnostics de diabète ont été inscrits pour cette personne au fichier des services médicaux rémunérés à l'acte de la RAMQ (CIM-9 250), ou si un diagnostic de diabète a été inscrit au fichier des hospitalisations MED-ÉCHO en soins de courte durée, avec un code de diagnostic principal ou secondaire». La date de début du cas est la première de ces dates. Le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte permet d'identifier 87% des cas de diabète, alors que le fichier MED-ÉCHO en identifie 9,5%, tandis que 3,5% proviennent des deux fichiers (c'est-à-dire, un acte suivi d'une hospitalisation dans une période de deux ans). Dans le but d'exclure des cas de diabète gestationnel qui auraient été codé par erreur comme diabète, tous les codes de diagnostic de diabète dans les 120 jours avant un événement obstétrique ou dans les 90 jours après l'événement ont été exclus chez les femmes âgées entre 20 et 54 ans.

L'utilisation d'une telle définition pour identifier les sujets diabétiques contribue largement à l'originalité de la présente thèse et favorise une meilleure sélection des patients diagnostiqués diabétiques comparativement à d'autres méthodes de sélection basées essentiellement sur des données d'enquête, telle que les enquêtes nationales sur la santé de la population de statistiques Canada (255;256), limitées par un biais de non-réponse et par le recours à l'auto-déclaration pour identifier les sujets diabétiques. En effet, lorsqu'ils sont interrogés, certains diabétiques n'avouent pas leur maladie, particulièrement s'ils n'ont pas besoin de médicaments pour traiter leur diabète. Par conséquent, ces enquêtes sous-estiment la vraie prévalence du diabète diagnostiqué (257;258). De plus, par le recours aux données auto-rapportées, la sensibilité varie selon l'âge, le genre, l'état de santé et le niveau d'éducation du sujet. De plus, ces enquêtes ne représentent qu'un échantillon de la population et non la population entière. Dans les enquêtes nationales américaines NHANES I, II et III (42;55;259-262), le statut du diabète a été rapporté à l'aide d'un sondage téléphonique auprès des répondants. Bien que dans la dernière enquête, des résultats de la glycémie à jeun et du test d'intolérance au glucose ont été effectués chez les personnes sans antécédents de diabète, permettant ainsi d'identifier les sujets diabétiques non diagnostiqués, ce qui représente un avantage majeur de cette enquête. Toutefois, ces enquêtes américaines font abstraction d'une portion de la population, celles vivant dans des logements collectifs ou dans des institutions, qui sont majoritairement des personnes âgées, et les personnes sans

téléphone à domicile qui sont particulièrement des personnes défavorisées. Deux groupes de personnes ayant une prévalence de diabète plus élevée et un fardeau plus lourd de complications, sans oublier les coûts économiques alloués à ces enquêtes et la sous-déclaration découlant du recours à l'auto-déclaration. D'autres études se basent sur les prescriptions de médicaments antidiabétiques dans le registre des médicaments pour identifier les sujets diabétiques (150;173). Cette stratégie identifie des cas plus sévère et ne permet pas d'identifier les patients traités par diète seulement, ce qui pourrait surestimer l'impact du diabète. D'autres études ont également identifié les sujets diabétiques avec seulement les diagnostics secondaires lors de l'admission pour un IAM (263), ce qui porte à sous-estimer la vraie prévalence du diabète.

6.2- Validation du diagnostic du diabète dans les bases de données administratives

Étant donné la nature des banques de données administratives; conçues pour des fins de facturation et non pour des fins de recherche ou de surveillance; plusieurs études de validations ont été menées dans différents pays afin de démontrer la possibilité d'utiliser ces données administratives pour identifier les sujets diabétiques (264-271). L'ensemble de ces travaux ont été résumés dans une récente méta-analyse (272). Les résultats de ces travaux ont indiqué une sensibilité du diagnostic du diabète variant entre 46 et 97% (médiane de 81,5%), une spécificité entre 95 et 100% (médiane de 99%) et une valeur prédictive positive entre 60 et 98% (médiane de 92%). La concordance entre les données administratives et l'étalon de référence variait entre 67 et 96% (médiane de 83%) (272). Ces études ont utilisé différents étalons comme le dossier médical, le registre provincial du diabète ou l'information auto-rapportée par le patient. Elles ont aussi utilisé différentes définitions de cas de diabète (c'est-à-dire le nombre de diagnostic de diabète et le nombre d'années nécessaires pour identifier le cas) et différentes populations d'échantillonnage allant de la plus restrictive telle qu'une population ayant subi une angioplastie (267) ou une population âgée de 65 ans et plus (265) à la plus générale tel que toute la population assurée (266). Le nombre de diagnostic de diabète nécessaire pour bien identifier un sujet diabétique variait selon la source de données utilisée. Ainsi, Hebert *et al.* (266) ont recommandé qu'au moins deux

diagnostics de diabète sur une période maximale de deux ans sont nécessaires lorsque le fichier médical de rémunération à l'acte était utilisé comme source de donnée. Alors que Wilson *et al.* (271) ont indiqué que l'utilisation d'un seul diagnostic de diabète était plus sensible que deux diagnostics séparés lorsque les données du programme de prise en charge des patients diabétiques étaient utilisées comme source de données. Plus récemment, Hux *et al.* (273) ont indiqué que bien que l'utilisation d'un seul diagnostic de diabète soit plus sensible, cette définition contribuerait à l'augmentation du nombre de faux positifs. D'autres études ont recommandé l'utilisation du diagnostic principal et des diagnostics secondaires pour identifier les sujets diabétiques à partir du fichier des hospitalisations (266;269).

Au Canada, quelques provinces participant au développement du système national de surveillance du diabète ont aussi évalué la validité de la définition de cas du diabète retenue, c'est-à-dire, au moins deux actes médicaux ou une hospitalisation dans une période de deux ans. La 1^{ère} étude de validation était celle de Blanchard *et al.*(22) menée au Manitoba en 1996. Les auteurs ont rapporté une sensibilité de plus de 96% de la définition de cas de diabète, en utilisant comme étalon les données du registre d'éducation sur le diabète. Toutefois, la mesure de sensibilité était restreinte aux personnes adhérentes au programme d'éducation sur le diabète, qui utiliseraient plus fréquemment les services de soins et donc ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la population diabétique. De plus, cette étude ne permettait pas d'établir la proportion de faux positifs parmi les cas présumés diabétiques selon la définition de cas. Par la suite, d'autres projets de validation ont été effectués, utilisant comme étalon les dossiers médicaux en Ontario (273), l'enquête nationale sur la santé de la population en Nouvelle-Écosse (274) ou le registre provincial du diabète à l'Île-du-Prince-Édouard (275). Les résultats de ces recherches ont démontré une sensibilité de 83% en Nouvelle-Écosse, de 69% à l'Île-du-Prince-Édouard et de 86% en Ontario. La spécificité était de 99% en Nouvelle-Écosse et à l'Île-du-Prince-Édouard et de 97% en Ontario. La valeur prédictive positive était de 78% à l'Île-du-Prince-Édouard et de 80% en Ontario. Les différences observées entre ces études pourraient être attribuables à la variation des sources de références (étalons) utilisées dans chaque province, mais pourraient également être dus à des différences de pratique des médecins dans chaque province en ce qui a trait à l'inscription du code de diagnostic dans les bases de données

administratives, particulièrement dans les fichiers de réclamations à l'acte. Ainsi, étant donné qu'aucune étude de validation n'a été effectuée pour la province de Québec jusqu'à date, il nous paraissait important, voir vital, de valider cette définition de cas de diabète afin de s'assurer de la qualité de nos données et de la fiabilité de nos résultats. Ce qui nous ramène au quatrième objectif de la présente thèse.

CHAPITRE II

OBJECTIFS

La présente thèse porte sur deux volets.

Volet 1 :

L'objectif principal du premier volet de la thèse était d'examiner dans une large population non sélectionnée au Québec, l'impact du diabète sur la mortalité suite à l'hospitalisation pour un premier infarctus du myocarde (IAM) dans l'un des centres hospitaliers de la province du Québec. Plus spécifiquement :

1- Évaluer l'impact du diabète, du genre féminin et leur interaction sur la mortalité à 30 jours, à 1 an et à 5 ans après hospitalisation pour un premier IAM selon trois groupes d'âge (20-64, 65-74 et ≥ 75 ans) (article 1).

2- Évaluer les changements temporels dans le taux de revascularisation coronarienne et la létalité après un premier IAM chez la population diabétique et non diabétique et examiner les tendances temporelles de l'impact du diabète sur la mortalité hospitalière et à 1 an après hospitalisation pour un IAM (article 2).

3- Évaluer l'effet de la défavorisation matérielle et sociale, sur la mortalité à 1 an à la suite d'hospitalisation pour un premier IAM chez la population diabétique, par comparaison à la population non diabétique (article 3).

- a- Évaluer l'effet de la défavorisation matérielle et sociale, sur la mortalité à 1 an après hospitalisation pour un IAM chez la population diabétique et non diabétique.
- b- Examiner les changements dans le temps dans la létalité selon les quintiles de défavorisations matérielle et sociale.

Volet 2 :

L'objectif du deuxième volet de la thèse était de valider la définition de cas du diabète retenue par le programme québécois de surveillance du diabète et utilisée dans la présente thèse (article 4). Plus spécifiquement, nous avons estimé :

- a- La sensibilité de la définition de cas du diabète en utilisant un échantillon aléatoire de patients diabétiques identifiés à partir des résultats des tests de glycémie en laboratoire. Cela permettra d'identifier la proportion des cas pouvant échapper aux critères de sélection.

- b- La valeur prédictive positive de la définition de cas du diabète en comparant le diagnostic de diabète présumé selon les données du PQSD, avec le diagnostic retrouvé dans les dossiers médicaux en cabinets et en centre hospitaliers d'un échantillon de patients sélectionnés au hasard. Cela permettra d'identifier la proportion de faux positifs parmi les cas identifiés par le PQSD.

CHAPITRE III

Article 1

Impact of Diabetes and Gender on Survival after Acute Myocardial Infarction in the Province of Quebec, Canada - A Population-Based Study

Najwa Ouhoummane, Belkacem Abdous, Valérie Émond and Paul Poirier

Publié dans *Diabetic Medicine* 2009; 26: 106-116

Résumé

OBJECTIF : Examiner l'impact du diabète sur l'excès de mortalité à 30 jours, à 1 an et à 5 ans, chez les femmes hospitalisées pour un premier infarctus aigu du myocarde (IAM) dans l'un des centres hospitaliers de la province du Québec, selon trois groupes d'âge (20-64, 65-74 et 75 ans et plus).

MÉTHODE : Étude rétrospective incluant 23 700 patients hospitalisés pour IAM entre 1995 et 1997. Parmi ces patients, 5 132 (22%) étaient diabétiques au congé hospitalier. Les cas d'IAM ont été identifiés à partir du code de diagnostic d'IAM au fichier des hospitalisations québécoises (Med-Écho). Les sujets diabétiques ont été identifiés à partir des données du programme québécois de surveillance du diabète.

RÉSULTATS : À 30 jours, les femmes diabétiques et non diabétiques âgées de moins de 75 ans avaient un risque de mortalité d'au moins 38% plus élevé comparativement aux hommes de même groupe d'âge, après ajustement pour les co-morbidités et le statut socio-économique. Cet excès de mortalité chez les femmes disparaît cependant après ajustement pour les complications hospitalières (insuffisance cardiaque et choc cardiogénique). Après un suivi de 5 ans, seules les femmes diabétiques âgées de moins de 65 ans avaient un risque de mortalité plus élevé comparativement aux hommes diabétiques avec un risque relatif de mortalité de 1,52 (IC à 95% : 1,13-2,04). Tandis que les femmes non diabétiques de même groupe d'âge, avaient un risque relatif de 0,85 (0,65-1,12). Les femmes diabétiques et non diabétiques âgées de 65 ans et plus avaient également un risque de mortalité similaire aux hommes de même groupe d'âge.

CONCLUSIONS : Ces résultats suggèrent que pendant la phase aiguë de l'IAM, l'excès de mortalité observé chez les femmes n'est pas influencé par le statut du diabète, mais plutôt expliqué par leur taux de complications hospitalières plus élevé. À long terme, seules les femmes diabétiques âgées de moins de 65 ans avaient un risque de mortalité plus élevé que les hommes. Cela est expliqué par un effet plus dévastateur du diabète à long terme, particulièrement chez les femmes jeunes. Des actions de prévention, primaire et secondaire, et un traitement agressif sont cruciaux dans le but d'améliorer la survie des femmes jeunes à risque d'IAM, particulièrement les diabétiques.

**Impact of Diabetes and Gender on Survival after Acute Myocardial Infarction in the
Province of Quebec, Canada - A Population-based Study**

Short running title: Diabetes and Gender Impact on Survival Post-AMI

N. Ouhoumane¹, B. Abdous², V. Émond¹ and P. Poirier³

¹National Public Health Institute of Quebec, Québec, QC, Canada

²Health Research Unit, Laval University, Québec, QC, Canada

³Quebec Heart and Lung Institute, Faculty of Pharmacy, Laval University, Québec, QC,
Canada

Corresponding author:

Dr. Paul Poirier

Quebec Heart and Lung Institute, Laval Hospital,

2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, Qc, Canada, G1V4G5

Telephone: 418-656-4767

Fax: 418-656-4581

E-mail: Paul.Poirier@crhl.ulaval.ca

Aims To examine the impact of diabetes, gender and their interaction on 30-day, 1-year and 5-year post-acute myocardial infarction (AMI) mortality according to three age groups (20-64, 65-74 and ≥ 75 years).

Methods Retrospective analysis including 23,700 patients ≥ 20 years (22% with diabetes) hospitalized for a first AMI in any hospital in the Province of Quebec, Canada, between April 1995 and March 1997. Administrative databases were used to identify patients and assess outcomes.

Results Regarding 30-day mortality, there was non-significant interaction between diabetes and gender. Women aged < 75 years had, independently of the diabetes status, at least a 38% ($p < 0.05$) higher mortality than their male counterparts after adjustment for socio-economic status and comorbid conditions. Gender difference disappears, however, after controlling for in-hospital complications. Regarding 1-year mortality (31 to 365 days), gender disparity was non-significant for all-age groups. It remained non-significant during the 5-year follow-up for all groups except for younger (< 65 years) women with diabetes, who presented a 52% ($p = 0.004$) higher mortality than men after controlling for co-variables. This women disadvantage was demonstrated by a significant interaction between diabetes and gender in patients < 65 years ($p = 0.009$).

Conclusions The higher 30-day mortality post-AMI in younger (20-64 years) and middle-aged (65-74 years) women compared to men was not influenced by diabetes status. However, during the 5-year follow-up, the similar gender mortality observed in patients without diabetes seemed to disappear in younger patients with diabetes, which may be explained by the deleterious, long-term, post-AMI impact of diabetes in younger women.

Keywords diabetes mellitus, myocardial infarction, gender, survival

Abbreviations AMI, acute myocardial infarction; CFR, case fatality rate; ICD-9, International Classification of Disease, 9th revision; QDSD, Quebec Diabetes Surveillance Database; NDSS, National Diabetes Surveillance System; SES, socio-economic status

Introduction

Coronary artery disease is the leading cause of death in patients with diabetes (1). Moreover, diabetes is an important predictor of morbidity and mortality after acute myocardial infarction (AMI) (2). Several epidemiological studies assessing gender disparities on post-AMI mortality have indicated that women experience a higher mortality compared to men (3,4), especially in younger patients (5,6). The worse outcomes in women may be explained by the severity of their disease on admission; women were generally older, had more cardiovascular risk factors and were often less treated than men (7). A potential modifying effect of diabetes on this gender difference was assessed by previous studies. Data suggest that diabetes may influence the excess long-term mortality in women (8-12), but the possible impact of diabetes on short-term mortality is less clear (13-16). Furthermore, these studies have been generally limited by relatively narrow geographic areas (12,15), insufficient sample size (8), or reflected special subgroups (11,15,16) that may not represent the experience of total population. The purpose of this population-based study was to explore further the impact of diabetes, gender and their interaction on 30-day, 1-year and 5-year post-AMI mortality according to three age groups (20-64, 65-74 and ≥ 75 years).

Methods

Study population

The Quebec hospital discharge database, Med-Echo, was used to identify all patients aged ≥ 20 years admitted in any hospital in the Province of Quebec, Canada, with a diagnosis of AMI between April 1, 1995 and March 31, 1997 and subsequently followed until March 31, 2002. The hospital discharge database contains several patient characteristics including age, gender, principal diagnosis and up to 15 secondary diagnostic. Hospitalized patients were identified based on a principal diagnosis of AMI, according to the coding on the *International Classification of Disease, 9th revision*, (ICD-9 = 410). The validity of the diagnosis coding has a positive predictive value of 96% (17). To increase the likelihood of identifying first AMI, we excluded patients with a previous AMI diagnosis in the 4 years prior the index AMI. As in previous studies (18-20), several exclusion criteria were applied to ensure the accuracy of the AMI

diagnosis: (i) patients not admitted to an acute care facility (1.5% of the original cohort), (ii) AMI coded as an in-hospital complication (0.5%), (iii) for patients transferred from another acute care facility (10.2%), only the first admission counted, (iv) patients discharged alive after a total length of stay less than 3 days (1.6%) and (v) patients aged > 105 years (0%).

Diabetes case definition

Patients with a diagnosis of diabetes were identified through the Quebec Diabetes Surveillance Database (QDSD) using the National Diabetes Surveillance System (NDSS) case definition (21). The QDSD is an administrative data that includes all persons diagnosed with diabetes in the province of Quebec. Persons were classified as diabetics if they had at least one hospital admission or two physicians' claims with a diagnosis of diabetes (ICD-9 = 250) within a 2-year period. This is a well validated case definition (22) used by several Canadian provinces in numerous studies (23-25). Cases of gestational diabetes were excluded because of their temporary condition. Discriminating between Type 1 and Type 2 of diabetes was not possible, but, about 90% of adult cases are Type 2 (26). In addition, 1,470 (8.0%) cases without diabetes at the time of discharge have developed diabetes during the study period, of whom, 50% were diagnosed with diabetes 2.4 years post-AMI discharge. These patients were censored at the time of the diabetes diagnosis.

Vital Status

Information on patients' vital status (i.e. date of death) was obtained by linking hospitalization data to the Quebec Death Certificate Registry database, using unique anonymized patient identifiers. All-cause of death was used to evaluate mortality post-AMI.

Comorbidities and complications

Comorbid conditions occurring, both at the index admission and over the last 2 years prior the index admission, were identified by reviewing primary and secondary diagnosis (27). However, if such diagnosis were listed in the index admission, we were unable to discern whether they were comorbid conditions or in-hospital complications.

Therefore, such acute conditions, which could be complications, were included as comorbidities only if they occurred during the 2 years prior the index admission (28,29). In addition, severity of AMI was indicated by the presence of cardiogenic shock, heart failure and arrhythmia, identified during the index admission and so, these conditions were considered as in-hospital complications.

Socio-economic status

Socio-economic status (SES) has been shown to be inversely related to mortality post-AMI (30). In the present study, SES is measured through an ecological deprivation index based on dissemination-area; the smallest census unit with an average of 632 persons (31). The index comprises six indicators related to two distinct dimensions (material and social). The material dimension is mainly associated with education, employment, and income, whereas the social dimension refers primarily to single-parent families, marital status and living alone (31). For both dimensions, the Quebec population was devised into deprivation quintiles with equal population size, from the most privileged (quintile 1) to the most deprived (quintile 5). Information on deprivation was introduced to hospitalization data by the postal code of residence and was linked to 93.1% of patients.

Statistical Analysis

Baseline characteristics of patients were compared according to diabetes status and gender using the Pearson chi-square test for categorical variables and the Student *t* test for continuous variables. For SES variables, 1,643 cases (6.9%) were missing. We included 'missing' as an additional category. Only independent variables with a prevalence > 1% and those significantly associated with the outcome in univariate analyses were selected for a possible inclusion in multivariate analyses. Survival analysis was obtained by the Kaplan-Meier method and multiple Cox proportional-hazards models were used to assess the impact of diabetes and gender on mortality post-AMI. Results are expressed as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals. Given a significant interaction between diabetes and age ($p < 0.0001$) and between gender and age ($p = 0.0191$), analyses were stratified into three age groups. Proportionality assumption was examined by Log (-log survival) curves and found valid. Variance

inflation factors detected no significant collinearity between co-variables. Analyses were performed using SAS version 9.1 (Inc., Cary, N.C., USA). A $p < 0.05$ was considered as statistically significant, and all p -values were two-sided. Analyses were repeated using the robust sandwich covariance estimate method to assess whether the clustering of patients by hospital affected our results. Results were similar and consequently, not reported.

Results

Baseline characteristics

The study population comprised 23,700 patients hospitalized for a first AMI, of whom 5,132 (22%) had diabetes and 8,097 (34.1%) were female (Table 1). Compared to patients without diabetes, patients with diabetes were more likely to be older, female and to have lower SES, more comorbid conditions, more in-hospital complications of congestive heart failure and cardiogenic shock and were less likely to undergo revascularization procedures during the index admission. Women of all ages were more likely to have lower SES (social dimension), diabetes, in-hospital heart failure and cardiogenic shock than men. Whereas, history of heart failure, stroke, peripheral arterial disease, cancer and chronic pulmonary disease were more frequent only in younger women (< 65 years). Middle-aged and older women were similar or less likely than men to have these conditions. Use of revascularization procedure was similar for men and women < 75 years but was more frequent in men among older patients. Most of these differences were similar in group with and without diabetes, but slightly more marked among group without diabetes (data not shown).

Univariate analysis

A total of 7,803 patients (33%) died during the 5-year follow-up period, with 3,140 deaths (40.2%) occurred within the first 30 days of admission. Figure 1 displays case fatality rates (CFR) according to diabetes status, gender, and age. Significant results were: 1) the 30-day CFR was higher in women than in men, for both patients with and without diabetes < 75 years, 2) the 5-year CFR was higher in women with diabetes than

in men < 65 years and, 3) the 5-year CFR was higher in men without diabetes than in women \geq 75 years.

Multivariate analysis

Short-term mortality

Table 2 shows the multivariate analysis. Younger and middle-aged women experienced significant excess 30-day mortality when compared to men; independently of their diabetes status. The worse women's outcome remained significant after adjustment for SES and comorbid conditions (model 2), but became non-significant after additional adjustment for in-hospital complications (model 3).

Long-term mortality

Regarding 1-year mortality (from 31 to 365 days), the gender disparity in mortality was non-significant in all-age groups, while the impact of diabetes increased and remained significant even after adjustment for in-hospital complications (Table 2, model 3). The only significant interaction between diabetes and gender was displayed in younger patients after 5-year follow-up (from 1 year to 5 years), with a worse outcome observed in women with diabetes (Table 2 and Table 3). Moreover, Figure 2 depicts a more important increase in mortality over time in younger patients with diabetes, especially in women, indicating an increasing influence of diabetes among this group over time.

Discussion

This population-based study examined the impact of diabetes and gender on short and long-term mortality in patients hospitalized for a first AMI in Quebec between 1995 and 1997, taking into account socio-demographic characteristics, comorbid conditions and in-hospital complications. Our results showed that diabetes was an important predictor of post-AMI mortality with a greater influence on long-term than on short-term outcome (Table 2 and Table 3).

Gender disparity in short-term mortality

Our study showed a greater short-term mortality post-AMI in younger and middle-aged women compared with their male counterparts, independently of their diabetes status. These results are in accordance with previous studies which also found no impact of diabetes on early (in-hospital, 28-day or 30-day) excess mortality in women (14,16) in contrast to others (13,15) that showed higher early mortality only in women with diabetes. However, important differences exist between these two studies and our. These studies did not identify specifically first AMI and so the index AMI may represent a recurrent event. Recurrent events have been shown to be higher among patients with diabetes, especially in women (32). This may have contributed to the higher mortality in women with diabetes observed in these studies. In addition, differences in study populations, study design and case definition may have also contributed to these discrepancies.

To explain the excess mortality in women, we adjusted for several risk factors. Our data show that the gender disparity remained high even after adjustment for diabetes, SES and comorbid conditions, but decreased and disappeared after additional adjustment for in-hospital complications. Since complications may be implicated in the mechanisms of death, adjustment for them may cause an over-adjustment, but they do help in understanding the mechanisms by which women may die more frequently than men. Hence, we found that the worse outcome in women is independent of diabetes status, SES and comorbid conditions but largely explained by their increased risk of in-hospital complications; a finding which concord with prior study (4) and which may be related to their delayed AMI diagnosis and their delayed treatment (3,5). Younger women had also more severe AMI at admission and decreased body mass index that may put them at higher risk during certain therapies, such as thrombolytic agents (33). Furthermore, AMI was more likely to be unrecognized (silent) in younger women than in younger men (5). Accordingly, the higher early mortality in younger women might also be due to the fact that only more severe AMI in younger women were recognized and hence diagnosed (34). Another possible explanation was the difference in pre-hospital death between men and women. Several studies have reported that the higher short-term mortality in younger women was counterbalanced by a higher mortality before hospitalization in men (8,34).

Gender disparity in long-term mortality

Our results indicated that the gender disparity observed in short-term mortality disappeared in all groups during the first year of follow-up and remained non-significant during the prolonged follow-up period (5-year). The exception to this was younger women with diabetes, who continued to have higher 5-year mortality compared to men. This result is consistent with previous studies which found a reversed gender effect in patients with diabetes (8,9,11-14), as well as with recent meta-analysis which reported that the relative risk of death associated with diabetes is 50% higher in women than it is in men (10).

The disadvantage observed in younger women with diabetes could be explained by a stronger influence of diabetes on long-term rather than on short-term mortality, especially in women, as illustrated in Figure 2 as seen in previous studies (11). Diabetes is also reported as being more severe in women in that they require more treatment with insulin and are predisposed to increased risk of recurrent AMI and developing heart failure (8). Invasive treatments were often less used in patients with diabetes and in women. Although some studies have reported that disparities in treatment had no effect on the excess mortality in women (6,16), others have explained this gender gap by treatment inequalities (7). In the present study, gender difference in mortality was observed in only patients < 65 years while experiencing similar revascularization rates between men and women (Table 1). This result supports the non-significant impact of unequal use of invasive treatment on gender difference in mortality. Milcent *et al.* (7) reported that even if women would derive benefit from more frequent use of revascularization, these procedures appear less protective in women than in men, possibly because of smaller coronary arteries, more coronary tortuosity and delayed AMI diagnosis among women than can lead to a higher dissection rate, incomplete revascularization and procedural complications. This is further accentuated in patients with diabetes and could partially explain the difference in long-term prognosis among younger women with diabetes, a situation where diabetes probably plays a major role in the atherosclerotic disease process, since it abolishes the protective effect of the female gender.

Strengths and limitations

Our study has some limitations. First, administrative data does not include information on clinical severity, type of myocardial infarction or traditional risk factors of AMI, and we were unable to examine the influence of pharmaco-therapy which may have contributed to the excess mortality in women. Second, to avoid an eventual ascertainment bias (35), patients with previous AMI in the 4 years before the index admission were excluded. Nevertheless, this length of period may not be sufficiently long enough to identify first AMI events. Third, pre-hospital death is not known and may be higher in men than in women (8,34). Nonetheless, the greater difference in mortality between men and women among hospitalized patients is a clinical problem which requires more attention. Fourth, approximately 30% of patients with diabetes in the general population may remain undiagnosed. This misclassification could underestimate the influence of diabetes. However, we think that the proportion of undiagnosed diabetes in our cohort of hospitalized AMI patients was relatively small compared to the general population and should be similar for both genders. Fifth, we were unable to document the type, duration and severity of diabetes. Previous studies have shown that the higher long-term mortality in women with diabetes is restricted to the insulin-treated group (13). Lastly, the study included patients hospitalized for AMI between 1995 and 1997. Some changes in practice and in outcome have taken place in the current era. However, there is no evidence whether these changes were different across gender (36). Recent studies still show even to day, a significant gender gap in mortality (37). The strength of our study was the sample size which permits stratification of our analyses by age-group. This is a population-based study with all patients hospitalized for an AMI in Quebec, thus enhancing the generalization of the results. Patients were followed for a long period (5-year) and we were able to adjust for several risk factors that are known to influence AMI survival.

Conclusion

We found that the higher 30-day mortality post-AMI in younger and middle-aged women compared to men was independent of diabetes status but largely explained by their increased risk of in-hospital complications. However, in the long-term follow-up (5-year), diabetes seemed to abolish the similar gender mortality observed in patients

without diabetes and may be explained by a deleterious influence of diabetes on long-term post-AMI in younger women than in men. These results suggest that younger women, especially those with diabetes, may require more cardiovascular preventive measures in both primary and secondary setting and more intensive treatments for risk factors in order to reduce the risk of cardiovascular disease in these patients because of their higher mortality risk.

Competing interests

Nothing to declare.

Acknowledgments

PP is a clinician-scientist of the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). We would like to thank Danielle St-Laurent from the National Public Health Institute of Quebec and Louis Rochette for statistical support.

References

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
2. Alter DA, Khaykin Y, Austin PC, Tu JV, Hux JE. Processes and outcomes of care for diabetic acute myocardial infarction patients in Ontario: do physicians undertreat? *Diabetes Care* 2003; 26: 1427-1434.
3. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M *et al.* Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol* 2002; 89: 511-517.
4. Marrugat J, Sala J, Masia R, Pavesi M, Sanz G, Valle V *et al.* Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA* 1998; 280: 1405-1409.
5. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-225.

6. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001; 134: 173-181.
7. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007; 115: 833-839.
8. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456-3460.
9. Hu G. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608-617.
10. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-78.
11. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004; 27: 2898-2904.
12. Larsson CA, Gullberg B, Merlo J, Rastam L, Lindblad U. Female advantage in AMI mortality is reversed in patients with type 2 diabetes in the Skaraborg Project. *Diabetes Care* 2005; 28: 2246-2248.
13. Crowley A, Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Jackson E, Gore JM *et al.* Sex differences in survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus (Worcester Heart Attack Study). *Am Heart J* 2003; 146: 824-831.
14. Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, Gore JM, Alpert JS. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 245-252.
15. Maier B, Thimme W, Kallischnigg G, Graf-Bothe C, Rohnisch JU, Hegenbarth C *et al.* Does diabetes mellitus explain the higher hospital mortality of women with acute myocardial infarction? Results from the Berlin Myocardial Infarction Registry. *J Investig Med* 2006; 54: 143-151.
16. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Impact of history of diabetes mellitus on hospital mortality in men and women with first acute myocardial

infarction. The National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1486-1489.

17. Levy AR, Tamblyn RM, Fitchett D, McLeod PJ, Hanley JA. Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1999; 15: 1277-1282.

18. Pilote L, Merrett P, Karp I, Alter D, Austin PC, Cox J *et al.* Cardiac procedures after an acute myocardial infarction across nine Canadian provinces. *Can J Cardiol* 2004; 20: 491-500.

19. Tu JV, Naylor CD, Austin P. Temporal changes in the outcomes of acute myocardial infarction in Ontario, 1992-1996. *CMAJ* 1999; 161: 1257-1261.

20. Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, Pashos CL, Newhouse JP, McNeil BJ. Acute myocardial infarction in the Medicare population. Process of care and clinical outcomes. *JAMA* 1992; 268: 2530-2536.

21. Blanchard JF, Ludwig S, Wajda A, Dean H, Anderson K, Kendall O *et al.* Incidence and prevalence of diabetes in Manitoba, 1986-1991. *Diabetes Care* 1996; 19: 807-811.

22. Hux JE, Ivis F, Flintoft V, Bica A. Diabetes in Ontario: determination of prevalence and incidence using a validated administrative data algorithm. *Diabetes Care* 2002; 25: 512-516.

23. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36.

24. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007; 369: 750-756.

25. Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA. The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus. *CMAJ* 2003; 168: 1661-1667.

26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S43-S48.

27. Preen DB, Holman CD, Spilsbury K, Semmens JB, Brameld KJ. Length of comorbidity lookback period affected regression model performance of administrative health data. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 940-946.

28. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 613-619.

29. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998; 36: 8-27.
30. Rasmussen JN, Rasmussen S, Gislason GH, Buch P, Abildstrom SZ, Kober L *et al.* Mortality after acute myocardial infarction according to income and education. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 351-356.
31. Pampalon R, Raymond G. A deprivation index for health and welfare planning in Quebec. *Chronic Dis Can* 2000; 21: 104-113.
32. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med* 1997; 241: 485-492.
33. Becker RC, Hochman JS, Cannon CP, Spencer FA, Ball SP, Rizzo MJ *et al.* Fatal cardiac rupture among patients treated with thrombolytic agents and adjunctive thrombin antagonists: observations from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9 Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 479-487.
34. Rosengren A, Spetz CL, Koster M, Hammar N, Alfredsson L, Rosen M. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden; data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction Register. *Eur Heart J* 2001; 22: 314-322.
35. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 635-641.
36. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV *et al.* Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med* 2005; 353: 671-682.
37. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Marea AO *et al.* Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118: 2803-2810.

Table III.1- Baseline characteristics of patients with AMI in the Province of Quebec, 1995-1997

Variables	Diabetes (n=5,132)	No diabetes (n=18,568)	Men (n=15,603)			Women (n=8,097)		
			20-64 yr (8,303)	65-74 yr (4,081)	≥ 75 yr (3,219)	20-64 yr (2,133)	65-74 yr (2,276)	≥ 75 yr (3,688)
Demographic characteristics (%)								
Age, yr (mean ± SD)	69±11.6	65±14.0	53±7.9	69±2.8	81±4.5	54±7.9	70±2.8	82±5.0
Female (%)	43.3	31.6	-	-	-	-	-	-
Material deprivation (%) [§]	n=4,682	n=17,375	n=7,934	n=3,847	n=2,916	n=2,038	n=2,110	n=3,212
Q1 (least deprived)	13.9	15.5	15.6	15.5	16.3	11.4 ^{□□□}	14.6	15.5
Q2	17.0	18.0	19.2	17.6	17.1	17.4	15.7	16.8
Q3	21.2	20.4	21.3	20.4	19.5	19.8	20.6	20.7
Q4	22.8	21.5	21.2	22.2	21.1	22.9	23.1	21.7
Q5 (most deprived)	24.8	24.4	22.5	24.1	25.7	28.2	25.9	25.2
Social deprivation (%) [§]								
Q1 (least deprived)	14.2	16.6	19.7	15.0	14.9	15.7 ^{□□□}	12.8 [□]	11.8 ^{□□□}
Q2	16.8	18.0	20.0	17.2	17.6	16.2	16.5	15.1
Q3	19.5	20.2	20.7	20.4	19.8	19.1	19.8	18.7
Q4	22.4	22.1	20.2	23.0	23.7	21.5	23.5	24.2
Q5 (most deprived)	26.9	22.9	19.2	24.1	23.8	27.3	27.3	30.1
Medical history (%)								
Diabetes	-	-	14.3	24.4	22.2	22.7 ^{□□□}	33.1 ^{□□□}	26.6 ^{□□□}
Heart failure	13.8	5.9	2.2	7.6	14.5	3.0 [□]	8.3	15.8
Angina	12.4	6.6	4.4	8.3	12.5	5.3	8.4	12.4
Stroke	7.7	3.4	1.3	5.2	8.5	2.0 [□]	5.1	7.4
Chronic renal failure	12.3	5.6	2.2	8.1	15.5	2.6	7.2	11.8 ^{□□□}
Acute renal failure	3.1	1.1	0.4	1.8	3.1	0.5	1.6	3.2
Peripheral arterial disease	15.5	8.7	5.7	14.3	16.0	7.0 [□]	10.6 ^{□□□}	12.1 ^{□□□}
Cancer	5.1	3.0	1.3	4.7	7.4	2.5 ^{□□}	3.9	3.6 ^{□□□}

Chronic pulmonary disease	19.5	15.4	8.1	21.4	30.5	13.0 ^{□□□}	19.0 [□]	17.1 ^{□□□}
Dementia	2.2	1.6	0.04	0.5	4.2	0.01	1.0	6.2 ^{□□}
Characteristics during hospitalization (%)								
Heart failure	24.7	16.5	9.6	19.2	27.1	11.6 ^{□□}	22.4 ^{□□}	30.7 ^{□□}
Cardiogenic shock	6.3	4.9	2.0	5.0	8.0	3.4 ^{□□}	7.4 ^{□□□}	10.0 ^{□□}
Arrhythmias [‡]	11.1	10.4	6.1	11.3	17.0	6.2	11.8	16.0
Revascularization (CABG/PCI)	13.4	17.0	22.8	18.4	6.5	22.7	15.2 ^{□□}	4.7 ^{□□}

CABG, Coronary arteries bypass surgery; PCI, percutaneous coronary interventions; Q, quintile; SD, standard deviation.

All the *p*-values for comparison of diabetes and no-diabetes were $P < .0001$, except for material deprivation ($P = .0136$), dementia ($P = .0019$) and dysrhythmia ($P = .1913$). The *P*-value for comparing men and women of the same age were (^{□□□} $P < .0001$ - ^{□□} $P < .005$ and [□] $P < .05$). For material and social deprivation, the comparison was between all quintiles.

[‡]Data were missing for 1643 patients.

[‡]Occurrence of supraventricular tachycardia, ventricular or auricular fibrillation or sudden death.

Table III.2- Crude and adjusted hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) of mortality post-AMI for diabetic patients and women by age groups

	Model 1				Model 2				Model 3				
	Age, yr	Diabetes	Female gender	DM-gender interaction	Diabetes	Female gender	DM-gender interaction	Diabetes	Female gender	DM-gender interaction	Diabetes	Female gender	DM-gender interaction
30-day mortality	20-64	1.66 (1.34-2.07)	1.54 (1.25-1.90)	NS	1.20 (1.00-1.51)	1.45 (1.17-1.79)	NS	1.10 (0.87-1.40)	1.24 (1.00-1.54)	NS	1.10 (0.87-1.40)	1.24 (1.00-1.54)	NS
	65-74	1.32 (1.15-1.53)	1.33 (1.16-1.52)	NS	1.13 (1.00-1.31)	1.38 (1.20-1.58)	NS	1.06 (0.91-1.23)	1.20 (1.04-1.39)	NS	1.06 (0.91-1.23)	1.20 (1.04-1.39)	NS
	≥ 75	1.08 (0.98-1.20)	1.16 (1.05-1.27)	NS	1.04 (0.94-1.15)	1.15 (1.05-1.27)	NS	1.02 (0.92-1.13)	1.07 (0.97-1.17)	NS	1.02 (0.92-1.13)	1.07 (0.97-1.17)	NS
1-year mortality in 30-day survivors	20-64	3.29 (2.53-4.29)	1.16 (0.86-1.57)	NS	2.18 (1.64-2.90)	1.08 (0.80-1.46)	NS	1.94 (1.45-2.59)	1.05 (0.78-1.42)	NS	1.94 (1.45-2.59)	1.05 (0.78-1.42)	NS
	65-74	2.22 (1.83-2.70)	0.97 (0.80-1.19)	NS	1.70 (1.38-2.08)	1.02 (0.83-1.25)	NS	1.58 (1.29-1.93)	1.00 (0.81-1.22)	NS	1.58 (1.29-1.93)	1.00 (0.81-1.22)	NS
	≥ 75	1.59 (1.39-1.83)	1.09 (0.96-1.24)	NS	1.48 (1.29-1.70)	1.20 (1.05-1.37)	NS	1.45 (1.26-1.66)	1.17 (1.03-1.34)	NS	1.45 (1.26-1.66)	1.17 (1.03-1.34)	NS
5-year mortality in 1-year survivors	20-64	2.80 (2.37-3.45)	1.00 (0.72-1.15)	1.52 (1.02-2.25)	2.03 (1.63-2.53)	0.90 (0.68-1.18)	1.73 (1.16-2.57)	1.91 (1.53-2.39)	0.91 (0.69-1.19)	1.67 (1.12-2.48)	1.91 (1.53-2.39)	0.91 (0.69-1.19)	1.67 (1.12-2.48)
	65-74	2.20 (1.87-2.60)	0.86 (0.72-1.04)	1.24 (0.93-1.61)	1.98 (1.68-2.34)	0.94 (0.78-1.13)	1.07 (0.82-1.41)	1.82 (1.54-2.15)	0.89 (0.74-1.07)	1.14 (0.87-1.50)	1.82 (1.54-2.15)	0.89 (0.74-1.07)	1.14 (0.87-1.50)
	≥ 75	1.50 (1.28-1.76)	0.86 (0.76-0.97)	1.22 (0.98-1.52)	1.41 (1.20-1.65)	0.91 (0.80-1.02)	1.23 (0.99-1.53)	1.34 (1.14-1.58)	0.86 (0.76-0.97)	1.28 (1.03-1.59)	1.34 (1.14-1.58)	0.86 (0.76-0.97)	1.28 (1.03-1.59)

Model 1: adjusted for diabetes, gender and diabetes-gender interaction when this is significant. Model 2: model 1 + SES + medical history of heart failure, angina*, stroke, cancer, peripheral arterial disease, dementia, chronic pulmonary disease and renal failure. Model 3: model 2 + in-hospital heart failure, cardiogenic shock, arrhythmias and revascularization*.
 *Angina and in-hospital revascularization were confounded only in 5-year mortality. †Because a significant diabetes-gender interaction, the impact of diabetes and gender on 5-year mortality were presented in Table 3. DM, diabetes mellitus; NS, not significant; SES, socio-economic status.

Table III.3- Adjusted* 5-year mortality in patients surviving 1-year post-acute myocardial infarction (AMI)

Age, yr	Adjusted HR (95% CI) for women compared with men by diabetes status		Adjusted HR (95% CI) for diabetes compared with no-diabetes by gender	
	Diabetes	No-diabetes	Women	Men
20-64	1.52 (1.13-2.04)	0.85 (0.65-1.12)	3.29 (2.31-4.66)	1.92 (1.53-2.40)
65-74	1.05 (0.86-1.29)	0.90 (0.75-1.09)	2.19 (1.74-2.74)	1.78 (1.50-2.10)
≥ 75	1.13 (0.94-1.37)	0.86 (0.76-0.97)	1.73 (1.49-2.01)	1.32 (1.12-1.55)

* Adjusted for variables of model 3.
CI, confidence intervals; HR, hazard ratio.

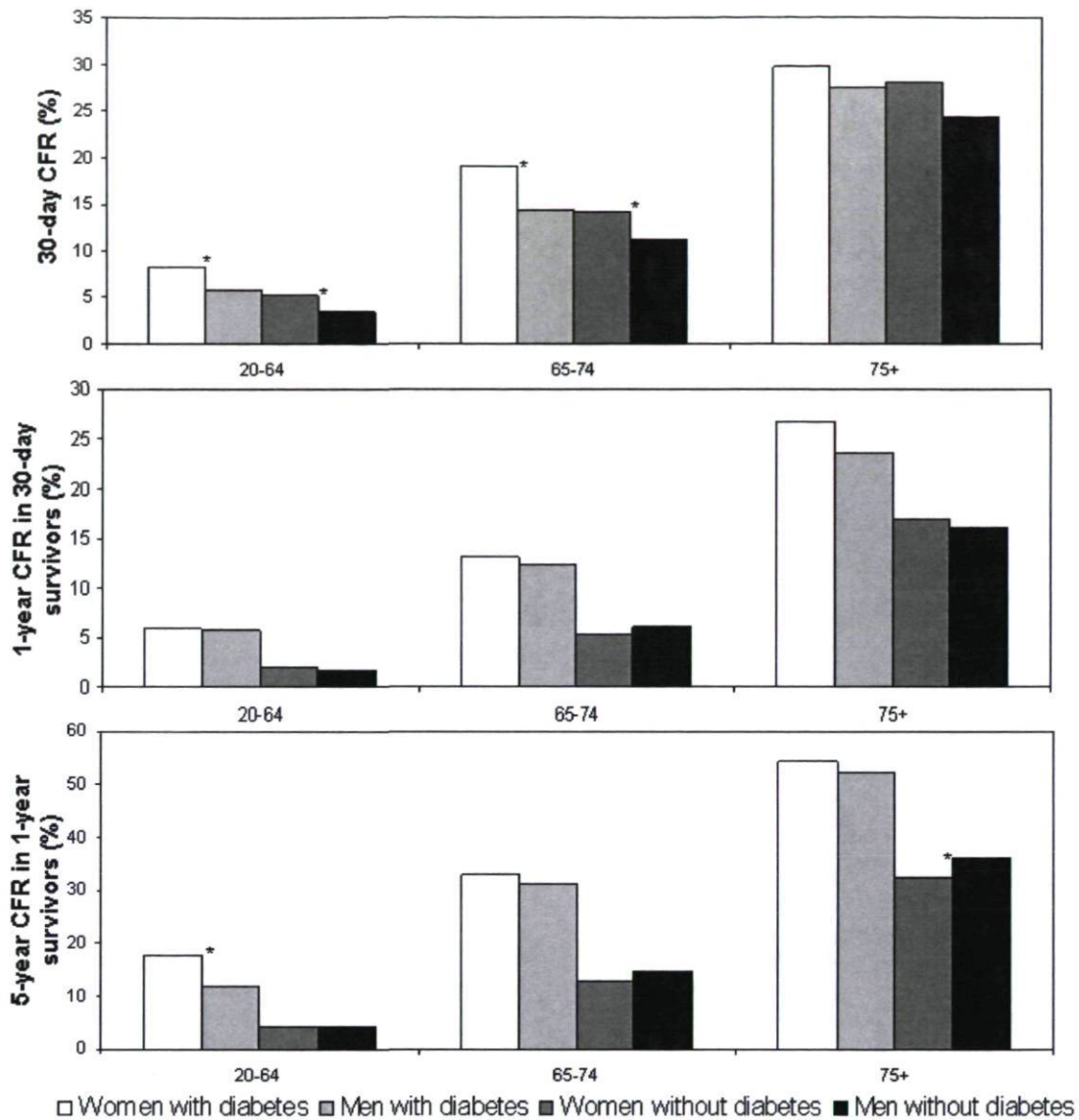
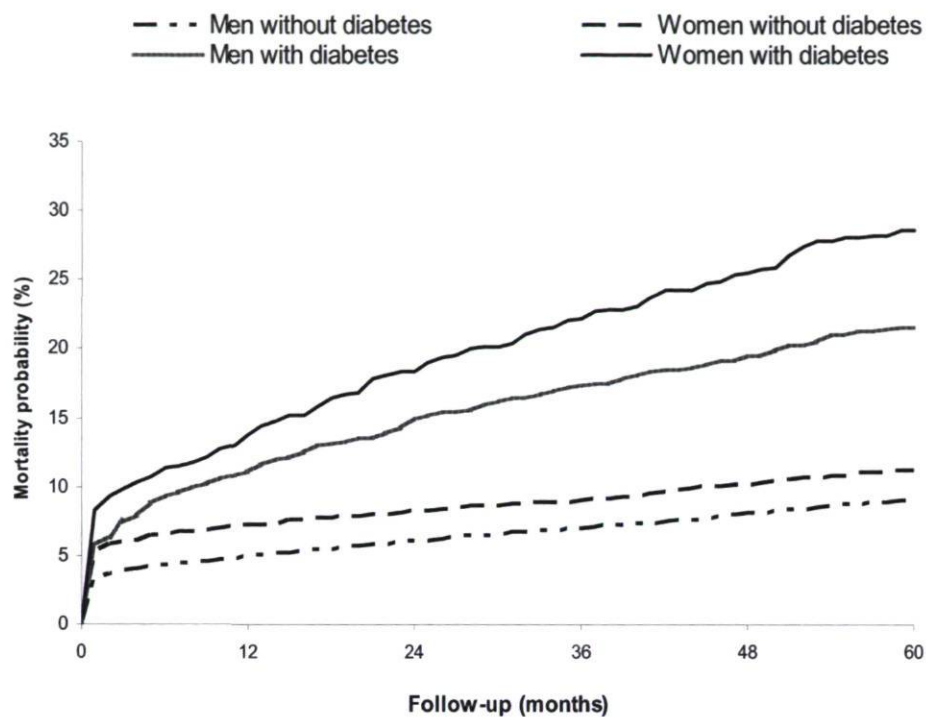


Figure III.1- Thirty-day, 1-year and 5-year case fatality rate (CFR) post-acute myocardial infarction (AMI) according to diabetes status, gender and age

*The difference between men and women was significant



Men without diabetes	7,109	6,666	6,470	6,299	6,102	5,881
Women without diabetes	1,648	1,508	1,464	1,421	1,375	1,322
Men with diabetes	1,194	1,062	1,015	984	960	934
Women with diabetes	485	420	396	374	361	345

Figure III.2- Unadjusted Kaplan-Meier estimates of cumulative long-term mortality post-acute myocardial infarction (AMI) of patients < 65 years by gender and diabetes status

CHAPITRE IV

Article 2

Trends in Post-Acute Myocardial Infarction Management and Mortality in Patients with Diabetes. A Population-Based Study from 1995 to 2001

**Najwa Ouhoummane, Belkacem Abdous, Rabia Louchini, Louis Rochette and Paul
Poirier**

Accepté dans *Canadian Journal of Cardiology*

Résumé

OBJECTIF : Comparer les changements temporels dans les taux de revascularisation coronarienne (angioplastie et pontage) et dans la létalité à la suite d'une hospitalisation pour un premier infarctus aigu du myocarde (IAM), entre la population diabétique et non diabétique.

MÉTHODE : Étude rétrospective incluant 77 552 patients hospitalisés pour IAM entre 1995 et 2001. Parmi ces patients, 19 370 (25%) étaient diabétiques au congé hospitalier. Les cas d'IAM ont été identifiés à partir du code de diagnostic d'IAM au fichier des hospitalisations québécoises (Med-Écho). Les sujets diabétiques ont été identifiés à partir des données du programme québécois de surveillance du diabète.

RÉSULTATS : Comparativement aux non diabétiques, les patients diabétiques ont plus recours au pontage coronarien (11,1% vs. 8,3%; $p<0,0001$) mais moins à l'angioplastie (17,1% vs. 20,2%; $p<0,0001$). Le recours à l'angioplastie au cours de la première année suivant l'IAM a augmenté de façon substantielle entre 1995 et 2001 chez les diabétiques et les non diabétiques, particulièrement pendant la phase aiguë de l'IAM (20,6% vs 16,6% par année, $p=0,1144$ chez les diabétiques et les non diabétiques respectivement). Le recours au pontage coronarien pendant la phase aiguë de l'IAM a augmenté plus chez les diabétiques que chez les non diabétiques (10,3% vs 5,3% par année, $p=0,0072$), alors qu'il est resté stable par la suite chez les diabétiques et a baissé chez les non diabétiques (-0,7% vs -5,3% par année, $p=0,2046$). Parallèlement à ces changements, nous avons observé un déclin significatif de létalité similaire chez les diabétiques et les non diabétiques. Ce déclin était plus prononcé pendant la phase aiguë (-5,05% vs -4,1% par année, $p=0,282$) qu'à 1 an après le congé hospitalier (-2,5% vs -2,5% par année, $p=0,629$). Toutefois, malgré ce déclin, le risque de mortalité reste plus élevé chez les diabétiques que les non diabétiques avec un risque relatif ajusté pour les caractéristiques sociodémographiques des patients et les co-morbidités de 1,21 (IC à 95% : 1,18-1,24).

CONCLUSIONS : Malgré l'amélioration dans le recours à la revascularisation et un déclin significatif dans la létalité dans le temps chez la population diabétique, le risque de mortalité demeure plus élevé chez les diabétiques que les non diabétiques. Ces résultats indiquent que des progrès additionnels sont nécessaires dans le but d'améliorer le mauvais pronostic observé chez les patients diabétiques.

**Trends in Post-Acute Myocardial Infarction Management And Mortality In Patients
With Diabetes. A Population-Based Study From 1995 to 2001**

Short running title: Revascularization and Outcomes Trends

**Najwa Ouhoumane¹, Belkacem Abdous², Rabia Louchini¹, Louis Rochette¹ and
Paul Poirier³**

¹National Public Health Institute of Quebec, Québec, QC, Canada

²Population Health Research Unit, Laval University, Québec, QC, Canada

³Quebec Heart and Lung Institute, Faculty of Pharmacy, Laval University, Québec, QC,
Canada

Corresponding author:

Dr. Paul Poirier

Quebec Heart and Lung Institute, Laval Hospital,

2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, QC, Canada, G1V 4G5

Telephone: 418-656-4767

Fax: 418-656-4581

E-mail: Paul.Poirier@crhl.ulaval.ca

The aim of this study was to compare trends in coronary revascularization use and case fatality rate post-acute myocardial infarction in patients with and without diabetes. Over time, there was a greater increase in coronary revascularization use in patients with diabetes than for those without, especially for coronary artery bypass graft use during the index admission. Concomitantly, patients with diabetes presented similar decline in case fatality rate than patients without diabetes. However, fatal outcome remains higher in patients with diabetes than without with an adjusted relative risk of 1.21 (95% CI, 1.18-1.24) at 1-year follow-up. These results suggested that additional progress is required to improve the poorer prognosis in this population.

Objective – To compare trends in coronary revascularization use and case fatality rate (CFR) post-acute myocardial infarction (AMI) in patients with and without diabetes.

Methods – Retrospective study of 77,552 patients aged ≥ 20 years (25% with diabetes) hospitalized for a first AMI in Quebec, Canada, between April 1995 and December 2001. Administrative databases were used to identify patients and assess outcomes.

Results – Compared with patients without diabetes, patients with diabetes underwent more coronary artery bypass graft (CABG) (11.1% vs. 8.3%; $p < 0.0001$) but less percutaneous coronary interventions (PCI) (17.1% vs. 20.2%; $p < 0.0001$). The use of PCI increased substantially over time in both populations, driven mainly by an increase during the index admission (20.6% vs. 16.6% per year; $p = 0.1144$ in respectively patients with and without diabetes). The use of CABG during the index admission increased markedly among patients with diabetes than in those without (10.3% vs. 5.3% per year; $p = 0.0072$), but at 1-year post-discharge, CABG use stayed stable in patients with diabetes and fell in those without (-0.7% vs. -5.3% per year; $p = 0.2046$). Concomitantly, patients with diabetes presented similar decline in CFR than patients without diabetes. The decline was more pronounced during the index admission (-5.0% vs. -4.1% per year; $p = 0.282$) that at 1-year post-discharge (-2.5% vs. -2.5% per year; $p = 0.629$) in respectively patients with and without diabetes. However, fatal outcome remains higher in patients with diabetes than without with an adjusted relative risk of 1.21 (95% CI, 1.18-1.24) at 1-year follow-up.

Conclusion – Overall, coronary revascularization use and CFR improved over time in patients with diabetes. Nevertheless, the mortality in patients with diabetes remains higher compared to patients without diabetes, indicating that additional progress is required to improve the poorer prognosis in this population.

Keywords Diabetes Mellitus; Acute myocardial infarction; Mortality; Revascularization

Diabetes mellitus is a major health problem. In year 2000 in the Province of Quebec, estimates put the prevalence of diabetes among adults ≥ 20 years at 5.1% (1). However, this prevalence is increasing due to the rise in obesity (2) and an ageing population (3). Diabetes is associated with a high risk of death due to coronary heart disease (CHD) (4). In the meantime, there have been marked declines in CHD mortality noted over the past 50 years in the general population (5-8). These changes may be attributable to advances in the management of both CHD (5,6,9) and cardiovascular risk factors (9,10). This decline, however, has been less pronounced in patients with diabetes (11,12), a previously neglected group who were less likely than patients without diabetes to receive therapeutic interventions such as thrombolysis, β -blockers, and revascularization procedures (13,14). In contrast, recent data report favourable decline in post-AMI mortality in patients with diabetes (15-18) and suggest that these improvements are a recent phenomenon (15).

During the last decade, the increasing prevalence of diabetes in the general population and more particularly in CHD patients, has received more attention and might have led to changes in health care practices among this population. Coronary revascularization procedures, i.e. coronary artery bypass graft (CABG) and percutaneous coronary interventions (PCI) conferred a protective effect against mortality in CHD patients (9) and effectiveness of these interventional treatments in patients with diabetes has been reported in several clinical trials (19-21). This evidence should, in theory, initiated more aggressive use of revascularization procedures in this high-risk population and thus may contribute to improve prognosis in these patients. The extent of these changes is however unknown. The purpose of this study was to compare the current trends in use of coronary revascularization procedures and case fatality rate (CFR) post-AMI between patients with and without diabetes.

Methods

Study Population

The Quebec hospital discharge database (*Med-Echo*) was used to identify all patients aged ≥ 20 years admitted in any hospital in the Province of Quebec between fiscal year 1995 (April 1 1995 to March 31 1996) and 2001 (April 1 2001 to December 31 2001) with a principal diagnosis of AMI (code 410 in the *International Classification of Disease, 9th revision*, ICD-9). Patients with a previous AMI in the 4 years prior the index admission were excluded in order to increase the likelihood of identifying incident case. The validity of the diagnosis coding had been evaluated previously with a positive predictive value of 96% (22). As in previous studies (8,23,24), several exclusion criteria were applied to ensure the accuracy of the AMI diagnosis. Thus, we excluded patients who were; 1) not admitted to an acute-care facility, 2) AMI coded as an in-hospital complication, 3) transferred from another acute-care facility (only the first admission was counted), 4) patients discharged alive with a total length of stay less than three days and, 5) patients aged >105 years.

Diabetes Diagnosis

Patients with diabetes (excluding cases of gestational diabetes) were identified through the Quebec Diabetes Surveillance Database (QDSD) using the Canadian National Diabetes Surveillance System (NDSS) case definition (25). The QDSD is an administrative database including all persons with a diagnosis of diabetes in the province. Persons who enter the database remain until death or migration. Persons were classified as diabetics if they had at least one hospital admission or two primary care clinic visits with a diagnosis of diabetes (ICD-9 = 250) within a two-year period. This case definition was associated with a sensitivity of 94% and predictive positive value of 88% (data not yet published) and was used by many Canadian provinces in numerous studies (4,15,26,27). Diabetes status was determined at the time of AMI discharge.

Outcomes

Revascularization: Revascularization procedures during the index admission and within 1-year of admission were identified from any of the 9 procedure codes using hospital discharge database. Revascularization was considered to be performed during the index admission even if patients were transferred to another acute-care hospital to receive treatment. Revascularization at 1-year after AMI was estimated among survivors from their discharge. Two major coronary procedures were identified using *the Canadian Classification of Procedures (CCP)*: CABG (48.10-48.19) and PCI (48.02, 48.03 and 48.09). Because the exact date of referrals to revascularization was not available in administrative data, time-to-revascularization was calculated from the date of the index AMI admission to the date of revascularization (28).

Case Fatality Rate (CFR) (in-hospital and 1-year CFR post-AMI): In-hospital death was identified directly from the hospital database. Out-of-hospital death was obtained by linking hospitalization data to the Quebec Death Certificate Registry database using unique anonymized patient identifiers. All-cause of death was used to evaluate mortality post-AMI. However, CHD was the cause of 85% of in-hospital death and the cause of 78% of death within 1-year following AMI.

Statistical Analysis

Temporal changes in characteristics of patients were tested using Mantel-Henzel chi-square test for categorical data and simple linear regression for continuous variables. The age/sex-adjusted CFR and proportion of patients who underwent revascularization procedures were calculated according to diabetes status and admission year. Proportions were adjusted using the direct method, according to the Quebec hospitalized AMI population in 2001. Age/sex-adjusted geometric mean time-to-revascularization was calculated from the date of the index AMI admission to the date of revascularization since the variable followed a log normal distribution. Analyses were performed using SAS version 9.1 (Inc., Cary, N.C., USA). Multiple log-binomial regression was used to assess the temporal trend in outcomes (revascularization or CFR) and the *COPY method* was used

to correct the problem of models that failed to converge (29). A 2-sided $p < 0.05$ was considered significant. Models included diabetes status, age, gender, admission year as an ordinal variable and interaction terms between diabetic status and year in order to evaluate the differences in trends between patients with and without diabetes. Additional analyses included further comorbid conditions and hospital characteristics. Potential modifying effects of age, gender and type of facilities (hospital with or without invasive facility) on time trends of outcomes were tested by two-way interaction terms between year and each co-variable. Only interaction with age (20-74 and ≥ 75 years) was statistically significant in some outcomes. Variance inflation factors detected no significant collinearity between co-variables. To verify whether the clustering of patients by hospitals affected our results, we repeated our analyses using the generalized-estimating-equation models and found similar results. Consequently, they were not reported.

Results

Baseline characteristics

The study population included 19,370 patients with and 58,182 without diabetes respectively. Temporal changes in baseline characteristics of patients are presented in Table 1. In general, patients with diabetes were more likely to be older, to be women and to have more comorbid conditions than patients without diabetes. Between 1995 and 2001, the absolute number of incident AMI declined among patients without diabetes while this increased among patients with diabetes. The percentage of women with diabetes decreased while the percentage of women without diabetes slightly increased. The mean age as well as the proportion of patients > 75 years increased over the study period, especially among patients with diabetes. The prevalence of most comorbid conditions documented over the last 2 years prior the index admission increased similarly in both groups. Patients with and without diabetes tended to be admitted more often at hospitals with on-site invasive facilities with high hospital volume.

Outcomes

Coronary revascularization

Temporal trends in age/sex-adjusted proportion of patients who underwent revascularization procedures and the percentage of annual change are presented in Figure 1 and Table 2. Overall, compared with patients without diabetes, those with diabetes were more likely to receive CABG (11.1% vs. 8.3%; $p<0.0001$) but were less likely to receive PCI (17.1% vs. 20.2%; $p<0.0001$) during the first year of index admission. The differential use of revascularization between patients with and without diabetes persisted after controlling for comorbid conditions and hospital characteristics (Table 2). The use of PCI increased substantially over time in both populations, driven mainly by an increase during the index admission (20.6% vs. 16.6% per year; $p=0.1144$ in respectively patients with and without diabetes). The use of CABG during the index admission increased markedly among patients with diabetes than in those without (10.3% vs. 5.3% per year, $p=0.0072$), but at 1-year post-discharge, CABG use stayed stable in patients with diabetes and fell in those without (-0.7% vs. -5.3% per year; $p=0.2046$). Results were similar after adjustment for comorbid conditions and hospital characteristics (Table 2). Patients ≥ 75 years underwent less revascularization procedures than younger patients (Figure 2) but they experienced a marked increase in revascularization procedures over time compared to younger patients with and without diabetes. Furthermore, adjusted mean time-to-revascularization declined over the study period in both populations except time-to-PCI after hospital discharge (Table 3).

Case fatality rate

Over the study period, there was a significant decline in age/sex-adjusted CFR, especially during the index admission (Table 4). The decline was similar for patients with and without diabetes (all p -value for diabetes-year interaction > 0.05), but fatal outcome remained higher in patients with diabetes than in those without, with an overall adjusted relative risk of in-hospital mortality of 1.15 (95% CI, 1.13-1.20) and 1.45 (95% CI, 1.38-1.52) after the 1-year post discharge. According to age, the 1-year CFR decline was especially marked in younger patients (< 75 years) when compared to the older ones among patients with

diabetes (-4.5% vs. -2.5% per year, $p=0.0752$) and especially without diabetes (-6.0% vs. -2.4% per year, $p=0.0004$) (Figure 3). No different declines were observed between men and women in both populations (data not shown).

Discussion

This study is the first experience in Quebec to compare the trends in post-AMI coronary revascularization use and CFR in patients with and without diabetes and to evaluate changes in the characteristic profiles of these patients. Our data show that, over the study period, patients with diabetes experienced a significant decline in CFR similar to patients without diabetes. This improvement paralleled a greater increase in early coronary revascularization procedures and a decrease in time-to-revascularization in this population.

The profile of patients admitted for AMI changed between 1995 and 2001. Thus, the percentage of women with diabetes, a group at higher risk of CHD death, decreased over time while age at admission increased. The prevalence of most comorbid conditions increased over time in parallel with increasing age, suggested increases in the burden of these comorbid conditions. However, the change in the diagnoses codes during the study period in administrative data could have also contributed to the increased prevalence of comorbidities.

Although several studies have investigated temporal changes in coronary revascularization post-AMI (6,30,31), fewer have examined such changes with respect to diabetes status (17,18,32). Our data showed that patients with diabetes were more often referred to CABG but less to PCI than patients without diabetes. This result may reflect the higher prevalence of underlying multivessel coronary artery disease among patients with diabetes (33). Despite available evidence from clinical trials, suggesting similar survival benefit between both modalities of revascularization in patients with diabetes (21,34,35), the 5-year mortality rate after PCI remained higher among patients with diabetes than without (13.4% vs. 6.8%; $p=0.03$), whereas, among those receiving CABG, the mortality rate was respectively 8.3% vs. 7.5%; $p=0.8$ (36). In addition, after PCI, patients with diabetes were more likely to develop new coronary lesions compared to patients without diabetes (37) and

had higher rate of restenosis and repeat revascularization than after CABG (34,38,39). So, PCI remained less ideal in patients with diabetes with multivessel coronary artery disease.

Furthermore, our data showed that the use of CABG among patients with diabetes increased by 6.6% per year, while the use of PCI increased by 16% per year. Although CABG remains the recommended strategy for patients with diabetes with multivessel CAD (40), recent advances in PCI (use of bare-metal and drug-eluting stents) has resulted in changing paradigm for coronary revascularization procedures among patients with diabetes (19) and the proportion of patients with diabetes who received PCI has increased (25.8%) compared with earlier PTCA (balloon angioplasty) (13.4%) (41) which concord with the substantial increase in the use of PCI over time in this large observational study. The increase in revascularization use could have been the result of both increased capacity of the system and change in treatment. As we do not have access to medical treatment in our cohort, we can only speculate, in accordance with the literature, that the management of patients with acute coronary syndrome has changed. Also, in the present study, patients with and without diabetes tended to be more often admitted in hospitals with on-site invasive facilities with high hospital volume. Such practice would have without a doubt favour an interventional approach to myocardial infarction through the time period of our study. In addition, coronary revascularization plays an important role in the management of CAD in patients with diabetes. It has been shown to significantly reduce death compared to medical treatment in patients with diabetes with stable multivessel CAD (21). Despite this is not confirmed by the recent BARI 2D study (42). Reinforcement of early therapeutic approaches in patients with diabetes has been shown to be important for reducing in-hospital mortality in this population (43). Our data provide evidence of implementation of these findings into practice, which could have contributed to improve survival.

Consistent with our results, the Sweden study showed a 100% increase in revascularization <14 days post-AMI from 1995 to 2002 (17) and in Ontario, use of CABG and PCI increased by 20 and 50% respectively between 1995 and 1999 (32). Investigation from US and Sweden noted a modest change in revascularization procedures use in patients with diabetes (18), most likely because they reported changes at an earlier time period (1990-

1995) than that of our study. However, our study provides additional information regarding these changes in both in-hospital and 1-year post-discharge. We were also able to adjust for patient and hospital characteristics and to examine the diabetes-year interaction, which were not performed in all previous studies.

Favourable changes in mortality in patients with diabetes have been reported by recent investigations. There was a 44% reduction in hospital mortality post-AMI between 1992 and 1999 in Ontario (15). Similar decline in 1-year mortality between patients with and without diabetes was also noted in the U.S. from 1990 to 1997 (16), in Sweden from 1995 to 2002 (17) and in the UK from 1995 to 2003 (44). Our data indicate moreover that, in both populations, the 1-year post discharge CFR decline was less pronounced than that during hospital admission. Long-term mortality post-AMI is related to recurrent events which were stable over time (data not shown). This may have contributed to a lesser decline in 1-year CFR. Furthermore, in accordance with previous studies (15), we observed that patients ≥ 75 years had a less favorable decline in mortality than younger patients (Figure 3). Despite important increase in revascularization procedures use over time (Figure 2), older patients benefit less from interventional and medical management (45). Other studies reported that discharge prescriptions for aspirin, β -blockers and ACE inhibitors were not provided to respectively 12.6%, 19.7% and 25.2% of ideal candidates aged > 65 years in 2000-2001 (5), despite evidence suggesting that they could benefit greatly from such treatments (46). On the other hand, older patients hospitalized for AMI had more frequent in-hospital adverse events, a greater burden of comorbidity and more frequent contraindications to medical treatment (5). All these factors may contribute to their only modest improvement in survival.

CFR decline suggest an improvement in management and treatment of patients with diabetes. Control of cardiovascular risk factors such as smoking cessation, blood pressure and cholesterol levels is important in the management of patients with diabetes (47,48). Previous studies in Quebec (49) and elsewhere (17,44), have reported improvement in medical therapy, in-hospital and at discharge, included β -blockers, ACE-inhibitors and

hypolipidemic therapy in patients with diabetes. Even so, these treatments were still less frequently prescribed for patients with diabetes (13).

Study limitations

Our study has some limitations. First, use of administrative data may lead to misclassification. However, it is unlikely that such errors would occur differentially according to diabetes status or study year. Second, patients with a previous AMI in the 4 years prior to the index admission were excluded. Nevertheless, this length of period may not be sufficiently long enough to identify first AMI events. Third, our database did not include certain important factors such as pharmacological therapy and clinical characteristics, which could have contributed to the observed decline in CFR. Fourth, a potential bias may be due to changes in the diagnostic criteria for AMI following the introduction of troponin markers in 2000 which enable diagnosis of less severe cardiac damage (50). All the same, this would have affected only the last 2 years in our data whereas the observed change in outcomes was relatively stable over time. Fifth, pre-hospital death (before being admitted to the hospital) could not be recorded. However, previous study evaluating out-hospital death, also reported significant decline in mortality post-AMI (51). Sixth, our data did not include out-hospital PCI use. However, such use was relatively rare during our study period. Seventh, in the present study, the mean length of hospital stay (LOS) decreased significantly from 13.2 days in 1995 to 12.0 days in 2002 among patients with diabetes and from 11.7 to 10.2 among patients without diabetes (data not shown). This LOS decline has however minor effect on in-hospital CFR. Even, when we took a fixed time interval by examining temporal changes in 30-day CFR, we found similar decline that at in-hospital CFR. It was 4.6% and 4.8% per year in patients with and without diabetes respectively (data not shown). Lastly, the present study was limited to period between 1995 and 2001. Some important changes in practice have taken place in the current era. Hence, more current data are necessary to examine contemporary trends.

Conclusion

In conclusion, our data provide evidence of favorable changes in clinical practice regarding coronary revascularization procedures in population with diabetes. These changes were accompanied by significant decreases in CFR of the same magnitude as patients without diabetes. These findings were observed despite increases over time in comorbidities prevalence and age at admission. Nevertheless, the burden of diabetes on mortality remains high compared to patients without diabetes. This persistent higher mortality risk and the global increasing prevalence of diabetes in the province of Quebec, highlight the need to expand effective strategies to improve the prevention and the management of diabetes and CVD complications in order to improve the poorer prognosis in this population.

Acknowledgments

Paul Poirier is a clinician-scientist of the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). We would like to thank Dr Gilles Paradis for helpful comments.

References

1. Public Health Agency of Canada. Responding to the Challenge of Diabetes in Canada. First Report of the National Diabetes Surveillance System (NDSS). MD: Public Health Agency of Canada 2003.
2. Katzmarzyk PT, Mason C. Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ* 2006;174:156-157.
3. Gauthier H, Jean S, Langis G, Nobert Y, Rochon M. The Life Course of Birth Cohorts and the Elderly: Today and Tomorrow volume 1. Institut de la Statistique du Québec 2004.
4. Alter DA, Khaykin Y, Austin PC, Tu JV, Hux JE. Processes and outcomes of care for diabetic acute myocardial infarction patients in Ontario: do physicians undertreat? *Diabetes Care* 2003;26:1427-1434.

5. Masoudi FA, Foody JM, Havranek EP, et al. Trends in acute myocardial infarction in 4 US states between 1992 and 2001: clinical characteristics, quality of care, and outcomes. *Circulation* 2006;114:2806-2814.
6. Pilote L, Lavoie F, Ho V, Eisenberg MJ. Changes in the treatment and outcomes of acute myocardial infarction in Quebec, 1988-1995. *CMAJ* 2000;163:31-36.
7. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339:861-867.
8. Tu JV, Naylor CD, Austin P. Temporal changes in the outcomes of acute myocardial infarction in Ontario, 1992-1996. *CMAJ* 1999;161:1257-1261.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-2398.
10. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999;340:1221-1227.
11. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291-1297.
12. Thomas RJ, Palumbo PJ, Melton LJ, et al. Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:445-451.
13. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenstrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:838-844.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
15. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:32-37.

16. Kamalesh M, Subramanian U, Ariana A, Sawada S, Tierney W. Similar decline in post-myocardial infarction mortality among subjects with and without diabetes. *Am J Med Sci* 2005;329:228-233.
17. Norhammar A, Lindback J, Ryden L, Wallentin L, Stenestrand U. Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 2007;93:1577-1583.
18. Svensson AM, Dellborg M, Abrahamsson P, et al. The influence of a history of diabetes on treatment and outcome in acute myocardial infarction, during two time periods and in two different countries. *Int J Cardiol* 2007;119:319-325.
19. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:643-656.
20. Smith SC, Jr., Faxon D, Cascio W, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2002;105:e165-e169.
21. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006;114:I420-I424.
22. Levy AR, Tamblyn RM, Fitchett D, McLeod PJ, Hanley JA. Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1999;15:1277-1282.
23. Pilote L, Merrett P, Karp I, et al. Cardiac procedures after an acute myocardial infarction across nine Canadian provinces. *Can J Cardiol* 2004;20:491-500.
24. Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, Pashos CL, Newhouse JP, McNeil BJ. Acute myocardial infarction in the Medicare population. Process of care and clinical outcomes. *JAMA* 1992;268:2530-2536.
25. Blanchard JF, Ludwig S, Wajda A, et al. Incidence and prevalence of diabetes in Manitoba, 1986-1991. *Diabetes Care* 1996;19:807-811.
26. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007;369:750-756.

27. Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA. The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus. *CMAJ* 2003;168:1661-1667.
28. Alter DA, Tu JV, Austin PC, Naylor CD. Waiting times, revascularization modality, and outcomes after acute myocardial infarction at hospitals with and without on-site revascularization facilities in Canada. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:410-419.
29. Petersen MR, Deddens JA. Re: "Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences". *Am J Epidemiol* 2006;163:1158-1159.
30. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007;297:1892-1900.
31. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med* 2005;353:671-682.
32. Booth GL, Rothwell DM, Fung K, Tu JV. Diabetes and Cardiac Disease. Hux JE, Booth GL, Slaughter PM, Laupacis A (eds). In: *Diabetes in Ontario: An ICES practice Atlas.* 2003.
33. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Steen-Muller MK, Hiddessen A, Bretzel R, Tillmanns H. Type 2 diabetes and acute myocardial infarction. Angiographic findings and results of an invasive therapeutic approach in type 2 diabetic versus nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1832-8.
34. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147:703-716.
35. Van Domburg RT, Foley DP, Breeman A, van Herwerden LA, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Twenty-year clinical outcome. *Eur Heart J* 2002;23:543-549.
36. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-581.

37. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M, Gilon D, Lotan C, Nassar H, Weiss AT, Hasin Y, Gotsman MS. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. *Balloon Angioplasty Revascularization Investigation*. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1420-1425.
38. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AG, Sousa JE, van HB, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-538.
39. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JM, Neves JP, Lindeboom W, Backx B. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-1120.
40. Bair TL, Muhlestein JB, May HT, Meredith KG, Horne BD, Pearson RR, Li Q, Jensen KR, Anderson JL, Lappe DL. Surgical revascularization is associated with improved long-term outcomes compared with percutaneous stenting in most subgroups of patients with multivessel coronary artery disease: results from the Intermountain Heart Registry. *Circulation* 2007;116:I226-I231.
41. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, King SB, III, Jacobs AK, Johnston J, Williams DO. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002;106:1627-1633
42. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
43. Schnell O, Schafer O, Kleybrink S, Doering W, Standl E, Otter W. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the Munich registry. *Diabetes Care* 2004;27:455-460.

44. Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J* 2007;28:540-545.
45. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864-1870.
46. Stukel TA, Lucas FL, Wennberg DE. Long-term outcomes of regional variations in intensity of invasive vs medical management of Medicare Patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 2005;293:1329-1337.
47. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L, et al. Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971-2000. *Am J Epidemiol* 2004;160:531-539.
48. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 2006;144:465-474.
49. Sirois C, Moisan J, Poirier P, Gregoire JP. Suboptimal use of cardioprotective drugs in newly treated elderly individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1880-1882.
50. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
51. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Farmer C, Spencer FA, Meyer T. Trends in mortality attributed to heart failure in Worcester, Massachusetts, 1992 to 2001. *Am J Cardiol* 2005;95:1324-1328.

Table IV.1- Baseline characteristics of patients with and without diabetes hospitalized for AMI by fiscal year

	Total	1995*	1996	1997	1998	1999	2000	2001	<i>p</i> for trend
No. of patients									
DM	19,370	2,503	2,629	2,779	2,912	2,923	3,298	2,326	
No-DM	58,182	9,324	9,244	8,839	8,419	8,150	8,278	5,928	
Demographic characteristics (%)									
Female [†]									
DM	41.5	44.1	42.6	43.3	39.7	39.8	41.3	40.5	0.0011
No-DM	32.4	31.5	31.7	32.2	32.5	32.8	33.0	33.5	0.0008
Age, mean±SD									
DM	69.2±11.8	68.3±11.4	68.8±11.7	68.6±11.8	69.3±11.4	69.5±11.8	69.8±11.9	70±12.2	<0.0001
No-DM	65.1±14.3	64.4±14.0	65.1±14.1	64.7±14.2	65.4±14.2	65.2±14.4	65.4±14.6	65.7±14.7	<0.0001
Age ≥ 75 years [‡]									
DM	36.4	31.5	34.6	34.0	36.1	38.2	39.2	40.8	<0.0001
No-DM	29.6	27.0	29.1	28.2	30.2	30.1	31.5	32.5	<0.0001
Medical history (%)[§]									
Heart failure									
DM	14.6	14.3	13.2	13.8	15.4	14.6	14.5	16.6	0.0097
No-DM	6.4	5.3	6.4	6.4	6.5	6.5	6.6	7.3	<0.0001
Stroke									
DM	7.7	7.8	7.7	7.8	8.2	7.3	8.0	6.8	0.3564
NoDM	3.5	3.4	3.4	3.4	3.5	3.6	3.7	3.6	0.1340
Chronic renal failure									
DM	15.2	11.6	13.0	12.8	14.6	15.7	18.6	20.0	<0.0001
No-DM	6.7	5.5	5.6	6.0	6.7	7.2	8.2	8.8	<0.0001
Acute renal failure									
DM	3.8	3.2	3.0	3.8	3.5	3.7	4.1	5.6	<0.0001
No-DM	1.2	1.1	1.2	1.2	1.4	1.1	1.4	1.0	0.6872
Peripheral arterial disease									
DM	16.6	16.2	14.8	16.0	16.1	17.2	17.5	18.1	0.0017

No-DM	9.2	9.0	8.5	8.7	9.5	9.2	10.0	10.2	<0.0001
Cancer									
DM	6.3	4.7	5.6	5.5	5.4	6.6	7.2	9.0	<0.0001
No-DM	3.4	3.0	3.1	3.3	3.6	3.3	3.7	4.2	<0.0001
Chronic pulmonary disease									
DM	21.3	19.2	19.9	20.4	21.7	22.0	21.7	24.5	<0.0001
No-DM	16.4	15.1	15.7	16.4	16.4	16.4	16.8	18.5	<0.0001
Dementia									
DM	3.0	2.2	2.3	2.4	3.2	3.1	4.0	4.1	<0.0001
No-DM	2.0	1.5	1.7	1.7	1.8	2.3	2.6	3.2	<0.0001
Previous PCI									
DM	1.5	1.0	1.1	1.2	1.4	2.0	1.8	2.0	<0.0001
No-DM	0.9	0.4	0.6	1.0	1.0	1.1	1.3	1.2	<0.0001
Hospital Characteristics (%)									
Admission to hospitals with invasive facilities									
DM	19.7	14.2	21.5	20.5	21.4	21.6	20.2	17.1	0.0534
No-DM	19.5	15.4	19.5	19.7	21.5	20.6	20.6	20.1	<0.0001
Hospital volume*									
DM									
<50	6.6	9.4	5.5	6.0	6.0	6.2	6.0	7.5	<0.0001
50-139	22.7	31.4	22.8	20.0	20.0	22.7	20.3	22.7	
≥ 140	70.5	59.2	71.6	74.0	74.0	71.1	73.7	69.8	
No-DM									
<50	6.9	9.2	6.4	5.4	6.4	6.7	6.3	7.5	<0.0001
50-139	24.6	33.4	23.2	22.5	21.0	23.1	23.1	25.0	
≥ 140	68.4	57.4	70.4	72.1	72.6	70.2	70.6	67.5	

Diabetes mellitus (DM), non-diabetes mellitus (no-DM), Percutaneous coronary interventions (PCI). *From April 1 1995 †p-value for diabetes-year interaction was <0.0001 ‡p-value for diabetes-year interaction=0.0068 §Conditions were identified from the index back to 2 years prior to admission. Only diagnoses which clearly indicated chronic conditions were included in the index admission (to exclude all explicit codes for complications) † Number of patients admitted with AMI per year.

Table IV.2- Temporal changes in revascularization use in patients with and without diabetes

	Age/sex-adjusted revascularization use (%) and adjusted RR (95% CI) for DM vs. no-DM										Change % of annual change [†] (95% CI)	P interaction [‡]
	1995*	1996	1997	1998	1999	2000	2001	All years				
CABG use during index admission												
DM	5.2	5.5	5.8	7.3	7.4	8.0	9.3	6.9			+10.3 (7.4 to 13.3)	0.0072
No-DM	4.5	4.6	4.7	5.5	5.4	6.1	6.0	5.2			+5.3 (3.4 to 7.2)	
Adjusted RR for DM vs. no- DM	1.19 (0.98-1.44)	1.26 (1.04-1.51)	1.39 (1.16-1.66)	1.35 (1.15-1.59)	1.48 (1.26-1.73)	1.46 (1.26-1.70)	1.75 (1.48-2.07)	1.41 (1.33-1.51)			-	0.0033
1-year CABG use after discharge[§]												
DM	5.8	4.9	6.2	5.4	6.3	5.5	4.9	5.6			-0.7 (-3.9 to 2.4)	0.2046
No-DM	4.6	4.6	4.6	4.1	4.1	3.9	3.1	4.2			-5.3 (-7.3 to -3.3)	
Adjusted RR for DM vs. no-DM	1.33 (1.09-1.62)	1.14 (0.92-1.40)	1.36 (1.13-1.65)	1.46 (1.20-1.78)	1.62 (1.33-1.96)	1.42 (1.17-1.73)	1.52 (1.17-1.97)	1.40 (1.29-1.51)			-	0.1240
1-year CABG use												
DM	9.6	9.0	10.5	11.1	12.0	12.2	13.4	11.1			6.6 (4.4 to 8.9)	0.0006
No-DM	8.1	8.2	8.3	8.5	8.4	8.8	7.9	8.3			0.08 (-1.3 to 1.4)	
Adjusted RR for DM vs. no-DM	1.22 (1.06-1.40)	1.19 (1.03-1.37)	1.35 (1.18-1.54)	1.40 (1.23-1.58)	1.52 (1.34-1.72)	1.49 (1.32-1.68)	1.77 (1.54-2.04)	1.41 (1.34-1.48)			-	0.0005
PCI use during index admission												
DM	8.1	10.1	12.8	13.7	18.6	21.6	25.6	15.8			+20.6 (18.4 to 22.9)	0.1144

No-DM	11.9	13.1	16.8	19.2	22.5	26.1	30.5	19.2	+16.6 (15.6 to 17.6)
Adjusted RR for DM vs. no-DM	0.74 (0.64-0.86)	0.79 (0.70-0.90)	0.75 (0.67-0.84)	0.78 (0.71-0.87)	0.85 (0.78-0.93)	0.89 (0.83-0.96)	0.89 (0.82-0.96)	0.84 (0.81-0.87)	-
1-year PCI use after discharge[§]									
DM	5.0	5.8	6.9	6.8	6.5	7.1	7.1	6.4	+5.7 (2.5 to 9.1)
No-DM	6.1	6.5	7.5	7.3	7.1	6.9	7.6	7.0	+2.0 (0.5 to 3.6)
Adjusted RR for DM vs. no-DM	0.81 (0.65-1.01)	0.89 (0.73-1.08)	0.88 (0.74-1.06)	0.92 (0.77-1.10)	0.92 (0.77-1.10)	1.03 (0.87-1.22)	0.96 (0.79-1.16)	0.92 (0.86-0.98)	-
1-year PCI use									
DM	10.3	12.1	14.6	16.2	19.7	22.0	25.0	17.1	+16.3 (14.3 to 18.3)
No-DM	13.8	15.1	18.8	20.7	22.9	25.7	28.6	20.2	+12.2 (11.3 to 13.1)
Adjusted RR for DM vs. no-DM	0.78 (0.68-0.89)	0.82 (0.73-0.93)	0.78 (0.70-0.87)	0.82 (0.75-0.91)	0.89 (0.82-0.98)	0.90 (0.83-0.98)	0.90 (0.83-0.99)	0.86 (0.83-0.89)	-

Diabetes mellitus (DM), non-diabetes mellitus (no-DM), Coronary artery bypass survey (CABG), Percutaneous coronary interventions (PCI). *From April 1 1995 † Annual percentage of change= 100 x [exp (β)-1] adjusted for age and gender from log-binomial regression ‡p-value of diabetes-year interaction §1-year revascularization post-discharge excluding in-hospital deaths. RR indicates relative risk adjusted for age, gender, medical history and hospital characteristics.

Table IV.3- Temporal changes in time-to-revascularization within 1-year post-AMI by diabetic status

	Age/sex-adjusted Mean Time to revascularization (days) [§]							Change	
	1995*	1996	1997	1998	1999	2000	2001	% of annual change [†] (95% CI)	<i>p</i> interaction [‡]
Time to CABG (during index admission)									0.5291
DM	18.3	17.7	16.5	16.3	16.9	14.4	15.6	-3.0 (-5.2 to -0.7)	
No-DM	17.0	17.5	15.7	13.4	14.6	13.2	12.8	-4.9 (-6.3 to -3.5)	
Time to CABG (after discharge)									0.0001
DM	84.2	71.2	54.7	61.1	59.2	54.0	31.2	-10.5 (-14.2 to -6.7)	
No-DM	77.6	85.9	77.1	78.8	63.2	74.9	68.8	-3.0 (-5.8 to -0.7)	
Time to PCI (during index admission)									0.0451
DM	6.1	4.5	4.2	4.7	4.6	3.8	3.3	-5.6 (-7.6 to -3.5)	
No-DM	5.6	5.0	5.0	4.5	4.0	3.9	3.0	-7.1 (-8.0 to -6.2)	
Time to PCI (after discharge)									0.4118
DM	67.1	76.1	62.8	71.6	68.2	70.2	61.5	-0.8 (-4.4 to 2.8)	
No-DM	71.1	70.1	66.0	64.5	62.6	58.5	67.7	-2.2 (-3.9 to -0.5)	

Diabetes mellitus (DM), non-diabetes mellitus (no-DM), Coronary artery bypass surgery (CABG), Percutaneous coronary interventions (PCI).[§]time-to-revascularization=adjusted geometric mean from date of the index AMI to procedure *From April 1 1995 [†]Annual percentage of change= 100 x [exp (β)-1] adjusted for age and gender from linear regression models [‡]*p*-value of diabetes-year interaction

Table IV.4- Temporal changes in case fatality rate (CFR) in patients with and without diabetes

Outcomes	Age/sex-adjusted CFR (%) and adjusted RR (95% CI) for DM vs. no-DM										Change % of annual change [†] (95% CI)	P interaction [‡]
	1995*	1996	1997	1998	1999	2000	2001	All years				
In-hospital CFR												
DM	15.1	13.1	16.4	13.5	13.4	11.9	11.2	13.5			-5.0 (-6.7 to -3.4)	0.2820
No-DM	12.2	11.7	10.8	10.8	10.7	9.7	8.8	10.8			-4.1 (-5.3 to -3.0)	
Adjusted RR for DM vs. no-DM	1.15 (1.05-1.27)	1.05 (1.00-1.16)	1.39 (1.27-1.53)	1.13 (1.03-1.25)	1.09 (1.00-1.21)	1.13 (1.02-1.25)	1.11 (1.00-1.25)	1.15 (1.11-1.20)			-	0.1488
1-year CFR post-discharge												
DM	13.7	14.1	13.8	14.3	12.1	11.8	11.9	13.1			-2.5 (-4.4 to -0.6)	0.6294
No-DM	7.4	7.3	7.4	6.4	6.7	6.4	6.1	7.0			-2.5 (-4.1 to -0.8)	
Adjusted RR for DM vs. no-DM	1.54 (1.35-1.75)	1.48 (1.31-1.68)	1.45 (1.28-1.65)	1.72 (1.52-1.96)	1.33 (1.16-1.52)	1.35 (1.20-1.52)	1.45 (1.24-1.68)	1.45 (1.38-1.52)			-	0.7738
1-year CFR												
DM	24.6	26.8	25.1	23.2	21.4	21.1	11.9	24.0			-3.1 (-4.2 to -2.0)	0.1116
No-DM	18.2	17.6	16.8	16.0	16.2	15.0	13.9	16.4			-3.1 (-4.0 to -2.2)	
Adjusted RR for DM vs. no-DM	1.21 (1.12-1.29)	1.17 (1.09-1.25)	1.31 (1.23-1.40)	1.22 (1.14-1.30)	1.14 (1.06-1.23)	1.16 (1.08-1.25)	1.20 (1.10-1.30)	1.21 (1.18-1.24)			-	0.2361

Diabetes mellitus (DM), non-diabetes mellitus (no-DM), CFR = number of death/ number of admitted patients *From April 1 1995 † Annual percentage of change = 100 x [(1-1/exp (β)) adjusted for age and gender from log-binomial regression ‡ p-value of diabetes-year interaction. RR indicates relative risk adjusted for age, gender and medical history.

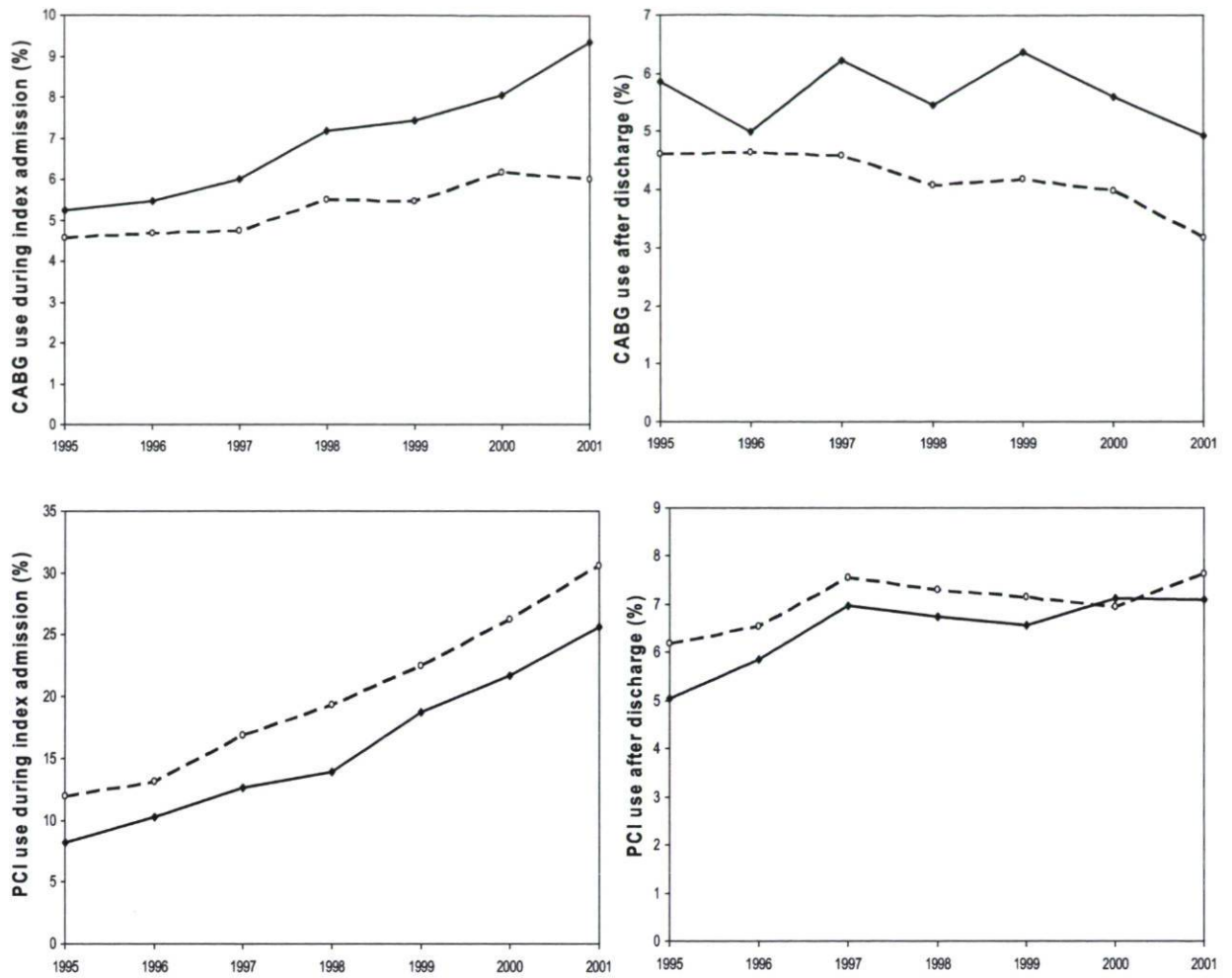


Figure IV.1- Temporal changes in age/sex-adjusted revascularization use in patients with and without diabetes

Solid line=diabetes; Dashed line=no-diabetes

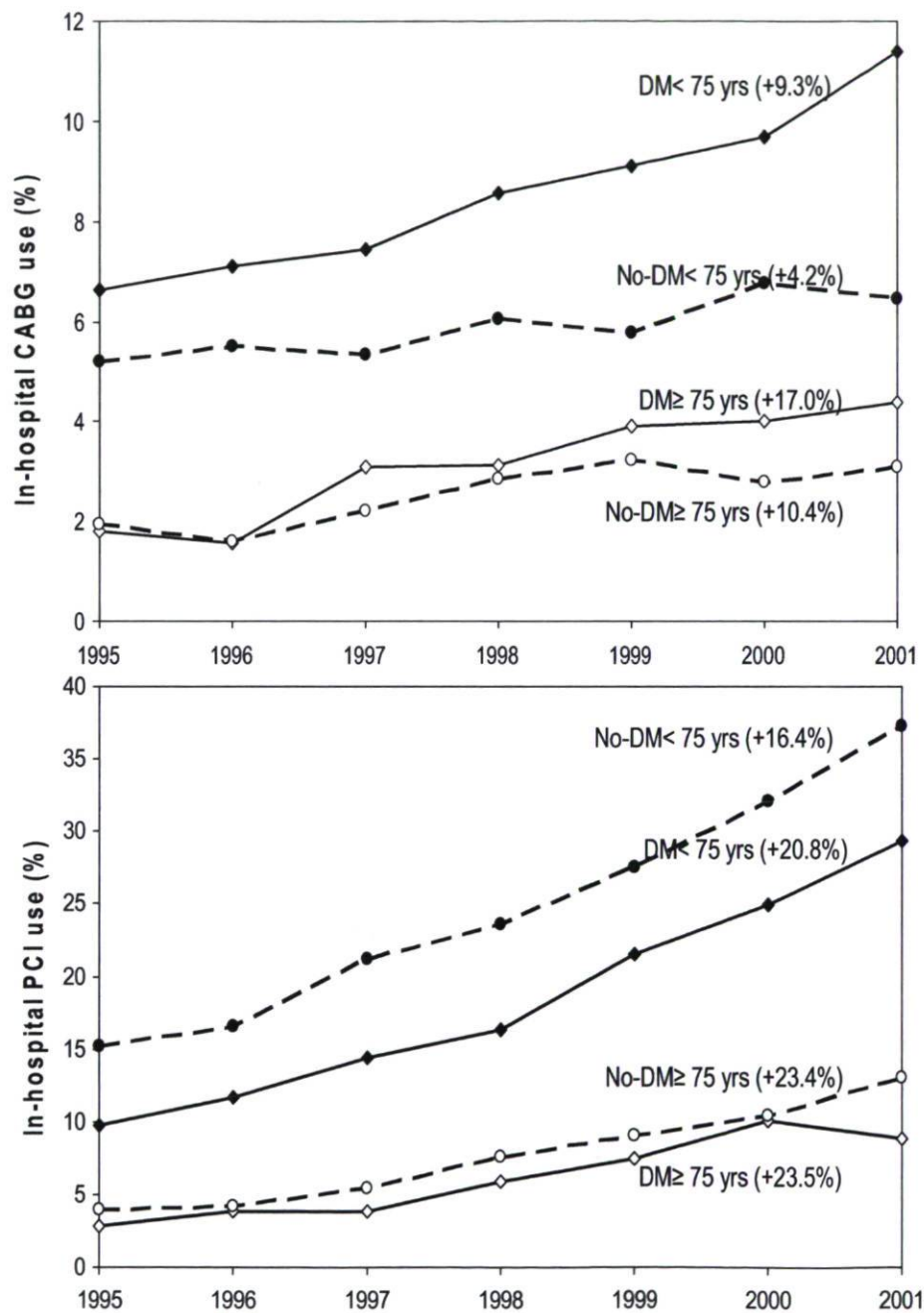


Figure IV.2- Annual changes in sex-adjusted in-hospital revascularization use by diabetic status and age-group

DM and No-DM: diabetes and no-diabetes. All the p -values for trends were <0.0001

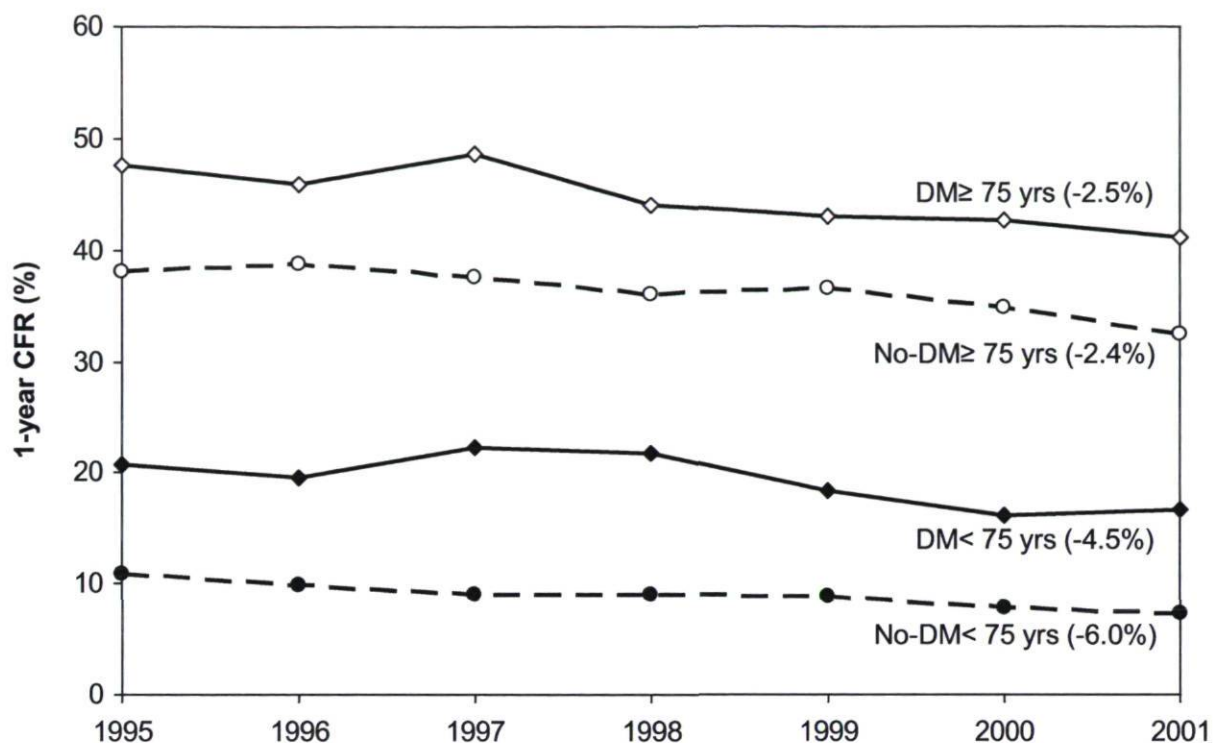


Figure IV.3- Annual changes in sex-adjusted 1-year CFR by diabetic status and age-group

DM and No-DM: diabetes and no-diabetes. All the *p*-values for trends were <0.0001 , except for diabetes ≥ 75 yrs ($p=0.0002$)

CHAPITRE V

Article 3

Deprivation and trends in Post Acute Myocardial Infarction Mortality Among Men and Women With Diabetes

Najwa Ouhoumane, Belkacem Abdous, Robert Pampalon and Paul Poirier

Soumis à *Am Heart J*

Résumé

OBJECTIF : L'impact des inégalités sociales sur la mortalité suite à un infarctus aigu du myocarde (IAM) est bien documenté. Toutefois, cette relation est moins investiguée chez la population diabétique. Les objectifs de cette étude étaient 1) d'évaluer chez la population diabétique et non diabétique, l'effet de la défavorisation, matérielle et sociale, sur la mortalité à 1 an à la suite d'une hospitalisation pour un premier IAM dans l'un des centres hospitaliers de la province du Québec et, 2) d'examiner les changements dans le temps dans la létalité selon les quintiles de défavorisation matérielle et sociale.

MÉTHODE : Étude rétrospective incluant 52 699 patients âgés de 20 à 75 ans, hospitalisés pour un premier IAM entre 1995 et 2001. Parmi ces patients, 12 067 (23%) étaient diabétiques au congé hospitalier. Les cas d'IAM ont été identifiés à partir du code de diagnostic d'IAM au fichier des hospitalisations québécoises (Med-Écho). Les sujets diabétiques ont été identifiés à partir des données du programme québécois de surveillance du diabète.

RÉSULTATS : Les résultats de cette étude ont démontré un effet significatif de la défavorisation matérielle et sociale sur la mortalité à 1 an chez les femmes et les hommes non diabétiques après ajustement pour les caractéristiques des patients, les co-morbidités et la spécialité du médecin traitant. Chez les diabétiques, seule la dimension sociale avait un impact significatif chez les hommes, mais aucun effet de la défavorisation matérielle ou sociale n'a été observé chez les femmes diabétiques. Par ailleurs, la létalité a baissé de 17% et 21,8% entre 1995-1997 et 1999-2001 chez les diabétiques et non diabétiques respectivement. Ce déclin était observé de façon similaire dans tous les quintiles de défavorisation chez les patients non diabétiques, mais était moins favorable et non significatif chez les patients diabétiques les plus défavorisés.

CONCLUSIONS : Malgré le fait que les deux dimensions de la défavorisation; matérielle et sociale; ont un faible effet sur la mortalité à 1 an à la suite d'un IAM chez les patients

diabétiques, la non réduction de la létalité dans le temps parmi les plus défavorisés est inquiétante. Dans la lumière de l'augmentation dramatique de la prévalence du diabète, particulièrement parmi les plus défavorisés, il est important que le gouvernement se préoccupe davantage de ces groupes en particulier, dans le but de réduire leur risque de mortalité.

**Deprivation and trends in Post Acute Myocardial Infarction Mortality Among Men
and Women With Diabetes**

Short running title: Deprivation and post-AMI mortality in patients with diabetes

**Najwa Ouhoummane¹, Belkacem Abdous², Robert Pampalon¹ and
Paul Poirier³**

¹National Public Health Institute of Quebec, Québec, QC, Canada

²Health Research Unit, Laval University, Québec, QC, Canada

³Quebec Heart and Lung Institute, Faculty of Pharmacy, Laval University, Québec, QC,
Canada

Corresponding author:

Dr. Paul Poirier

Quebec Heart and Lung Institute, Laval Hospital,

2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, Qc, Canada, G1V4G5

Telephone: 418-656-4767

Fax: 418-656-4581

E-mail: Paul.Poirier@crhl.ulaval.ca

Aims – Socio-economic inequalities in mortality after acute myocardial infarction (AMI) are well documented. This association was less investigated among patients with diabetes. The aim of this study was to assess the relationship between material and social deprivation and 1-year post-AMI mortality among patients with and without diabetes and to examine the case fatality time trends by deprivation quintiles.

Methods and Results – Administrative databases were used to examine the outcomes among 52,699 patients aged 20-75 years (23% diabetics) hospitalized for a first AMI in the Province of Quebec, Canada, between 1995 and 2001. Results show a significant impact of social deprivation on mortality in only men with diabetes and no impact of material deprivation in both men and women with diabetes, despite significant impact of material and especially social deprivation in men and women without diabetes. In addition, adjusted case fatality rate declined by 17.0% and 21.8% respectively in patients with and without diabetes between 1995-1997 and 1999-2001. These changes were of the same magnitude in all deprivation quintiles among patients without diabetes, but were not significant among deprived patients with diabetes.

Conclusion– Although socio-economic disparities in mortality post-AMI seem less affecting patients with diabetes than those without, the less favourable decline in CFR among more deprived patients with diabetes is worrying. Prevention strategies and health-promotion campaigns should consider these groups in particular in the hope of reducing their high mortality.

Key words Diabetes Mellitus Acute myocardial infarction Deprivation Mortality

Introduction

Diabetes mellitus is an important predictor of coronary heart disease (CHD) and premature death (1). Recent decades have shown a favourable decline in mortality from CHD in patients with diabetes (2,3). This may be attributable to advances in medical and invasive management and to improved control of cardiovascular risk factors in this population (4,5). These changes however, have been accompanied by increasing socioeconomic inequalities in health (6,7), leaving the question of whether the CHD survival improvement among patients with diabetes has affected all socioeconomic levels.

Low socio-economic status (SES) is associated with an increased risk of mortality after acute myocardial infarction (AMI) in most countries (8-10) as well as in Canada (11,12) where there is a universal health care system and where all residents are fully insured for hospital and most medical services. Such health care system seeks to ensure equal access to care, regardless of income, education or social status. Canadian data suggest that the universal health insurance has reduced socioeconomic inequalities in health and in mortality but not completely eliminated them. Two population-based studies conducted in the provinces of Ontario (11) and Alberta (12) showed that a \$10,000 increase in neighbourhood median income was associated with respectively a 10% and 6% reduction in risk of death post-AMI, after controlling for age, gender, comorbidities and hospital characteristics. In contrast, other studies (13,14) showed little impact of SES on mortality post-AMI and suggested that cardiovascular risk factors account for the observed “wealth-health” gradients in Canada. However, none of these studies examined this association specifically in patients with diabetes, which require major lifestyle modifications and active patient’s implication for optimal management and treatment. Thus, SES difference in mortality can be suspected to be wider in patients with diabetes than in those without. In light of this, we investigated in the context of a universal health care system, the relationship between material and social deprivation and post-AMI mortality among patients with and without diabetes. Moreover, because in this cohort, case fatality rate has been declining over the study period, we examined whether this improvement affected all socioeconomic groups in the same way.

Methods

Study population

The Quebec hospital discharge database (*Med-Echo*) was used to identify all patients aged 20-75 years admitted to any hospital in the Province of Quebec between April 1, 1995 and December 31, 2001 with a principal diagnosis of AMI (code 410 in the *International Classification of Disease, 9th revision*, ICD-9). Patients with prior AMI in the 4 years before the index admission were excluded in order to increase the likelihood of identifying incident cases. The validity of the diagnosis coding had been evaluated with a positive predictive value of 96% (15). As in earlier studies (11,16), several exclusion criteria were applied to ensure the accuracy of the AMI diagnosis. Thus, we excluded patients who were; 1) not admitted to an acute-care facility, 2) AMI coded as an in-hospital complication, 3) transferred from another acute-care facility (only the first admission was counted) and, 4) patients discharged alive with a total length of stay less than three days. Vital status was obtained by linking hospitalization data to the database of the Quebec Death Certificate Registry using unique anonymized patient identifiers. All-cause of death was used to evaluate 1-year mortality post-AMI.

Deprivation index

Socio-economic status are measured through an ecological deprivation index developed in Quebec by Pampalon *et al.*(17) This index is the smallest geographic unit available from the 2001 Canadian census, namely the dissemination-area (DA) and including on average 632 persons. The power of this index, in contrast to other methods, is that it incorporates six indicators describing two distinct dimensions, material and social, which were obtained through a principal component analysis (with a varimax rotation). The material dimension is mainly associated with education, employment, and income, whereas the social dimension refers primarily to single-parent families, marital status (separated, divorced, or widowed), and living alone (17). All of these indicators (except the proportion of single-parent families) were adjusted according to the age and sex of the population.

For both dimensions, the Quebec population was divided into deprivation quintiles, from the most privileged (Quintile 1) to the most deprived (Quintile 5). Information on deprivation was introduced into the hospitalization database by the six-digit postal code of residence and was linked to 95.4% of patients. Data were missing for areas with small populations (under 250 persons), areas with invalid postal codes and areas corresponding to collective dwellings such as health institutions.

Diabetes diagnosis

Patients with diabetes (excluding cases of gestational diabetes) were identified through the Quebec Diabetes Surveillance Database (QDSD) using the National Diabetes Surveillance System (NDSS) case definition (18). The QDSD is an administrative database including all persons with a diagnosis of diabetes in the province. Persons were classified as diabetics if they had at least one hospital admission or two primary care clinic visits with a diagnosis of diabetes (ICD-9= 250) within a two-year period. This case definition was associated with a sensitivity of 94% and predictive positive value of 88% (unpublished data). Diabetes status was determined at the time of AMI discharge. Among patients without diabetes, 732 (1.8%) had developed diabetes during the study period and were censored at the time of the diabetes diagnosis.

Statistical analysis

All data analyses were performed separately for patients with and without diabetes. Mantel-Hentzel chi-square test and analysis of variance were used to examine differences in baseline characteristics of patients by deprivation quintiles. Survival curves were obtained by Kaplan-Meier method. Multiple Cox proportional-hazards models were used to assess the impact of each dimension of deprivation (material or social) on mortality within 1-year post-AMI, controlling for the other dimension of deprivation and co-variables. Two models were constructed. Model 1 included material and social deprivation, age, gender, area of residence, period of admission and clustering of patients by hospital. Model 2 includes model 1 plus comorbidities and attending physician specialty. The potential joint effect of both dimensions of deprivation was also examined by a two-way interaction term.

Our analyses were restricted to patients <76 years, because a high proportion of elderly patients live in institutions, and therefore can not be attributed a deprivation index. Model fit and proportionality assumption were examined by time-dependent variables (i.e. the interaction of each variable and the logarithm of follow-up period). Analyses were carried out using SAS version 9.1 (Inc., Cary, N.C., USA). A $p < 0.05$ was considered as statistically significant, and all p -values were two-sided.

Temporal changes between 1995-1997 and 1999-2001 in adjusted case fatality rates (CFR) according to diabetes status and deprivation quintiles were determined using the logistic regression with *LSMEANS* option and controlled for all co-variables listed above.

Results

The cohort included 55,235 patients aged 20-75 years (23.4% with diabetes) admitted with a diagnosis of a first AMI between 1995 and 2001. Mean age was 59.6 ± 10.5 years, and 26.6% were female. Information on deprivation was missing for 2,536 (4.6%) cases. These patients were excluded, leaving a population of 52,699 for analysis. Excluded patients were generally older, female, had more comorbid conditions and diabetes than the included patients.

Table 1 shows the baseline characteristics of included patients. Although each deprivation quintile contained essentially the same proportion of Quebec's population (20%), there were significantly more patients with AMI in the highest (most deprived) material and social quintiles. More deprived patients were also likelier to be female and to have more comorbidities than less deprived patients ($p < 0.05$). Mean age was about the same across material and social quintiles. Patients in lower material quintiles and higher social quintiles were more likely to be seen by a cardiologist and, conversely, patients in higher material quintiles and lower social quintiles, to be seen by general practitioners ($p < 0.0001$). However, deprivation baseline risk gradients appear to be more marked in patients without diabetes than in those with diabetes.

Deprivation index and 1-year survival

Kaplan-Meier curves show a significant impact of material ($p=0.0006$) and social ($p<0.0001$) deprivation in patients without diabetes and of social deprivation in patients with diabetes ($p<0.0001$) (Figure 1). These results were slightly modified after controlling for demographic, comorbid conditions and the specialty of the attending physician (Table 2). A little impact of social deprivation on mortality in patients with diabetes and a significant impact of material and especially social deprivation in patients without diabetes remained, with a clear gradient for social deprivation in this group. In addition, a significant two-way interaction existed between gender and social deprivation among patients with diabetes ($p=0.0034$). Therefore, we analysed the impact of social deprivation according to gender (Figure 2). Data showed that the most deprived men with diabetes and men and women without diabetes had a 35 to 47% higher mortality risk than the most advantaged patients, whereas no impact of deprivation among women with diabetes was observed.

Deprivation index and 1-year CFR trends

Overall, the adjusted CFR declined by 17.0% and 21.8% respectively in patients with and without diabetes between 1995-1997 and 1999-2001 (Table 3). These changes were of the same magnitude in all deprivation quintiles among patients without diabetes. However, such changes among patients with diabetes differ according to deprivation levels. The changes were modest and not significant among more socially and especially materially deprived patients, in which CFR declined by 28.6% and 5.6% respectively in the least and most deprived patients. Despite the difference was large, it was not statistically significant.

Discussion

This population-based study examined the impact of material and social deprivation on 1-year mortality post-AMI and CFR change among patients with and without diabetes. In general, our results revealed: 1) Overall, there is little impact of deprivation among patients with diabetes: only a significant impact of social dimension among men with diabetes, despite a clear gradient among men and women without diabetes. 2) CFR decreased over

time in privileged patients with and without diabetes and in deprived patients without diabetes, but remained unchanged among deprived patients with diabetes. This suggested that a relative inequality in 1-year mortality post-AMI might appear over time among patients with diabetes. However, because the analysis in the present study was based on a relatively short time window (1995-1997 to 1999-2001), the precision of the point estimates was low. Hence, longer period of follow-up with more current data are necessary to scrutinized further this apparent trend.

Previous studies have examined the relationship between deprivation and mortality among patients with diabetes (19-21). However, to the best of our knowledge, this is the first study to evaluate this relationship among patients with diabetes hospitalized for AMI. Our results showed significant impact of social deprivation on mortality only in men with diabetes and no impact of material deprivation in both men and women with diabetes. Although surprising, the absence of relationship in patients with diabetes may simply reflect the higher mortality in this group, especially in women (22). Thus, the relative contribution of other factors such as deprivation might have been lower. Indeed, AMI was more severe among patients with diabetes irrespective of deprivation quintiles (Table 1) and this was even more apparent among women (data not shown). Also, approximately 30% of patients with diabetes in the general population are undiagnosed (23). This would result in an underestimation of the association between deprivation and mortality if the proportion of undiagnosed diabetes was higher among deprived than advantaged patients. However, this hypothesis would have only a minor impact since the proportion of undiagnosed diabetes in our cohort of hospitalized AMI patients should be relatively small compared to the general population. Lastly, the association between deprivation and mortality may have been underestimated because of a higher prehospital death among the more deprived patients (24). In fact, 23% of diabetes has been reported to die prior hospital admission (25). However, the less favourable decline in CFR over time among more deprived patients (or the increasing relative inequality over time) is worrying and may suggest that the most deprived patients had not benefitted from current advances in scientific knowledge, medical management and control of cardiovascular risk factors compared to advantaged patients. However, this hypothesis remains speculative and further investigations are needed.

Among patients without diabetes, we found that material and especially social deprivation were important predictors of 1-year mortality, independently of age, gender, comorbidities and the specialty of the attending physician. Our results are in accordance with other studies both from Canada (11,12) and other countries with universal access to care (9,10,24,26) but not with all of them (13,14,27). However, important differences exist between those studies and our own. First, all of these studies have examined only indicators of material deprivation such as the patient's employment, income or education and provided no information on the impact of social dimension. In our study, this dimension was a strong and more consistent determinant of mortality than was the material dimension. Also, in the present study, the deprivation index was based on smaller and more homogeneous areas (DA) rather than forward sortation areas (with an average of 7,000 households) (11,14), which may more accurately reflect the patients' deprivation status. Our study focused on patients < 76 years while others included older patients whose relationship with deprivation is known to be lower (9).

Given the evidence of no association between low SES and access to invasive procedures in Canada (11,14,27), it is unlikely that the excess mortality in low SES can be attributed to the difference in health care access or quality of hospital care (28). Other factors may be at play. Low income and education are largely associated with an higher prevalence of CHD risk factors such as smoking, obesity and hypertension (29,30). Thus, deprived patients may have more extensive CHD at time of the index AMI with a higher risk of complications related to an adverse prognostic (29). Alter *et al.* (13) suggested that these risk factors plus age and comorbidities accounted for most of the income-mortality gradient post-AMI in Ontario. However, other studies indicated that deprivation could contribute to the development of established CHD risk factors (31). These risk factors may be thus thought of as mediators (rather than confounders) of the effect of deprivation (31). Deprived patients were also less likely than were advantaged patients to identify CHD risk factors and they tended to receive or retain less information about its management (32). They also tended to be less inclined to get health education, change their lifestyles and maintain good health than more privileged patients. In addition, lack of social support, social isolation or living alone were shown to be associated with a 1.5 to 3.0-fold higher

mortality post-AMI, independently of usual CHD risk factors (33-35). Indeed, isolated patients may arrive too late to the hospital to seek treatment (33). They are stressed, have few interactions with others and insufficient psychological and instrumental support (33). All these factors may negatively affect prognosis after AMI.

Limitations of the study

Our study had some limitations. Administrative data lacked information on important behavioural factors or clinical characteristics that may affect prognosis. Discriminating between Type 1 and Type 2 diabetes was not possible, but about 90% of adult cases are Type 2 (36). Using ecological measures of deprivation rather than individual data may result in misclassification of deprivation and consequently underestimate the association. However, previous data has shown that the both measures of deprivation were independent (31) and suggest that “*ecological measures were not a simple proxy of individual-level deprivation, but capture information above and beyond those at the individual-level*” (10). Finally, data on deprivation were derived from the 2001 Canadian census and we were unable to document for most cases whether they were living at the same dissemination area when AMI occurred or if they moved to another area after their AMI. However, census data are collected only every 5 years and previous studies reported that this time-lag affected little the area-based deprivation and health outcomes relationship (31).

Conclusion

In summary, although socio-economic disparities in mortality post-AMI seem less affecting patients with diabetes than those without, the less favourable decline in CFR over time among more deprived patients with diabetes (or the increasing relative inequality over time) is worrying. As the prevalence of diabetes increases, especially among deprived persons (37), the rate of CHD as well as the number of persons with CHD may dramatically increased among deprived patients and may imperil the current decline in mortality in population with diabetes. Prevention strategies and health-promotion campaigns should consider these groups in particular in the hope of reducing their high morbidity and mortality.

Competing interests

None declared.

Acknowledgments

Paul Poirier is a clinician-scientist of the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ).

We would like to thank Dr Gilles R. Dagenais for helpful comments and Denis Hamel for his contribution to the statistical analyses.

References

1. Alter DA, Khaykin Y, Austin PC, Tu JV, Hux JE. Processes and outcomes of care for diabetic acute myocardial infarction patients in Ontario: do physicians undertreat? *Diabetes Care* 2003;26:1427-1434.
2. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:32-37.
3. Svensson AM, Dellborg M, Abrahamsson P, Karlsson T, Herlitz J, Duval SJ, et al. The influence of a history of diabetes on treatment and outcome in acute myocardial infarction, during two time periods and in two different countries. *Inter J Cardiol* 2007;119:319-325.
4. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L, Saadine JB, Williams DE, Ford ES, et al. Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971-2000. *Am J Epidemiol* 2004;160:531-539.
5. Saadine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 2006;144:465-474.
6. Hallqvist J, Lundberg M, Diderichsen F, Ahlbom A. Socioeconomic differences in risk of myocardial infarction 1971-1994 in Sweden: time trends, relative risks and population attributable risks. *Int J Epidemiol* 1998;27:410-415.

7. Osler M, Gerdes LU, Davidsen M, Bronnum-Hansen H, Madsen M, Jorgensen T, et al. Socioeconomic status and trends in risk factors for cardiovascular diseases in the Danish MONICA population, 1982-1992. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:108-113.
8. Gerward S, Tyden P, Hansen O, Engstrom G, Janzon L, Hedblad B. Survival rate 28 days after hospital admission with first myocardial infarction. Inverse relationship with socio-economic circumstances. *J Intern Med* 2006;259:164-172.
9. Rasmussen JN, Rasmussen S, Gislason GH, Buch P, Abildstrom SZ, Kober L, et al. Mortality after acute myocardial infarction according to income and education. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:351-356.
10. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111:3063-3070.
11. Alter DA, Naylor CD, Austin P, Tu JV. Effects of socioeconomic status on access to invasive cardiac procedures and on mortality after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1359-1367.
12. Chang WC, Kaul P, Westerhout CM, Graham MM, Armstrong PW. Effects of socioeconomic status on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:33-39.
13. Alter DA, Chong A, Austin PC, Mustard C, Iron K, Williams JI, et al. Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2006;144:82-93.
14. Pilote L, Tu JV, Humphries K, Behouli H, Belisle P, Austin PC, et al. Socioeconomic status, access to health care, and outcomes after acute myocardial infarction in Canada's universal health care system. *Med Care* 2007;45:638-646.
15. Levy AR, Tamblyn RM, Fitchett D, McLeod PJ, Hanley JA. Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1999;15:1277-1282.
16. Pilote L, Merrett P, Karp I, Alter D, Austin PC, Cox J, Johansen H, Ghali W, Tu JV: Cardiac procedures after an acute myocardial infarction across nine Canadian provinces. *Can J Cardiol* 2004;20:491-500.
17. Pampalon R, Raymond G. A deprivation index for health and welfare planning in Quebec. *Chronic Dis Can* 2000;21:104-113.

18. Blanchard JF, Ludwig S, Wajda A, Dean H, Anderson K, Kendall O, et al. Incidence and prevalence of diabetes in Manitoba, 1986-1991. *Diabetes Care* 1996;19:807-811.
19. Chaturvedi N, Jarrett J, Shipley MJ, Fuller JH. Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from the Whitehall Study and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *BMJ* 1998;316:100-105.
20. Koskinen SV, Martelin TP, Valkonen T. Socioeconomic differences in mortality among diabetic people in Finland: five year follow up. *BMJ* 1996;313:975-978.
21. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1389-1393.
22. Ouhoumane N, Abdous B, Émond V, Poirier P. Impact of Diabetes and Gender on Survival After Acute Myocardial Infarction in the Province of Quebec, Canada-A Population-based Study. *Diabetic Med* 2009;26:609-616.
23. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1263-1268.
24. Salomaa V, Niemela M, Miettinen H, Ketonen M, Immonen-Raiha P, Koskinen S, et al. Relationship of socioeconomic status to the incidence and prehospital, 28-day, and 1-year mortality rates of acute coronary events in the FINMONICA myocardial infarction register study. *Circulation* 2000;101:1913-1918.
25. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
26. Rosvall M, Chaix B, Lynch J, Lindstrom M, Merlo J. The association between socioeconomic position, use of revascularization procedures and five-year survival after recovery from acute myocardial infarction. *BMC* 2008;8:44.
27. Alter DA, Iron K, Austin PC, Naylor CD. Socioeconomic status, service patterns, and perceptions of care among survivors of acute myocardial infarction in Canada. *JAMA* 2004;291:1100-1107.

28. Alter DA. Are some patients in Canada treated more equally than others? The Orwell prophecy. *Am Heart J* 2003;146:938-940
29. Alter DA, Iron K, Austin PC, Naylor CD. Influence of education and income on atherogenic risk factor profiles among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2004;20:1219-1228.
30. Choiniere R, Lafontaine P, Edwards AC. Distribution of cardiovascular disease risk factors by socioeconomic status among Canadian adults. *CMAJ* 2000;162:S13-S24.
31. Dez Roux AV, Merkin SS, Arnett D, Chambless L, Massing M, Nieto FJ, et al. Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345:99-106.
32. Potvin L, Richard L, Edwards AC. Knowledge of cardiovascular disease risk factors among the Canadian population: relationships with indicators of socioeconomic status. *CMAJ* 2000; 162:S5-11.
33. Brummett BH, Barefoot JC, Siegler IC, Clapp-Channing NE, Lytle BL, Bosworth HB, et al. Characteristics of socially isolated patients with coronary artery disease who are at elevated risk for mortality. *Psychosom Med* 2001;63:267-272.
34. Case RB, Moss AJ, Case N, McDermott M, Eberly S. Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. *JAMA* 1992;267:515-519.
35. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004;164:1514-1518.
36. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S43-S48.
37. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 3rd edn, International Diabetes Federation, 2006. Available from <http://www.eatlas.idf.org> (11 May 2008).

Heart failure												
DM	9.1	11.3	10.0	11.6	11.4	0.0258	10.1	10.7	10.6	10.2	12.0	0.0741
NoDM	2.7	3.0	3.4	3.3	3.7	0.0005	2.7	3.0	3.1	3.5	4.0	<0.0001
Stroke												
DM	5.2	5.7	5.6	6.2	6.4	0.0808	5.5	5.4	5.6	5.8	6.8	0.0270
NoDM	1.4	1.8	2.0	2.2	2.3	<0.0001	1.6	1.7	1.9	2.3	2.3	<0.0001
Chronic renal failure												
DM	9.7	13.4	12.1	10.9	11.6	0.9825	10.7	10.7	11.1	11.8	12.9	0.0055
NoDM	3.3	3.6	3.8	3.7	3.4	0.9070	3.0	3.1	3.6	3.7	4.4	<0.0001
Acute renal failure												
DM	1.9	3.2	2.4	3.4	3.0	0.0511	3.3	2.6	2.4	2.6	3.4	0.5757
NoDM	0.5	0.6	0.7	0.7	0.6	0.2177	0.4	0.6	0.5	0.7	0.8	0.0019
Peripheral arterial disease												
DM	13.6	15.1	16.0	16.0	15.5	0.1379	14.4	14.7	15.0	14.9	17.1	0.0096
NoDM	5.4	6.1	7.1	8.2	8.2	<0.0001	5.7	6.2	6.9	7.8	8.8	<0.0001
Cancer												
DM	4.0	5.6	4.8	5.8	5.4	0.0884	4.9	5.8	4.7	5.2	5.3	0.8785
NoDM	2.5	2.4	2.4	2.5	2.7	0.2499	2.3	2.4	2.6	2.3	2.8	0.1527
Chronic pulmonary disease												
DM	15.0	16.7	19.5	19.2	22.1	<0.0001	17.7	17.4	18.7	19.1	21.0	0.0007
NoDM	9.2	10.8	12.8	14.1	16.2	<0.0001	12.0	12.0	12.6	13.3	15.0	<0.0001
Dementia												
DM	0.8	0.7	0.9	0.7	1.2	0.1431	0.8	0.7	0.6	1.1	1.1	0.1148
NoDM	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.5574	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5044
Specialty of physician[†]												
DM						<0.0001						<0.0001
Cardiology	65.5	51.7	45.2	42.2	38.2		45.1	40.4	41.5	47.6	55.0	
Internal Medicine	8.0	7.7	10.1	10.4	9.6		8.4	9.3	8.1	9.6	10.6	
General	25.0	39.3	42.8	45.7	51.0		44.8	49.0	49.0	41.2	32.6	

Table V.2- Adjusted hazard Ratio (HR) and 95% (CI) confidence intervals for 1-year mortality post-AMI by deprivation index and diabetes status

	Diabetes		No-Diabetes	
	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2
Material deprivation				
Q1 (least deprived)	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	1.00 (0.85-1.16)	0.93 (0.80-1.08)	1.15 (1.02-1.30)	1.13 (0.99-1.29)
Q3	1.05 (0.90-1.21)	1.00 (0.85-1.15)	1.16 (1.03-1.30)	1.10 (0.97-1.23)
Q4	1.10 (0.95-1.27)	1.03 (0.90-1.19)	1.22 (1.08-1.36)	1.17 (1.05-1.31)
Q5 (most deprived)	1.09 (0.94-1.26)	1.03 (0.90-1.19)	1.25 (1.12-1.40)	1.21 (1.06-1.37)
Social deprivation				
Q1 (least deprived)	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	1.03 (0.88-1.20)	1.02 (0.88-1.17)	1.02 (0.90-1.15)	1.04 (0.93-1.16)
Q3	1.05 (0.90-1.22)	1.06 (0.92-1.22)	1.12 (0.99-1.26)	1.11 (0.98-1.26)
Q4	1.01 (0.87-1.17)	1.01 (0.87-1.17)	1.33 (1.19-1.49)	1.30 (1.14-1.47)
Q5 (most deprived)	1.26 (1.10-1.45)	1.18 (1.02-1.36)	1.50 (1.34-1.68)	1.42 (1.26-1.59)

Model 1: Hazard Ratios adjusted for the other form of deprivation, age, gender, area of residence and period of admission, Model 2: Model 1 plus medical history and specialty of the attending physician

Table V.3- Temporal changes in adjusted 1-year CFR by diabetes status and deprivation quintiles

Adjusted 1-year CFR (95% Confidence Interval)						
	Diabetes			No-Diabetes		
	1995 -1997 (n=5,018)	1999-2001 (n=5,210)	% of change [†]	1995 -1997 (n=19,369)	1999-2001 (n=15,514)	% of change [†]
Total	11.25 (10.39-12.07)	9.33 (8.61-10.10)	-17.0 (-26.90 to -7.55)	8.09 (7.70-8.51)	6.32 (5.94-6.72)	-21.89 (-28.65 to -15.13)
Material deprivation						
Q1	12.20 (10.09-14.69)	8.71 (7.04-10.73)	-28.62 (-51.06 to -6.16)	7.10 (6.24-8.08)	5.47 (4.62-6.46)	-22.98 (-40.35 to -5.60)
Q5	10.65 (9.20-12.31)	10.05 (8.68-11.62)	-5.61 (-27.31 to 16.09)	8.67 (7.88-9.53)	6.77 (6.00-7.62)	-21.94 (-34.84 to -9.04)
Social deprivation						
Q1	11.20 (9.24-13.50)	8.90 (7.33-10.76)	-20.52 (-44.34 to -3.31)	7.38 (6.35-8.34)	5.29 (4.50-6.22)	-28.29 (-43.73 to -12.85)
Q5	12.63 (11.06-14.39)	11.25 (9.78-12.92)	-10.91 (-30.28 to 8.44)	9.85 (8.97-10.81)	7.65 (6.80-8.60)	-22.34 (-35.06 to -9.60)

CFR = number of death/ number of admitted patients, adjusted for material and social deprivation, age, gender, area residence, medical history and specialty of the attending physician

[†]Percentage of change = CFR (1995-1997) – CFR (1999-2001)/CFR (1995-1997)

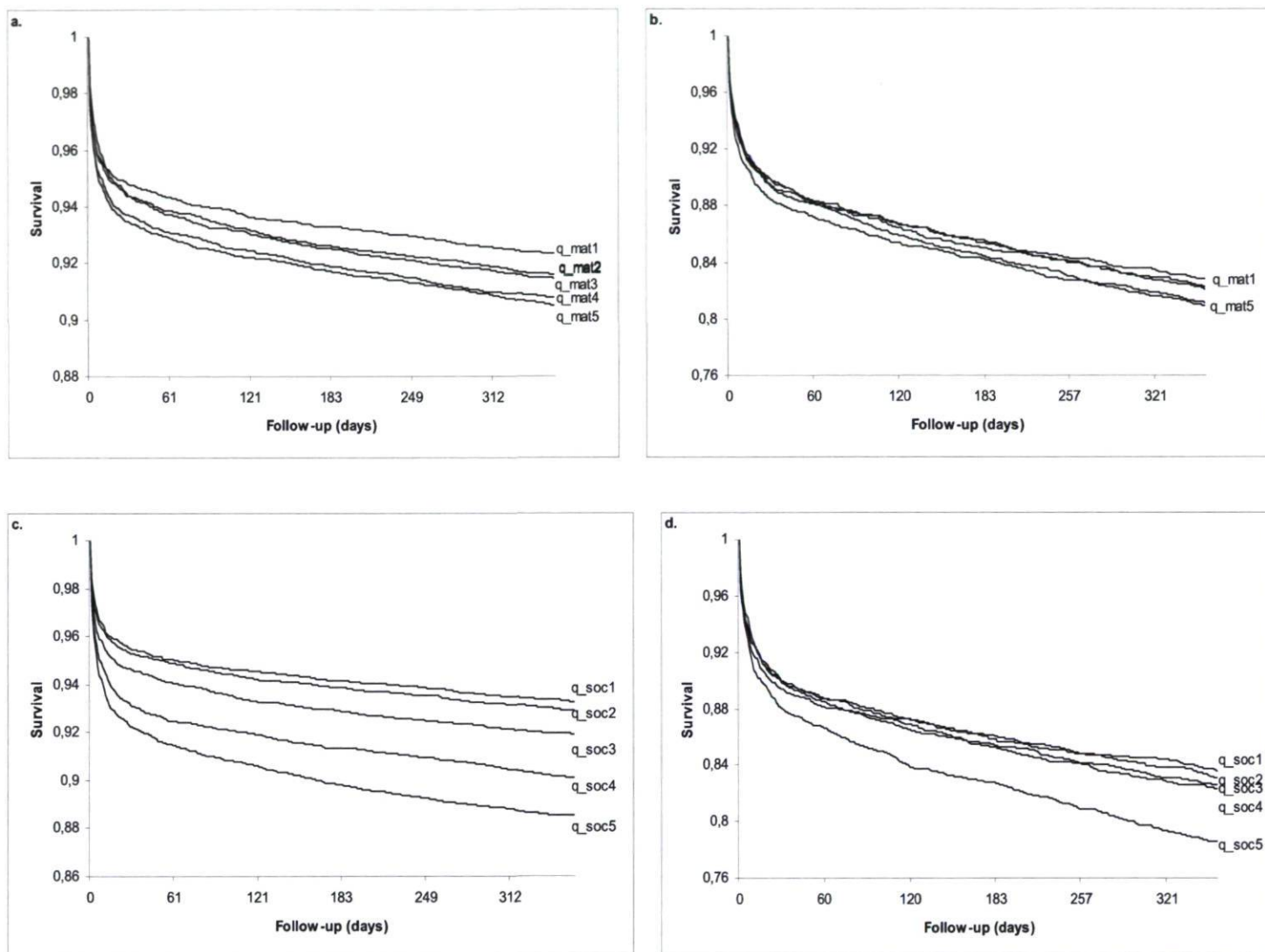


Figure V.1- Unadjusted Kaplan-Meier curves of 1-year survival post-AMI of patients < 76 years by diabetes status and material or social status

a. and c. curves for patients without diabetes
 b. and d. curves for patients with diabetes

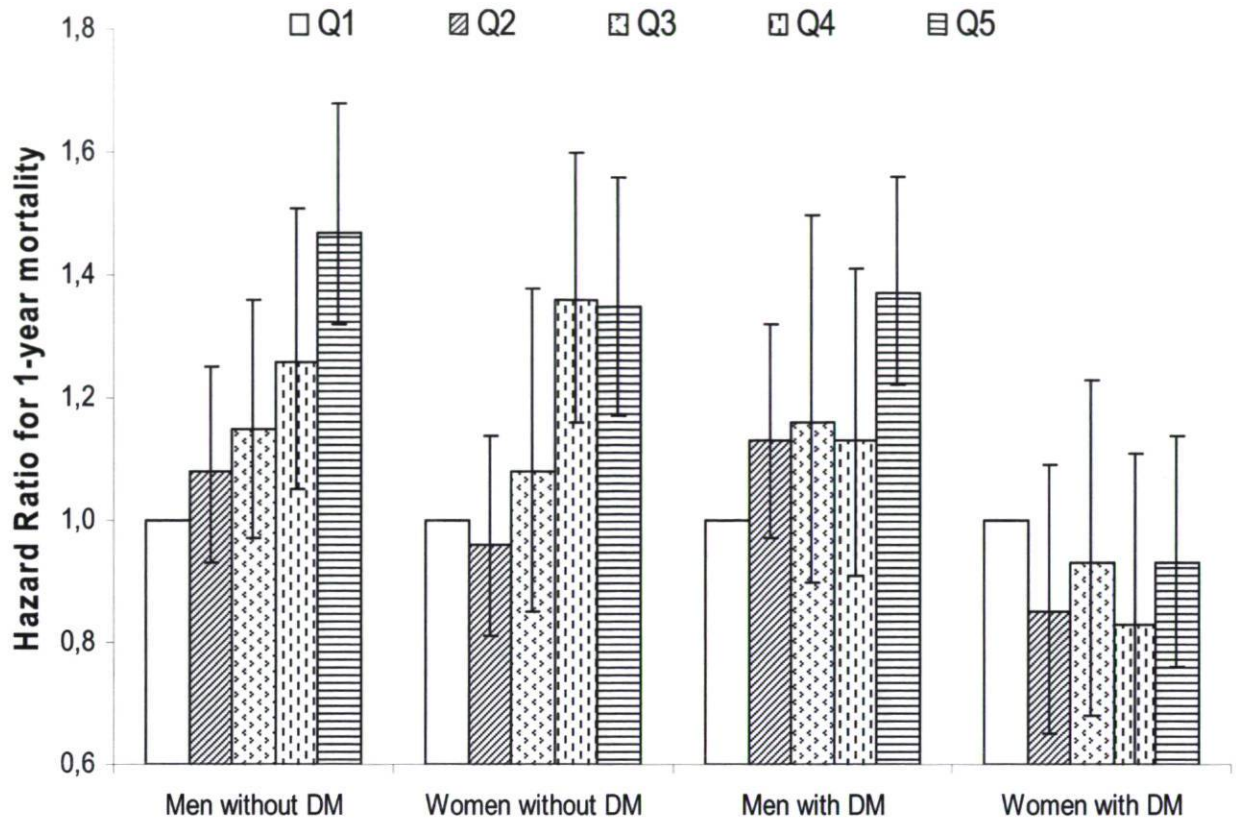


Figure V.2- Adjusted hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval for 1-year mortality post-AMI according to gender, diabetes status and social deprivation

CHAPITRE VI

Article 4

Validity of Administrative Data Algorithm to Identify Individuals With Diabetes: Sensitivity and Positive Predictive Value

**Najwa Ouhoummane, Isabelle Larocque, Belkacem Abdous, Louis Rochette and Paul
Poirier**

En préparation pour soumission dans *Plos Medicine*

Résumé

OBJECTIF : Au Québec, le développement du programme Québécois de surveillance du diabète (PQSD) est basé sur des données administratives. L'utilisation de ces données s'avère en effet un mécanisme efficace et peu coûteux pour identifier les personnes diabétiques. Toutefois, comme ces données sont conçues pour autres fins que la recherche ou la surveillance, il est nécessaire de valider leur utilisation pour identifier les cas de diabète. L'objectif de cette étude était d'examiner la validation de la définition de cas de diabète retenue par le PQSD.

MÉTHODE : La sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) de la définition de cas de diabète sont estimées en utilisant deux différents étalon-or : 1) les résultats des tests de glycémie de laboratoires pour estimer la sensibilité et 2) le diagnostic du diabète retrouvé dans les dossiers médicaux d'un échantillon de patients sélectionnés pour estimer la VPP.

RÉSULTATS : La définition de cas de diabète retenue par le PQSD a une sensibilité de 94,6% et une VPP de 87,9%. La VPP est de 91,2% chez les patients identifiés suite à une hospitalisation et de 87,6% chez ceux identifiés suite à deux actes médicaux. En appliquant cette définition de cas de diabète sur l'ensemble de la province du Québec, la prévalence du diabète (standardisée selon l'âge) chez les sujets âgés de 20 ans et plus a augmenté de 4,9% en 1999 à 7,3% en 2006.

CONCLUSIONS : La présente étude a démontré la possibilité d'utiliser les données administratives pour identifier les sujets diabétiques. La présence de source de données validée, peu coûteuse et capable de tracer l'ensemble de la population diagnostiquée diabétique, constitue un excellent outil pour évaluer le fardeau du diabète et de ses complications.

**Validity of Administrative Data Algorithm to Identify Individuals With Diabetes: Sensitivity
and Positive Predictive Value**

Najwa Ouhoummane, MSc¹

Isabelle Larocque, MSc¹

Belkacem Abdous, PhD²

Louis Rochette, MSc¹

Paul Poirier, MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA³

¹National Public Health Institute of Quebec, Québec, QC, Canada

²Health Research Unit, Laval University, Québec, QC, Canada

³Quebec Heart and Lung Institute, Faculty of Pharmacy, Laval University, Québec, QC,
Canada

Corresponding author:

Dr. Paul Poirier

Quebec Heart and Lung Institute, Laval Hospital,

2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, Qc, Canada, G1V4G5

Telephone: 418-656-4767

Fax: 418-656-4581

E-mail: Paul.Poirier@criucpq.ulaval.ca

Background – Although the use of administrative data for surveillance purposes is acknowledged as being highly cost-efficient, the validity of the information collected may be questioned. The aim of this study was to determine the accuracy of the diabetes case-definition algorithm used for surveillance purposes in the province of Quebec, Canada.

Methods – The validity of the identification of diabetes cases from health administrative data was examined through comparison with two gold standards: 1) laboratory test results from a random sample of 901 subjects were used to estimate the sensitivity of the diabetes case definition and; 2) clinical information abstracted from the medical records of 1,265 patients (private practice and hospital medical records) served for the estimation of the positive predictive value (PPV).

Results - Diabetes case definition had an overall sensitivity of 94.6% (95% CI: 93.1-96.0) and a PPV of 87.9% (95% CI: 86.4-89.4). The PPV was comparable among patients identified from hospital discharge data (91.2%; 95% CI: 88.2-94.2) and those identified by physician services claims data (87.6%; 95% CI: 86.0-89.2). When this case definition was applied to the entire province of Quebec, the age-standardized prevalence of diabetes in patients aged ≥ 20 years increased from 4.9% in 1999 to 7.1% in 2006.

Interpretation– The present study reported the accuracy of using administrative data to identify subjects diagnosed with diabetes. The availability of accurate, inexpensive and timely data is important for on-going surveillance of the burden of this disease and its complications and evaluation the impact on the health care system.

Key words Diabetes Mellitus, Surveillance, Administrative database, Validation studies

Diabetes is a serious and growing health problem in the world. According to the International Diabetes Federation (1), nearly 285 millions persons worldwide will be affected by diabetes in 2010. The worldwide prevalence rate, estimated at 6.6% of the adults aged 20-79 years is still projected to rise to 7.8% in 2030 (1). Diabetes complications, such as coronary artery and peripheral vascular disease, stroke, renal failure, blindness, diabetic neuropathy and amputations are resulting in an increasing morbidity and mortality as well as enormous health costs for societies (2,3). Diabetes is clearly one of the most challenging health problems of the 21st century (1). In this context, the availability of accurate data to monitor and track the burden of diabetes and its complications is essential.

In the province of Quebec (Canada), diabetes surveillance based on health administrative data has been developed since 2000. The province of Quebec participates with all other Canadian jurisdictions to the National Diabetes Surveillance System (4,5). The Quebec Diabetes surveillance database allows for the estimation of the prevalence, incidence and complications of the disease, as well as the use of health care services by people diagnosed with diabetes. These valuable data are necessary for the development of effective prevention and disease management programs. However, in order to meet this goal, the diabetes surveillance database must be able to accurately identify patients with a diagnosis of diabetes. Blanchard *et al.*(6) previously reported a sensitivity of 96% of administrative data in identifying patients with diabetes, using data from the Manitoba Diabetes Education program as gold standard. In Ontario, a sensitivity of 86% and a predictive positive value of 80% were reported by Hux *et al.*(7) when comparing the Ontario Diabetes Database against data abstracted from primary care medical charts. However, these studies were limited to patients who accessed a Diabetes Education program or to patients identified through primary care services, thereby limiting the generalization of the results to the overall population with diabetes. The purpose of this study was to evaluate the sensitivity and predictive positive value of the Quebec Diabetes Surveillance Database (QDSD) diabetes case definition using two independent data sources: 1) glucose test results from hospital laboratories; and 2) data abstracted from private practice and hospital (inpatient and outpatient) medical charts.

Materials and Method

Quebec Diabetes Surveillance Database (QDSD)

The QDSD was obtained from the linkage of three provincial administrative data sources: 1) the Health Insurance Registry, 2) the physician service claims (PSCs) file and 3) the hospital discharge database. The Health Insurance Registry includes records of all residents covered by the Provincial Health Insurance Plan and provided the individuals' demographic information (age, gender, postal code and date of death, if applicable). The PSCs file includes all payment claims submitted by physicians for any type of medical services: private practice visits (either as office or home visits), inpatient and outpatient hospital services, and same-day-surgery. The hospital discharge database (*Med-Echo file*) was used to identify all patients discharged with a diagnosis of diabetes (ICD-9=250) coded as principal or secondary diagnosis. All medical claims and hospital discharges with a diagnosis of diabetes (ICD-9 = 250) were identified. According to the algorithm of Blanchard et al.,(6) all adults aged ≥ 20 years, covered by the Quebec Health Insurance Plan, were classified as diabetics if they had at least one hospital discharge (hospital discharge cases) or two physician claims with a diagnosis of diabetes (PSCs cases) within a 2-year period (Figure 1). The date of capture of the case (case date) was defined as the date of the hospital discharge, or the earlier of the two physician claims. Cases identified from a single claim's diagnosis followed by a hospital diagnosis were considered as PSCs cases and the date of the medical claim was used as the case date. In order to exclude any potential gestational diabetes case miscoded as "diabetes", records of women with a diabetes code within 120 days before and 90 days following a hospital obstetric event were excluded. Although the distinction between Type 1 and Type 2 diabetes is not possible, it is assumed that about 90% of adult cases are Type 2 (8).

Data collection

Two distinct data sources were used as the reference standards for the evaluation of the accuracy of the administrative data. The sensitivity of the diabetes case definition was

tested against laboratory glucose test results obtained from public laboratories. Sensitivity was defined as the proportion of true diabetic patients, according to laboratory test, who were identified by the QDSD. The positive predictive value (PPV) was determined by comparing the diabetes database with data abstracted from medical records. PPV was defined as the proportion of patients reported as diabetics by the QDSD who were confirmed positive by the medical chart reviews. Based on the need to detect a sensitivity and PPV of at least 80% (precision of $\pm 2.5\%$ at a 95% confidence interval), it was estimated that 1000 laboratory tests results and 1000 medical records would be required using the following formula (9):

$$N = \frac{Z^2 \pi (1 - \pi)}{i^2}$$

Where π : is the proportion of sensitivity or PPV; Z: the quintile of a standard normal distribution associated with the level of the confidence interval; and I: is the precision.

Sensitivity

To assess the sensitivity of the QDSD case definition, a random sample of 1,050 diabetic patients based on abnormal glucose test results were selected from the computerized database of four hospital laboratories in the Quebec City area, between April 1, 2001 to March 31, 2004. In agreement with the clinical guidelines of the Canadian Diabetes Association (10,11), diabetes was defined as two abnormal glucose values on two separate days (fasting plasma glucose ≥ 7 mmol/L or 2-hour plasma glucose ≥ 11.1 mmol/L after a 75g glucose load). From the 1,050 subjects, 6 with invalid health insurance number and 143 residing outside the Quebec City area were excluded, leaving a sample of 901 (85.8%) cases for analyses.

Positive predictive value (PPV)

Sampling was designed so that the overall PPV, as well as separate values for hospital discharge and PSCs cases could be estimated. Hospital discharge and PSCs data contribute respectively to 10% and 90% of the overall cases captured by the QDSD. Only the new

cases captured from April 1, 2001 to March 31, 2002 (fiscal year 2001), were considered for the estimation of the PPV.

Hospital cases

In order to get the required statistical power, all cases in the hospital discharge stratum were considered for analyses. Thus, among the 3,366 patients newly identified as diabetics by the QDSD in 2001 in the Quebec City area, 347 hospital cases were identified, from which 332 charts (96%) could be reviewed.

PSCs cases

In order to limit the number of private practice that would have to be visited for data collection, among patients identified by PSCs data, we first selected all physicians of the Quebec City working in clinics with at least 10 patients meeting our cases definition for diabetes between 2001 and 2003. Most patients had seen more than one physician during the study period. In order to maximize the probability of finding a complete medical history in the medical charts, each new case was assigned to the physician he had seen (visited) the most during the period. Physicians were then categorized into three strata according to the number of diabetes cases they had seen in a given period (< 90 , $90-599$ and ≥ 600 cases). Stratum size was defined according to Neyman allocation (12) to minimize overall variance. Subjects were randomly selected within each stratum. Among the PSCs cases (3,019 cases), we randomly selected 1,315 subjects from which a number of 933 (71%) charts could be reviewed (Figure 2).

Permission to access hospital medical records was obtained from the *Directeurs des services professionnels* of each participating hospital. The consents of both physicians and patients were obtained for data abstraction of medical records from private practice clinics. The number of eligible subjects, refusals and participants are presented in Figure 2. The study was approved by the Research Ethics committees of Laval Hospital and *Centre Hospitalier de l'Université Laval*.

Medical charts abstraction

Three medical archivists collected the information regarding the diagnosis, diagnosis date, type of diabetes, antidiabetic drugs and laboratory glucose test results using a structured chart abstraction guide developed by our team. The confirmation of a diabetes diagnosis was based on; 1) any mention of diabetes in the chart, prior to March 31 2004, listed in progress notes, consult notes or the dietician's notes, 2) the use or prescription of antidiabetic drugs, or 3) at least two elevated blood glucose values on separate occasions according to the Canadian diabetes clinical guidelines (10,11). In the absence of such evidences, the patient was considered as being free of diabetes.

Statistical analyses

The sensitivity and PPV, and 95% confidence intervals were estimated using a binomial probability distribution. Variance of PPV was estimated using a stratified random sampling method. Oversampling of hospital discharge cases was taken into account in the estimation of the overall PPV. The age-adjusted prevalence rates of diabetes were calculated using the direct method, according to the Quebec population in 2001. Analyses were performed using SAS version 9.1 (Inc., Cary, N.C., USA).

Results

Sensitivity

The diabetes case definition identified 853 of the 901 cases confirmed by abnormal laboratory glucose tests, thus demonstrating a sensitivity of 94.6% (95% CI: 93.1-96.0) (Table 1). Among the 48 false negative cases (i.e. true diabetes cases not reported by the QDSD), 14 cases (29%) were identified as diabetics by the QDSD within two years after the study period (between 2004 and 2005). Consideration of these cases would have increased the sensitivity to 96%.

Positive predictive value

The final study sample for PPV estimates consisted of 1,265 patients. The average age of those patients was 61.0 ± 12.7 years and 42.0% were female, compared to 64.0 ± 13.8 years and 45.1% in the general population with diabetes (data not shown).

The diabetes case definition had an overall PPV of 87.9% (95% CI: 86.4-89.4). The PPV was also examined according to the source of data (hospital discharge database vs. PSCs file), and the type of health services contacts among PSCs cases (Table 1). We found that the PPV was slightly higher among patients identified by one hospital discharge diagnosis (91.2%; 95% CI: 88.2-94.2) than in those identified from PSCs (87.6%; 95% CI: 86.0-89.2). In this latter group, PPV was highest in those identified from private visits or outpatient hospital visits (91.0%; 95% CI: 89.3-92.6), but poor among those for whom at least one physician claim originated from a medical service delivered during a hospitalization) (57.6%; 95% CI: 51.2-63.9).

Table 2 describes the individuals reported as diabetics by the administrative data but not confirmed by chart reviews. Among these 171 apparent false positive cases, 21% had impaired glucose tolerance, 23% had steroid-induced diabetes, 20% had transient hyperglycemia, 7.6% had gestational diabetes, 3.5% had other types of diabetes and 25% did not have any evidence of diabetes.

Prevalence rates

Using our validated diabetes case definition (two physician service claims or one hospital discharge in 2 years), the age-standardized annual prevalence rates were calculated for the province of Quebec (Figure 3). Overall, the prevalence of diabetes increased from 4.9% in 1999 to 7.1% in 2006. In men and women, the age-standardized prevalence had raised respectively from 5.6% to 8.1% and from 4.4% to 6.2%.

Interpretation

Results of the present study demonstrated that the diabetes case definition from the Quebec administrative data is a good source for the identification of individuals with diagnosed diabetes. We found that the algorithm was highly sensitive (94.6%) and had a very good PPV (88%). The PPV was also found to be slightly higher in patients identified from one hospital discharge diagnosis (91%) than among those identified from physician claims diagnoses (88%). However, it was shown to vary according to the type of health services for which physician claims were made. It was high when the diabetes cases were identified from private visits or outpatient hospital visits (91%), but rather poor for the small group of cases identified from inpatient hospital visits (58%). In 44 (31%) of this group of 140 individuals, the abstracted clinical information indicated either a diagnosis of transient hyperglycemia or steroid-induced diabetes (data not shown). Physicians' coding practice might explain, at least in part, the low PPV observed in this group. Actually, many physicians use the ICD-9 250 code (diabetes mellitus) not only for type 1 and type 2 diabetes, but also for any forms of hyperglycemia, including gestational diabetes. A detailed follow-up of these patients in the administrative database until 2006 indicated that none of them had any other PSCs bearing a diabetes diagnosis following their hospital discharge.

In addition, among the 171 false positives cases, 128 (74.8%) had a form of dysglycemia related to diabetes such as impaired glucose tolerance, transient hyperglycemia, steroid-induced diabetes or gestational diabetes (Table 2). These cases may reflect an imprecision in diagnoses code recorded by the provider such as gestational diabetes or the absence of specific diagnoses code such as impaired glucose tolerance. However, these cases are at increased risk of developing diabetes in the future (11). The remaining 43 (25%) cases had no evidence of diabetes in the chart review. Among those, 23 cases were confirmed as non-diabetics by the provider and for 20 other cases, there was no information regarding diabetes in the medical records. These cases may either reflect an on-going investigation or a screening procedure of diabetes without confirmation of diagnoses or simply a coding error.

Our results are consistent with Blanchard *et al.*(6) in the province of Manitoba, who found a sensitivity of the algorithm diabetes case definition of 96%, using a diabetes education program as gold standard. This study, however, had not evaluated the PPV of the algorithm. Our validation estimates were higher compared to the Ontario study (7), which reported a sensitivity of 86% and a PPV of 80%. However, the authors indicated that 74% of the apparent false positives cases have seen more than three different physicians in the last 5 years prior to the study (7). Thus, it is possible that some of these false positives had diabetes diagnosed by a non-participating physician and may be true cases rather than false positive cases. In our study, each patient was assigned to the physician that he had consulted the most to maximize the probability of finding a complete medical history in the medical record. This may have contributed to improved patients' detection and thus limit the number of false positives. Other studies had also examined the validity of administrative data to identify patients with diabetes using several case definitions. Hebert *et al.* (13) recommended the use of at least two separate diabetes diagnoses if the physician claims were the data source to have a sensitivity > 70% and a specificity > 97.5%. Hux *et al.*(7) found that the use of a single physician claims diagnosis of diabetes was more sensitive than the use of two separate diagnoses, but it contributed to a significant increase in false positives. Other studies recommended the use of primary as well as secondary diagnosis to identify patients with diabetes from hospital discharge data (13,14). These studies indicated that using only a primary diagnoses had lower sensitivity and slightly higher specificity than using both the main and secondary diagnoses (13,14). However, although studies using only hospital discharge claims were very accurate to identify hospital discharges of patients with diabetes, they were not sensitive in identifying all prevalent cases of diabetes within a given population (15). Consequently, using multiple sources of data to identify diabetes patients is a strength of the present study.

The use of administrative data had however some limitations. First, these data can only identify individuals with the diagnosis of diabetes and, therefore not account for those with undiagnosed diabetes which is estimated to be 30% of the USA population with diabetes (16). Second, these data also had limited information on several demographic characteristics such as race, health behaviors, risk factors and laboratory results; parameters

of interest that can be better monitored by other surveillance methods, such as through national health survey (16,17). Nevertheless, administrative data have many advantages over other sources of data: they are easy to use and cost-effective, are free of the usual biases associated to survey data such as recall bias and non response (18,19) and they can generate population-based data. Third, although we have a relatively high participation rate (68.5%) among cases identified from private visits, it is possible that patients who refused had different characteristics than participating subjects and may underestimate or overestimate the PPV. However, among the 294 people who refused to participate, 105 (36%) had reported by phone to be diabetics compared to 31 (10.5%) to be not diabetics. Fourth, the present study was limited to the Quebec City area. It is possible that the accuracy of the diagnosis differs systematically by area, as a result of differences in physician coding practices or difference in the number of salaried physicians. Thus the results of the present study may not be generalizable. Lastly, we did not estimate the specificity of the diabetes case definition. However, the specificity is generally $> 98\%$ as indicated by previous studies (7,13,15). It is important to keep in mind that in order to examine the performance of large databases to identify patients with a particular condition, the measures of greatest practical importance are the sensitivity and the PPV (20). A high sensitivity is important because it suggests that the data capture a majority of diagnoses patients and a high PPV suggests that the majority of patients identified by administrative data are actually diabetic.

Conclusion

In conclusion, the present study reported the accuracy of administrative data to identify patients with diagnosed diabetes. The availability of accurate, inexpensive data, able to cover all population with diabetes diagnoses is important to monitor and track the burden of diabetes and its complications on the health system.

Competing interests

None declared.

Acknowledgements

This work was supported by the Public Health Agency of Canada

Paul Poirier is a clinician-scientist of the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ).

The authors acknowledge the contributions of their collaborators: Nathalie Breton for her help in contacting physicians and patients, Maude Giguère, Anik Duguay and Vicky Courtois-Ploudre for their data abstraction work, Julie Dupuis for her help with questionnaire development and Denis Hamel for the development of the computer-assisted chart abstraction questionnaire and data entry system.

References

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 3rd edn, International Diabetes Federation, Brussels. Publishers; 2006.
2. Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA. The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus. *CMAJ* 2003;168:1661-7.
3. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes care* 2008;31:596-615.
4. Public Health Agency of Canada. Responding to the Challenge of Diabetes in Canada. First Report of the National Diabetes Surveillance System (NDSS). MD: Public Health Agency of Canada; 2003.
5. Public Health Agency of Canada. Report from the National Diabetes Surveillance System: Diabetes in Canada. Public Health Agency of Canada; 2008.
6. Blanchard JF, Ludwig S, Wajda A et al. Incidence and prevalence of diabetes in Manitoba, 1986-1991. *Diabetes care* 1996;19:807-11.
7. Hux JE, Ivis F, Flintoft V, Bica A. Diabetes in Ontario: determination of prevalence and incidence using a validated administrative data algorithm. *Diabetes care* 2002;25(3):512-6.
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2006;29 Suppl 1:S43-S48.

9. Buderer NM. Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Acad Emerg Med* 1996;3:895-900.
10. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. MD: Canadian Diabetes Association; 2003.
11. Meltzer S, Leiter L, Daneman D et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *CMAJ* 1998;159 Suppl 8:S1-29.
12. Cochran WG. *Sampling techniques (3ed Edition)*. J. Wiley. New york. Publishers;1977.
13. Hebert PL, Geiss LS, Tierney EF, Engelgau MM, Yawn BP, McBean AM. Identifying persons with diabetes using Medicare claims data. *Am J Med Qual* 1999;14:270-7.
14. Kashner TM. Agreement between administrative files and written medical records: a case of the Department of Veterans Affairs. *Med Care* 1998;36:1324-36.
15. Saydah SH, Geiss LS, Tierney E, Benjamin SM, Engelgau M, Brancati F. Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data. *Ann Epidemiol* 2004;14:507-16.
16. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes care* 2006;29:1263-8.
17. Deyo RA, Taylor VM, Diehr P et al. Analysis of automated administrative and survey databases to study patterns and outcomes of care. *Spine* 1994;19(18 Suppl):2083S-91S.
18. James R, Young TK, Mustard CA, Blanchard J. The health of Canadians with diabetes. *Health Rep* 1997;9:47-52.
19. Robinson JR, Young TK, Roos LL, Gelskey DE. Estimating the burden of disease. Comparing administrative data and self-reports. *Med Care* 1997;35:932-47.
20. O'Connor PJ, Rush WA, Pronk NP, Cherney LM. Identifying diabetes mellitus or heart disease among health maintenance organization members: sensitivity, specificity, predictive value, and cost of survey and database methods. *Am J Manag Care* 1998;4:335-42.

Table VI.1- Validation of diabetes case definition used by the QSDS

Administrative data	Sensitivity		PPV	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
One hospitalization or two PSCs* with diabetes diagnosis	901	94.6 (93.1-96.0)	1,275	87.9 (86.4-89.4)
One hospitalization	-	-	342	91.2 (88.2-94.2)
Two PSCs	-	-	933	87.6 (86.0-89.2)
Two private visits/outpatient hospital visits	-	-	793	91.0 (89.3-92.6)
Two inpatient hospital visits	-	-	140	57.6 (51.2-63.9)

Crude Sensitivity

Overall PPV controlled for the sampling scheme (physician services volumes and over-sampling of hospital diagnosis)

* Physician service claims

Table VI.2- Description of apparent false positives: individuals reported as diabetic by administrative data but not confirmed in chart reviews (N=171)

Diagnosis in medical record	N (%)
Impaired glucose tolerance	36 (21.0)
Gestational diabetes	13 (7.6)
Steroid-induced diabetes	39 (22.8)
Transient hyperglycemia	34 (19.9)
No evidence of any dysglycemia or diabetes (type 1 or 2)	43 (25.1)
Other diseases* (not included in diabetes mellitus)	6 (3.5)

*Latent diabetes (1 case), insipid diabetes (2 cases) and pancreatoprive diabetes (3 cases)

**Figure VI.1- Development of the Quebec Diabetes Surveillance Database,
2001**

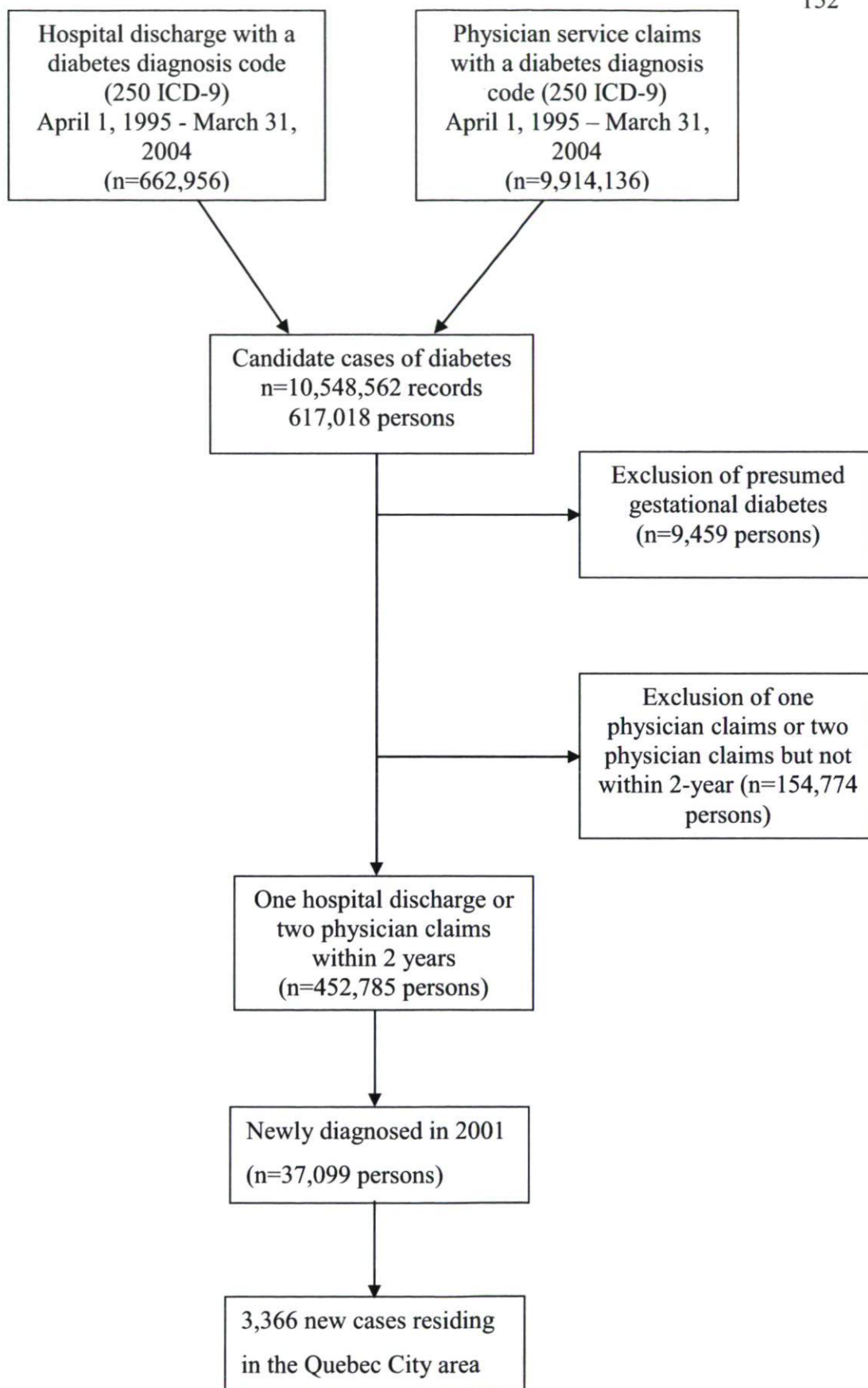
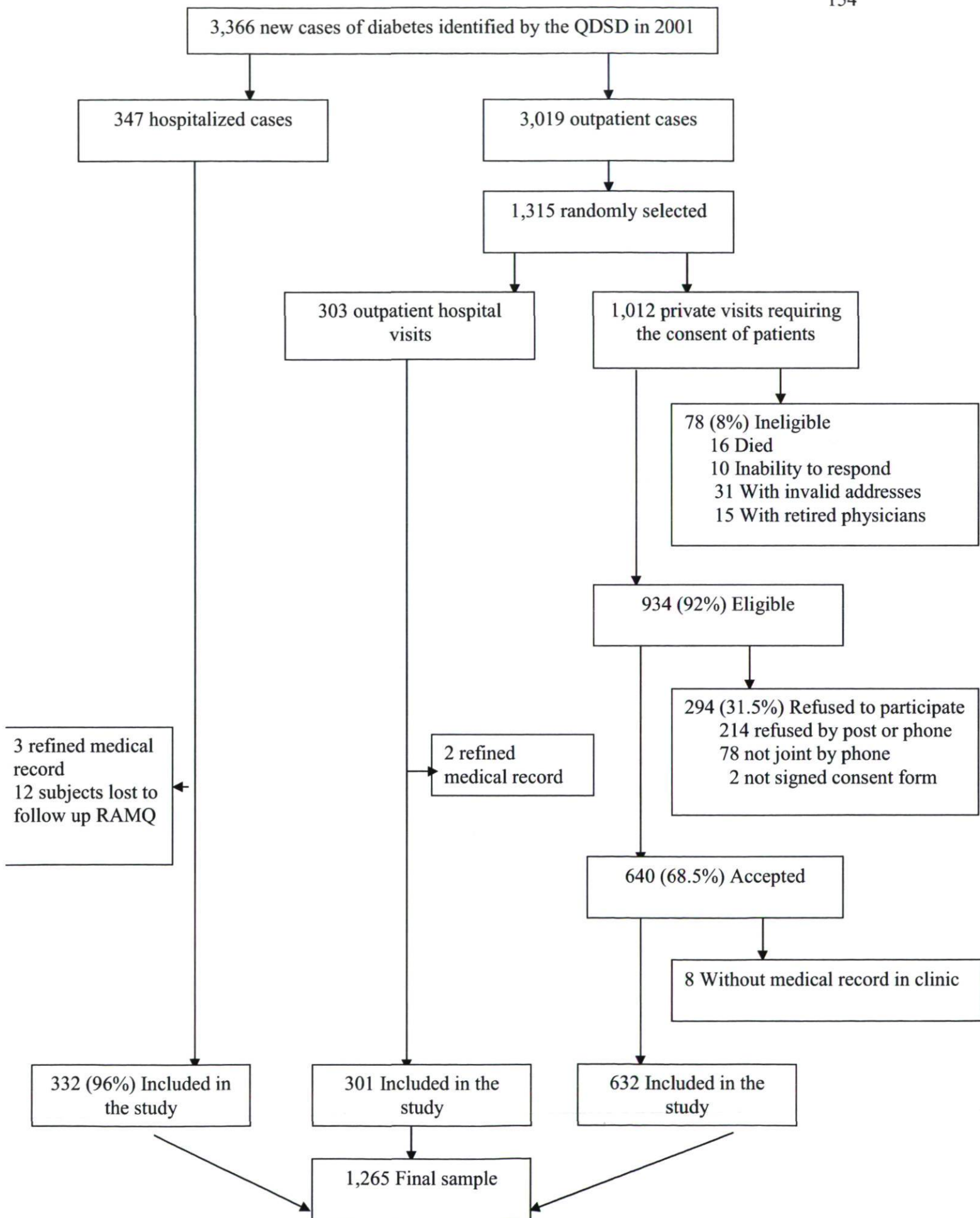


Figure VI.2- Eligible subjects, refusals and participants



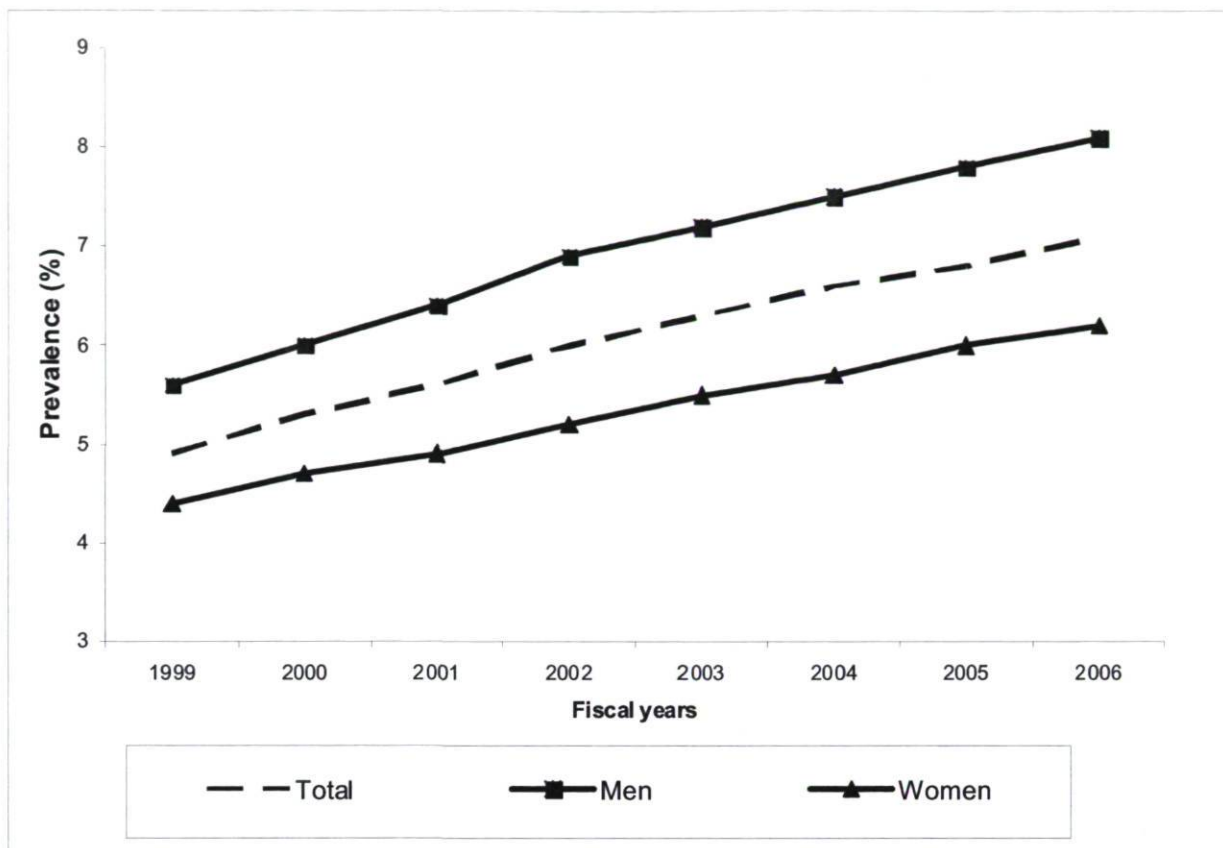


Figure VI.3- Temporal trends in age-standardized prevalence of diabetes in patients aged ≥ 20 years in the province of Quebec, 1999-2006

CHAPITRE VII

Discussion générale

La présente thèse de doctorat se veut une contribution à l'avancement des connaissances en santé coronarienne des patients diabétiques, mettant en évidence dans une large population non sélectionnée au Québec, l'implication du diabète dans l'augmentation de la mortalité coronarienne, particulièrement chez les groupes les plus à risque, en l'occurrence les femmes jeunes, permettant également d'avoir un estimé de l'évolution temporelle dans la survie et les soins invasifs chez les patients diabétiques et la contribution de la défavorisation, matérielle et sociale, dans la mortalité coronarienne et son évolution temporelle chez les patients diabétiques. Le tout en démontrant la validité de la définition de cas de diabète retenue dans la présente thèse.

Volet 1

1- Impact du diabète sur l'excès de mortalité chez les femmes hospitalisées pour un premier IAM

Le premier objectif de la présente thèse consistait à examiner l'impact du diabète sur l'excès de mortalité observé chez la femme suite à l'hospitalisation pour un IAM, à court, à moyen et à long terme (Chapitre III). Notre étude a démontré que pendant la phase aiguë de l'infarctus (pendant les 30 premiers jours de l'admission), la surmortalité observée chez les femmes âgées de moins de 75 ans n'était pas influencée par le statut du diabète, mais plutôt expliquée par leur taux de complications hospitalières (insuffisance cardiaque et choc cardiogénique) plus élevé. En effet, bien que le taux de complications soit particulièrement élevé parmi les femmes diabétiques, le risque relatif des complications par comparaison aux hommes était similaire chez les femmes diabétiques et non diabétiques (Annexe 1). Alors qu'au cours de la première année suivant l'admission pour IAM, les femmes diabétiques et non diabétiques avaient un risque de mortalité similaire aux hommes dans

tous les groupes d'âge. Ainsi le diabète n'avait pas d'impact délétère sur l'excès de mortalité chez les femmes à court et à moyen terme. Toutefois, après 5 années de suivi et parmi les survivants à la première année de leur IAM, seules les femmes diabétiques âgées de moins de 65 ans avaient un risque de mortalité plus élevé que les hommes de même groupe d'âge, et ce, indépendamment des facteurs sociodémographiques, des comorbidités, des complications hospitalières et du traitement invasif reçu pendant le séjour hospitalier. Les femmes non diabétiques de tous groupes d'âge ainsi que les diabétiques âgées de 65 ans et plus avaient un risque de mortalité similaire ou plus faible comparativement aux hommes de même tranche d'âge. Ces résultats confirment une abondante littérature rapportant que le diabète serait un facteur déterminant de la survie à long terme particulièrement chez les femmes. Cependant, grâce à cette étude, nous avons souligné l'importance de considérer l'effet modifiant de l'âge dans l'étude de la relation entre le diabète et l'excès de mortalité chez la femme. En effet, nous venions de démontrer que cet impact du diabète était restreint aux plus jeunes, mettant ainsi en évidence un groupe particulièrement à risque et nécessitant la mise en place d'une prévention optimisée. En effet, notre étude a démontré que le diabète induit à long terme chez les femmes âgées de moins de 65 ans, un risque de mortalité 1,5 fois plus élevé que chez les hommes diabétiques et 3 fois plus élevé que chez les femmes non diabétiques de même tranche d'âge.

Cette exacerbation du risque de mortalité chez la femme diabétique jeune pourrait être expliquée par un effet plus dévastateur du diabète. En effet, le diabète est plus sévère chez les femmes par le fait que ces dernières requièrent plus souvent un traitement par insuline que les hommes (182). Le diabète rend également la femme plus vulnérable à la dysfonction endothéliale (276) et la prédispose à un risque plus élevé de récurrence d'IAM et d'insuffisance cardiaque (182). De plus, tel que discuté dans le chapitre II, malgré un fardeau plus lourd de facteurs de risque et de co-morbidités, les femmes diabétiques sont moins traitées agressivement que les hommes et que les femmes non diabétiques (195). La présentation clinique de la maladie, souvent atypique chez la femme et la femme diabétique en particulier, et la mauvaise performance des examens complémentaires, en retardent souvent le diagnostic. Les thérapies efficaces telles que la thrombolyse et la

revascularisation coronarienne en urgence sont également moins souvent appliquées chez la femme que chez l'homme bien que leur bénéfice apparaît indépendant du sexe (277). D'autres études ont rapporté une sous utilisation de greffons mammaires chez les femmes lors d'un pontage coronarien ce qui les rend, à long terme, plus sujets à l'athérosclérose, et la présence du diabète contribuerait davantage à un excès de mortalité post pontage chez les femmes (199). L'ensemble de ces facteurs pourraient contribuer à aggraver le pronostic chez ces dernières. Par ailleurs, d'après les données du registre suédois d'admission en soins intensif de cardiologie, l'excès de mortalité chez les femmes diabétiques a été grandement expliqué par un fardeau plus lourd des co-morbidités chez ces dernières, particulièrement une prévalence plus élevée d'insuffisance cardiaque et d'hypertension artérielle à l'admission, et à moindre degré, par une prise en charge thérapeutique et invasive moins agressive pendant la phase aiguë et au congé hospitalier (190). Notre étude a toutefois démontré que l'excès de mortalité chez la femme diabétique était indépendant de l'ensemble de ces facteurs. Dans l'étude de Framingham, l'excès de mortalité chez la femme diabétique était observé uniquement chez celles qui avaient une complication d'insuffisance cardiaque pendant l'hospitalisation (182). Ce résultat n'a toutefois pas été confirmé par notre étude.

L'intérêt de cette étude porte essentiellement sur l'importance d'une considération particulière aux jeunes femmes diabétiques. En effet, la maladie coronarienne a longtemps été considérée comme une maladie de l'homme. Au cours des 20 dernières années, les campagnes de préventions de la maladie coronarienne menées auprès de la population générale ont essentiellement concerné les hommes, alors que chez les femmes, l'intérêt était plutôt orienté vers le cancer du sein. Pourtant la maladie coronarienne arrive au premier rang des principales causes de mortalité chez la femme, responsable de trois fois plus de décès que le cancer du sein (5). La présence du diabète, tel que nous venons de le démontrer, rend à long terme, la femme jeune avec une maladie coronarienne, un groupe particulièrement à risque de mortalité accrue. Il apparaît donc essentiel que des actions de prévention primaire et secondaire soient mises en place dans le but de réduire la morbidité et la mortalité coronarienne chez ce groupe particulier. Cela peut se passer par ; 1) mieux prendre au sérieux ce groupe à risque accru par les médecins et par les patientes, 2)

améliorer le dépistage par des tests de diagnostics adaptés à la physiopathologie particulière de la maladie coronarienne chez la femme diabétique et, 3) lutter plus agressivement contre les facteurs de risque particuliers à la femme.

2- Évolution dans le temps dans le recours à la revascularisation et dans la létalité post-IAM chez les patients diabétiques

Le deuxième objectif de la thèse consistait à comparer dans un premier temps l'évolution temporelle dans la létalité hospitalière et à 1 an après admission pour un premier IAM, survenue entre 1995 et 2001 chez la population diabétique et non diabétique. Dans un deuxième temps, examiner les tendances dans le recours à la revascularisation (pontage coronarien et angioplastie) chez les deux populations (chapitre IV). Les résultats de cette étude descriptive ont démontré que chez la population diabétique, la revascularisation myocardique a davantage recours aux pontages qu'à l'angioplastie. De plus, au cours de la période visée, nous avons observé une amélioration significative dans le recours à la revascularisation chez les patients diabétiques, particulièrement pendant la phase aiguë de l'infarctus. On rapporte une augmentation annuelle au recours au pontage de 10,3% chez les diabétiques et un peu moindre de 5,3% chez les non diabétiques, et de 20,6% et 16,6% dans le recours à l'angioplastie. Le délai à la revascularisation s'est aussi amélioré et a baissé de façon significative au cours de la période d'étude. Ces améliorations étaient accompagnées d'un déclin significatif dans la létalité pendant la phase aiguë, similaire à la population non diabétique (-5% vs. -4,1% par année). Le déclin était observé chez les femmes et chez les hommes. Ce déclin était toutefois moins important à 1 an après le congé hospitalier (-2,5% vs. -2,5%) et était également moins important chez les personnes âgées de 75 ans et plus (-2,5% et -2,4%) comparativement aux plus jeunes (-4,7% et -6,0%). Par ailleurs, malgré cette baisse significative dans la létalité, le risque de mortalité à 1 an demeure toutefois 1,21 fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques, et ce même après ajustement pour les caractéristiques des patients et les co-morbidités. Ces résultats indiquent que des progrès additionnels sont nécessaires dans le but d'améliorer le mauvais pronostic observé chez les patients diabétiques.

Les résultats de notre étude concordent avec les résultats d'autres études canadiennes et d'autres pays industrialisés qui ont également observé une réduction significative de la mortalité coronarienne chez les patients diabétiques au cours des dernières années allant de 30% à 40% (153;232;234). Ceci dit, l'enquête américaine NHANES (55) et le registre international MONICA (235) n'ont toutefois pas observé de déclin significatif dans la mortalité chez la population diabétique. Les divergences entre ces études pourraient être grandement attribuables aux différences dans les taux d'événements, dans la prise en charge et dans la distribution des facteurs de risque entre les différentes populations et différents pays. Toutefois, aucune de ces études n'a examiné la contribution des caractéristiques démographiques et des co-morbidités dans ces changements.

Bien que notre étude soit de nature descriptive et n'avait pas d'issue pour examiner une certaine relation de causalité entre le recours à la revascularisation et l'amélioration de la survie. On peut toutefois confirmer d'après la littérature (216-219) que l'amélioration de la survie coronarienne du patient diabétique est attribuable à l'amélioration au recours à la revascularisation, mais également à une révolution dans le traitement thérapeutique de la maladie coronarienne, incluant l'utilisation de la thrombolyse, des statines, de l'aspirine et des IECA et à une réduction substantielle de la prévalence de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle et le niveau du cholestérol. En effet, le traitement pharmacologique chez les patients diabétiques coronariens a pratiquement doublé au cours des dix dernières années (262;278), alors que la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires a baissée entre 24% et 47% (261). Ces améliorations ont été observées à la suite de nombreuses recommandations rigoureuses qui ont été révisées dans le temps. Par exemple, l'ADA a recommandé depuis 2000 l'initiation d'un traitement par statine chez tous les patients diabétiques avec un niveau de cholestérol LDL > 100 mg/dl, en présence d'une maladie coronarienne ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (106). Par la suite, l'AHA a aussi recommandé l'initiation d'un traitement par statine chez les femmes diabétiques même à des niveaux de cholestérol LDL < 100 mg/dl (107). En 2004, l'ADA a établi des recommandations rigoureuses pour la prise en charge et le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques (100) et depuis 2008, l'ACD recommande une pression systolique < 130 mm Hg et une pression

diastolique < 80 mm Hg (24). Toutefois, la qualité des soins offerts aux patients diabétiques demeure sous-optimale puisque moins de 30% des diabétiques adhèrent à un traitement agressif suivant les recommandations actuelles (279;280). Pourtant, on sait très bien qu'un contrôle intensif des facteurs de risque permet de prévenir le développement du diabète et de la maladie cardiovasculaire et de réduire de 46% la mortalité comparativement aux soins usuels (70;71).

Malheureusement, le manque d'information sur les facteurs de risque cardiovasculaires et sur le traitement pharmacologique dans nos données administratives ne nous permettait pas d'examiner leur évolution temporelle. Ceci est important étant donné qu'à notre connaissance, aucune étude n'a examiné ces tendances chez la population diabétique au Québec.

3- Impact de la défavorisation sur la mortalité post-IAM chez les diabétiques et tendances temporelles

Le troisième objectif de la thèse était de vérifier si le déclin de mortalité dans le temps observé chez la population diabétique suite à un IAM (chapitre IV), serait influencé par le niveau socio-économique (chapitre V). Toutefois, une première question qui devait être abordée était de voir si les inégalités sociales, auraient un impact significatif sur la mortalité à 1 an à la suite d'un IAM chez la population diabétique. En effet, bien que la littérature sur la relation entre les inégalités sociales et la mortalité coronarienne soit abondante, aucune étude à notre connaissance, n'a examiné cette relation spécifiquement chez la population diabétique. Les résultats de notre étude ont démontré que malgré un effet significatif des deux dimensions de la défavorisation, matérielle et sociale, sur la mortalité à 1 an post-IAM chez la population non diabétique, les deux dimensions avaient un faible effet chez les patients diabétiques, particulièrement chez les femmes. Ceci pourrait être expliqué, au moins en partie par l'excès de mortalité attribuable au diabète et particulièrement chez les femmes. Il se peut aussi que l'impact de la défavorisation chez les diabétiques soit plus marquant en amant; c'est-à-dire; sur le développement du diabète. Les patients diabétiques

seraient alors en général plus défavorisés, et donc l'impact de la défavorisation serait marginal sur le développement des complications. Toutefois, notre étude a également démontré que malgré un déclin significatif de la létalité d'au moins de 20% entre 1995 et 2001 chez les patients diabétiques favorisés et chez les non diabétiques favorisés et défavorisés, la létalité est demeurée relativement stable dans le temps chez les diabétiques les plus démunis avec un déclin non significatif de moins de 10%. De plus, en terme absolu, la létalité est passée de 12,2% à 8,7% chez les plus favorisés matériellement parmi les patients diabétiques. En revanche, la baisse était beaucoup plus modeste chez les plus démunis passant de 10,6% à 10%. Ainsi, l'écart absolu entre les deux catégories a quasiment triplé, passant de -1,6 à 1,3 par 100 personnes. Ainsi, ces données mettent l'accent sur l'importance de tenir compte des inégalités sociales lors de l'étude des changements temporelles dans la mortalité chez la population diabétique.

Les résultats de notre étude concordent avec une récente publication en Alberta qui a démontré lors d'une étude populationnelle, une réduction de la mortalité de 31% entre 1995 et 2006 chez les personnes diabétiques résidant en régions urbaines plus favorisées. Alors que chez ceux résidant en régions rurales, la mortalité est restée relativement stable avec une baisse non significative de 4,1% (281).

Les résultats de notre étude suggèrent que les patients diabétiques, issus de classes socio-économiques défavorisées, n'ont probablement pas bénéficié des améliorations en ce qui a trait aux traitements et à la prévention des facteurs de risque, ou du moins, pas au même niveau que les personnes issues de classes socio-économique plus favorisées, ce qui expliquerait la non réduction de leur mortalité. En effet, plusieurs études ont rapporté que la réduction dans le temps des facteurs de risque cardiovasculaires tels que le tabagisme, la sédentarité, le niveau de cholestérol LDL et l'hypertension artérielle serait influencée par le niveau socio-économique (282;283). La réduction serait moins importante ou même absente parmi les plus démunis (282;283). Alors que l'augmentation de la prévalence de l'obésité ; facteur de risque majeur du diabète et de la maladie coronarienne ; serait plutôt plus importante parmi les plus démunis (282;283). Les diabétiques défavorisés auraient également moins accès aux ressources de soins spécialisées et ont une mauvaise observance

au traitement du fait d'une information insuffisante sur les moyens de prévention et d'une absence d'éducation sanitaire (246) qui pourrait être accentuée par un manque de communication entre le médecin et le patient moins scolarisé. En effet, toute thérapie n'est efficace que si le patient comprend ses avantages et accepte d'y adhérer (284). D'autres études ont rapporté que les patients plus démunis sont plus sujets à des IM sans élévation du segment ST (285). Ce type d'IM est associé à un pronostic plus sévère à court et à long termes (286) car il survient chez des sujets plus âgés, ayant plus de facteurs de risque, particulièrement l'hypertension artérielle, plus de co-morbidités et une stratégie thérapeutique et invasive moins agressive comparativement aux IM avec élévation du segment ST (287).

À la lumière de l'augmentation dramatique de la prévalence du diabète, particulièrement parmi les plus défavorisés (43;288), il est essentiel que le gouvernement se préoccupe d'avantage de ces groupes en particulier. Le développement d'une véritable « culture de prévention », accompagnée d'une éducation, d'une gestion de la relation médecin-patient, susceptibles d'améliorer l'application des recommandations sont nécessaires dans le but de réduire le risque de mortalité chez les groupes défavorisés.

Volet 2

4- Validation de la définition de cas de diabète retenue par le PQSD

Enfin, notre quatrième objectif était de valider la définition de cas de diabète utilisée dans le cadre de la présente thèse (chapitre IV). Dans l'ordre logique des choses, s'assurer de la validation de la définition de cas de diabète aurait dû être la première étape de la présente thèse. Toutefois, étant donné le temps alloué à l'obtention des autorisations, des consentements des médecins et des patients et la collecte des données, le premier volet de la thèse a été complété avant l'obtention des résultats de l'étude de validation. Nous étions toutefois, dès le départ, rassurés de la qualité de nos données en nous basant sur les

résultats des études de validation antérieures, effectuées dans d'autres provinces canadiennes (22;273-275).

La présente étude a démontré que la définition de cas de diabète retenue dans la présente thèse est associée à une sensibilité de 94,6% (IC à 95% : 93,1-96,0) et à une valeur prédictive positive de 87,9% (IC à 95%: 86,4-89,4). Ces résultats indiquent que les bases de données administratives constituent une source valide et fiable pour identifier l'ensemble de la population diagnostiquée diabétique au Québec.

Les forces de cette étude proviennent de notre capacité de valider l'ensemble de la définition de cas de diabète retenue par le PQSD, c'est-à-dire, les cas identifiés suite à une hospitalisation et ceux identifiés suite à deux consultations. Alors que les autres études de validation canadiennes se sont limitées aux cas identifiés suite à deux consultations (22;273-275). De plus, nous avons pu améliorer l'estimation de la valeur prédictive positive grâce au fait que chaque patient sélectionné a été associé au médecin qu'il a consulté le plus souvent pour son diabète. Ainsi, nous avons pu consulter le dossier médical le plus complet possible. Le taux de participation relativement élevé dans notre étude a aussi réduit un potentiel biais de sélection. En effet, pour les cas identifiés suite à une hospitalisation, nous avons sélectionné l'ensemble des cas hospitalisés avec un diagnostic de diabète pendant l'année financière 2001-2002. Ainsi, parmi les 347 patients identifiés, 332 (96%) dossiers ont été revus. Parmi les cas identifiés suite à deux actes reliés au diabète en cliniques externes (303 sujets), 301 dossiers ont été revus ; deux dossiers étaient épurés. Enfin, parmi les 934 sujets éligibles identifiés suite à deux actes en cliniques privées, et pour qui le consentement du médecin et du patient ont été sollicités, 640 (68,5%) ont accepté de participer. La non participation des sujets pourrait entraîner un biais de sélection appelé « biais d'identification » pouvant sous-estimer (s'ils sont particulièrement des diabétiques) ou surestimer (s'ils sont particulièrement des non diabétiques) la mesure de la VPP si les patients ayant refusés de participer présentaient des caractéristiques différentes de celles des patients ayant participé à l'étude (289). Les caractéristiques démographiques des deux groupes étaient comparables, la proportion des femmes parmi les participants et les non participants était respectivement de 42% et 46%, et l'âge moyen était respectivement de

61±12,7 et 62±13,4 ans. De plus, parmi les 294 sujets qui ont refusé de participer à l'étude, 105 (49%) ont rapporté lors de l'appel téléphonique qu'ils sont diabétiques, alors que 31 (14,5%) ont rapporté qu'ils n'étaient pas diabétiques.

5- Avantages et limites

La force majeure de la présente thèse réside dans le fait qu'il s'agisse d'une étude de type populationnel, couvrant l'ensemble de la population diabétique et non diabétique, hospitalisée pour un premier IAM entre 1995 et 2001 au Québec, limitant ainsi des problèmes liés à la sélection, au faible nombre de sujets inclus ou des populations limitées à une tranche d'âge. Toutefois, les études basées sur les données médico-administratives peuvent comporter certaines limites (Annexe 2). Tout d'abord, elles manquent les renseignements sur les données cliniques qui peuvent être des indicateurs d'un mauvais pronostic chez les diabétiques et les non diabétiques, telles que la sévérité de l'infarctus, la fraction d'éjection résiduelle, la fréquence cardiaque, la localisation et l'étendu de l'infarctus, etc. Elles manquent également l'information sur les facteurs de risque classiques de la maladie coronarienne tels que l'obésité, le taux glycémique, la durée du diabète, le tabagisme, la pression artérielle, la dyslipidémie, l'activité physique et l'origine ethnique. Ne pas tenir compte de ces facteurs pourrait surestimer l'impact du diabète sur la mortalité coronarienne, étant donné que ces facteurs sont plus fréquents parmi les diabétiques que les non diabétiques. Cette limite pourrait toutefois être corrigée par le jumelage des données administratives aux données d'enquêtes, telle que l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) lancée en 2007 (290). Il s'agit d'une enquête nationale représentative de la population canadienne qui recueille des renseignements importants liés à la santé de la population (facteurs de risque, habitudes de vie et dépistage de certaines maladies chroniques et infectieuses) au moyen d'une interview et des mesures physiques et biologiques directes. Ainsi, le jumelage avec une telle enquête pourrait nous renseigner, au moins pour un large échantillon de la population coronarienne (diabétique et non diabétique), sur leurs facteurs de risque cardiovasculaires et leurs habitudes de vie. De plus, étant donné que plus de 30% de la population diabétique

demeure non diagnostiqués, les tests de glycémie effectués permettraient également d'identifier ces sujets.

Le fichier MED-ECHO de par sa nature, ne comprend pas les cas malades non hospitalisés. En effet, près de 32% des patients souffrant d'infarctus meurent sans être hospitalisés (291). Cette proportion est d'autant plus importante chez les diabétiques (près de 50%) que chez les non diabétiques (162) à cause d'une prévalence plus élevée de maladies asymptomatiques et de mort subite parmi les diabétiques. Ce biais d'information pourrait sous-estimer le fardeau du diabète pendant la phase aiguë de l'IAM.

Une limite à ce projet est de ne pas avoir eu accès au fichier des services médicaux rémunérés à l'acte de la RAMQ pour identifier les traitements de revascularisations. En effet, près de 2% des pontages coronariens et 13% des angioplasties pourraient manquer par erreur au fichier des hospitalisations (243).

Une autre limite est la période visée par l'étude qui se termine en 2001. D'importantes améliorations thérapeutiques et de prise en charge se sont produites au cours des dernières années chez la population diabétique, qui ont certainement contribué à l'amélioration du pronostic dans cette population, d'où l'importance d'une évaluation plus récente de l'effet du diabète sur la mortalité post-IAM. Il serait tout aussi important d'examiner l'évolution actuelle dans la prise en charge thérapeutique et invasive ainsi que l'évolution des facteurs de risque chez la population diabétique, tout en tenant compte des inégalités sociales. De plus, il est aussi essentiel de déterminer la contribution respective de la prévention et de la thérapie dans l'amélioration de la survie des patients diabétiques coronariens, ce qui constitue un enjeu majeur pour comprendre l'évolution actuelle et pour planifier les stratégies futures.

Bien que l'algorithme utilisé pour identifier les cas d'IAM soit associé à une sensibilité de 98%, une spécificité de 94% et une valeur prédictive positive de 98% (communication personnelle), la prévalence des co-morbidités dans MED-ECHO est cependant sous-estimée (20;292). En effet, dans MED-ECHO, le nombre de diagnostics secondaires était

limité à 15 pendant la période visée par l'étude. Ainsi, pour des cas très sévères, le nombre de co-morbidités inscrites peut être réduit par rapport au nombre de complications. Cette situation résulte en un biais de classification non-différentielle et une situation paradoxale où les co-morbidités peuvent avoir un effet protecteur (293;294). Ainsi afin de réduire ce biais et améliorer le taux de prévalence des co-morbidités diagnostiquées, nous avons documenté les co-morbidités parmi les diagnostics secondaires pendant l'admission index de l'IAM et parmi les hospitalisations survenues au cours des deux années antérieures. Toutefois, l'augmentation du nombre de champs d'inscription de diagnostic secondaires depuis 2006 permettra certainement de réduire l'impact de ce biais de classification.

De plus, dans MED-ECHO, un infarctus est considéré aigu lorsqu'il survient au cours du mois précédent. Cela induit un biais de classification si les patients dont l'infarctus date depuis moins de 24 heures sont analysés avec ceux ayant subi un infarctus depuis 1 mois puisque le risque de mortalité est influencé par le délai depuis l'infarctus (le pronostic étant plus sévère au cours des premières 24h). Afin de réduire ce biais, nous avons éliminé 1) les cas d'IAM codés comme complication, 2) les cas d'IAM transférés d'un autre centre hospitalier et, 3) les IAM avec une durée de séjour de moins de trois jours dans le but d'éliminer les cas dont le diagnostic a été écarté et ceux qui se présentaient uniquement pour investigation. La durée de séjour de moins de trois jours est basée sur des études qui avaient démontré une amélioration de la valeur prédictive positive du diagnostic d'IAM après exclusion des cas avec un séjour de moins de trois jours (295;296). Bien que, une récente étude a démontré que la durée de séjour n'a plus d'impact sur la validité du diagnostic d'IAM (297). Ce phénomène pourrait s'expliquer en partie par l'avènement de l'angioplastie primaire qui permet souvent de donner congé à un patient qui évolue sans complications dans les 24 heures suivant la présentation (298).

Enfin, l'indice de défavorisation utilisé dans la présente thèse est un *proxy* écologique et non une mesure individuelle, se basant sur des aires de diffusions. Ainsi, l'ensemble des sujets de la même aire de diffusion partagent certaines caractéristiques propres à leur zone de résidence et donc ne sont pas complètement indépendants. Ne pas tenir compte de cet effet de grappe peut conduire à une sous-estimation de l'erreur type de la variable. Cela peut

induire à une erreur de type I : assumé faussement à une association significative avec l'*outcome*. Ce biais pourrait toutefois être contrôlé par l'usage de modèle multivarié conventionnel tel que le *Hierarchical modeling*.

6- Conclusion

Le diabète continue d'augmenter au Canada comme partout dans le monde malgré que c'est un problème de santé qui peut être prévenu et que ses complications majeures soient traitables. Bien que des efforts ont été entrepris au cours des dernières années pour mieux renseigner la population sur le danger du diabète, le public continue de le percevoir comme un léger problème facilement contrôlable. En effet, seulement 15% des canadiens interrogés sur le diabète le considèrent comme une maladie fatale (6).

Depuis la fin des années 70, des campagnes massives de santé publique ont été initiées dans le but de réduire la menace que constitue le tabagisme, et c'est ainsi que la consommation du tabac a baissé de près de la moitié depuis (299). Toutefois, à cette date, peu d'efforts ont été entrepris dans notre société pour réduire l'obésité; facteur de risque majeur responsable de l'augmentation de l'incidence du diabète. En effet, la flambée de l'obésité et du diabète et leur début à un âge plus précoce pourraient sérieusement renverser la baisse actuelle de la mortalité cardiovasculaire dans la population générale. D'ailleurs, une étude américaine a récemment rapporté que l'augmentation de l'obésité et du diabète ont contribué respectivement pour 26 000 et 33 500 décès coronariens additionnel en l'an 2000 (207), ce qui correspond à une augmentation de 8% et 10% dans le nombre de décès coronariens aux États-Unis (207). Ces chiffres devraient être encore plus alarmants à cette date et il faut s'attendre malheureusement, dans les 10-15 ans qui suivent, à une remontée de la mortalité coronarienne. Dans une telle situation, le traitement thérapeutique aurait un impact modeste sur la réduction de la mortalité, qui dépend aussi de l'explosion du diabète. Ainsi des stratégies de prévention primaire et secondaire agressives et des programmes d'éducation sont nécessaires, particulièrement parmi les de population les plus démunis qui ont souvent une alimentation moins variée et équilibrée, avec un apport plus élevé en gras et en calorie et plus faible en vitamine. Un changement de mode de vie pourrait

contrebalancer cette épidémie du diabète. De tels changements devraient avoir un impact sur la réduction de la mortalité coronarienne. Des futures études s'imposent dans le but d'évaluer l'impact des modifications des habitudes de vie sur la réduction du diabète et de ses complications.

Bibliographie

1. Centres for Disease Control and Prevention. National Diabetes Surveillance System, 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/index.htm>.
2. Lipscombe,LL, Hux,JE: Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 369:750-756, 2007
3. Wild,S, Roglic,G, Green,A, Sicree,R, King,H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004
4. Harris,MI, Hadden,WC, Knowler,WC, Bennett,PH: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 36:523-534, 1987
5. Maladies chroniques, évolution pour le Québec. Institut national de santé publique du Québec, 2009. Disponible à: <http://www.inspq.qc.ca/Santescope> (Consulté le 1er octobre 2009)
6. Diabète Québec. Disponible à: <http://www.diabete.qc.ca> (Consulté le 1er octobre 2009)
7. Desaulniers J, Rioux D: Guide pratique du diabète de type 2. Édition du Québec, première édition. Ed. Formed 2002
8. OMS. La prévention du diabète sucré. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1994.
9. Booth,GL, Rothwell,DM, Fung,K, Tu, JV: Diabetes and Cardiac Disease In: Diabetes in Ontario An ICES practice Atlas. Hux JE, Booth GL, Slaughter PM, Laupacis A, Eds. Toronto, Canada, Institute for Clinical Evaluative Science. Hux JE, Booth GL Slaughter PM Laupacis A. 5.95-5.128, 2003
10. Booth,GL, Kapral,MK, Fung,K, Tu,JV: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 368:29-36, 2006
11. Sprafka,JM, Burke,GL, Folsom,AR, McGovern,PG, Hahn,LP: Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 14:537-543, 1991
12. Clark,CM, Jr., Perry,RC: Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am Heart J* 138:S330-S333, 1999

13. Malmberg,K, Yusuf,S, Gerstein,HC, Brown,J, Zhao,F, Hunt,D, Piegas,L, Calvin,J, Keltai,M, Budaj,A: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 102:1014-1019, 2000
14. Geiss LS, Herman WH Smith PJ. National Diabètes Data Group. Diabètes in America. Bethesda, Md: National Institutes of health, National Institute of Diabètes and Digestive and Kidney Diseases. 233-257.1995
15. Danaei,G, Lawes,CM, Vander,HS, Murray,CJ, Ezzati,M: Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 368:1651-1659, 2006
16. West KM: Epidemiology of Diabetes Mellitus and its Vascular Complications. New York, Elsevier, New York, 1978
17. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report: WHO Tech. Rep. Ser. 646, World Health Organization, Geneva, 1980
18. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 28:1039-1057, 1979
19. Grundy,SM, Benjamin,IJ, Burke,GL, Chait,A, Eckel,RH, Howard,BV, Mitch,W, Smith,SC, Jr., Sowers,JR: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-1146, 1999
20. Levy,AR, Tamblyn,RM, Fitchett,D, McLeod,PJ, Hanley,JA: Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 15:1277-1282, 1999
21. Émond V: Prévalence du diabète au Québec et dans ses régions: Premières estimations d'après les fichiers administratifs. Institut national de santé publique du Québec, 2002. Disponible à: <http://www.inspq.qc.ca>
22. Blanchard,JF, Ludwig,S, Wajda,A, Dean,H, Anderson,K, Kendall,O, Depew,N: Incidence and prevalence of diabetes in Manitoba, 1986-1991. *Diabetes Care* 19:807-811, 1996
23. Lipton,RB, Drum,M, Burnet,D, Rich,B, Cooper,A, Baumann,E, Hagopian,W: Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics* 115:e553-e560, 2005
24. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.

2008. Available at: <http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg/>

25. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29 Suppl 1:S43-S48, 2006
26. Pinhas-Hamiel,O, Zeitler,P: The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 146:693-700, 2005
27. Grimaldi A: Complications du diabète. In *Diabétologie. Questions d'internat 1999-2000*. 2000, p. 9-15
28. Dabelea,D, Snell-Bergeon,JK, Hartsfield,CL, Bischoff,KJ, Hamman,RF, McDuffie,RS: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 28:579-584, 2005
29. Metzger,BE, Coustan,DR: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 21 Suppl 2:B161-B167, 1998
30. Feig,DS, Zinman,B, Wang,X, Hux,JE: Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 179:229-234, 2008
31. Meltzer,S, Leiter,L, Daneman,D, Gerstein,HC, Lau,D, Ludwig,S, Yale,JF, Zinman,B, Lillie,D: 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *CMAJ* 159 Suppl 8:S1-29, 1998
32. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1:S5-20, 2003
33. Piche,ME, Lemieux,S, Perusse,L, Weisnagel,SJ: High normal 2-hour plasma glucose is associated with insulin sensitivity and secretion that may predispose to type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:732-740, 2005
34. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29:43-48, 2006
35. The International Expert Committee: International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 32:1-8, 2009
36. DECODE Study Group,EDEG: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 26:688-696, 2003

37. Knowler,WC, Barrett-Connor,E, Fowler,SE, Hamman,RF, Lachin,JM, Walker,EA, Nathan,DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002
38. Pan,XR, Li,GW, Hu,YH, Wang,JX, Yang,WY, An,ZX, Hu,ZX, Lin,J, Xiao,JZ, Cao,HB, Liu,PA, Jiang,XG, Jiang,YY, Wang,JP, Zheng,H, Zhang,H, Bennett,PH, Howard,BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544, 1997
39. Tuomilehto,J, Lindstrom,J, Eriksson,JG, Valle,TT, Hamalainen,H, Ilanne-Parikka,P, Keinanen-Kiukaanniemi,S, Laakso,M, Louheranta,A, Rastas,M, Salminen,V, Uusitupa,M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001
40. Fox,CS, Coady,S, Sorlie,PD, Levy,D, Meigs,JB, D'Agostino,RB, Sr., Wilson,PW, Savage,PJ: Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 292:2495-2499, 2004
41. Saaddine,JB, Cadwell,B, Gregg,EW, Engelgau,MM, Vinicor,F, Imperatore,G, Narayan,KM: Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 144:465-474, 2006
42. Cowie,CC, Rust,KF, Byrd-Holt,DD, Eberhardt,MS, Flegal,KM, Engelgau,MM, Saydah,SH, Williams,DE, Geiss,LS, Gregg,EW: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 29:1263-1268, 2006
43. The International Diabetes Federation (IDF): Diabetes Atlas, 3rd edn, International Diabetes Federation, Brussels. 2006
44. Agence de la santé publique du Canada: Le diabète au Canada : Rapport du Système national de surveillance du diabète, 2008. Disponible à: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/diabetes-diabete/index-fra.php>
45. Lasser,KE, Himmelstein,DU, Woolhandler,S: Access to care, health status, and health disparities in the United States and Canada: results of a cross-national population-based survey. *Am J Public Health* 96:1300-1307, 2006
46. Gregg,EW, Cadwell,BL, Cheng,YJ, Cowie,CC, Williams,DE, Geiss,L, Engelgau,MM, Vinicor,F: Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care* 27:2806-2812, 2004
47. Katzmarzyk,PT, Mason,C: Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ* 174:156-157, 2006

48. Gauthier H, Jean S, Langis G, Nobert Y, Rochon M. The Life Course of Birth Cohorts and the Elderly: Today and Tomorrow volume 1. Institut de la Statistique du Québec. 2004
49. Anand,SS, Yusuf,S, Vuksan,V, Devanesen,S, Teo,KK, Montague,PA, Kelemen,L, Yi,C, Lonn,E, Gerstein,H, Hegele,RA, McQueen,M: Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet* 356:279-284, 2000
50. Roglic,G, Unwin,N, Bennett,PH, Mathers,C, Tuomilehto,J, Nag,S, Connolly,V, King,H: The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 28:2130-2135, 2005
51. Anderson,RN, Smith,BL: Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 53:1-89, 2005
52. Agence de la santé publique du Canada: Relever le défi par le diabète au Canada. Premier rapport du système national de surveillance du diabète (SNSD) 2003. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/diabetes-diabete/index-fra.php>
53. Agence de la santé publique du Canada: Le diabète au Canada. Statistiques nationales et possibilités d'accroître la surveillance, la prévention et la lute 1999. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/diabetes-diabete/index-fra.php>
54. Émond, V and Rochette, L. La surveillance du diabète au Québec - Prévalence et mortalité en 2001-2002, 2005. Disponible à: <http://www.inspq.qc.ca>
55. Gregg,EW, Gu,Q, Cheng,YJ, Narayan,KM, Cowie,CC: Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 147:149-155, 2007
56. Donnelly,R, Emslie-Smith,AM, Gardner,ID, Morris,AD: ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ* 320:1062-1066, 2000
57. Timothy,AW: Diabetes Mortality. In: Ékoé J-M, Zimmet P, Williams R, eds. The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspective. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2001 p. 369-379
58. Nesto,RW: Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 116 Suppl 5A:11S-22S, 2004
59. Beckman,JA, Creager,MA, Libby,P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287:2570-2581, 2002
60. Ledru,F, Ducimetiere,P, Battaglia,S, Courbon,D, Beverelli,F, Guize,L, Guernonprez,JL, Diebold,B: New diagnostic criteria for diabetes and coronary

- artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 37:1543-1550, 2001
61. Goraya, TY, Leibson, CL, Palumbo, PJ, Weston, SA, Killian, JM, Pfeifer, EA, Jacobsen, SJ, Frye, RL, Roger, VL: Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 40:946-953, 2002
 62. Baroldi, G, Falzi, G, Mariani, F: Sudden coronary death. A postmortem study in 208 selected cases compared to 97 "control" subjects. *Am Heart J* 98:20-31, 1979
 63. Flaherty, JD, Davidson, CJ: Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 293:1501-1508, 2005
 64. Valensi, P, Feuvray, D, Sachs, RN: Coeur et diabète. Prise en charge et suivi des patients diabétiques. Frison-Roche ed. France. 1999 p. 117-130
 65. Bell, DS: Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 18:708-714, 1995
 66. Kannel, WB, Hjortland, M, Castelli, WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29-34, 1974
 67. Poornima, IG, Parikh, P, Shannon, RP: Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 98:596-605, 2006
 68. Maser, RE, Pfeifer, MA, Dorman, JS, Kuller, LH, Becker, DJ, Orchard, TJ: Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 150:1218-1222, 1990
 69. Jackson, R, Lawes, CM, Bennett, DA, Milne, RJ, Rodgers, A: Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 365:434-441, 2005
 70. Gaede, P, Vedel, P, Larsen, N, Jensen, GV, Parving, HH, Pedersen, O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393, 2003
 71. Gaede, P, Lund-Andersen, H, Parving, HH, Pedersen, O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008
 72. Barrett-Connor, E, Pyörälä, K: Long-term Complications: Diabetes and Coronary Heart Disease. In: Ékoé J-M, Zimmet P, Williams R, eds. *The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspective*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2001 p. 301-218
 73. Tuomilehto, J, Borch-Johnsen, K, Molarius, A, Forsen, T, Rastenyte, D, Sarti, C, Reunanen, A: Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent)

- diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 41:784-790, 1998
74. Morrish,NJ, Stevens,LK, Fuller,JH, Jarrett,RJ, Keen,H: Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: the London follow-up to the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 34:590-594, 1991
 75. Haffner,SM, Stern,MP, Hazuda,HP, Mitchell,BD, Patterson,JK: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 263:2893-2898, 1990
 76. Brun,E, Nelson,RG, Bennett,PH, Imperatore,G, Zoppini,G, Verlato,G, Muggeo,M: Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 23:1119-1123, 2000
 77. Cho,E, Rimm,EB, Stampfer,MJ, Willett,WC, Hu,FB: The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 40:954-960, 2002
 78. Morgan,CL, Currie,CJ, Stott,NC, Smithers,M, Butler,CC, Peters,JR: The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabet Med* 17:146-151, 2000
 79. Fox,CS, Sullivan,L, D'Agostino,RB, Sr., Wilson,PW: The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 27:704-708, 2004
 80. Haffner,SM, Mitchell,BD, Stern,MP, Hazuda,HP: Macrovascular complications in Mexican Americans with type II diabetes. *Diabetes Care* 14:665-671, 1991
 81. Selvin,E, Marinopoulos,S, Berkenblit,G, Rami,T, Brancati,FL, Powe,NR, Golden,SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141:421-431, 2004
 82. Khaw,KT, Wareham,N, Bingham,S, Luben,R, Welch,A, Day,N: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141:413-420, 2004
 83. Stratton,IM, Adler,AI, Neil,HA, Matthews,DR, Manley,SE, Cull,CA, Hadden,D, Turner,RC, Holman,RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000
 84. Kosiborod,M, Rathore,SS, Inzucchi,SE, Masoudi,FA, Wang,Y, Havranek,EP, Krumholz,HM: Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized

with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 111:3078-3086, 2005

85. Goyal,A, Mahaffey,KW, Garg,J, Nicolau,JC, Hochman,JS, Weaver,WD, Theroux,P, Oliveira,GB, Todaro,TG, Mojciak,CF, Armstrong,PW, Granger,CB: Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 27:1289-1297, 2006
86. Malmberg,K, Ryden,L, Hamsten,A, Herlitz,J, Waldenstrom,A, Wedel,H: Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 17:1337-1344, 1996
87. Malmberg,K, Ryden,L, Wedel,H, Birkeland,K, Bootsma,A, Dickstein,K, Efendic,S, Fisher,M, Hamsten,A, Herlitz,J, Hildebrandt,P, MacLeod,K, Laakso,M, Torp-Pedersen,C, Waldenstrom,A: Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26:650-661, 2005
88. Gerstein,HC, Miller,ME, Byington,RP, Goff,DC, Jr., Bigger,JT, Buse,JB, Cushman,WC, Genuth,S, Ismail-Beigi,F, Grimm,RH, Jr., Probstfield,JL, Simons-Morton,DG, Friedewald,WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008
89. Patel,A, MacMahon,S, Chalmers,J, Neal,B, Billot,L, Woodward,M, Marre,M, Cooper,M, Glasziou,P, Grobbee,D, Hamet,P, Harrap,S, Heller,S, Liu,L, Mancia,G, Mogensen,CE, Pan,C, Poulter,N, Rodgers,A, Williams,B, Bompoint,S, de Galan,BE, Joshi,R, Travert,F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008
90. Gerstein,HC, Mann,JF, Yi,Q, Zinman,B, Dinneen,SF, Hoogwerf,B, Halle,JP, Young,J, Rashkow,A, Joyce,C, Nawaz,S, Yusuf,S: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286:421-426, 2001
91. Ducimetiere,P, Eschwege,E, Papoz,L, Richard,JL, Claude,JR, Rosselin,G: Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 19:205-210, 1980
92. Pyorala,K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131-141, 1979

93. Lehto,S, Ronnema,T, Pyorala,K, Laakso,M: Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 43:148-155, 2000
94. Bonora,E, Formentini,G, Calcaterra,F, Lombardi,S, Marini,F, Zenari,L, Saggiani,F, Poli,M, Perbellini,S, Raffaelli,A, Cacciatori,V, Santi,L, Targher,G, Bonadonna,R, Muggeo,M: HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 25:1135-1141, 2002
95. Adler,AI, Neil,HA, Manley,SE, Holman,RR, Turner,RC: Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47). *Am Heart J* 138:S353-S359, 1999
96. Adler,AI, Levy,JC, Matthews,DR, Stratton,IM, Hines,G, Holman,RR: Insulin sensitivity at diagnosis of Type 2 diabetes is not associated with subsequent cardiovascular disease (UKPDS 67). *Diabet Med* 22:306-311, 2005
97. Fontbonne,A, Eschwege,E, Cambien,F, Richard,JL, Ducimetiere,P, Thibault,N, Warnet,JM, Claude,JR, Rosselin,GE: Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 32:300-304, 1989
98. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317:703-713, 1998
99. McPhillips,JB, Barrett-Connor,E, Wingard,DL: Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 131:443-453, 1990
100. rauz-Pacheco,C, Parrott,MA, Raskin,P: Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 27 Suppl 1:S65-S67, 2004
101. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854-865, 1998
102. Stratton,IM, Cull,CA, Adler,AI, Matthews,DR, Neil,HA, Holman,RR: Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 49:1761-1769, 2006

103. Goldstein JL, Hobbs M, Brown MS.: Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 1985
104. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002
105. Baigent,C, Keech,A, Kearney,PM, Blackwell,L, Buck,G, Pollicino,C, Kirby,A, Sourjina,T, Peto,R, Collins,R, Simes,R: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267-1278, 2005
106. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 23:S32-S63, 2000
107. Mosca,L, Appel,LJ, Benjamin,EJ, Berra,K, Chandra-Strobos,N, Fabunmi,RP, Grady,D, Haan,CK, Hayes,SN, Judelson,DR, Keenan,NL, McBride,P, Oparil,S, Ouyang,P, Oz,MC, Mendelsohn,ME, Pasternak,RC, Pinn,VW, Robertson,RM, Schenck-Gustafsson,K, Sila,CA, Smith,SC, Jr., Sopko,G, Taylor,AL, Walsh,BW, Wenger,NK, Williams,CL: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 109:672-693, 2004
108. National Cholesterol Education Program (NCEP): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421, 2002
109. Côté,G: Le diabète en omnipratique. Seconde édition. Rédigé à partir du guide pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète 2008
110. The International Diabetes Federation (IDF): The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome-Part 1. Worldwide Definition For Use In Clinical Practice, Berlin 2005
111. Trevisan,M, Liu,J, Bahsas,FB, Menotti,A: Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 148:958-966, 1998
112. Isomaa,B, Almgren,P, Tuomi,T, Forsen,B, Lahti,K, Nissen,M, Taskinen,MR, Groop,L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-689, 2001
113. Hunt,KJ, Resendez,RG, Williams,K, Haffner,SM, Stern,MP: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110:1251-1257, 2004

114. Isomaa,B, Almgren,P, Tuomi,T, Forsen,B, Lahti,K, Nissen,M, Taskinen,MR, Groop,L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-689, 2001
115. Lakka,HM, Laaksonen,DE, Lakka,TA, Niskanen,LK, Kumpusalo,E, Tuomilehto,J, Salonen,JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709-2716, 2002
116. Hu,G, Qiao,Q, Tuomilehto,J, Balkau,B, Borch-Johnsen,K, Pyorala,K: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 164:1066-1076, 2004
117. Ford,ES: The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 173:309-314, 2004
118. Stern,MP, Williams,K, Gonzalez-Villalpando,C, Hunt,KJ, Haffner,SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 27:2676-2681, 2004
119. Katzmarzyk,PT, Mason,C: Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ* 174:156-157, 2006
120. Han,TS, Sattar,N, Lean,M: ABC of obesity. Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ* 333:695-698, 2006
121. Hu,G, Jousilahti,P, Barengo,NC, Qiao,Q, Lakka,TA, Tuomilehto,J: Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care* 28:799-805, 2005
122. Gregg,EW, Gerzoff,RB, Caspersen,CJ, Williamson,DF, Narayan,KM: Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 163:1440-1447, 2003
123. Church,TS, Lamonte,MJ, Barlow,CE, Blair,SN: Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med* 165:2114-2120, 2005
124. Haire-Joshu,D, Glasgow,RE, Tibbs,TL: Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 22:1887-1898, 1999
125. Critchley,JA, Capewell,S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 290:86-97, 2003

126. Hovind,P, Tarnow,L, Rossing,K, Rossing,P, Eising,S, Larsen,N, Binder,C, Parving,HH: Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1258-1264, 2003
127. Pambianco,G, Costacou,T, Ellis,D, Becker,DJ, Klein,R, Orchard,TJ: The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 55:1463-1469, 2006
128. Borch-Johnsen,K, Feldt-Rasmussen,B, Strandgaard,S, Schroll,M, Jensen,JS: Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1992-1997, 1999
129. Kempen,JH, O'Colmain,BJ, Leske,MC, Haffner,SM, Klein,R, Moss,SE, Taylor,HR, Hamman,RF: The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 122:552-563, 2004
130. Klein,BE, Klein,R, McBride,PE, Cruickshanks,KJ, Palta,M, Knudtson,MD, Moss,SE, Reinke,JO: Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 164:1917-1924, 2004
131. Miettinen,H, Haffner,SM, Lehto,S, Ronnema,T, Pyorala,K, Laakso,M: Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 19:1445-1448, 1996
132. Rajala,U, Pajunpaa,H, Koskela,P, Keinanen-Kiukaanniemi,S: High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 23:957-961, 2000
133. Van Hecke,MV, Dekker,JM, Nijpels,G, Moll,AC, Van Leiden,HA, Heine,RJ, Bouter,LM, Stehouwer,CD, Polak,BC: Retinopathy is associated with cardiovascular and all-cause mortality in both diabetic and nondiabetic subjects: the hoorn study. *Diabetes Care* 26:2958, 2003
134. Juutilainen,A, Lehto,S, Ronnema,T, Pyorala,K, Laakso,M: Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 30:292-299, 2007
135. Cohn,PF, Fox,KM, Daly,C: Silent myocardial ischemia. *Circulation* 108:1263-1277, 2003
136. Nesto,RW, Phillips,RT: Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 80:40-47, 1986
137. Lauruschkat,AH, Ennker,J: Diabetes mellitus in coronary artery surgery: therapeutic strategies in the light of recent studies. *Thorac Cardiovasc Surg* 52:349-355, 2004

138. May,O, Arildsen,H, Damsgaard,EM, Mickley,H: Prevalence and prediction of silent ischaemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc Res* 34:241-247, 1997
139. Koistinen,MJ: Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ* 301:92-95, 1990
140. Wackers,FJ, Young,LH, Inzucchi,SE, Chyun,DA, Davey,JA, Barrett,EJ, Taillefer,R, Wittlin,SD, Heller,GV, Filipchuk,N, Engel,S, Ratner,RE, Iskandrian,AE: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27:1954-1961, 2004
141. Niakan,E, Harati,Y, Rolak,LA, Comstock,JP, Rokey,R: Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 146:2229-2230, 1986
142. Langer,A, Freeman,MR, Josse,RG, Steiner,G, Armstrong,PW: Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 67:1073-1078, 1991
143. Jermendy,G, Davidovits,Z, Koor,S: Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 17:1231-1232, 1994
144. Valensi,P, Sachs,RN, Harfouche,B, Lormeau,B, Paries,J, Cosson,E, Paycha,F, Leutenegger,M, Attali,JR: Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 24:339-343, 2001
145. Carnethon,MR, Golden,SH, Folsom,AR, Haskell,W, Liao,D: Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 107:2190-2195, 2003
146. Lee,KH, Jang,HJ, Kim,YH, Lee,EJ, Choe,YS, Choi,Y, Lee,MG, Lee,SH, Kim,BT: Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 92:1458-1461, 2003
147. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 21:1551-1559, 1998
148. Balady,GJ, Williams,MA, Ades,PA, Bittner,V, Comoss,P, Foody,JM, Franklin,B, Sanderson,B, Southard,D: Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism;

- and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 115:2675-2682, 2007
149. Bax, JJ, Young, LH, Frye, RL, Bonow, RO, Steinberg, HO, Barrett, EJ: Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 30:2729-2736, 2007
 150. Haffner, SM, Lehto, S, Ronnema, T, Pyorala, K, Laakso, M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998
 151. Lee, CD, Folsom, AR, Pankow, JS, Brancati, FL: Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 109:855-860, 2004
 152. Fox, CS, Coady, S, Sorlie, PD, Levy, D, Meigs, JB, D'Agostino, RB, Sr., Wilson, PW, Savage, PJ: Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 292:2495-2499, 2004
 153. Booth, GL, Kapral, MK, Fung, K, Tu, JV: Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 29:32-37, 2006
 154. Alter, DA, Khaykin, Y, Austin, PC, Tu, JV, Hux, JE: Processes and outcomes of care for diabetic acute myocardial infarction patients in Ontario: do physicians undertreat? *Diabetes Care* 26:1427-1434, 2003
 155. Karha, J, Bhatt, DL: Percutaneous coronary intervention in diabetics. *Rev Endocr Metab Disord* 5:277-285, 2004
 156. Hupfeld, CJ, Wong, GA: Molecular mechanisms of diabetic cardiovascular disease. *Prev Cardiol* 5:183-187, 2002
 157. Savage, MP, Krolewski, AS, Kenien, GG, Lebeis, MP, Christlieb, AR, Lewis, SM: Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol* 62:665-669, 1988
 158. Barrett-Connor, E, Orchard, TJ: Insulin-dependent diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 8 Suppl 1:65-70, 1985
 159. Rytter, L, Troelsen, S, Beck-Nielsen, H: Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 8:230-234, 1985
 160. Mak, KH, Moliterno, DJ, Granger, CB, Miller, DP, White, HD, Wilcox, RG, Califf, RM, Topol, EJ: Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global

- Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 30:171-179, 1997
161. Mehta,RH, Ruane,TJ, McCargar,PA, Eagle,KA, Stalhandske,EJ: The treatment of elderly diabetic patients with acute myocardial infarction: insight from Michigan's Cooperative Cardiovascular Project. *Arch Intern Med* 160:1301-1306, 2000
 162. Miettinen,H, Lehto,S, Salomaa,V, Mahonen,M, Niemela,M, Haffner,SM, Pyorala,K, Tuomilehto,J: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 21:69-75, 1998
 163. Murcia,AM, Hennekens,CH, Lamas,GA, Jimenez-Navarro,M, Rouleau,JL, Flaker,GC, Goldman,S, Skali,H, Braunwald,E, Pfeffer,MA: Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 164:2273-2279, 2004
 164. Melchior,T, Kober,L, Madsen,CR, Seibaek,M, Jensen,GV, Hildebrandt,P, Torp-Pedersen,C: Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J*20:973-978, 1999
 165. Chun,BY, Dobson,AJ, Heller,RF: The impact of diabetes on survival among patients with first myocardial infarction. *Diabetes Care* 20:704-708, 1997
 166. Franklin,K, Goldberg,RJ, Spencer,F, Klein,W, Budaj,A, Brieger,D, Marre,M, Steg,PG, Gowda,N, Gore,JM: Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 164:1457-1463, 2004
 167. Donahoe,SM, Stewart,GC, McCabe,CH, Mohanavelu,S, Murphy,SA, Cannon,CP, Antman,EM: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 298:765-775, 2007
 168. Mukamal,KJ, Nesto,RW, Cohen,MC, Muller,JE, Maclure,M, Sherwood,JB, Mittleman,MA: Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 24:1422-1427, 2001
 169. Zeller,M, Cottin,Y, Brindisi,MC, Dentan,G, Laurent,Y, Janin-Manificat,L, L'Huillier,I, Beer,JC, Touzery,C, Makki,H, Verges,B, Wolf,JE: Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 25:308-312, 2004
 170. Stone,PH, Muller,JE, Hartwell,T, York,BJ, Rutherford,JD, Parker,CB, Turi,ZG, Strauss,HW, Willerson,JT, Robertson,T, .: The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction:

- contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14:49-57, 1989
171. Becker,A, Bos,G, de,VF, Kostense,PJ, Dekker,JM, Nijpels,G, Heine,RJ, Bouter,LM, Stehouwer,CD: Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 24:1406-1413, 2003
 172. Dagenais,GR, St-Pierre,A, Gilbert,P, Lamarche,B, Despres,JP, Bernard,PM, Bogaty,P: Comparison of prognosis for men with type 2 diabetes mellitus and men with cardiovascular disease. *CMAJ* 180:40-47, 2009
 173. Schramm,TK, Gislason,GH, Kober,L, Rasmussen,S, Rasmussen,JN, Abildstrom,SZ, Hansen,ML, Folke,F, Buch,P, Madsen,M, Vaag,A, Torp-Pedersen,C: Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 117:1945-1954, 2008
 174. Whiteley,L, Padmanabhan,S, Hole,D, Isles,C: Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 28:1588-1593, 2005
 175. Vaccaro,O, Eberly,LE, Neaton,JD, Yang,L, Riccardi,G, Stamler,J: Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch J Inter Med* 164:1438-1443, 2004
 176. Shah,BR, Hux,JE, Austin,PC: Diabetes is not treated as a coronary artery disease risk equivalent. *Diabetes Care* 30:381-383, 2007
 177. Jneid,H, Fonarow,GC, Cannon,CP, Hernandez,AF, Palacios,IF, Marea,AO, Wells,Q, Bozkurt,B, Labresh,KA, Liang,L, Hong,Y, Newby,LK, Fletcher,G, Peterson,E, Wexler,L: Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 118:2803-2810, 2008
 178. Milcent,C, Dormont,B, Durand-Zaleski,I, Steg,PG: Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 115:833-839, 2007
 179. Vaccarino,V, Parsons,L, Every,NR, Barron,HV, Krumholz,HM: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 341:217-225, 1999
 180. Vaccarino,V, Krumholz,HM, Yarzebski,J, Gore,JM, Goldberg,RJ: Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Inter Med* 134:173-181, 2001

181. Steinberg,HO, Paradisi,G, Cronin,J, Crowde,K, Hempfling,A, Hook,G, Baron,AD: Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation* 101:2040-2046, 2000
182. Abbott,RD, Donahue,RP, Kannel,WB, Wilson,PW: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 260:3456-3460, 1988
183. Barrett-Connor,EL, Cohn,BA, Wingard,DL, Edelstein,SL: Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 265:627-631, 1991
184. Hu,G: Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 46:608-617, 2003
185. Huxley,R, Barzi,F, Woodward,M: Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73-78, 2006
186. Juutilainen,A, Kortelainen,S, Lehto,S, Ronnema,T, Pyorala,K, Laakso,M: Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 27:2898-2904, 2004
187. Larsson,CA, Gullberg,B, Merlo,J, Rastam,L, Lindblad,U: Female advantage in AMI mortality is reversed in patients with type 2 diabetes in the Skaraborg Project. *Diabetes Care* 28:2246-2248, 2005
188. Crowley,A, Menon,V, Lessard,D, Yarzebski,J, Jackson,E, Gore,JM, Goldberg,RJ: Sex differences in survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus (Worcester Heart Attack Study). *Am Heart J* 146:824-831, 2003
189. Maier,B, Thimme,W, Kallischnigg,G, Graf-Bothe,C, Rohnisch,JU, Hegenbarth,C, Theres,H: Does diabetes mellitus explain the higher hospital mortality of women with acute myocardial infarction? Results from the Berlin Myocardial Infarction Registry. *J Investig Med* 54:143-151, 2006
190. Norhammar,A, Stenestrand,U, Lindback,J, Wallentin,L: Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart* 94:1565-1570, 2008
191. Kanaya,AM, Grady,D, Barrett-Connor,E: Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Inter Med* 162:1737-1745, 2002
192. Turner,RC, Millns,H, Neil,HA, Stratton,IM, Manley,SE, Matthews,DR, Holman,RR: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent

- diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 316:823-828, 1998
193. Howard,BV, Cowan,LD, Go,O, Welty,TK, Robbins,DC, Lee,ET: Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 21:1258-1265, 1998
 194. Walden,CE, Knopp,RH, Wahl,PW, Beach,KW, Strandness E Jr: Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 311:953-959, 1984
 195. Wexler,DJ, Grant,RW, Meigs,JB, Nathan,DM, Cagliero,E: Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:514-520, 2005
 196. Lansky,AJ, Hochman,JS, Ward,PA, Mintz,GS, Fabunmi,R, Berger,PB, New,G, Grines,CL, Pietras,CG, Kern,MJ, Ferrell,M, Leon,MB, Mehran,R, White,C, Mieres,JH, Moses,JW, Stone,GW, Jacobs,AK: Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 111:940-953, 2005
 197. van den Brand,MJ, Rensing,BJ, Morel,MA, Foley,DP, de,V, V, Breeman,A, Suryapranata,H, Haalebos,MM, Wijns,W, Wellens,F, Balcon,R, Magee,P, Ribeiro,E, Buffolo,E, Unger,F, Serruys,PW: The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 39:559-564, 2002
 198. Van,BE, Ketelers,R, Bauters,C, Perie,M, Abolmaali,K, Richard,F, Lablanche,JM, McFadden,EP, Bertrand,ME: Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 103:1218-1224, 2001
 199. Wenger,NK: Coronary heart disease in women: highlights of the past 2 years--stepping stones, milestones and obstructing boulders. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:194-202, 2006
 200. Vaccarino,V, Parsons,L, Every,NR, Barron,HV, Krumholz,HM: Impact of history of diabetes mellitus on hospital mortality in men and women with first acute myocardial infarction. The National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *Am J Cardiol* 85:1486-1489, 2000
 201. Gerward,S, Tyden,P, Hansen,O, Engstrom,G, Janzon,L, Hedblad,B: Survival rate 28 days after hospital admission with first myocardial infarction. Inverse relationship with socio-economic circumstances. *J Intern Med* 259:164-172, 2006
 202. Rasmussen,JN, Rasmussen,S, Gislason,GH, Buch,P, Abildstrom,SZ, Kober,L, Osler,M, Diderichsen,F, Torp-Pedersen,C, Madsen,M: Mortality after acute

- myocardial infarction according to income and education. *J Epidemiol Community Health* 60:351-356, 2006
203. Fox,KA, Steg,PG, Eagle,KA, Goodman,SG, Anderson,FA, Jr., Granger,CB, Flather,MD, Budaj,A, Quill,A, Gore,JM: Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 297:1892-1900, 2007
 204. Unal,B, Critchley,JA, Capewell,S: Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 331:614, 2005
 205. Levi,F, Lucchini,F, Negri,E, La,VC: Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 88:119-124, 2002
 206. Levi,F, Lucchini, F, Negri,E, La Vecchia,C: Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 88:119-24, 2002
 207. Ford,ES, Ajani,UA, Croft,JB, Critchley,JA, Labarthe,DR, Kottke,TE, Giles,WH, Capewell,S: Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 356:2388-2398, 2007
 208. Masoudi,FA, Foody,JM, Havranek,EP, Wang,Y, Radford,MJ, Allman,RM, Gold,J, Wiblin,RT, Krumholz,HM: Trends in acute myocardial infarction in 4 US states between 1992 and 2001: clinical characteristics, quality of care, and outcomes. *Circulation* 114:2806-2814, 2006
 209. Gu,K, Cowie,CC, Harris,MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 281:1291-1297, 1999
 210. Thomas,RJ, Palumbo,PJ, Melton,LJ, III, Roger,VL, Ransom,J, O'Brien,PC, Leibson,CL: Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. *Arch Inter Med* 163:445-451, 2003
 211. Colhoun,HM, Betteridge,DJ, Durrington,PN, Hitman,GA, Neil,HA, Livingstone,SJ, Thomason,MJ, Mackness,MI, Charlton-Menys,V, Fuller,JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696, 2004
 212. Donahue,RP, Goldberg,RJ, Chen,Z, Gore,JM, Alpert,JS: The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Clin Epidemiol* 46:245-252, 1993

213. Norhammar,A, Malmberg,K, Ryden,L, Tornvall,P, Stenestrand,U, Wallentin,L: Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*24:838-844, 2003
214. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 27:S72-73, 2004
215. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2007 (position statement). *Diabetes Care* 27:S4-41, 2007
216. Berry,C, Tardif,JC, Bourassa,MG: Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 49:643-656, 2007
217. Schnell,O, Schafer,O, Kleybrink,S, Doering,W, Standl,E, Otter,W: Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the Munich registry. *Diabetes Care* 27:455-460, 2004
218. Smith,SC, Jr., Faxon,D, Cascio,W, Schaff,H, Gardner,T, Jacobs,A, Nissen,S, Stouffer,R: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation* 105:e165-e169, 2002
219. Soares,PR, Hueb,WA, Lemos,PA, Lopes,N, Martinez,EE, Cesar,LA, Oliveira,SA, Ramires,JA: Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 114:I420-I424, 2006
220. Waldecker,B, Waas,W, Haberbosch,W, Voss,R, Steen-Muller,MK, Hiddessen,A, Bretzel,R, Tillmanns,H: Type 2 diabetes and acute myocardial infarction. Angiographic findings and results of an invasive therapeutic approach in type 2 diabetic versus nondiabetic patients. *Diabetes Care* 22:1832-1838, 1999
221. The BARI Investigators: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 96:1761-1769, 1997
222. Detre,KM, Guo,P, Holubkov,R, Califf,RM, Sopko,G, Bach,R, Brooks,MM, Bourassa,MG, Shemin,RJ, Rosen,AD, Krone,RJ, Frye,RL, Feit,F: Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Aypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 99:633-640, 1999

223. Kip,KE, Faxon,DP, Detre,KM, Yeh,W, Kelsey,SF, Currier,JW: Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 94:1818-1825, 1996
224. Weintraub,WS, Stein,B, Kosinski,A, Douglas,JS, Jr., Ghazzal,ZM, Jones,EL, Morris,DC, Guyton,RA, Craver,JM, King,SB, III: Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 31:10-19, 1998
225. King,SB, III, Kosinski,AS, Guyton,RA, Lembo,NJ, Weintraub,WS: Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 35:1116-1121, 2000
226. Kurbaan,AS, Bowker,TJ, Ilesley,CD, Sigwart,U, Rickards,AF: Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 87:947-950, 2001
227. Moses,JW, Leon,MB, Popma,JJ, Fitzgerald,PJ, Holmes,DR, O'Shaughnessy,C, Caputo,RP, Kereiakes,DJ, Williams,DO, Teirstein,PS, Jaeger,JL, Kuntz,RE: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349:1315-1323, 2003
228. Stone,GW, Ellis,SG, Cox,DA, Hermiller,J, O'Shaughnessy,C, Mann,JT, Turco,M, Caputo,R, Bergin,P, Greenberg,J, Popma,JJ, Russell,ME: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350:221-231, 2004
229. Frye,RL, August,P, Brooks,MM, Hardison,RM, Kelsey,SF, MacGregor,JM, Orchard,TJ, Chaitman,BR, Genuth,SM, Goldberg,SH, Hlatky,MA, Jones,TL, Molitch,ME, Nesto,RW, Sako,EY, Sobel,BE: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360:2503-2515, 2009
230. Pilote,L, Lavoie,F, Ho,V, Eisenberg,MJ: Changes in the treatment and outcomes of acute myocardial infarction in Quebec, 1988-1995. *CMAJ* 163:31-36, 2000
231. Vaccarino,V, Rathore,SS, Wenger,NK, Frederick,PD, Abramson,JL, Barron,HV, Manhapra,A, Mallik,S, Krumholz,HM: Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med* 353:671-682, 2005
232. Norhammar,A, Lindback,J, Ryden,L, Wallentin,L, Stenestrand,U: Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 93:1577-1583, 2007

233. Svensson,AM, Dellborg,M, Abrahamsson,P, Karlsson,T, Herlitz,J, Duval,SJ, Berger,AK, Luepker,RV: The influence of a history of diabetes on treatment and outcome in acute myocardial infarction, during two time periods and in two different countries. *Inter J Cardiol* 119:319-325, 2007
234. Cubbon,RM, Wheatcroft,SB, Grant,PJ, Gale,CP, Barth,JH, Sapsford,RJ, Ajjan,R, Kearney,MT, Hall,AS: Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J*28:540-545, 2007
235. Rautio,A, Lundberg,V, Messner,T, Nasic,S, Stegmayr,B, Eliasson,M: Favourable trends in the incidence and outcome of myocardial infarction in nondiabetic, but not in diabetic, subjects: findings from the MONICA myocardial infarction registry in northern Sweden in 1989-2000. *J Inter Med* 258:369-377, 2005
236. Tonne,C, Schwartz,J, Mittleman,M, Melly,S, Suh,H, Goldberg,R: Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 111:3063-3070, 2005
237. Hallqvist,J, Lundberg,M, Diderichsen,F, Ahlbom,A: Socioeconomic differences in risk of myocardial infarction 1971-1994 in Sweden: time trends, relative risks and population attributable risks. *Int J Epidemiol* 27:410-415, 1998
238. Osler,M, Gerdes,LU, Davidsen,M, Bronnum-Hansen,H, Madsen,M, Jorgensen,T, Schroll,M: Socioeconomic status and trends in risk factors for cardiovascular diseases in the Danish MONICA population, 1982-1992. *J Epidemiol Community Health* 54:108-113, 2000
239. Alter,DA, Naylor,CD, Austin,P, Tu,JV: Effects of socioeconomic status on access to invasive cardiac procedures and on mortality after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341:1359-1367, 1999
240. Chang,WC, Kaul,P, Westerhout,CM, Graham,MM, Armstrong,PW: Effects of socioeconomic status on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med* 120:33-39, 2007
241. Pilote,L, Tu,JV, Humphries,K, Behouli,H, Belisle,P, Austin,PC, Joseph,L: Socioeconomic status, access to health care, and outcomes after acute myocardial infarction in Canada's universal health care system. *Med Care* 45:638-646, 2007
242. Alter,DA, Chong,A, Austin,PC, Mustard,C, Iron,k, Williams,JI, Morgan,CD, Tu,JV, Irvine,J, Naylor,CD: Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 144:82-93, 2006
243. Blais,C, Hamel,D: Effet de la défavorisation et de la zone géographique de résidence sur la mortalité et l'accès aux soins en cardiologie à la suite d'un premier

- infarctus du myocarde au Québec. Institut national de santé publique du Québec, 2009. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>
244. Rosvall,M, Chaix,B, Lynch,J, Lindstrom,M, Merlo,J: The association between socioeconomic position, use of revascularization procedures and five-year survival after recovery from acute myocardial infarction. *BMC* 8:44, 2008
 245. Alter,DA, Iron,k, Austin,PC, Naylor,CD: Socioeconomic status, service patterns, and perceptions of care among survivors of acute myocardial infarction in Canada. *JAMA* 291:1100-1107, 2004
 246. Majumdar,SR, Guirguis,LM, Toth,EL, Lewanczuk,RZ, Lee,TK, Johnson,JA: Controlled trial of a multifaceted intervention for improving quality of care for rural patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:3061-3066, 2003
 247. Potvin,L, Richard,L, Edwards,AC: Knowledge of cardiovascular disease risk factors among the Canadian population: relationships with indicators of socioeconomic status. *CMAJ* 162:S5-11, 2000
 248. Brummett,BH, Barefoot,JC, Siegler,IC, Clapp-Channing,NE, Lytle,BL, Bosworth,HB, Williams,RB, Jr., Mark,DB: Characteristics of socially isolated patients with coronary artery disease who are at elevated risk for mortality. *Psychosom Med* 63:267-272, 2001
 249. Chaix,B, Lindstrom,M, Merlo,J, Rosvall,M: Neighbourhood social interactions and risk of acute myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health* 62:62-68, 2008
 250. Bihan,H, Laurent,S, Sass,C, Nguyen,G, Huot,C, Moulin,JJ, Guegen,R, Le,TP, Le,CH, La,RE, Reach,G, Cohen,R: Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. *Diabetes Care* 28:2680-2685, 2005
 251. Wild,S, Macleod,F, McKnight,J, Watt,G, Mackenzie,C, Ford,I, McConnachie,A, Lindsay,RS: Impact of deprivation on cardiovascular risk factors in people with diabetes: an observational study. *Diabet Med* 25:194-199, 2008
 252. Pampalon,R, Raymond,G: A deprivation index for health and welfare planning in Quebec. *Chronic Dis Can* 21:104-113, 2000
 253. Pampalon,R, Hamel,D, Raymond,G: Indice de défavorisation pour l'étude de la santé et du bien-être au Québec-Mise à jour 2001. Institut national de santé publique du Québec, 2004. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>
 254. Pampalon,R, Raymond,G: Indice de défavorisation matérielle et sociale: son application au secteur de la santé et du bien-être. *Santé, Société et Solidarité*191-207, 2003

255. James,R, Young,TK, Mustard,CA, Blanchard,J: The health of Canadians with diabetes. *Health Rep* 9:47-52, 1997
256. Statistique Canada. Enquête nationale sur la santé de la population. 1998. Disponible à : www.statcan.gc.ca/imdb-bmdi/3236-fra.htm
257. Kriegsman,DM, Penninx,BW, van Eijk,JT, Boeke,AJ, Deeg,DJ: Self-reports and general practitioner information on the presence of chronic diseases in community dwelling elderly. A study on the accuracy of patients' self-reports and on determinants of inaccuracy. *J Clin Epidemiol* 49:1407-1417, 1996
258. Martin,LM, Leff,M, Calonge,N, Garrett,C, Nelson,DE: Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *Am J Prev Med* 18:215-218, 2000
259. Duncan,GE: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:523-528, 2006
260. Gregg,EW, Cheng,YJ, Cadwell,BL, Imperatore,G, Williams,DE, Flegal,KM, Narayan,KM, Williamson,DF: Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 293:1868-1874, 2005
261. Imperatore,G, Cadwell,BL, Geiss,L, Saadine,JB, Williams,DE, Ford,ES, Thompson,TJ, Narayan,KM, Gregg,EW: Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971-2000. *Am J Epidemiol* 160:531-539, 2004
262. Saaddine,JB, Cadwell,B, Gregg,EW, Engelgau,MM, Vinicor,F, Imperatore,G, Narayan,KM: Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 144:465-474, 2006
263. Kamalesh,M, Subramanian,U, Ariana,A, Sawada,S, Tierney,W: Similar decline in post-myocardial infarction mortality among subjects with and without diabetes. *Am J Med Sci* 329:228-233, 2005
264. Glauber,H, Brown,J: Impact of cardiovascular disease on health care utilization in a defined diabetic population. *J Clin Epidemiol* 47:1133-1142, 1994
265. Glynn,RJ, Monane,M, Gurwitz,JH, Choodnovskiy,I, Avorn,J: Agreement between drug treatment data and a discharge diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Am J Epidemiol* 149:541-549, 1999
266. Hebert,PL, Geiss,LS, Tierney,EF, Engelgau,MM, Yawn,BP, McBean,AM: Identifying persons with diabetes using Medicare claims data. *Am J Med Qual* 14:270-277, 1999

267. Humphries,KH, Rankin,JM, Carere,RG, Buller,CE, Kiely,FM, Spinelli,JJ: Co-morbidity data in outcomes research: are clinical data derived from administrative databases a reliable alternative to chart review? *J Clin Epidemiol* 53:343-349, 2000
268. Jollis,JG, Ancukiewicz,M, DeLong,ER, Pryor,DB, Muhlbaier,LH, Mark,DB: Discordance of databases designed for claims payment versus clinical information systems. Implications for outcomes research. *Ann Intern Med* 119:844-850, 1993
269. Kashner,TM: Agreement between administrative files and written medical records: a case of the Department of Veterans Affairs. *Med Care* 36:1324-1336, 1998
270. Malenka,DJ, McLerran,D, Roos,N, Fisher,ES, Wennberg,JE: Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. *J Clin Epidemiol* 47:1027-1032, 1994
271. Wilson,C, Susan,L, Lynch,A, Saria,R, Peterson,D: Patients with diagnosed diabetes mellitus can be accurately identified in an Indian Health Service patient registration database. *Public Health Rep* 116:45-50, 2001
272. Saydah,SH, Geiss,LS, Tierney,E, Benjamin,SM, Engelgau,M, Brancati,F: Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data. *Ann Epidemiol* 14:507-516, 2004
273. Hux,JE, Ivis,F, Flintoft,V, Bica,A: Diabetes in Ontario: determination of prevalence and incidence using a validated administrative data algorithm. *Diabetes Care* 25:512-516, 2002
274. LeBlanc, J, Kephart,G: Assessment of the sensitivity and specificity of Nova Scotia administrative databases for detecting diabetes mellitus. Report to SNSD Validation Working Group. Halifax 1998
275. Van, TL: PEI diabetes validation project. Report to the NDSS validation working group. Charlottetown 2001
276. Sowers,JR: Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 29:691-699, 1997
277. Glaser,R, Herrmann,HC, Murphy,SA, Demopoulos,LA, DiBattiste,PM, Cannon,CP, Braunwald,E: Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 288:3124-3129, 2002
278. Eurich,DT, Gamble,JM, Simpson,SH, Johnson,JA: The darkening cloud of diabetes: do trends in cardiovascular risk management provide a silver lining? *Diabetes Care* 31:2136-2142, 2008

279. McFarlane,SI, Jacober,SJ, Winer,N, Kaur,J, Castro,JP, Wui,MA, Gliwa,A, Von,GH, Sowers,JR: Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers. *Diabetes Care* 25:718-723, 2002
280. Chan,BT, Klomp,H, Castagnette,P: Quality of Diabetes management in Saskatchewan, Saskatoon (SK). *Health Quality Council*. 2006
281. Johnson,JA, Balko,SU, Hugel,G, Low,C, Svenson,LW: Increasing incidence and prevalence with limited survival gains among rural Albertans with diabetes: a retrospective cohort study, 1995-2006. *Diabet Med* 26:989-995, 2009
282. Lyratzopoulos,G, Heller,RF, McElduff,P, Hanily,M, Lewis,P: Deprivation and trends in blood pressure, cholesterol, body mass index and smoking among participants of a UK primary care-based cardiovascular risk factor screening programme: both narrowing and widening in cardiovascular risk factor inequalities. *Heart* 92:1198-1206, 2006
283. Kanjilal,S, Gregg,EW, Cheng,YJ, Zhang,P, Nelson,DE, Mensah,G, Beckles,GL: Socioeconomic status and trends in disparities in 4 major risk factors for cardiovascular disease among US adults, 1971-2002. *Arch Intern Med* 166:2348-2355, 2006
284. Clark,LT, Ruth CB, Ronald K, Marilyn W, Susana M: Health disparities and cardiovascular disease. In: Clark,LT, McFarlane,S. Cardiovascular disease and diabetes. Ed. New York, McGraw. 2007 p. 506-540
285. Xavier,D, Pais,P, Devereaux,PJ, Xie,C, Prabhakaran,D, Reddy,KS, Gupta,R, Joshi,P, Kerkar,P, Thanikachalam,S, Haridas,KK, Jaison,TM, Naik,S, Maity,AK, Yusuf,S: Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India (CREATE): a prospective analysis of registry data. *Lancet* 371:1435-1442, 2008
286. Nikus,KC, Eskola,MJ, Virtanen,VK, Harju,J, Huhtala,H, Mikkelsen,J, Karhunen,PJ, Niemela,KO: Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: a follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital. *Ann Med* 39:63-71, 2007
287. Roe,MT, Parsons,LS, Pollack,CV, Jr., Canto,JG, Barron,HV, Every,NR, Rogers,WJ, Peterson,ED: Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 165:1630-1636, 2005
288. King,H, Aubert,RE, Herman,WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998
289. gado-Rodriguez,M, Llorca,J: Bias. *J Epidemiol Community Health* 58:635-641, 2004

290. Statistique Canada. Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS). Statistique Canada. 2008. Disponible à : www.statcan.gc.ca/cgi-bin
291. Rosengren A, Dudas K: 4 of 5 first fatal CHD events now occur out of hospital: Trends using data from the Swedish hospital discharge and death registries, 1987 to 2003 (Abstract). *Circulation*, 2008
292. Austin,PC, Daly,PA, Tu,JV: A multicenter study of the coding accuracy of hospital discharge administrative data for patients admitted to cardiac care units in Ontario. *Am Heart J* 144:290-296, 2002
293. Elixhauser,A, Steiner,C, Harris,DR, Coffey,RM: Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 36:8-27, 1998
294. Romano,PS, Roos,LL, Luft,HS, Jollis,JG, Doliszny,K: A comparison of administrative versus clinical data: coronary artery bypass surgery as an example. Ischemic Heart Disease Patient Outcomes Research Team. *J Clin Epidemiol* 47:249-260, 1994
295. Iezzoni,LI, Burnside,S, Sickles,L, Moskowitz,MA, Sawitz,E, Levine,PA: Coding of acute myocardial infarction. Clinical and policy implications. *Ann Intern Med* 109:745-751, 1988
296. Petersen,LA, Wright,S, Normand,SL, Daley,J: Positive predictive value of the diagnosis of acute myocardial infarction in an administrative database. *J Gen Intern Med* 14:555-558, 1999
297. Kiyota,Y, Schneeweiss,S, Glynn,RJ, Cannuscio,CC, Avorn,J, Solomon,DH: Accuracy of Medicare claims-based diagnosis of acute myocardial infarction: estimating positive predictive value on the basis of review of hospital records. *Am Heart J* 148:99-104, 2004
298. Bertrand,OF, De Laroche, R, Rodes-Cabau,J, Proulx,G, Gleeton,O, Nguyen,CM, Dery,JP, Barbeau,G, Noel,B, Larose,E, Poirier,P, Roy,L: A randomized study comparing same-day home discharge and abciximab bolus only to overnight hospitalization and abciximab bolus and infusion after transradial coronary stent implantation. *Circulation* 114:2636-2643, 2006
299. Institut national de santé publique du Québec. Portrait de santé du Québec et de ses régions 2006. Deuxième rapport national sur l'état de santé de la population du Québec 2006

Annexes

Annexe 1- Baseline characteristics of patients according to diabetes status, age and gender

	No Diabetes (n=18,568)							
	Diabetes (n=5,132)				Men (n=12,695)			
	Men (n=2,908)		Women (n=2,224)		Men (n=5,873)		Women (n=5,873)	
	20-64 yr (1,194)	≥ 75 yr (715)	20-64 yr (485)	65-74 yr (755)	20-64 yr (7,109)	≥ 75 yr (984)	20-64 yr (1,648)	≥ 75 yr (2,504)
Demographic characteristics (%)								
Age, yr (mean ± SD)								
Material deprivation (%)								
Q1 (least deprived)	13.2	15.8	16.8	9.2 [□]	13.9	13.5	16.2	16.1
Q2	17.3	17.8	17.4	16.4	16.0	16.7	17.0	17.0
Q3	22.0	21.0	23.2	20.2	19.2	21.3	18.5	20.4
Q4	22.4	21.8	20.8	24.3	25.4	23.2	22.6	21.2
Q5 (most deprived)	25.0	23.5	21.6	29.8	25.4	25.1	27.0	25.2
Social deprivation (%) [§]								
Q1 (least deprived)	16.2	12.3	13.5	14.0 ^{□□□}	14.2	14.1	15.3	11.0 ^{□□□}
Q2	16.7	15.8	18.9	14.4	17.9	17.2	16.7	14.4

	Diabetes (n=5,132)						No Diabetes (n=18,568)					
	Men (n=2,908)			Women (n=2,224)			Men (n=12,695)			Women (n=5,873)		
	20-64 yr (1,194)	65-74 yr (999)	≥ 75 yr (715)	20-64 yr (485)	65-74 yr (755)	≥ 75 yr (984)	20-64 yr (7,109)	65-74 yr (3,082)	≥ 75 yr (2,504)	20-64 yr (1,648)	65-74 yr (1,521)	≥ 75 yr (2,704)
Q3	21.6	20.5	19.5	15.8	17.6	19.0	20.6	20.4	20.0	20.0	20.8	18.6
Q4	21.3	22.4	24.0	22.1	22.7	22.8	20.1	23.3	23.7	21.4	23.9	24.7
Q5 (most deprived)	24.0	28.9	24.1	33.5	27.5	26.7	18.4	22.6	23.7	25.5	27.2	31.2
Medical history (%)												
Heart failure	6.7	13.4	19.4	5.7	15.1	21.6	1.5	5.7	13.1	2.2 [□]	4.9	13.6
Angina	8.0	12.7	17.0	9.0	12.7	15.7	3.8	7.0	11.2	4.2	6.3	11.2
Stroke	4.2	8.8	11.2	3.9	7.4	10.7	0.8	4.0	7.7	1.3 [□]	4.1	6.2 [□]
Chronic renal failure	6.6	12.0	20.8	6.8	12.3	16.0 [□]	1.5	6.8	14.1	1.4	4.8 [□]	10.2 ^{□□□}
Acute renal failure	1.6	3.4	4.4	1.6	3.3	4.5	0.2	1.3	2.8	0.2	0.8	2.7
Peripheral arterial disease	12.0	19.6	19.7	13.4	14.0 ^{□□}	14.8 ^{□□}	4.6	12.7	15.0	5.2	9.0 ^{□□□}	11.2 ^{□□□}
Cancer	2.9	6.6	7.7	2.8	6.1	5.0 [□]	1.1	4.2	7.4	2.5 ^{□□□}	2.8 ^{□□}	3.1 ^{□□□}
Chronic pulmonary disease	11.4	22.3	30.7	16.9 ^{□□}	22.2	17.9 ^{□□□}	7.6	21.1	30.4	11.8 ^{□□□}	17.3 ^{□□□}	16.8 ^{□□□}
Dementia	0.1	0.8	4.2	0.01	1.1	7.0 ^{□□□}	0.03	0.5	4.2	0.01	1.0	6.0 ^{□□□}

Characteristics during hospitalization (%)	Diabetes (n=5,132)						No Diabetes (n=18,568)					
	Men (n=2,908)		Women (n=2,224)		Men (n=12,695)		Women (n=5,873)		Men (n=12,695)		Women (n=5,873)	
	20-64 yr (1,194)	≥ 75 yr (715)	20-64 yr (485)	65-74 yr (755)	20-64 yr (7,109)	≥ 75 yr (984)	20-64 yr (3,082)	65-74 yr (1,521)	20-64 yr (1,648)	≥ 75 yr (2,504)	20-64 yr (1,648)	65-74 yr (1,521)
Heart failure	16.1	25.7	30.7	18.0	26.2	32.0	8.5	17.0	26.1	10.0 [□]	20.0 [□]	30.3 ^{□□}
Cardiogenic shock	3.0	5.4	7.2	4.7 [□]	9.2 [□]	9.4	1.8	4.7	8.2	3.1 ^{□□}	6.5 ^{□□}	10.1 [□]
Arrhythmias ^f	5.8	11.1	16.3	5.5	11.5	16.1	6.2	11.4	17.2	6.3	12.0	16.0
Revascularization (CABG/PCI)	19.6	16.0	4.9	20.4	15.5	4.6	23.3	19.2	7.0	23.5	15.0 ^{□□□}	4.7 ^{□□}

[§]data was missing for 1643 patients. *p*-value for comparing men and women of the same age were (^{□□□}<.0001 - ^{□□}<.005 and [□]<.05). ^fOccurrence of supraventricular tachycardia, ventricular or auricular fibrillation or sudden death. Coronary arteries bypass surgery (CABG), percutaneous coronary interventions (PCI).

Annexe 2 : Avantages et limites des bases de données administratives

Avantages	Limites
Couvrent généralement l'ensemble de la population assurée	Contiennent peu d'information sur les données cliniques, la sévérité de la maladie et les résultats de laboratoires
Ne sont pas affectées par le biais de rappel, par l'absence de réponse ou par la perte au suivi	Les champs d'inscription des bases administratives sont limités. Pour Med-Écho, 15 diagnostics secondaires peuvent être inscrits (avant 2006). Pour le fichier des paiements à l'acte, un seul champ de diagnostic peut être inscrit
Peuvent être facilement jumelées à partir du numéro d'assurance maladie	Pour des cas très sévères, le nombre de comorbidités inscrites dans Med-Écho peut être réduit par rapport aux complications. Ce qui sous-estime la prévalence des comorbidités
Peu coûteuses et permettent un suivi à long terme	Dans le fichier des paiements à l'acte, les médecins n'ont pas d'incitatif concernant l'inscription du diagnostic lorsqu'ils facturent leurs services
Dans MED-ÉCHO, les codes sont inscrits par des archivistes médicales, en se basant sur une revue détaillée du dossier médical	Le numéro d'assurance maladie n'est pas toujours présent ou valide dans le fichier des décès. Ce qui rend difficile le jumelage de ce fichier avec d'autres fichiers administratifs

**Annexe 3 : Formulaire de collecte des données aux
dossiers médicaux**

Étude de validation de la définition de cas utilisée en surveillance du diabète**Questionnaire****I- Identification**

1. Identifiant unique anonyme: _____

2. Type d'établissement

- Clinique médicale NB cons./visites (selon SQSD) : _____
 Clinique externe NB cons./visites (selon SQSD) : _____ Cons dans Hospit
 Hospitalisation Date adm. : ____ / ____ / ____ Date congé : ____ / ____ / ____
jj mm aaaa jj mm aaaa

3. Nom de l'établissement :

II- Diagnostic

4. Mention de diabète (entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004. Mais si aucune information pendant cette période, il faudrait chercher avant):

- Oui
 Non (**Passer à Q6**)
 Hyperglycémie transitoire (**Passer à Q7**)
 Inconnu (**Passer à Q8**)

5. Quelle est la source d'identification de la 1^{re} mention de diabète? (une seule suffit)

Indiquer la date et transcrire la note (**Passer à Q9**):

- FS/RM Date: ____ / ____ / ____
jj mm aaaa

Note: _____

7. Si le statut= hyperglycémie transitoire, transcrire la note. **(Passer à Q11)**

8. Si le statut = inconnu, pour quelle raison? (voir p 3 du guide d'accompagnement)

9. Type de diabète :

(Répondre à cette Q si *Oui ou Inconnu* est sélectionné à Q4)

- 1 ou 2 **(Transcrire la note et Passer à Q13)**
- Intolérance au glucose (ou pré-diabète, diabète limite)
- Diabète Gestationnel **(répondre à Q 10)**
- Diabète Stéroïdien
- Autre, préciser : _____
- Inconnu

Transcrire la note qui vous a permis d'identifier le type de diabète:

- Cocher ici si c'est la même note qu'à Q5**

Note :

10. Si le type de diabète est le diabète gestationnel, indiquez la date de l'accouchement :

____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

11. Indiquer si un diabète de type 1 ou 2 est mentionné pour la 1re fois entre le 1^{er} avril 2004 et le 31 mars 2006 :

(Répondre à cette Q si vous avez sélectionné Non, hyperglycémie transitoire ou Inconnu à Q4, ou si vous avez sélectionné Oui à Q4 avec type de diabète autre que type 1 ou 2 à Q9)

- Oui
- Non **(Passer à Q13)**

12. Indiquer la date, la note et la source d'information de la 1^{ère} mention de diabète de type 1 ou 2 entre le 1^{er} avril 2004 et le 31 mars 2006:

Date : ___ / ___ / ___
 jj mm aaaa

Note :

Source d'information (se réf. à Q5 pour la source) :

III- Pathologies

13. Veuillez indiquer la présence de l'une ou l'autre des maladies suivantes, dans le cas seulement où elles ont été mentionnées au plus tard, 1 an avant la date de la 1^{re} mention de diabète (voir p 6 du guide):

- Lupus érythémateux
- Polyarthrite rhumatoïde (PAR) – Arthrite rhumatoïde
- Polymyalgie rhumatoïde
- Sarcoïdose
- MPOC (excluant l'asthme)
- Autre
- Aucune

14. Si vous avez coché une de ses pathologies, indiquer si le médecin mentionne que le diabète est causé par des stéroïdes:

- Oui
- Non

Commentaires– Pathologies :

IV- Traitement

15. Traitement reçu en clinique :

(Répondre à cette Q si « clinique médicale ou externe » est sélectionnée à Q2 et « Oui » à Q4)

- Insuline
- Hypoglycémifiants oraux
- Diète et/ou exercices
- Aucun

(Répondre aux Questions 16 à 18 si « hospitalisation » est sélectionnée à Q2 et « Oui » à Q4 ou si « Hyperglycémie transitoire » est sélectionnée à Q4)

16. Médicament reçu pendant l'hospitalisation (selon SQSD)

- Insuline
- Hypoglycémifiants oraux
- Aucun

17. Traitement reçu avant l'hospitalisation et source d'information

(IMP. : S'en tenir à ces 3 sources d'information présentes dans l'hospitalisation et sur laquelle il est mentionné le traitement, souvent notée dans les ATCD, et cocher la source à droite)

Donc, associer le traitement à la source d'information

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Insuline | <input type="checkbox"/> Urgence |
| <input type="checkbox"/> Hypoglycémifiants oraux | <input type="checkbox"/> Consultation |
| <input type="checkbox"/> Diète et/ou exercices | <input type="checkbox"/> Note évolutive |
| <input type="checkbox"/> Aucun | <input type="checkbox"/> Autre |

18. Traitement prescrit au congé hospitalier

- Insuline
- Hypoglycémifiants oraux
- Diète et/ou exercices
- Aucun

Commentaires- Traitement :

(Répondre aux sections V, VI,..XII seulement si *Non ou Inconnu* est sélectionné à Q4)

V- Résultat – HbA1c entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

19. Présence d'un résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q22**)

20. 1^{er} résultat _____

21. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Commentaires - HbA1c pendant

VI- Résultat – HbA1c avant le 1^{er} avril 2001

22. Présence d'un résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q 25**)

23. 1^{er} résultat _____

24. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Commentaires - HbA1c avant

VII- Glycémie à jeun élevée ($\geq 7,0$ mmol/l) entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

25. Présence d'un 1^{er} résultat

- Oui (**Passer à Q 27**)
 Non

26. Si Q25= Non, raison...?

- Présence d'un résultat normal
- Absence de résultat

(Passer à Q 34)

27. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
- Glucomètre
- Non spécifié

28. 1^{er} résultat _____

29. Date du 1^{er} résultat : / /
 jj mm aaaa

30. Présence d'un 2^e résultat

- Oui
- Non **(Passer à Q 34)**

31. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
- Glucomètre
- Non spécifié

32. 2^e résultat _____

33. Date du 2^e résultat : / /
 jj mm aaaa

Commentaires - Glycémie à jeun élevée pendant :

VIII-Glycémie à jeun élevée ($\geq 7,0$ mmol/l) avant le 1^{er} avril 2001**(Répondre à cette section si *Non* est sélectionné à Q30)**

34. Présence d'un résultat

- Oui (**Passer à Q36**)
 Non

35. Si Q34= Non, raison...?

- Présence d'un résultat normal
 Absence de résultat

(Passer à Q43)

36. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

37. 1^{er} résultat _____38. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa39. Présence d'un 2^e résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q43**)

40. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

41. 2^e résultat _____42. Date du 2^e résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Commentaires - Glycémie à jeun élevée avant :

IX- Glycémie aléatoire élevée ($\geq 11,1$ mmol/l) entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

43. Présence d'un résultat

- Oui (**Passer à Q 45**)
 Non

44. Si Q43 = Non, Raison ... ?

- Présence d'un résultat normal
 Absence de résultat

(Passer à Q52)

45. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

46. 1^{er} résultat _____

47. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

48. Présence d'un 2^e résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q52**)

49. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

50. 2^e résultat _____

51. Date du 2^e résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Commentaires - Glycémie aléatoire élevée pendant :

X- Glycémie aléatoire élevée ($\geq 11,1$ mmol/l) avant le 1^{er} avril 2001

(Répondre à cette section si *Non* est sélectionné à Q48)

52. Présence d'un 1^{er} résultat

- Oui (**Passer à Q54**)
 Non

53. Si Q52 = Non, raison ... ?

- Présence d'un résultat normal
 Absence de résultat

(Passer à Q61)

54. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

55. 1^{er} résultat _____

56. Date du 1^{er} résultat : / /
 jj mm aaaa

57. Présence d'un 2^e résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q61**)

58. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

59. 2^e résultat _____

60. Date du 2^e résultat : / /
 jj mm aaaa

Commentaires - Glycémie aléatoire élevée avant :

XI- Glycémie 2h après ingestion de 75g de glucose ($\geq 11,1$ mmol/l) entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

61. Présence d'un 1^{er} résultat

- Oui (**Passer à Q63**)
 Non

62. Si Q61 = Non, raison ...?

- Présence d'un résultat normal
 Absence de résultat

(Passer à Q70)

63. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

64. 1^{er} résultat _____

65. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

66. Présence d'un 2^e résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q70**)

67. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

68. 2^e résultat _____

69. Date du 2^e résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Commentaires- Glycémie 2 h pc pendant :

XII- Glycémie 2h après ingestion de 75g de glucose ($\geq 11,1$ mmol/l) avant le 1^{er} avril 2001

(Répondre à cette section si *Non* est sélectionné à Q66)

70. Présence d'un 1^{er} résultat

- Oui (**Passer à a Q72**)
 Non

71. Si Q70 = Non, raison...

- Présence d'un résultat normal
 Absence de résultat

(Passer à Q79)

72. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

73. 1^{er} résultat _____

74. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

75. Présence d'un 2^e résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q79**)

76. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
 Glucomètre
 Non spécifié

77. 2^e résultat _____

78. Date du 2^e résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Commentaires - Glycémie 2 h pc avant :

XIII-Autres commentaires

79. Commentaires généraux:

XIV-Saisie des données

80. Initiales de l'archiviste médicale

- AD
 MG
 VCP

81. Date de saisie : / /
 jj mm aaaa82. Date de modification : / /
 jj mm aaaa

Annexe 4 : Guide pour la collecte des données

Guide de collecte des données

Étude de validation de la définition de cas utilisée en surveillance du diabète

Le but de la collecte des renseignements au dossier est de confirmer si le sujet était réellement diabétique ou non au moment où le système de surveillance du diabète l'a identifié comme diabétique à partir de l'information provenant des fichiers administratifs (RAMQ et MED-ECHO).

Un échantillon d'individus identifiés comme diabétiques par le système de surveillance, entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004, a été sélectionné au hasard afin de valider la définition de cas utilisée par le système d'information.

Une personne est identifiée diabétique par le système québécois de surveillance du diabète (SQSD), si au cours d'une période de deux ans, elle a consulté au moins deux fois un médecin avec un diagnostic du diabète ou si elle a été hospitalisée au moins une fois avec un diagnostic du diabète (ICD-9 = 250), inscrit en diagnostic principal ou secondaire.

La recherche des renseignements pertinents permettant de confirmer ou non que la personne est diabétique couvrira l'ensemble du dossier médical jusqu'au 31 mars 2004. On recherche donc l'information avant et pendant la période pendant laquelle les individus ont été identifiés par le système d'information de l'INSPQ.

I- Identification

1. Identifiant unique anonyme

Il s'agit d'un nombre à 9 chiffres, créé par la RAMQ, et permettant d'identifier de façon anonyme chacun des individus capturés par le système de surveillance.

2. Type d'établissement

- Clinique médicale
- Clinique externe
- Hospitalisation

Nombre de consultations/visites avec un diagnostic de diabète, SQSD :

(Répondre à cette question si « clinique médicale » ou « clinique externe » est sélectionnée à Q2)

Chaque personne identifiée par le système d'information suite à au moins deux consultations est associée à un médecin, soit le médecin qu'elle a consulté le plus souvent entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004 pour le diabète.

Le nombre de consultations ou de visites correspond au nombre de fois où la personne a vu ce médecin pendant cette période, et qu'il a inscrit le code de diagnostic de diabète (CIM-9 250) lors de sa réclamation à la RAMQ pour ces visites.

Pour chaque personne pour laquelle vous effectuez la revue du dossier médical, vous avez sur une liste à part les dates des 3 premières visites (pendant la période mentionnée) qui ont fait l'objet d'une réclamation à la RAMQ avec un code 250 (diabète).

Date d'admission: ____/____/____ **Date de congé :** ____/____/____
 jj mm aaaa jj mm aaaa

(Répondre à cette Q si « hospitalisation » est sélectionnée à Q2)

Il s'agit de la date d'admission et de congé de l'hospitalisation index où un code de diagnostic de diabète a été inscrit en diagnostic principal ou secondaire (selon le SQSD).

3. Nom de l'établissement

Nom du centre hospitalier ou de la clinique où le dossier a été consulté pour la collecte des données.

Important pour les questions 2 et 3:

Dans l'application Access, le nombre de consultations/ date d'admission et de congé et le nom de l'établissement apparaîtront automatiquement une fois l'identifiant unique est sélectionné dans le menu déroulant.

II- Diagnostic

On cherche cette information prioritairement entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004. Toutefois, si pendant cette période, il n'y a aucune indication à l'effet que le sujet est diabétique ou non diabétique, il faudrait dans ce cas chercher l'information avant le 1^{er} avril 2001.

On ne cherche pas l'information à un endroit plutôt qu'à un autre du dossier. L'information peut se trouver dans les notes de consultation, la feuille sommaire, consultation externe, les ATCDs, usage ou prescription de médicaments antidiabétiques, etc.

Une personne diagnostiquée diabétique entre le 1^e avril 2004 et le 31 mars 2006 sera considérée non diabétique pendant la période sous-étude. Dans ce cas, on cochera « NON » à Q4 et à « OUI » à Q11.

4. Mention de diabète (entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004)

- Oui
- Non (**Passer à Q6**)
- Hyperglycémie transitoire (**Passer à Q7**)
- Inconnu (**Passer à Q8**)

On répond **OUI**, s'il y a **mention de diabète ou prescription/usage de médicaments antidiabétiques** par la personne avant le 1^{er} avril 2004, dans une des sources suivantes :

- Feuille sommaire/ Résumé médical
- Consultation médicale (incluant consultation diététiste)
- Consultation externe (incluant consultation médicale)
- Urgence
- Notes évolutives
- Profil pharmacologique : liste des médicaments antidiabétiques jointe
- Ordonnance des médicaments

Exemples - Statut Oui :

- « patient diabétique depuis *date* »;
- « patient connu diabétique depuis *date* » ;
- « ATCD : diabète » ;
- « mention de médicaments pour diabète;
- « Diabète bien contrôlé »;

On répond **NON**, s'il y a dans la période mentionnée une indication claire à l'effet que le sujet n'est pas diabétique. À l'inverse, si on ne retrouve pas de mention que le sujet n'est pas diabétique, le statut demeurera inconnu à ce stade.

En cas de doute, il faudrait plutôt répondre « Inconnu » et mettre des commentaires, si nécessaires.

Exemples - Statut Non :

- « Diabète éliminé »;
- « Patient non diabétique » ;

On répond **HYPERGLYCÉMIE TRANSITOIRE**, s'il y a dans la période mentionnée une indication claire qu'il s'agit d'une hyperglycémie transitoire suite à l'hospitalisation ou à une chirurgie.

Exemples - Statut Hyperglycémie transitoire :

- « Hyperglycémie à la suite d'une chirurgie »;
- « Diabète secondaire » ;
- « Diabète de stress » ;

On répond **INCONNU**, Si on n'a retrouvé aucune des sources d'information indiquées à Q6.

Dans le cas d'autres indications que celles mentionnées à Q6 qui vous porteraient à croire que le patient est diabétique, il faudrait indiquer « inconnu » et ajouter tous les détails pertinents dans *Commentaires – statut du diabète* ou *Commentaires généraux* à Q80.

On indique donc « inconnu » si on n'est pas en mesure de dire si oui ou non, le patient est diabétique. Dans ce cas, aucune note claire confirmerait que le sujet est diabétique ou non.

Exemples– Statut Inconnu :

- « Patient non confirmé diabétique »;
- « les tests ne permettent pas de confirmer le diagnostic de diabète » ;
- « faire test d'HGPO » ;
- « refaire une glycémie aléatoire »;
- « Patient possiblement diabétique »;
- « suspicion de diabète »;
- « Diabète probable »;
- « Diabète suspecté »;
- « Patient référé pour diabète »;
- « Si le médecin indique dans sa note qu'il a prescrit des examens de laboratoire pour le diabète, mais sans aucune autre mention de diabète dans le dossier »;
- Une note incluant la mention « R/O diabète » (souvent à la fin de la note) ne constitue pas un diagnostic mais veut dire qu'on doit pousser l'investigation pour éliminer la possibilité d'un diabète ;

- « Diabète à éliminer », etc.

5. Quelle est la source d'identification de la 1^{ère} mention de diabète?
6. Si le statut = *non*, transcrire la note qui vous porte à croire que le patient est non diabétique. (**Passer à Q11**)
7. Si le statut= *hyperglycémie transitoire*, transcrire la note l'indiquant. (**Passer à Q11**)
8. Si le statut = *inconnu*, pour quelle raison?
9. Type de diabète :
(Répondre à cette Q si *Oui ou Inconnu* est sélectionné à Q4)

IMPORTANT : Lorsqu'on retrouve plusieurs types de diabète dans la période concernée, on devrait sélectionner celui qui occupe la première place, dans l'ordre indiqué à Q9. Par exemple, le médecin parle d'une intolérance au glucose en 2002, puis d'un diabète de type 2 en 2003. Dans ce cas, on coche « 1 ou 2 ».

1 ou 2 (**Passer à Q13**)

Diabète type 1 : Diabète insulino-dépendant, diabète juvénile (ancien terme).

Diabète type 2: Diabète de l'adulte; Non insulino-dépendant

NB : Diabète de Novo : est un diabète de type 1 ou 2 nouvellement diagnostiqué.

Intolérance au glucose (ou pré-diabète, diabète limite)

On parle d'intolérance au glucose lorsque la glycémie (après les repas ou encore après un test de tolérance au glucose) est élevée mais sous le seuil du diagnostic de diabète.

Diabète Gestationnel (**répondre à Q 10**)

S'il s'agit d'un diabète gestationnel, indiquer la date prévue de l'accouchement dans la boîte correspondante.

Diabète Stéroïdien

Diabète du au traitement par des stéroïdes pris par voie orale. Ex. (prédnisone, cortisone ou autre corticostéroïde).

Une note indiquant : « Diabète de type 2 causé par la médication » sera considérée comme diabète stéroïdien et non de type 2.

Autre, préciser _____

On indique « autre » s'il s'agit de tout autre type de diabète (à l'exception d'un diabète transitoire) non mentionné dans les choix précédents.

Lorsque le type de diabète est « autre », toujours transcrire le nom du type tel qu'inscrit au dossier médical.

Il peut s'agir par exemple de:

- diabète pancréatoprive (post-pancréatectomie);
- Diabète auto-immun latent de l'adulte ;
- Diabète auto-immun de l'adulte ;
- Diabète de type 1 latent de l'adulte ;
- Diabète de type MODY;
- Diabète;
- Ou tout autre type non mentionné ci-haut.

Inconnu (Non précisé)

On indique « inconnu » lorsque le type de diabète n'est pas mentionné par le médecin ou n'est pas retrouvé dans le dossier.

Même si le statut du diabète est inconnu, il est important, s'il y a lieu, d'indiquer le type du diabète s'il en est fait mention dans le dossier. Par exemple, si le médecin parle d'un diabète possible en précisant le type 2 : «diabète type 2 à confirmer ».

Si le type de diabète est inconnu avant 2004, on peut utiliser une mention du type faite plus tard, s'il y a lieu. Par exemple, le médecin parle de diabète sans précision en 2003, et on trouve la mention « type 2 » en 2006.

10. Si le type de diabète est le diabète gestationnel, indiquez la date de l'accouchement :

____ / ____ / ____
jj mm aaaa

11. Indiquer si un diabète de type 1 ou 2 est mentionné pour la 1^{ère} fois entre le 1^{er} avril 2004 et le 31 mars 2006 :

(Répondre à cette Q si vous avez sélectionné Non, Hyperglycémie transitoire ou Inconnu à Q4, ou si vous avez Sélectionné Oui à Q4 avec type de diabète autre que type 1 ou 2 à Q9).

Oui

Non

Ex. note du médecin en mars 2001 que la personne fait de l'intolérance au glucose. Dans ce cas on coche « Oui » à Q4 et « Intolérance au glucose » à Q9. On trouve aussi pour la même personne une 2^{ème} note en janvier 2005 indiquant un diabète de type 2. Dans ce cas, on coche « Oui » à Q11.

Indiquer la source d'identification (se référer à Q5).

12. Indiquer la date, la note et la source d'information de la 1^{ère} mention de diabète de type 1 ou 2 entre le 1^{er} avril 2004 et le 31 mars 2006

III- Pathologies

13. Veuillez indiquer la présence de l'une ou l'autre des maladies suivantes, dans le cas seulement où elles ont été diagnostiquées au plus tard, 1 an avant la date de la 1^{ère} mention de diabète :

- Lupus érythémateux
- Polyarthrite rhumatoïde (PAR) – Arthrite rhumatoïde
- Polymyalgie rhumatoïde
- Sarcôïdose
- MPOC (excluant l'asthme)
- Autre
- Aucune

Il s'agit ici de pathologies dont le traitement médicamenteux peut induire un diabète stéroïdien (habituellement temporaire).

« Aucune » signifie l'absence de l'une ou l'autre de ces pathologies ou bien que la maladie a été diagnostiquées après le diabète.

14. Si vous avez coché une de ses pathologie, indiquer si le médecin mentionne que le diabète est causé par des stéroïdes
-

V- Traitement

Il s'agit des traitements du diabète, plus spécifiquement, des traitements pour le contrôle de la glycémie. On n'inclut pas ici la prise de médicaments pour les complications ou la prévention des complications du diabète (médicaments antihypertenseurs, hypolipémiants, etc.)

On doit noter le traitement reçu avant le 1^{er} avril 2004

Lorsqu'on retrouve plusieurs traitements dans la période concernée, on devrait sélectionner celui qui occupe la première place, dans l'ordre suivant :

15. Traitement reçu en clinique privée ou externe :

(Répondre à cette Q si « clinique privée » ou « clinique externe » est sélectionnée à Q2 et *Oui* à Q4)

- Insuline
- Hypoglycémifiants oraux
- Diète et/ou exercices
- Aucun

(Répondre aux Questions 16 à 18 si « hospitalisation » est sélectionnée à Q2 et *Oui* ou *hyperglycémie transitoire* à Q4)

16. Médicament reçu pendant l'hospitalisation

- Insuline
- Hypoglycémifiants oraux
- Aucun

17. Traitement reçu avant l'hospitalisation et source d'information

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Insuline | <input type="checkbox"/> Urgence |
| <input type="checkbox"/> Hypoglycémifiants oraux | <input type="checkbox"/> Consultation |
| <input type="checkbox"/> Diète et/ou exercices | <input type="checkbox"/> Note évolutive |
| <input type="checkbox"/> Aucun | |

IMPORTANT : On limite la recherche des traitements antidiabétiques reçus avant l'hospitalisation aux trois sources d'information ci-dessus. Traitement souvent noté dans les ATCD.

18. Traitement prescrit au congé hospitalier

- Insuline
- Hypoglycémifiants oraux
- Diète et/ou exercices
- Aucun

Insuline et hypoglycémifiants oraux : voir la liste fournie dans le fichier Excel.

Diète et/ou exercices

Traitement diététique, consultation en nutrition/diététique, modification des habitudes de vie, programme d'activité physique, augmentation du niveau d'activité physique, etc.

Aucun

Aucune mention de traitement par médicaments, insuline, ou modification des habitudes de vie.

(Répondre aux sections V, VI,...XII seulement si *Non ou Inconnu* est sélectionné à Q6)

RÉSULTATS DE LABORATOIRE

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) sert à vérifier le contrôle de la glycémie chez la personne diabétique une fois le diagnostic connu. Certains médecins l'utilisent toutefois pour le diagnostic, malgré que cela ne soit pas conforme aux Ligne directrices canadiennes.

V- Résultat – HbA1c entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

19. Présence d'un résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q22**)

Présence d'un résultat = OUI : signifie la présence d'une valeur de résultat de laboratoire, même si on ne retrouve pas la feuille de laboratoire au dossier.

Présence d'un résultat = NON : signifie qu'il n'y a pas de valeur de résultat de laboratoire pour l'examen concerné.

20. 1^{er} résultat _____

Si on retrouve plusieurs valeurs d'HbA1C, on doit indiquer la première qui apparaît dans la période entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004.

21. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
jj mm aaaa

VI- Résultat – HbA1c avant le 1^{er} avril 2001

22. Présence d'un résultat

- Oui
 Non (**Passer à Q 25**)

23. 1^{er} résultat _____

S'il y a plusieurs valeurs d'HbA1C avant le 1^{er} avril 2001, on doit indiquer la valeur la plus récente qui apparaît (la plus proche du 1^{er} avril 2001).

24. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Exemple – section VII:

VII- Glycémie à jeun élevée ($\geq 7,0$ mmol/l) entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

25. Présence d'un 1^{er} résultat

- Oui (**Passer à Q 27**)
 Non

Présence d'un résultat = OUI : signifie qu'on retrouve au dossier une **valeur élevée** de résultat pour le type de glycémie mentionné, même si on ne retrouve pas la feuille de laboratoire au dossier.
Le résultat pourrait être simplement rapporté dans les notes du médecin.

Présence d'un résultat = NON : signifie qu'on ne retrouve **pas de valeur élevée** de résultat pour le type de glycémie mentionné.

Pour chacun des examens de laboratoire mentionnés, il pourrait y avoir eu plusieurs examens dans la période mentionnée. S'il y a lieu, inscrire le résultat correspondant au premier résultat de laboratoire rencontré à l'intérieur de la période visée.

Pour chacun des examens de laboratoire mentionnés, il pourrait y avoir eu plusieurs examens dans la période visée par l'étude. Selon les Lignes directrices canadiennes, on doit souvent obtenir un deuxième résultat pour confirmer le diagnostic. S'il y a un 2^e résultat pendant la période visée, inscrire le résultat correspondant au 2^e résultat de laboratoire rencontré après le premier.

26. Si Q25= Non, raison ... (**Passer à Q 34**)

Si vous avez répondu NON à Q25, il faut préciser ici :

- Présence d'un résultat normal
 C'est-à-dire que vous n'avez trouvé aucune valeur élevée mais il y avait au dossier une valeur normale de résultat pour le type de glycémie mentionné
- Absence de résultat

C'est-à-dire qu'il y a absence de résultat pour ce type de glycémie.

27. Type de résultat

Résultat de laboratoire

Il s'agit d'un résultat de laboratoire, tel que retrouvé sur la feuille de laboratoire

Glucomètre

Il s'agit d'un résultat fait par **Glucomètre** (Glycémie mesurée par glucomètre)

Non spécifié

Le type de résultat n'est pas spécifié. Il s'agit d'un résultat rapporté dans les notes d'évolution du médecin ou de l'infirmière. Il s'agit souvent de résultats de glycémie mesurée par glucomètre que le patient a fait soit chez lui (et qu'il peut avoir inscrits dans son carnet d'autocontrôle) ou soit à la clinique avec l'infirmière avant de voir le médecin. Si on suspecte qu'il s'agisse d'un résultat de glucomètre que le patient a rapporté au médecin, indiquer dans les commentaires ce qui nous porte à le croire.

28. 1^{er} résultat _____

29. Date du 1^{er} résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Indiquez : - la date de l'examen tel qu'inscrit sur la feuille de laboratoire;
 - la date de l'examen rapporté par le médecin;
 - la date de la note qui fait mention du résultat dans le cas où la date de la glycémie n'est pas indiquée.

On peut inscrire des « 9 » pour le jour ou le mois;

Une date au-delà du 31 mars 2004 ne devrait pas être inscrite (max 31 mars 2004)

Si Présence d'un 1^{er} résultat = NON, on ne répond pas aux questions concernant un 2^e résultat, puisque cela signifie qu'il n'y avait aucun résultat élevé de glycémie.

On passe alors au type de glycémie suivant.

30. Présence d'un 2^e résultat

Oui

Non (**Passer à Q 34**)

31. Type de résultat

- Résultat de laboratoire
- Glucomètre
- Non spécifié

32. 2^e résultat _____

33. Date du 2^e résultat : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

La Section commentaires permet d'inscrire tout détail pertinent pour chacun des types de glycémie.

Commentaires - Glycémie à jeun élevée entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004 :

Si le médecin mentionne qu'il y a eu un résultat de glycémie élevé, mais que la valeur n'est pas mentionnée, transcrire cette note manuscrite dans les commentaires ainsi que tout détail permettant d'estimer la date du résultat (si la date précise n'est pas mentionnée). S'il n'y a aucune information sur la date de la glycémie, indiquer la date de la note du médecin qui s'y rapporte.

Autres résultats de glycémies- Sections VIII à XII

VIII- Glycémie à jeun élevée (\geq 7,0 mmol/l) avant le 1^{er} avril 2001

(Répondre à cette section si *Non* est sélectionné à Q30)

Cela veut dire que si vous trouvez **deux valeurs élevées** de résultat **entre avril 01 et mars 04**, on ne répond pas aux questions concernant un résultat **avant avril 01**.

Même chose pour glycémie aléatoire et 2h après ingestion de 75g de glucose.

IX- Glycémie aléatoire élevée (\geq 11,1mmol/l) entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

X- Glycémie aléatoire élevée (\geq 11,1 mmol/l) avant le 1^{er} avril 2001

(Répondre à cette section si *Non* est sélectionné à Q48)

NB : Sur les feuilles de laboratoires, lorsque c'est noté « glycémie », sans aucune autre indication, on l'a considérée une glycémie aléatoire.

X- Glycémie 2h après ingestion de 75g de glucose ($\geq 11,1$ mmol/l) entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2004

XII- Glycémie 2h après ingestion de 75g de glucose ($\geq 11,1$ mmol/l) avant le 1^{er} avril 2001 (Répondre à cette section si *Non* est sélectionné à Q66)

XIII- Autres commentaires

80. Commentaires généraux:

Commentaires généraux (non spécifiques d'un élément de donnée particulier) qui peuvent porter sur l'ensemble du dossier de l'individu.

XV- Saisie des données

81. Initiales de l'archiviste médicale

- AD
- MG
- VCP

82. Date de saisie : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

La date est saisie automatiquement par le système.

83. Date de modification : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Abréviations

DM : Diabète

DT1 : Diabète de type 1 ou diabète juvénile (anciennement également diabète insulino-dépendant)

DT2 : Diabète de type 2 (diabète de l'adulte)

HbA1c : Hémoglobine glyquée ou hémoglobine glycosylée

AGJ : Anomalie de la glycémie à jeun

IG : Intolérance au glucose

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale (angl : OGTT)

PAR : Polyarthrite rhumatoïde

Diabète de novo= Diabète nouvellement diagnostiqué.

Annexe 5 : Lettre de présentation du projet de l'étude de validation de la définition de cas du diabète aux médecins

Québec, le [date] 2007

Docteur [Nom],

**Objet : Demande de participation à un projet de recherche portant sur
« Étude de validation de la définition de cas du diabète retenue par le
système québécois de surveillance du diabète »**

Docteur,

En 2000, l'Institut national de santé publique du Québec, mandatée par le MSSS, a commencé le développement du système québécois de surveillance du diabète (SQSD) dans le but de suivre la progression de la maladie dans la population, d'orienter les actions préventives, et de mieux planifier les services de santé offerts aux personnes atteintes. Ce système de surveillance consiste en une banque de données anonyme regroupant l'ensemble des personnes diabétiques au Québec. Les cas de diabète sont identifiés à partir du code de diagnostic du diabète au fichier des services médicaux rémunérés à l'acte et au fichier des hospitalisations. Cependant, comme ces données administratives sont conçues pour autres fins que la recherche ou la surveillance, il est nécessaire de valider leur utilisation pour identifier les cas de diabète, d'où l'objectif de notre approche auprès de vous.

Dans le cadre de ce projet, des médecins de la région de Québec, ayant diagnostiqué des cas de diabète entre le 1er avril 2001 et le 31 mars 2004 sont invités à participer à notre étude. Nous sollicitons votre collaboration pour :

1- nous autoriser l'accès aux dossiers médicaux de certains de vos patients que nous

avons sélectionnés et que nous présumons diabétiques selon les données du SQSD.

2- nous autoriser de communiquer avec ces patients pour demander leur consentement.

Les données à recueillir des dossiers médicaux sont les suivantes :

- Statut de diabète, avec si possible la date de diagnostic
- Type de diabète
- Résultats de laboratoire : Épreuves de glycémies et d'HbA1c
- Et Médicaments liés au traitement du diabète.

Une archiviste médicale viendra consulter les dossiers sur place, ce qui n'impliquera en rien votre temps précieux.

Cette étude est autorisée par la Commission d'Accès à l'Information du Québec (CAIQ) et par les comités d'éthique du Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL) et de l'Hôpital Laval. Vous pouvez être assuré que toutes les informations recueillies des dossiers de vos patients demeureront confidentielles et anonymes. Aucune donnée nominative concernant vos patients et vous-même ne sera inscrite en aucun moment sur le formulaire. Vos patients ne seront identifiés que par un numéro lors de la phase d'analyse des données et tout rapport ou publication découlant de cette recherche seront toujours dénominalisés. Les résultats de cette étude permettront une utilisation validée et plus large des données du SQSD.

Nous vous remercions à l'avance pour votre collaboration à notre étude et n'hésitez pas à me contacter pour toute information ou commentaire à ce sujet.

Paul Poirier MD, PhD, FRCPC
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie
Hôpital Laval. 2725 Chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy, Québec, Canada, G1V 4G5
Tél: 418-656-4767
Fax: 418-656-4562

Formulaire-réponse
Étude de validation de la définition de cas du diabète retenue par le système
québécois de surveillance du diabète

Cette étude vise à vérifier l'exactitude des données du système québécois de surveillance du diabète. En signant ce formulaire, je vous autorise à consulter les dossiers médicaux de certains de mes patients de qui vous allez obtenir un consentement, afin de vérifier s'ils sont diabétiques ou non.

OUI, j'accepte

NON, je refuse

Signature: _____

Date : _____

Nous vous remercions de retourner ce formulaire dans l'enveloppe retour préaffranchie ci-jointe.

Annexe 6 : Formulaire de consentement

Étude de validation de la définition de cas du diabète retenue par le Système québécois de surveillance du diabète

Investigateur principal :

Dr Paul Poirier MD, PhD, FRCPC
Institut universitaire de cardiologie
et de pneumologie
Hôpital Laval. 2725, Chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Tél: 418-656-4767 ; Fax: 418-656-4562

Co-investigatrice :

Mme Najwa Ouhoummane
Institut national de santé publique
du Québec

Ce projet est financé par l'Agence de santé publique du Canada

Introduction

L'Institut national de santé publique du Québec développe un système de surveillance du diabète qui consiste en une banque de données anonyme permettant d'estimer le nombre et la proportion de personnes diabétiques au Québec. Les données issues de cette surveillance permettent de suivre la progression de la maladie dans la population, d'orienter les actions préventives, et de mieux planifier les services de santé offerts aux personnes atteintes. Toutefois, des personnes non diabétiques, ou ayant eu des symptômes de diabète, peuvent se retrouver par erreur dans cette banque de données. Afin de mesurer l'ampleur de ces erreurs, il est très important que des personnes diabétiques et non diabétiques nous aident à valider les données du système de surveillance du diabète.

Vous avez été sélectionné au hasard, avec environ 1500 autres personnes, afin que nous puissions valider notre banque de données. C'est avec l'autorisation de la Commission d'accès à l'information du Québec que la RAMQ nous a fourni votre nom et adresse, de même que les coordonnées de votre médecin traitant.

Déroulement de l'étude

Votre collaboration se limite à nous autoriser à consulter votre dossier médical au cabinet de votre médecin. D' (Nom du médecin) a déjà été contacté et a accepté de participer à cette étude sous réserve de votre autorisation. Les seuls renseignements que nous recueillerons de votre dossier médical seront ceux nous permettant de savoir si oui ou non vous êtes diabétique. Vous trouverez ci-joint un dépliant qui explique brièvement l'étude et son importance, ainsi que les renseignements à extraire de votre dossier médical.

Votre collaboration est importante pour la réussite de cette étude. En effet, afin que les résultats de l'étude soient valides, **il importe que le maximum de personnes contactées collabore, qu'elles soient diabétiques ou non diabétiques.**

Confidentialité et accès aux dossiers médicaux

Les données recueillies de votre dossier médical seront traitées de manière strictement confidentielle à toutes les étapes de cette étude. Votre nom ne figurera dans aucun des fichiers qui serviront à l'analyse des données. Il sera plutôt remplacé par un code numérique au moment de la saisie des données. Tous les renseignements personnels vous concernant seront gardés sous clef dans un classeur dont l'accès sera réservé à la coordonnatrice de recherche. Ces informations seront détruites dès que l'étude sera complétée. Les différents rapports et publications découlant de l'étude n'incluront aucune donnée nominale ni aucune donnée permettant d'identifier un individu.

Participation volontaire et droit de retrait

Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser de collaborer. Vous pouvez aussi retirer votre consentement à tout moment sans aucun préjudice. Dans ce cas, toute donnée collectée vous concernant sera détruite. Il est entendu qu'un refus ou un retrait de votre part n'affectera en rien la qualité des soins que vous recevez.

Personnes-ressources et questions

Pour toutes questions concernant cette étude, ou si vous souhaitez vous retirer de l'étude en cours de route, veuillez communiquer avec Mme Najwa Ouhoumane, coordonnatrice de l'étude, au (418) 650-5115 poste 5707 ou sans frais au 1-866-384-6777 poste 5707.

Cette étude est approuvée par les Comités d'éthique de la recherche de l'Hôpital Laval et du CHUL. Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que participant, vous pouvez rejoindre le président du comité d'éthique de la recherche, docteur Franck Molin, au (418) 656-8711, ou le directeur des services professionnels du CHUQ au numéro (418) 691-5521.

**Étude de validation de la définition de cas du diabète retenue par le
Système québécois de surveillance du diabète**

Cette étude vise à vérifier l'exactitude des données du système québécois de surveillance du diabète. Si j'accepte, des renseignements seront recueillis de mon dossier médical et permettront à l'équipe de recherche de savoir si je suis diabétique ou non. Ces renseignements seront recueillis au cabinet de mon médecin.

OUI, je vous autorise l'accès à mon dossier médical.

NON, je vous refuse l'accès à mon dossier médical.

Signature du (de la) participant (e)
[*Nom du participant*]

Date

Dr Paul Poirier

Date

Nous vous remercions de nous retourner les trois pages de ce formulaire dans l'enveloppe affranchie ci-jointe après l'avoir lu, **signé**, et y avoir **posé vos initiales au bas de chacune des pages**.

N'oubliez pas de signer et nous retourner le formulaire même si vous refusez de collaborer à cette étude afin d'éviter d'être contacté de nouveau.

**Annexe 7: Lettre et Brochure annexées au formulaire de
consentement**

Québec, le [date] 2007

[Nom],

Objet : Étude de validation: Système québécois de surveillance du diabète

Mandaté par le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec, l'Institut national de santé publique du Québec développe depuis 2000 un système de surveillance du diabète qui consiste en une banque de données anonyme permettant d'estimer le nombre et la proportion de personnes diabétiques au Québec. Les données issues de cette surveillance permettent de suivre la **progression** de la maladie dans la population, **d'orienter** les actions préventives, et de mieux **planifier** les services de santé offerts aux **personnes atteintes**.

Toutefois, des personnes non diabétiques, ou ayant eu des symptômes de diabète, peuvent se retrouver par erreur dans cette banque de données. Ce type d'erreur est cependant sans conséquences pour ces individus. La présente étude a pour objectif de mesurer l'ampleur de ces erreurs. Pour cette fin, il est important que des personnes diabétiques et non diabétiques nous aident à valider les données du système de surveillance du diabète.

Vous avez été sélectionné au hasard, avec environ 1500 autres personnes, afin que nous puissions valider notre banque de données. La Commission d'accès à l'information du Québec nous a autorisés à obtenir de la RAMQ votre nom et adresse, de même que les coordonnées du Dr [nom du MD] que vous avez consulté entre 2002 et 2004.

Si vous nous autorisez à le faire, une archiviste médicale ira consulter votre dossier médical au cabinet du Dr [nom du MD] qui a déjà été contacté et a accepté de participer à notre étude sous réserve de votre autorisation. L'archiviste extraira uniquement les renseignements nécessaires pour savoir si oui ou non vous êtes diabétique. **Votre collaboration est importante pour la réussite de cette étude.** En effet, afin que les résultats soient valides, **il importe que le maximum de personnes contactées collabore, qu'elles soient diabétiques ou non-diabétiques.**

Cette étude est sous la direction du Dr Paul Poirier, cardiologue et chercheur à l'Hôpital Laval, en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec, et est approuvée par les Comités d'éthique de la recherche de l'Hôpital Laval et du CHUL.

Confidentialité : Toutes les données recueillies de votre dossier médical seront traitées de manière strictement confidentielle à toutes les étapes de l'étude. Votre nom ne figurera dans aucun des fichiers qui serviront à l'analyse des données. Il sera plutôt remplacé par un code numérique lors de la saisie des données. Toute publication découlant de cette recherche sera toujours anonyme.

Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser de collaborer. Si vous acceptez, il sera possible de retirer votre consentement à tout moment, et ce, sans aucun préjudice. Dans ce cas, toute donnée collectée vous concernant sera détruite.

Veillez s'il vous plaît nous retourner dans les deux prochaines semaines le formulaire de consentement ci-joint dans l'enveloppe affranchie, après l'avoir lu, signé, et y avoir apposé vos initiales au bas de chacune des trois pages. Vous pouvez en conserver une copie pour vous-même.

N'oubliez pas de signer et de nous retourner le formulaire même si vous refusez de collaborer à cette étude afin d'éviter d'être contacté de nouveau.

Pour toutes questions ou plus de détails concernant cette étude, veuillez rejoindre par téléphone **Madame Najwa Ouhoummane**, coordonnatrice de l'étude, au **(418) 650-5115 poste 5707** ou sans frais au 1-866-384-6777 poste 5707.

Nous vous remercions à l'avance pour votre précieuse collaboration et nous vous prions de recevoir nos sincères salutations.

Najwa Ouhoummane
Coordonnatrice de l'étude

date

Qu'est ce que le Programme québécois de surveillance du diabète ?



Le diabète est un problème de santé majeur. Au Québec, près de 500 000 personnes sont diabétiques et on s'attend à ce que ce nombre augmente considérablement. Devant ces constatations, le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de développer un système de surveillance du diabète. Ce système consiste en une banque de données anonyme regroupant l'ensemble des personnes diabétiques au Québec, que nous identifions à partir des données de la Régie de l'assurance-maladie du Québec et du fichier des hospitalisations. Les données issues de cette surveillance permettent de suivre la progression de la maladie dans la population, d'orienter les actions préventives, et de mieux planifier les services de santé offerts aux personnes atteintes.

Nous voulons vous rappeler que votre participation est importante, que vous soyez diabétique ou non.

Comment puis-je être assuré(e) de la confidentialité des données ?

Cette étude est autorisée par les comités d'éthique de l'Hôpital Laval et du CHUL. Tous les renseignements recueillis de votre dossier seront traités de façon confidentielle. Tous les membres de l'équipe de recherche ont signé un engagement de confidentialité.

Tous les renseignements personnels vous concernant seront détruits dès la fin de la recherche et toutes publications découlant de cette recherche demeureront anonymes.



Pourquoi cette étude est elle importante ?



Avant d'utiliser les données de ce système de surveillance, il est nécessaire de vérifier leur exactitude. Étant donné la façon dont nous identifions les sujets diabétiques, il se peut que par erreur, nous incluions des personnes qui ne sont pas diabétiques. Nous voulons, par cette étude, mesurer l'ampleur de ces erreurs.

Les chercheurs



Responsables du projet :

Dr Paul Poirier, cardiologue à l'Hôpital Laval et professeur à la faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Dr Belkacem Abdous, professeur à la faculté de médecine de l'Université Laval.

Madame Najwa Ouhoummane, coordonnatrice du projet, INSPQ.



Questions-renseignements

Si vous désirez plus de renseignements sur cette recherche ou si vous souhaitez vous retirer du projet en cours de route, veuillez communiquer avec :

Najwa Ouhoummane
Coordonnatrice de l'étude

Numéros téléphone :

Local : (418) 650-5115 poste 5707
Sans frais : 1-866-384-6777 poste 5707

Merci pour votre collaboration.



Comment l'équipe de recherche est-elle parvenue à me contacter ?

Suite à l'autorisation de la Commission d'accès à l'information du Québec, la Régie de l'assurance-maladie du Québec nous a fourni votre nom et adresse ainsi que ceux de 1500 autres personnes à contacter.

Quels sont exactement les renseignements à extraire de mon dossier médical ?

Les seuls renseignements que nous recueillerons de votre dossier médical sont ceux qui nous permettront de savoir si oui ou non vous êtes diabétique. Plus spécifiquement, ils seront restreints à ce qui suit :

- ♦ Présence ou non de diabète dans votre dossier. Si oui, la date de diagnostic et le type de diabète.
- ♦ Prescription de médicaments liés au diabète.
- ♦ Résultats de laboratoire indiquant une glycémie ou une hémoglobine glyquée élevée.

Institut national
de santé publique
Québec

Étude de validation des données du Programme québécois de surveillance du diabète



Hôpital Laval
Institut universitaire
de cardiologie
et de pneumologie

