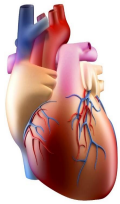


Nouvelles recommandations thérapeutiques pour le diabète de type 2



Dr G.Gastaldi



Service d'Endocrinologie Diabétologie
Nutrition et éducation thérapeutique du patient

18.11.2020

Plan

- Epidémiologie
- Physiopathologie du diabète de type 2 (DT2)
- Complications du DT2
- Traitements (TTT) du DT2
- CVOTs
- Prise en charge du diabète en 2019-2020
- Take home message

1

EPIDÉMIOLOGIE

Epidémie de diabète

1/4 non diagnostiqués



≈ **530'000**

6.36 % des helvètes*

(8.4 mio)

≈ 50'000 DT1

≈ **425 Mio**

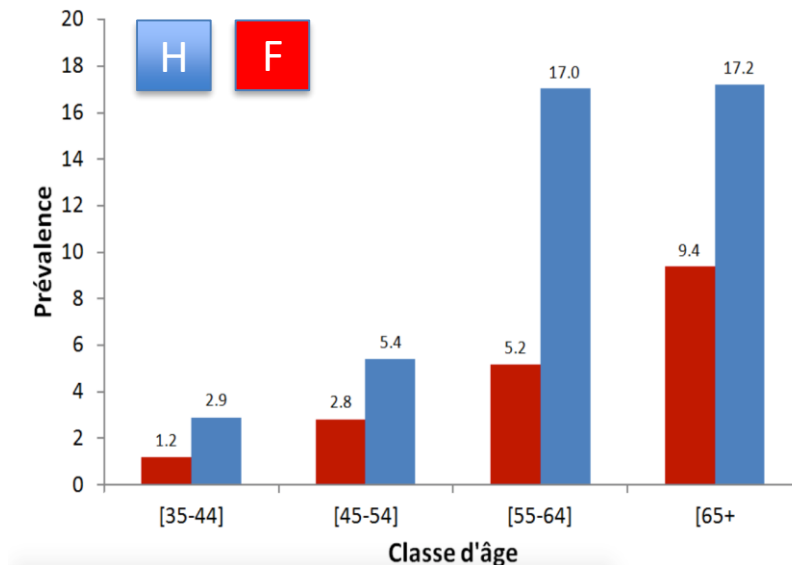
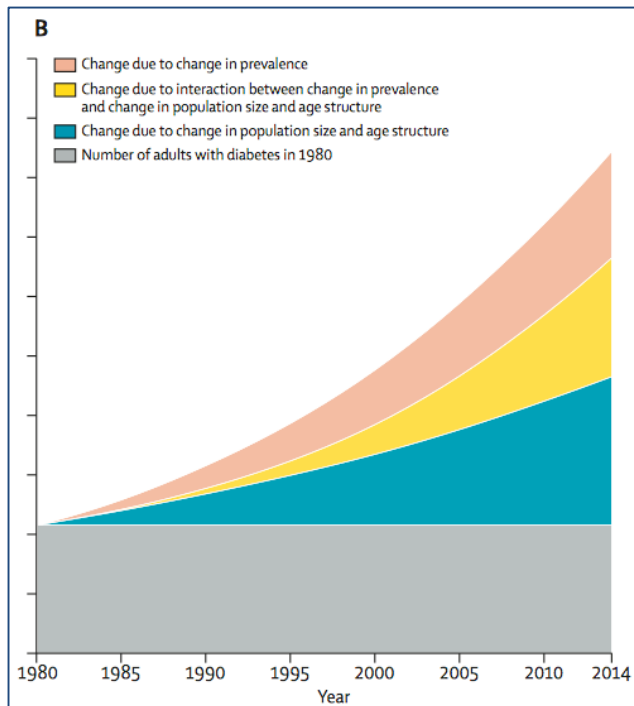
9 % population mondiale

10% Diabète auto-immun

PAYS/ TERRITOIRE	Cas de diabète (20-79 ans) en milliers	Cas de diabète non diagnostiqués (20-79 ans) en milliers	Prévalence nationale du diabète (%)	Prévalence comparative du diabète (%)	Décès liés au diabète (20-79 ans)	Coût/personne atteinte de diabète* (USD)
Suisse :	438'000	148'960	7.18 %	5.63%	2487	10.592 USD

*D'après les estimations de l'IDF pour l'année 2012

Prévalence du DT2 en Europe est stable



4 x plus de personnes avec DT (1980 à 2014) → 108 M en 1980 à 422 M en 2014

+ 28.5% prévalence du DT

+ 39.7% population et son âge

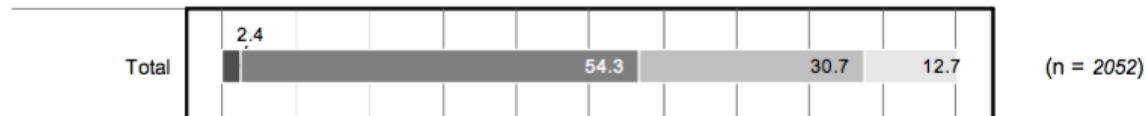
+ 31.8% interaction entre ces 2 facteurs

Répartition IMC en Suisse



Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires

RÉPARTITION DE L'IMC AUPRÈS DE LA POPULATION ADULTE EN SUISSE
(EN %)



Population suisse âgée de 18 à 75 ans : IMC moyen de 25kg/m²

54,3 % population adulte = poids normal (IMC ≥ 18 et < 25)

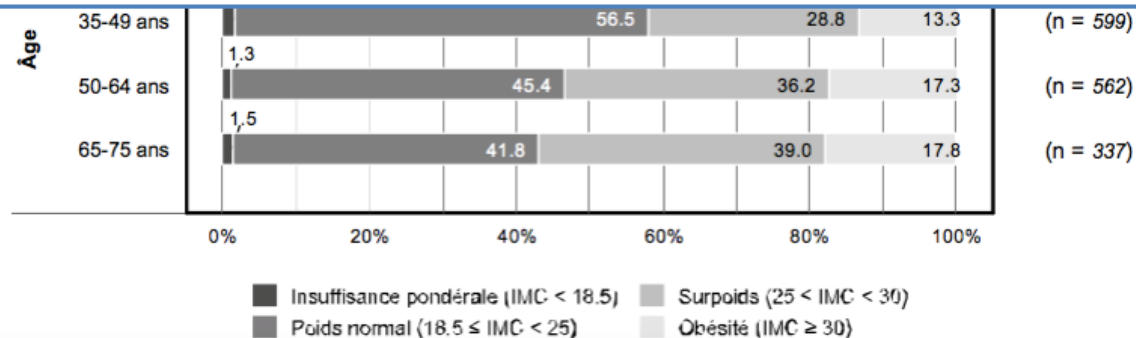
43,4 % sont en surpoids (30,7 %) ou obèses (12,7 %).

2,3 % des personnes ont un poids insuffisant (IMC < 18,5)

Les femmes ont un poids normal (65 %); les hommes (43,7 %)

Les hommes sont deux fois plus souvent en surpoids (41,6 %) que les femmes (19,6 %).

La prévalence de l'obésité est plus ou moins semblable chez les deux sexes (hommes: 13,9 %, femmes: 11,6 %).



Life-style

IDF 2015



80% des personnes avec un DT2 ont un surpoids
50% des personnes avec un DT2 ont un diabète

cié

25% de la population mondiale présente un syndrome métabolique

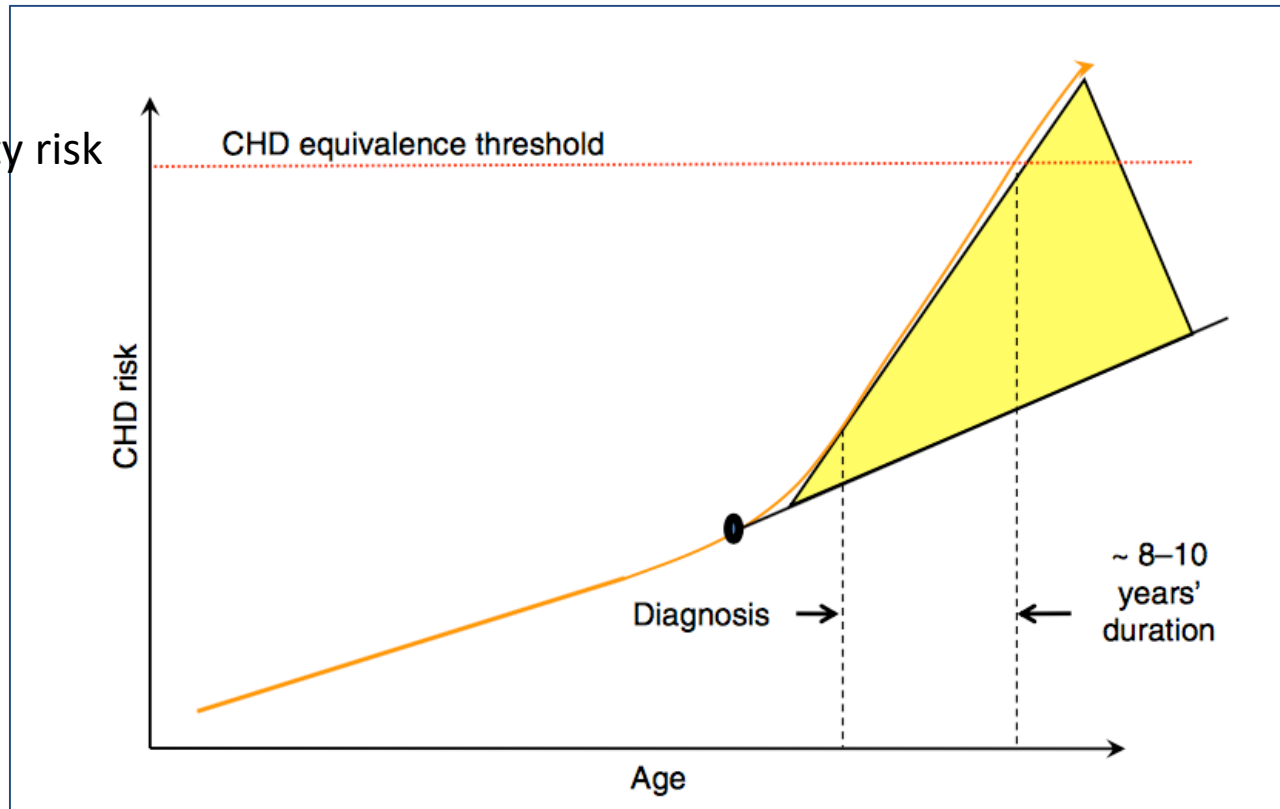
Prevalence of insufficient physical activity* among adults, ages 18+ (age standardized estimate)
Males, 2010



En Suisse : 20% population à de l'HTA

Impact des FRCV et du diabète sur la mortalité cardiovasculaire

6-8% Mortality risk (per year)



CVD risk at the point of diabetes diagnosis is largely determined by conventional CVD risk factors. After 8-10 years' duration patients have attained a CHD risk equivalent state.

After 10 years of T2D duration the CHD risk is higher

Mortalité et maladies cardiovasculaires dans le diabète (DT1+DT2)

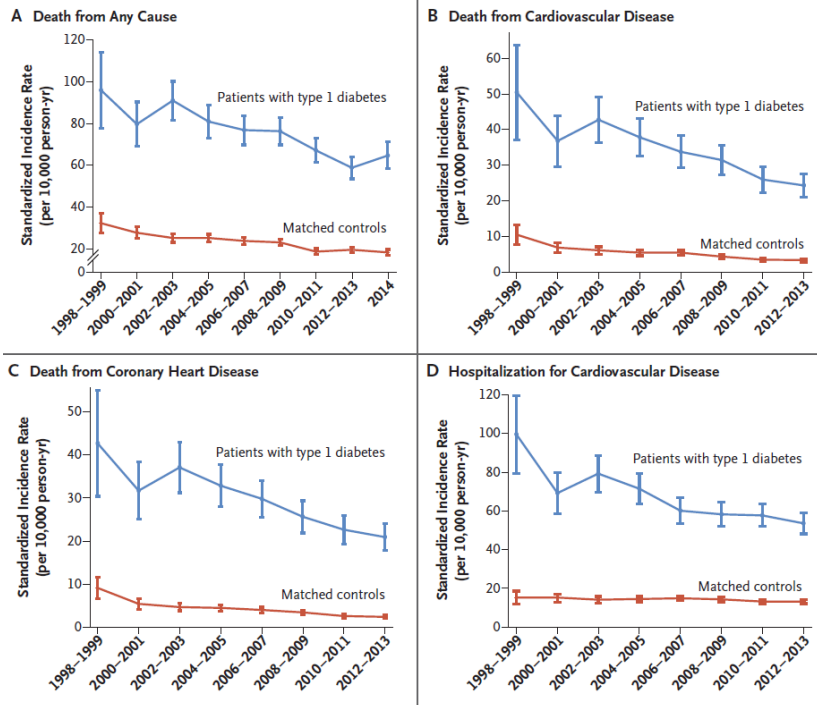


Figure 1. Major Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes and Matched Controls. Controls were matched for age, sex, and county. I bars represent 95% confidence intervals.

T1D

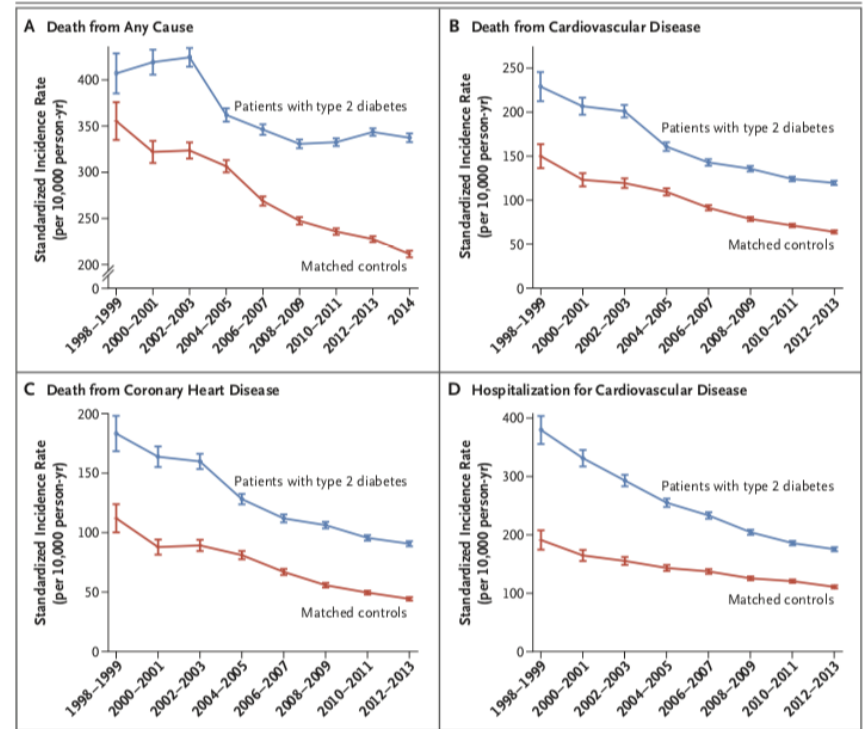


Figure 2. Major Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Matched Controls. Controls were matched for age, sex, and county. I bars represent 95% confidence intervals.

T2D

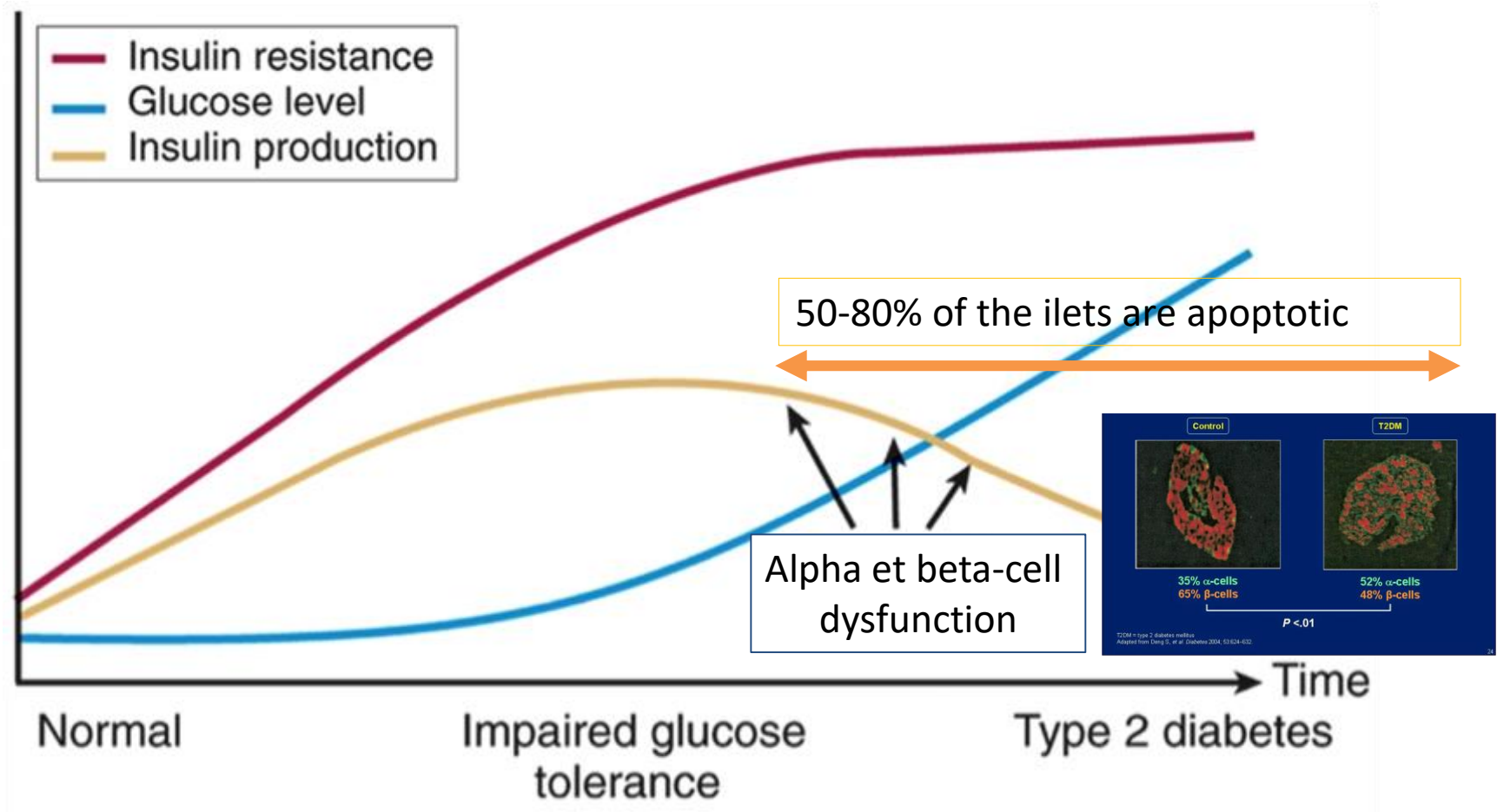
Résumé

- **L'incidence du diabète (DT1 + DT2) augmente au niveau mondial.**
- Les FRCV sont bien établis comme causes de maladies cardiovasculaires dans le diabète de type 2, moins dans le diabète de type 1 où l'HbA1c (contrôle) reste le facteur de risque principal après l'âge.
- La **mortalité cardiovasculaire** et l'incidence de **complications cardiovasculaires** ont été **réduites** ces dernières années d'environ 20% chez les patients diabétiques de type 2 et de 40% chez les patients diabétiques de type 1 par rapport aux contrôles matchés pour l'âge et le sexe dans une étude de registre suédoise.
- La **mortalité globale** reste cependant augmentée de 1.5 fois dans le diabète de type 2 et de 3 fois dans le diabète de type 1 par rapport à une population non diabétique.
- Les **maladies cardiovasculaires** restent la cause numéro 1 de morbi-mortalité dans le diabète.

2

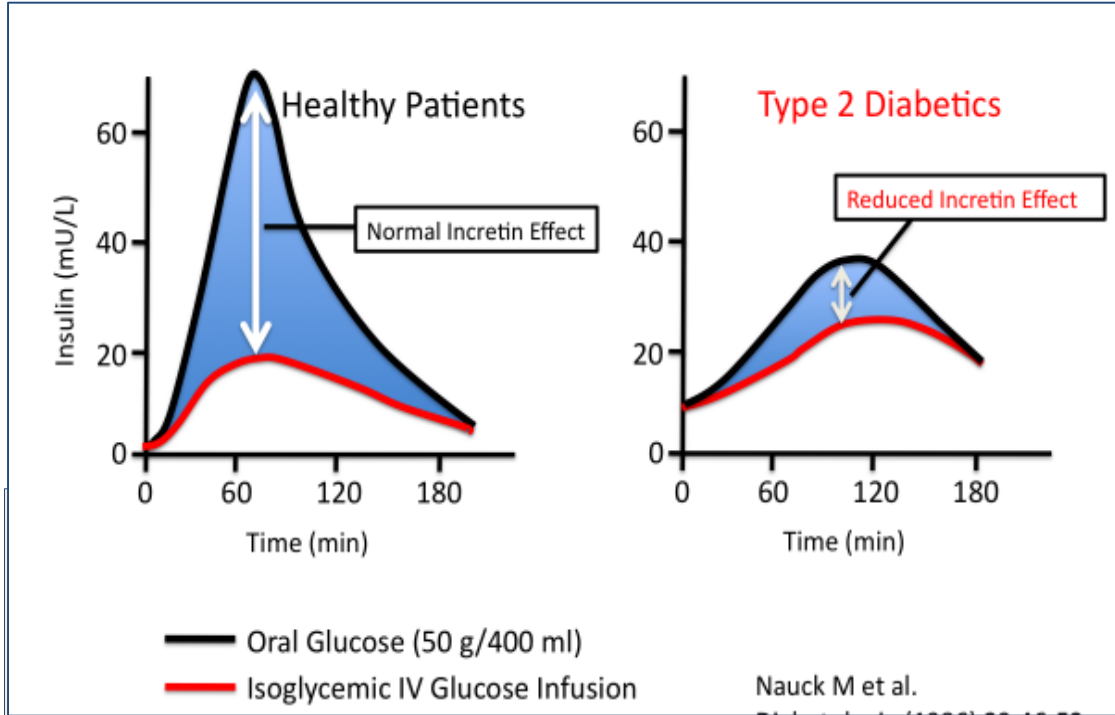
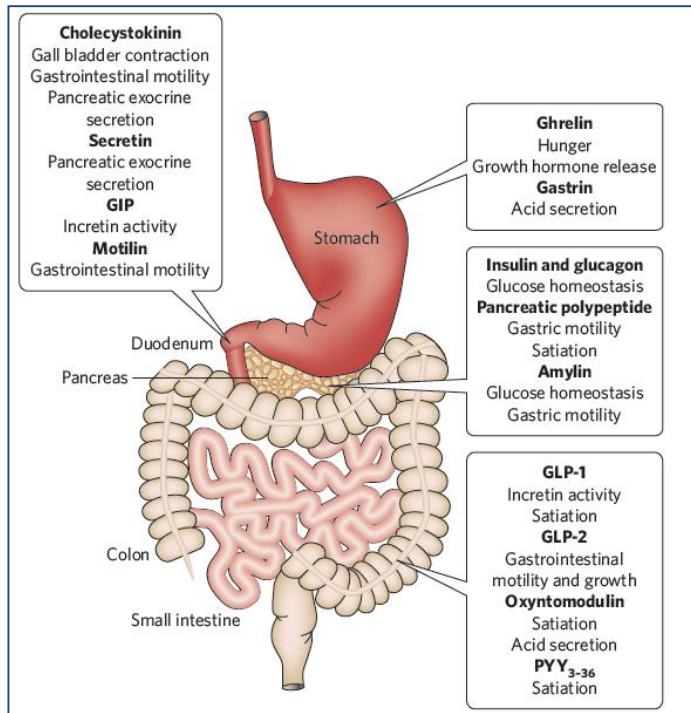
PHYSIOPATHOLOGIE DU DT2

T2D is a evolutive disease



AM J Med 1998, 105 (1A):20S-26S)

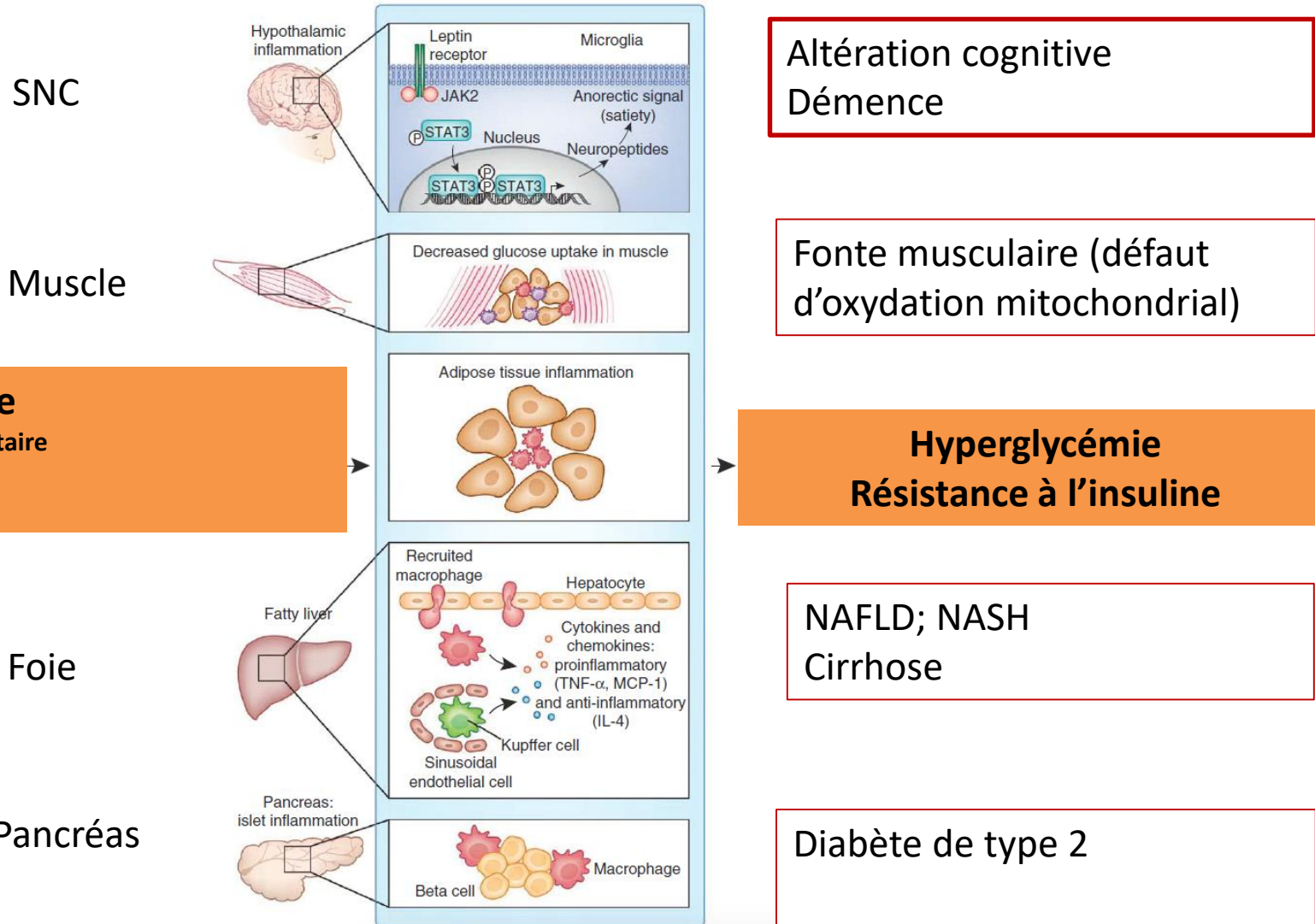
Hormones de l'axe entéro-insulaire et DT2



GLP-1¹

- Libéré principalement par les cellules L de l'iléum et du colon
- Action sur les cellules β et α du pancréas, le tractus gastro-intestinal, le SNC, le cœur

Physiopathologie du DT2 et comorbidités associées



Physiopathologie du diabète de type 2

Paramètres	Situation en cas DT2
Sécrétion d'insuline: <ul style="list-style-type: none">- Masse de cellules bêta- Réponse rapide	Altérée ↘ absente
Sécrétion de glucagon <ul style="list-style-type: none">- Masse cellule alpha	↗
Sécrétion incrétine	↘
Appétit	augmenté
Vidange gastrique	altérée
Sensibilité à l'insuline:	↘

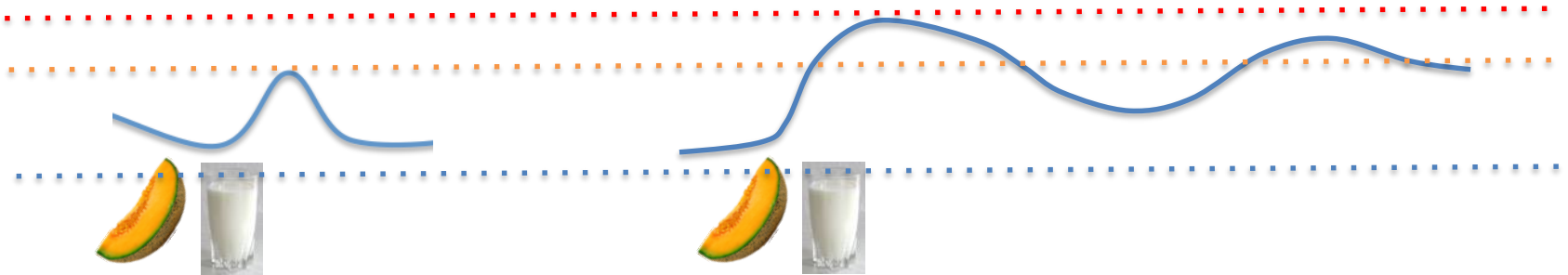
Résumé

- Le diabète de type 2 est une maladie complexe
- La réalité clinique:
 - Absence de moyens permettant d'identifier en clinique les atteintes relatives : résistance à l'insuline, dysfonction endocrine, altération sécrétion d'incrétine, etc..
- Diabète de type 2 est souvent associés à d'autres pathologies:
 - Surpoids, obésité
 - Sarcopénie
 - NASH
 - Altérations cognitives

2

COMPLICATIONS DU DT2

Silent Disease

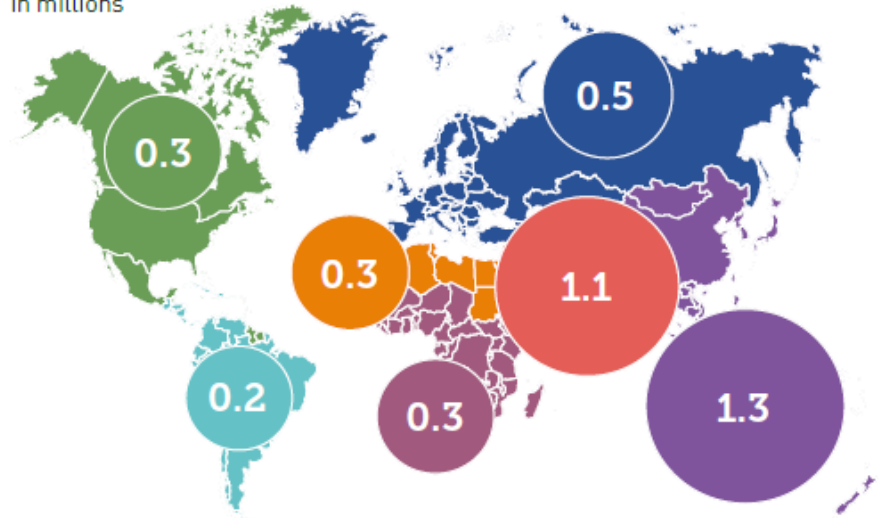


HbA1c et estimated Average Glucose eAG

HbA1c	Mean Plasma Glucose
6%	126 mg/dL (7.0 mmol/L)
7%	154 mg/dL (8.6 mmol/L)
8%	183 mg/dL (10.2 mmol/L)
9%	212 mg/dL (11.8 mmol/L)
10%	240 mg/dL (13.4 mmol/L)
11%	269 mg/dL (14.9 mmol/L)
12%	298 mg/dL (16.5 mmol/L)

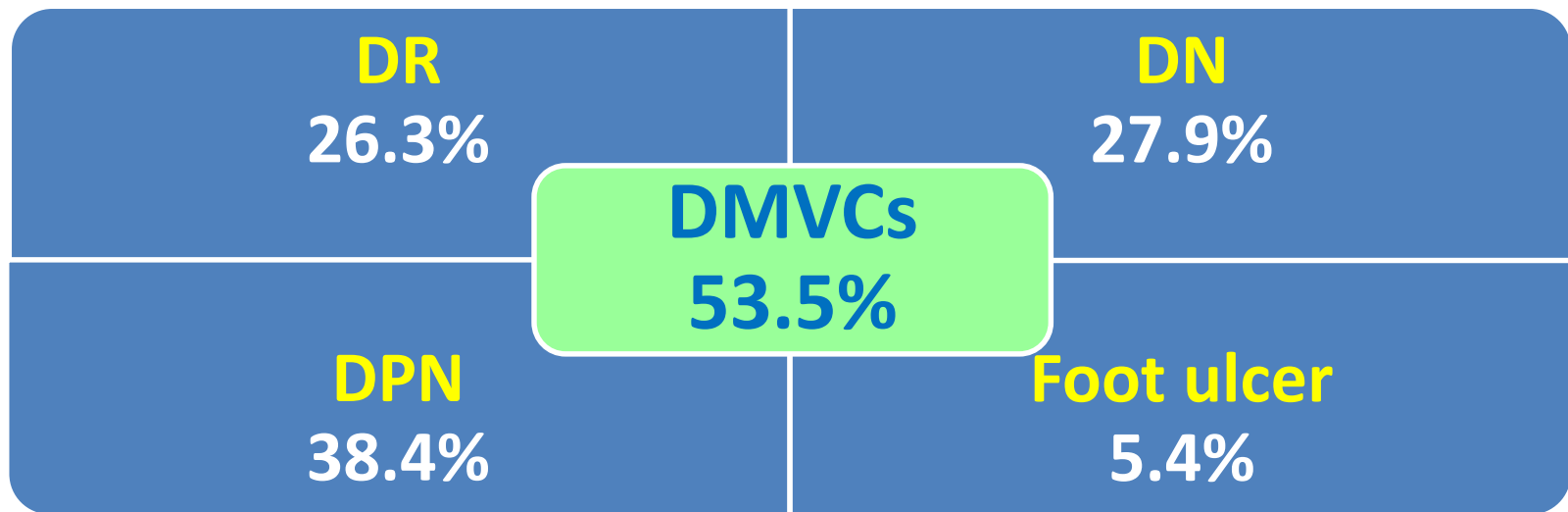
From: American Diabetes Association. Diabetes Care 32:S19, 2009
 (eAG calculator at <http://professional.diabetes.org/eAG>)

Number of deaths due to diabetes (20-79 years) in 2017 in millions



~50% of T2DM patients are developing microvascular complications

Prevalence rates for DMVCs in T2DM patients



Les complications du diabète

Source: International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5th Ed. www.diabetesatlas.org (accessed June 2012).

Rétinopathie

(caused by microvascular damage)

Complications périodontales

(caused by microvascular damage)

Neuropathie

- Polyneuropathie
- Dysfonction érectile
- Cardipathie autonome
- Etc.

Pied diabétique → amputations

(ulcères et plaies)

- Neuropathie
- Artériopathie
- Insuffisance veineuse

AVC

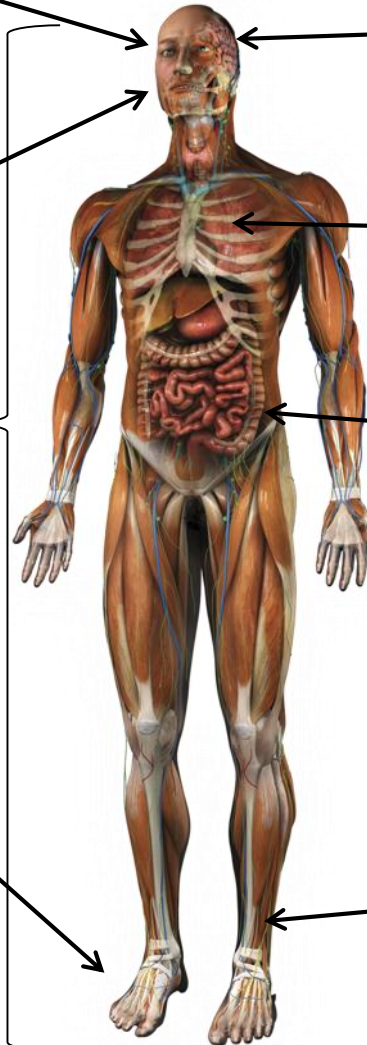
Cardiopathie ischémique
Insuffisance cardiaque

Néphropathie

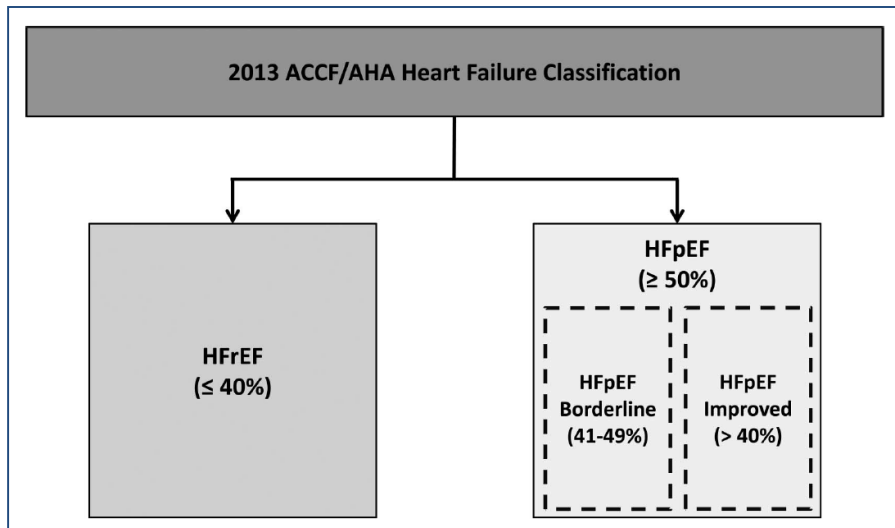
- Micro-albuminurie
- Altération filtration

Complications liées à la grossesse

Insuffisance Artérielle des Memb. Inf. (IAMI)



Insuffisances cardiaques



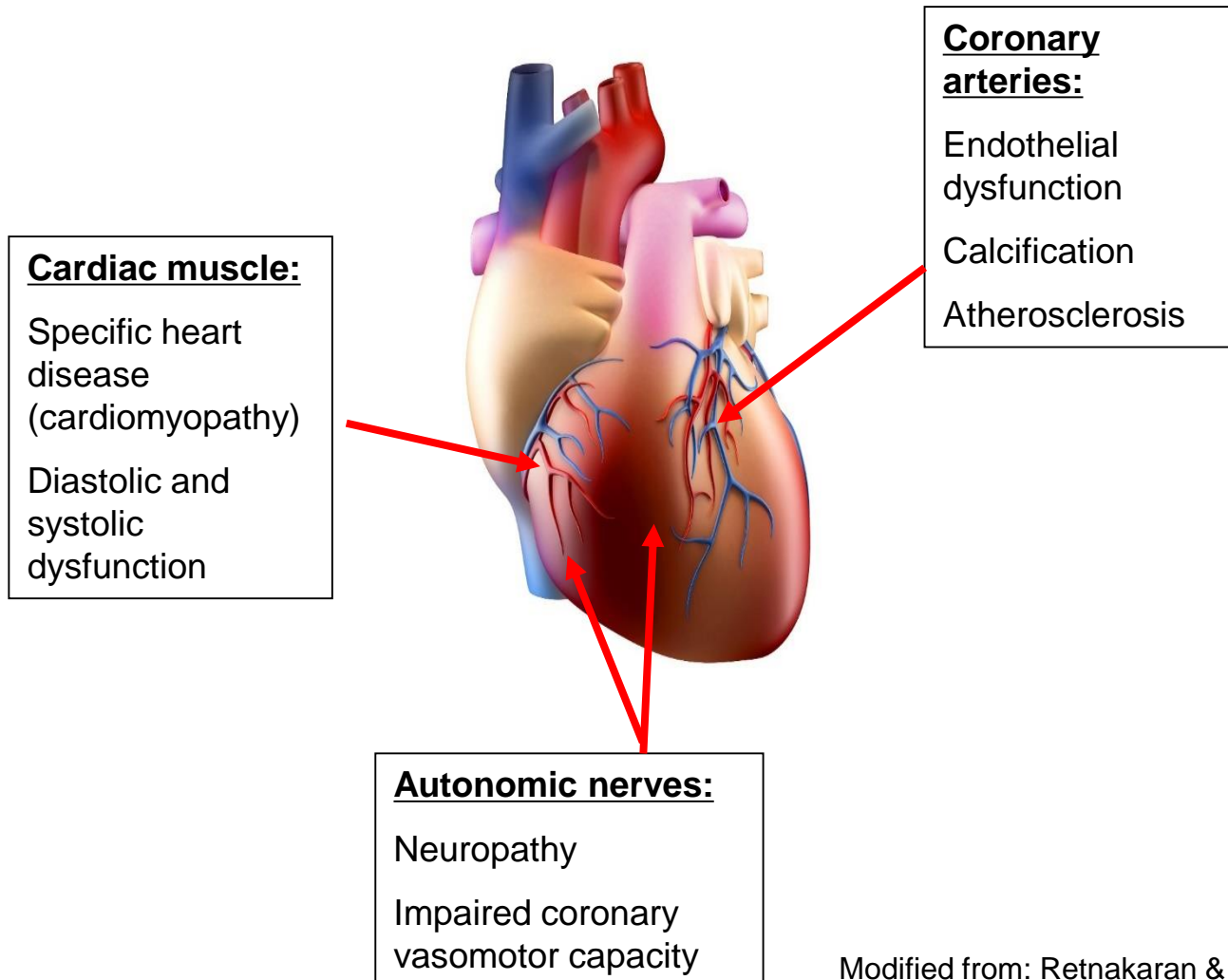
Patients at Risk of Developing HFpEF
Older age
Hypertension
Atherosclerotic heart disease
Diabetes mellitus
Obesity
Metabolic syndrome
Prior use of cardiotoxic drugs
Previous myocardial infarction
Unstable angina
Left ventricular hypertrophy
Low left ventricular systolic function
Valvular heart disease
Patients with known structural heart disease
Chronic obstructive pulmonary disease
Anemia
Renal dysfunction
Sleep disordered breathing

l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP=pHF)

→ 30-40% patients sont diabétiques

pHF: Anomalie principale: dysfonction diastolique gauche

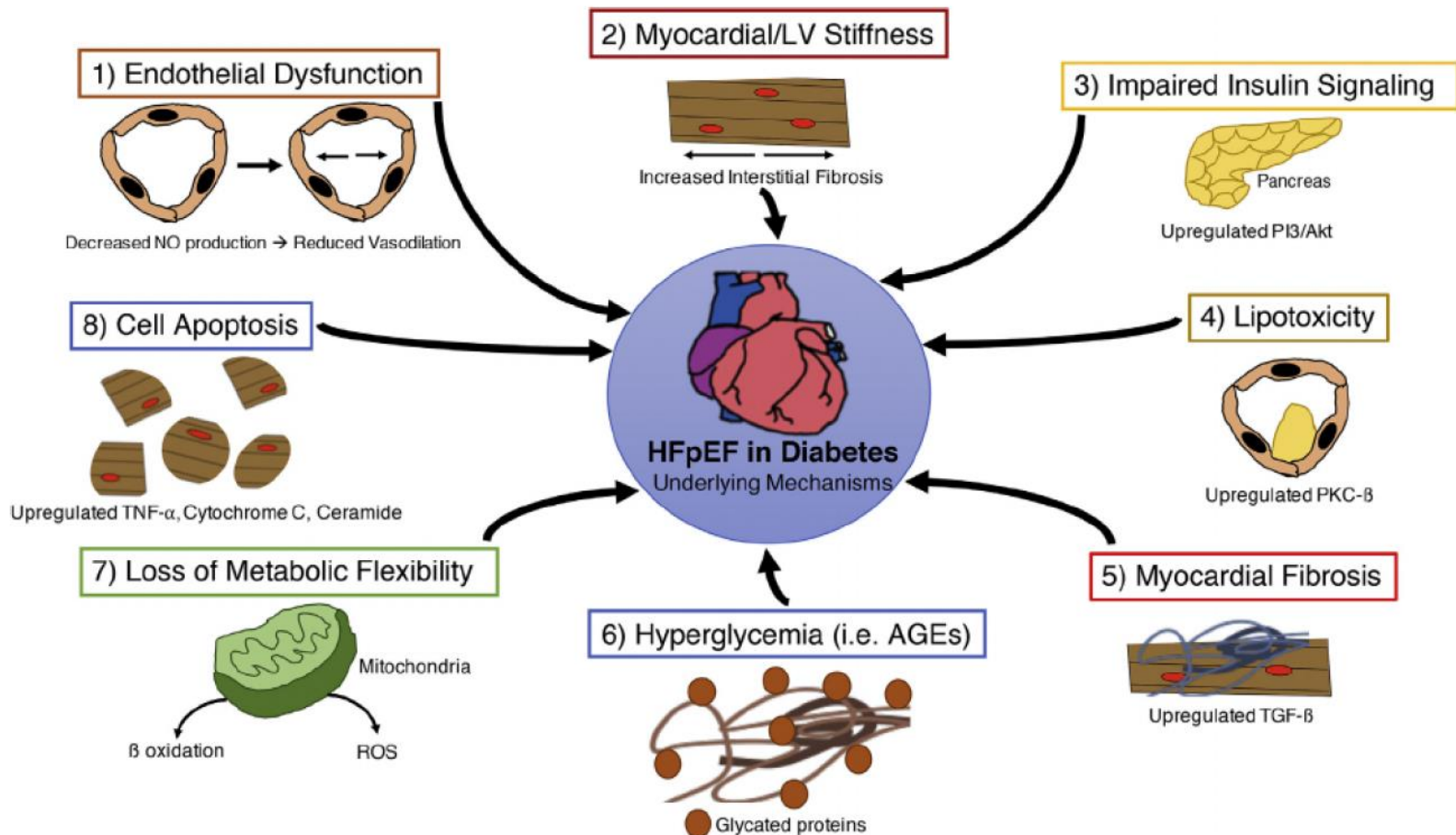
Complications cardiologiques du diabète



Insuffisance cardiaque chez les patients avec un diabète

634

Canadian Journal of Cardiology
Volume 34 2018



Résumé

- Le contrôle de la glycémie et des FRCV est déterminant sur le risque de présenter des complications
- Les atteintes cardiologiques liées au diabète ne se limitent pas à l'athérosclérose.
- L'hyperglycémie est associée à un risque élevé d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée (50% des cas d'Insuffisance Cardiaque)
- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (pHF)
→ 30-40% patients sont diabétiques
- Les mécanismes étiologiques sont multiples (DE, rigidité artérielle, dysfonction endothéliale, lipotoxicité, etc.)
- La réalité clinique:
 - Absence de moyens permettant d'identifier les patients à risque de complications létales (prévention primaire)
 - Lacunes dans les stratégies thérapeutiques proposées

3

TRAITEMENTS DU DT2

Traitements de base



+



150 min

Les piliers du traitement du diabète de type 2 sont **l'éducation thérapeutique**, l'alimentation et l'activité physique.

Cibles glycémiques

Table 6.2—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

A1C	<7.0% (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

HbA1c et estimated Average Glucose eAG

HbA1c	Mean Plasma Glucose
6%	126 mg/dL (7.0 mmol/L)
7%	154 mg/dL (8.6 mmol/L)
8%	183 mg/dL (10.2 mmol/L)
9%	212 mg/dL (11.8 mmol/L)
10%	240 mg/dL (13.4 mmol/L)
11%	269 mg/dL (14.9 mmol/L)
12%	298 mg/dL (16.5 mmol/L)

From: American Diabetes Association. Diabetes Care 32:S19, 2009
(eAG calculator at <http://professional.diabetes.org/eAG>)

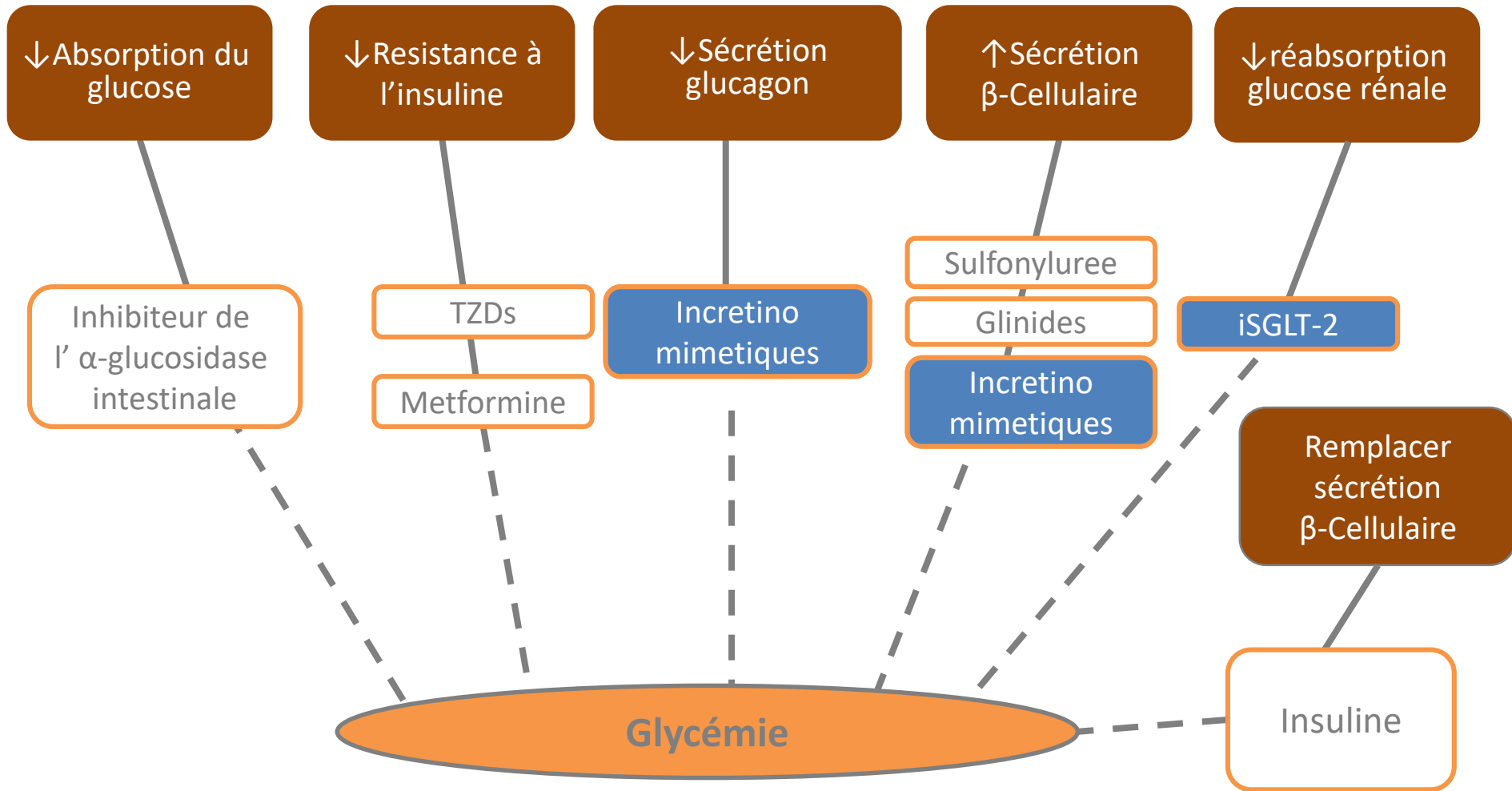


A1C Targets Should Be Personalized to Maximize Benefits While Limiting Risks

Matthew C. Riddle,¹ Hertzell C. Gerstein,²
Rury R. Holman,³ Silvio E. Inzucchi,⁴
Bernard Zinman,⁵ Sophia Zoungas,⁶ and
William T. Cefalu⁷

Diabetes Care 2018;41:1121–1124 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0018>

Mécanismes d'action des TTTs du DT2



Physiopathologie du DT2 et TTT

Paramètres	DT2	TTT disponibles
Sécrétion d'insuline: <ul style="list-style-type: none"> - Masse de cellules bêta - Réponse rapide 	Altérée ↓ absente	Sulfonylurée, Glinides, GLP-1a, Insuline
Sécrétion de glucagon <ul style="list-style-type: none"> - Masse cellule alpha 	↗	GLP-1a, DPP4
Glycémie <ul style="list-style-type: none"> - IR périphérique (muscles) - IR hépatique 	↗	Metformine, Sulfonylurée, Glinides, Gliflozines, GLP-1a, Insuline
Sécrétion incrétine	↓	GLP-1a, DPP4
Appétit Poids	augmenté	GLP-1a Gliflozines (↗ appétit)
Vidange gastrique	altérée	GLP-1a
Sensibilité à l'insuline:	↓	Metformine, TZD

T2D and CVD risk factors

modifiable vs unmodifiable

- Obesity
- Nutrition
- Sedentarity
- **Genetic**
- **Age/gender**
- Smoke (1cig/jour)
- High blood pressure
 - (>140/90mmHg)
- LDL cholesterol
- HDL cholesterol
 - (M: <1mmol/l, F: < 1.3mmol/l)
- **CVD heredity**
- Emerging CVD factors:
 - Triglyceride (TG)
 - HDL
 - Pro-thrombotic state
 - Pro-inflammatory state



Metabolic syndrome

Glycemia > 6.0 mmol/l

Abdominal circum. (M >102; F >88cm)

TG > 1.7mmol/l

HTA >130/85mmHg

Diabetes (HYPERGLYCEMIA)

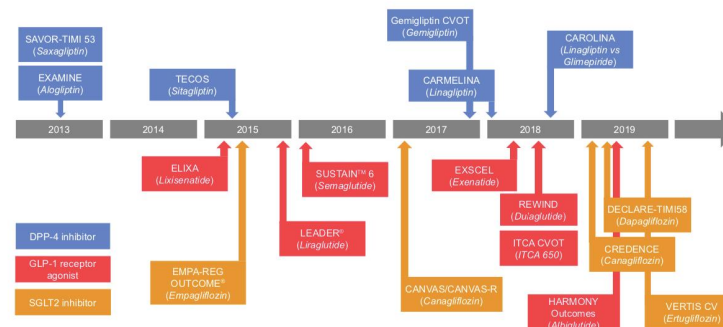
Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)	Proteinuria Renal impairment Left vent hypertrophy Retinopathy
High risk	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor	
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors	

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

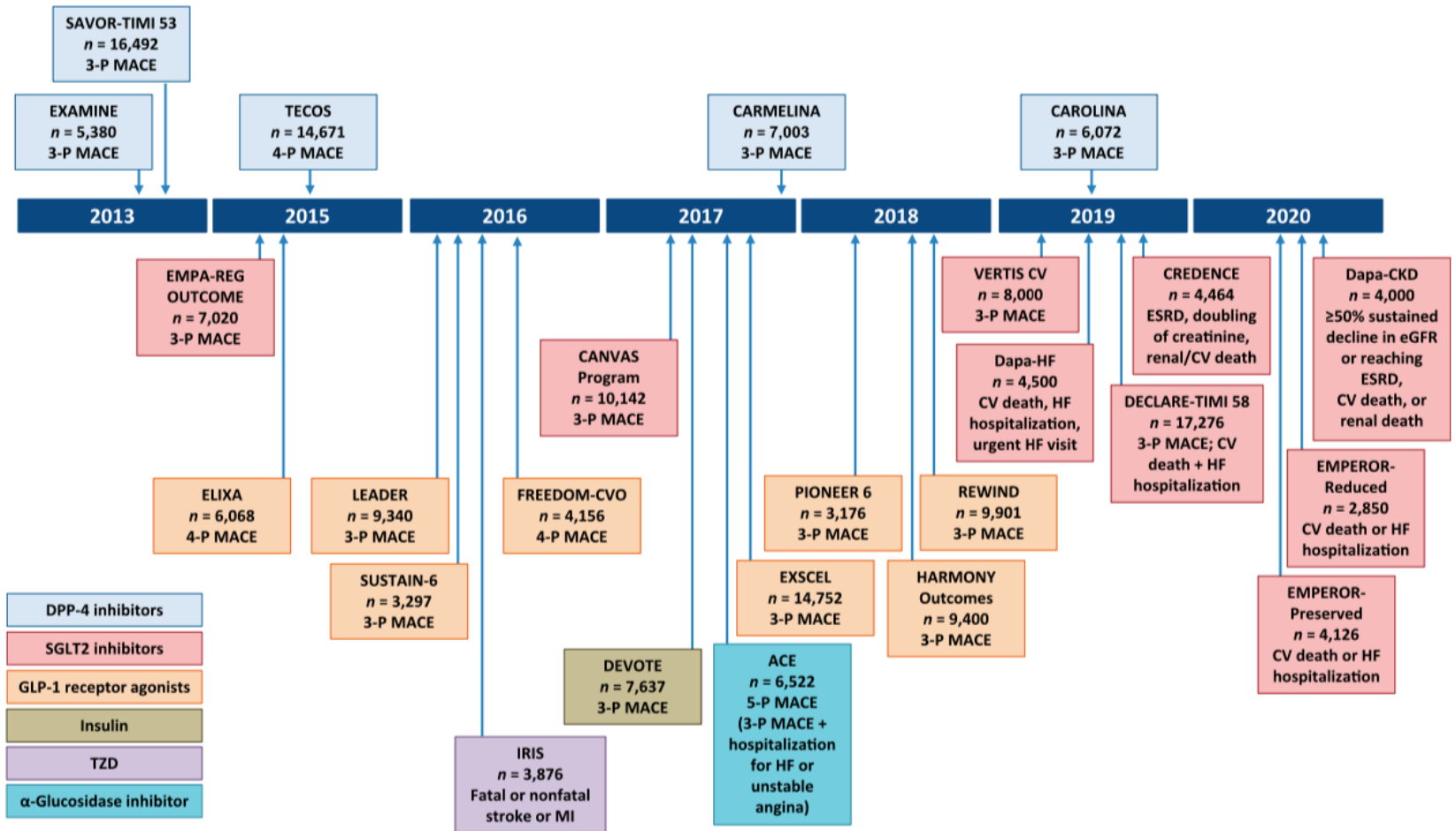
^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

4 Cardiovascular Outcomes Trials

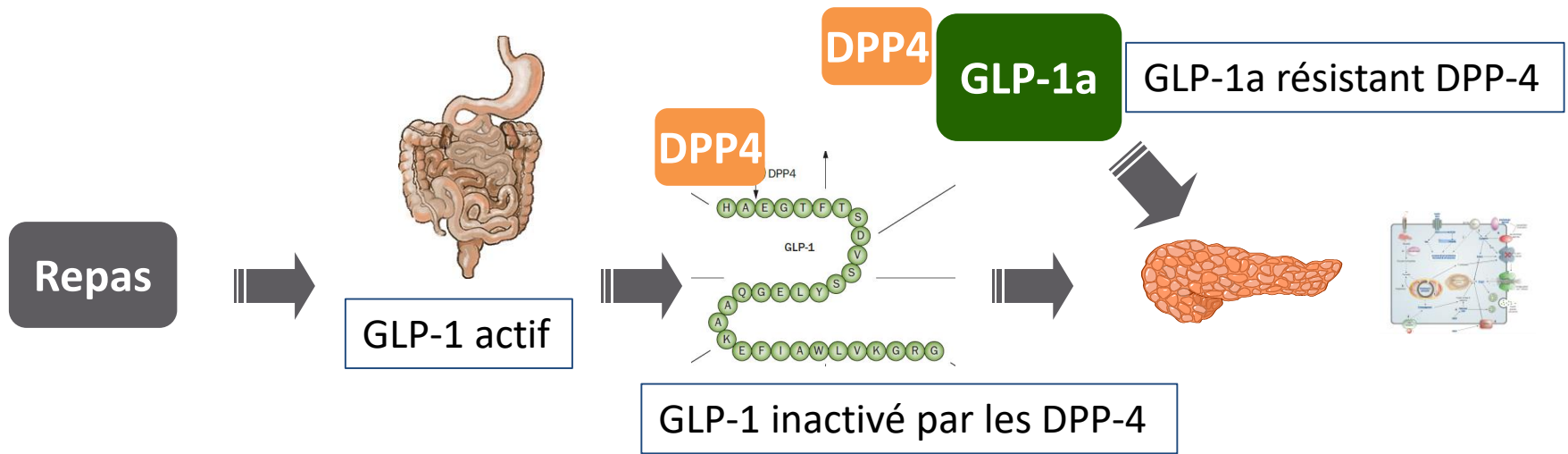
CVOTS



14 Ongoing CVOTs



Analogues du GLP-1



Principe actif	Nom de marque	Disponible EU	Essais cliniques
Exanatide	Byetta	Nov. 2006	AMIGO
Exenatide XR	Byduréon	Juin 2011	DURATION
Liraglutide	Victoza	Juin 2009	LEADER
Dulaglutide	Trulicity	2014	AWARD
Lixisenatide	Lyxumia	Fev. 2013	Getgoal
Albiglutide	Eperzam	Janv. 2014	HARMONY
Semaglutide	Ozempic	Sept. 2018	SUSTAIN

CVOTs et aGLP_1

Trial	Nb	Previous CVD %	Duration (years)	MACE	MI	Stroke	CVM	Total Mortality	Heart Failure
ELIXA lixisenatide	6068	100	2.1	1.02 0.89-1.17	1.03 0.87-1.22	1.12 0.79-1.58	0.98 0.78-1.22	0.94 0.78-1.13	0.96 0.75-1.23
LEADER liraglutide	9340	82	3.8	0.87 0.78-0.97	0.86 0.73-1.00	0.86 0.71-1.06	0.78 0.66-0.93	0.85 0.74-0.97	0.87 0.73-1.05
SUSTAIN 6 semaglutide	3297	60.5	2.1	0.74 0.58-0.95	0.74 0.51-1.08	0.61 0.38-0.99	0.98 0.65-1.48	1.05 0.74-1.5	1.11 0.77-1.61
PIONEER 6 semaglutide	3183	84.7	1.3	0.79 0.57-1.11	1.18 0.73-1.90	0.74 0.35-1.57	0.49 0.27-0.92	0.51 0.31-0.84	0.86 0.48-1.55
REWIND dulaglutide	9901	31.5	5.4	0.88 0.79-0.99	0.96 0.79-1.15	0.76 0.62-0.94	0.91 0.78-1.06	0.90 0.80-1.01	0.93 0.77-1.12
EXSCEL exenatide ER	14752	73.1	3.2	0.91 0.83-1.0	0.97 0.85-1.10	0.85 0.7-1.03	0.88 0.76-1.02	0.86 0.77-0.97	0.94 0.78-1.13
Harmony albiglutide	9463	100	1.5	0.78 0.68-0.90	0.75 0.61-0.90	0.86 0.66-1.14	0.93 0.73-1.19	0.95 0.79-1.16	-

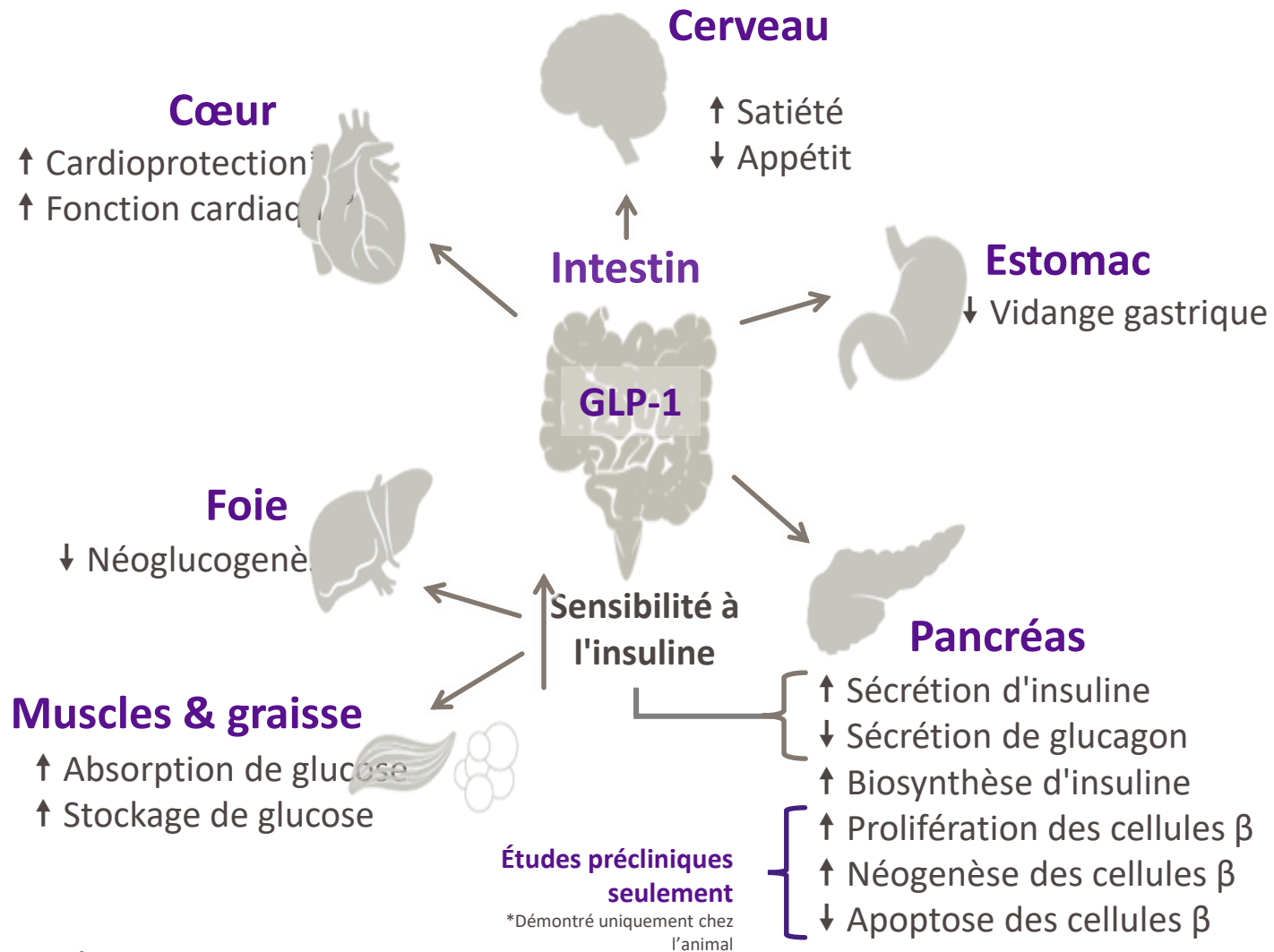
Effets pléiotropiques du GLP-1

Les incrétines sont des hormones intestinales qui augmentent la sécrétion d'insuline postprandiale¹ et:

- jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie glucidique dans la physiologie normale¹ ↑ sécrétion de l'insuline ↓ sécrétion de glucagon
- sont sécrétées par des cellules situées principalement dans l'intestin grêle, mais se retrouvent également dans le gros intestin, les cellules pancréatiques alpha et le système nerveux central²
- sont libérées en réaction aux repas, pour augmenter la sécrétion d'insuline en réponse aux nutriments^{1,3}
- sont responsables de l'effet incrétine, ce qui représente 50-70% de la libération totale d'insuline suite à l'administration orale de glucose^{3,4}
- ↓ vidange gastrique, ↑ contractilité gastrique

1. Aronoff SL, et al. Diabetes Spectr. 2004;17(3):183-190.
2. Nauck MA. Am J Med. 2011;124(Suppl1):S3-S18.
3. Kim W, Egan JM, et al. Pharmacol Rev. 2008;60(4):470-512.
4. Baggio LL, et al. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-2157
5. Drucker DJ, Cell Metab 2006

Effets pléiotropiques du GLP-1



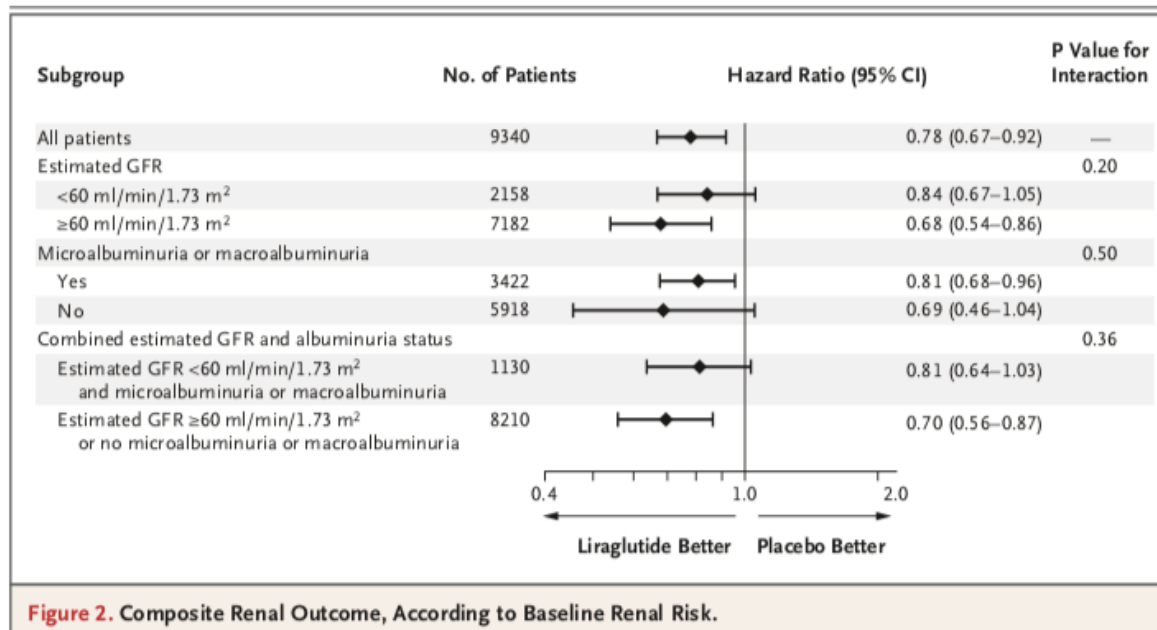
Meier JJ, Nature Review 2012

Baggio LL, Drucker DJ. *Gastroenterol.* 2007;132(6):2131-2157.

Effet nephroprotecteur

Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes

Johannes F.E. Mann, M.D., David D. Ørsted, M.D., Ph.D.,
Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Steven P. Marso, M.D.,
Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Søren Rasmussen, Ph.D., Karen Tornøe, M.D., Ph.D.,
Bernard Zinman, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D.,
for the LEADER Steering Committee and Investigators*



Analyse secondaire pré-spécifiée de l'évolution des complications rénales
Liraglutide est associé à une réduction du développement et de la progression de la néphropathie par comparaison à un placebo.

Effet cardioprotecteur du Liraglutide

Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial

John B. Buse,¹ Stephen C. Bain,² Johannes F.E. Mann,^{3,4} Michael A. Nauck,⁵ Steven E. Nissen,⁶ Stuart Pocock,⁷ Neil R. Poulter,⁸ Richard E. Pratley,⁹ Martin Linder,¹⁰ Tea Monk Fries,¹⁰ David D. Ørsted,¹⁰ and Bernard Zinman,¹¹ on behalf of the LEADER Trial Investigators*

<https://doi.org/10.2337/dc19-2251>

Table 3—Vansteelandt modeling for mediation of time to first MACE with liraglutide versus placebo: by HbA_{1c}, body weight, UACR, SBP, LDL cholesterol, confirmed hypoglycemic episodes, SU use, and insulin use

Variable	Estimated proportion of patients without MACE at 3 years			Percentage mediation (95% CI)
	Liraglutide	Liraglutide, adjusted for candidate mediator	Placebo	
HbA _{1c}	0.893	0.881	0.878	82.0 (11.7; 449.3)
Body weight	0.893	0.891	0.879	14.3
UACR	0.892	0.888	0.880	33.3
Confirmed hypoglycemia	0.893	0.892	0.878	6.7
SBP	0.893	0.891	0.878	13.3
LDL cholesterol	0.893	0.893	0.879	0.0
Insulin use	0.892	0.890	0.878	14.3
SU use	0.893	0.891	0.878	13.3

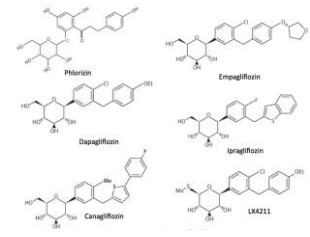
SBP, systolic blood pressure; SU, sulfonylurea.

CVOTs et iSGLT2

Trial	Nb	Previous CVD %	Duration (years)	MACE	MI	Stroke	CVM	Total Mortality	Heart Failure
Empareg Outcome empagliflozine	7020	100	3.1	0.86 0.74-0.99	0.87 0.7-1.09	1.18 0.89-1.56	0.62 0.49-0.77	0.68 0.57-0.82	0.65 0.5-0.85
CANVAS program Canagliflozine	4330	65.6	2.4	0.86 0.75-0.9	0.89 0.73-0.89	0.87 0.69-1.09-	0.87 0.7-1.06	0.96 0.77-1.18	0.67 0.52-0.87
DECLARE_Timi dapagliflozine	25880	40.7	4.2	0.93 0.84-1.03				0.93 0.82-1.04	0.73 0.61-0.88

Canagliflozine	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozine	Forxiga®	Xigduo® XR*, Qtern (dapagliflozine/saxagliptine)
Empagliflozine	Jardiance®	Jardiance Met® Glyxambi (empagliflozine/linagliptine)
Ertugliflozine	Steglatro®	Segluromet®, Steglujan (+sitagliptine)

iSGLT2

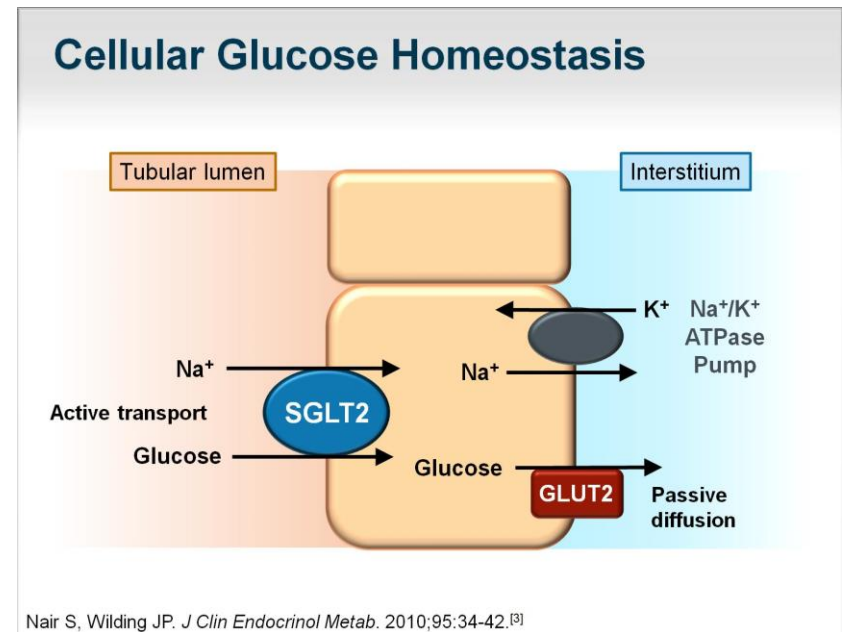
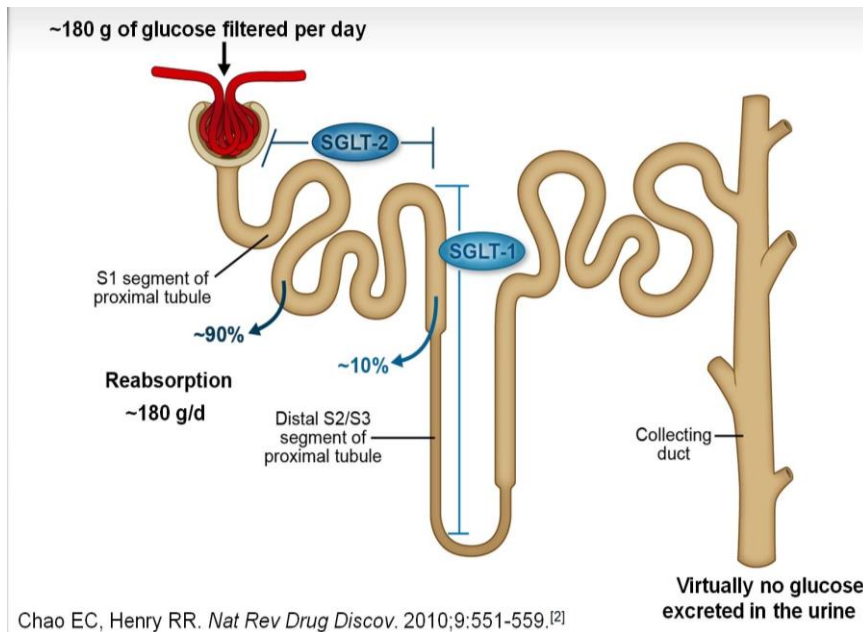


DCI	Mécanismes cellulaires	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages
<p>Dapagliflozin (Forxiga: 10mg 1x/j)</p> <p>Canagliflozin (Invokana 100mg et 300mg 1x/j)</p> <p>Empagliflozine (Jardiance 10 et 25mg)</p> <p>Ertugliflozine (Steglatro)</p>	<p>Inhibe le récepteur SGLT-2 SGLT-1</p>	<p>Limite la réabsorption du glucose par les reins et de Na⁺</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminution du poids (viscéral) ➤ Absence d'Hypo ➤ Diminution TA ➤ Réduction RCV 	<p>Efficacité diminuée en cas de clairance < 60ml/min STOP si < 30 ml/min</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ IVRS ➤ Vaginite, Balanite ➤ Acidocétose

Physiologie rénale et DT2

- Reins organes clés de l'homéostasie du glucose
 - Production: 15-55g glucose/24h (glycogénolyse)
 - Utilisation: 25-35gr/24h (10% glucose total/24h)
 - Réabsorption du glucose : **180 g de glucose filtré et réabsorbé/24h par reins** (180l/j (5.5mmol/l = 100mg/dl)
- Na-Glu co-transporteur 1 et 2 (**SGLT-2**)


Homéostasie rénale du glucose: rôle des iSGLT2



Effet diurétique des gliflozines

La prise de diurétiques (furosemide) induit une natriurèse et une réduction du volume circulant qui va conduire à une activation neuro-hormonale (axe RAA) visant à limiter la réduction du volume intra-vasculaire.

Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects

Matthew Griffin, Veena S. Rao, Juan Ivey-Miranda, James Fleming, Devin Mahoney, Christopher Maulion, Nisha Suda, Krishmita Siwakoti, Tariq Ahmad, Daniel Jacoby, Ralph Riello, ... See all authors 

Originally published 15 May 2020 |

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691> | Circulation. ;0

20 patients avec DT2 et insuffisance cardiaque stable.

Randomisé-placebo cross-over : empagliflozin 10mg/j vs. placebo.

Collecte intensive aux 6h des paramètres cliniques, sanguins et urinaires visant à phénotyper la situation cardio-renale avant, J1 et J14.

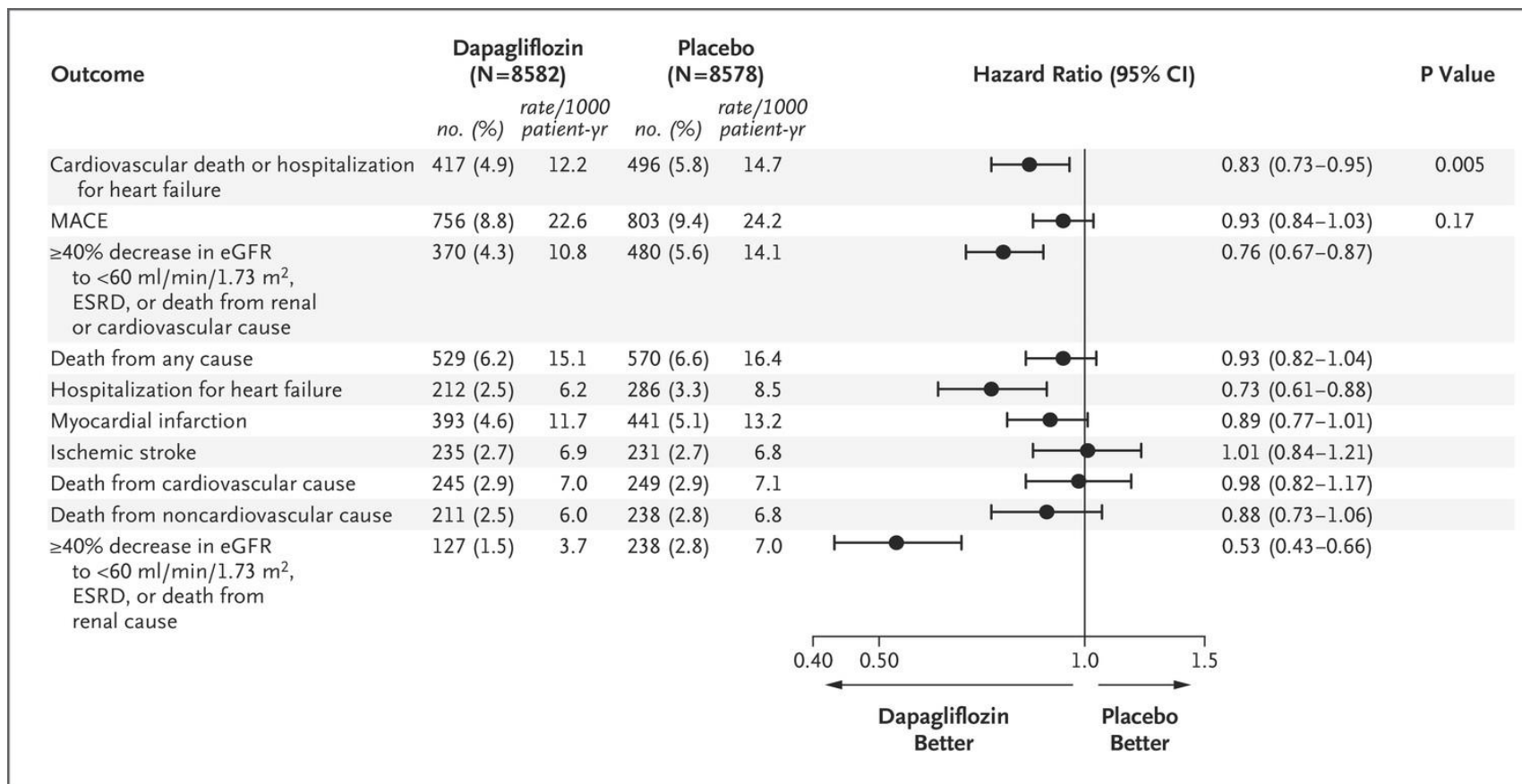
Résultats Conclusions

- FE Na : augmente avec empagliflozin monotherapy vs. placebo (FENa $1.2 \pm 0.7\%$ vs. $0.7 \pm 0.4\%$ $p=0.001$)
- Effet synergistique en combinaison avec bumétanide (FENa $5.8 \pm 2.5\%$ vs. $3.9 \pm 1.9\%$, $p=0.001$).
- At 14 jours l'effet natriurétique de l'empagliflozine persiste
- Réduction du volume circulant (-208mL, IQR -536 to 153 mL vs -14mL, IQR -282 to 335 mL, $p=0.035$)
- Réduction volume plasmatique (-138mL, IQR -379 to 154mL \pm 453 mL, $p=0.04$).
- **Absence d'éléments démontrant l'existence d'une activation neuro-hormonale hormis une élévation de la noradrénaline ($p = 0.02$) (toutes les autres hormones sont restées à des taux similaires (RAA) ($p<0.34$) pdt la durée du ttt par empagliflozin ou placebo.**
- Magnésium ($p<0.001$) et taux d'acide urique sériques se sont améliorés ($p=0.008$)

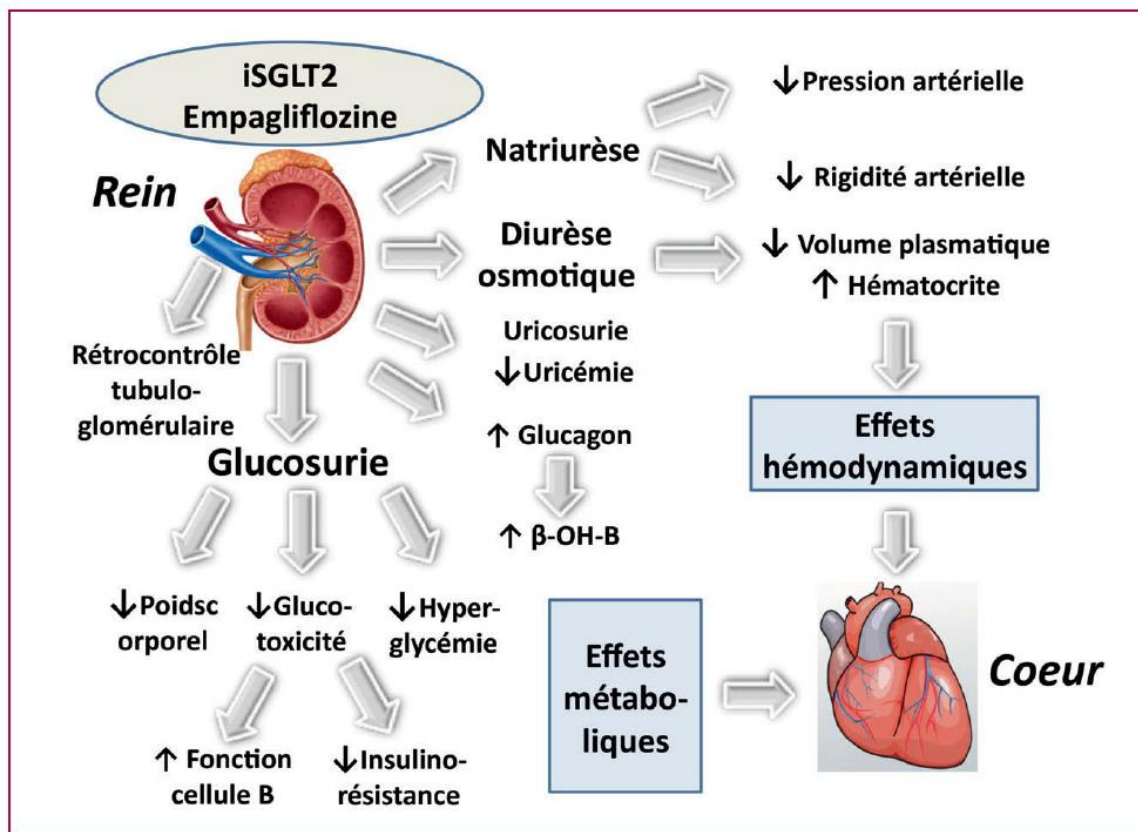
CONCLUSIONS:

Empagliflozine induit une natriurèse significative, notamment lorsque combinée avec un diurétique de l'anse qui favorise la réduction du volume circulant.

Effet néphroprotecteur des gliflozines



Effets cardiologiques des gliflozines



β-OH-B : bêta-hydroxybutrate.

Figure 1. Effets métaboliques et hémodynamiques des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au-delà de l'amélioration du contrôle glycémique.

Association GLP-1a et iSGLT2

Etudes en cours en 2019

Table 4. Ongoing studies of GLP-1RA and SGLT2 inhibitor dual therapy.

ClinicalTrials.gov identifier (acronym)	Study design (duration)	Patient population (background glucose-lowering therapy)	Treatment(s)	Expected enrollment	Primary end point	Study status
NCT02324842	Open-label, non-randomized (4 months)	T2D with HbA1c $\geq 7\%$ and $< 10\%$ (drug-naïve or MET)	Liraglutide + canagliflozin Liraglutide Canagliflozin	90	Change in the rate of hepatic glucose production	Recruiting
NCT02229396 (DURATION-8)	Randomized, double-blind, active-controlled, multicenter (24 then 52 weeks)	T2D with HbA1c $\geq 8\%$ and $\leq 12\%$ (MET)	Exenatide QW + dapagliflozin Exenatide QW Dapagliflozin	1375	Change from baseline in HbA1c	Active, no longer recruiting
NCT02597049 (AWARD-10)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter (24 weeks)	T2D with HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 9.5\%$ (any SGLT2 inhibitor \pm MET)	Dulaglutide Placebo	424	Change from baseline in HbA1c	Completed
NCT02863419 (PIONEER-4)	Randomized, double-blind, double-dummy, active and placebo-controlled, multicenter (52 weeks)	T2D with HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 9.5\%$ (MET \pm any SGLT2 inhibitor)	Semaglutide Liraglutide Placebo	690	Change from baseline in HbA1c	Recruiting

GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c: glycated hemoglobin; MET: metformin; QW: once weekly; SGLT2: sodium glucose cotransporter 2; T2D: type 2 diabetes.

In DURATION-8 : once-weekly exenatide plus dapagliflozin caused a 2.0% reduction in HbA_{1c} compared with a 1.6% reduction caused by exenatide monotherapy



Combination Therapy With Canagliflozin Plus Liraglutide Exerts Additive Effect on Weight Loss, but Not on HbA_{1c}, in Patients With Type 2 Diabetes

Ali Muhammed Ali, Robert Martinez, Hussein Al-Jobori, John Adams, Curtis Triplitt, Ralph DeFronzo, Eugenio Cersosimo, and Muhammad Abdul-Ghani

Diabetes Care 2020;43:1234–1241 | <https://doi.org/10.2337/dc18-2460>

HbA1c et Poids

Effets de la Combinaison canagliflozine + liraglutide

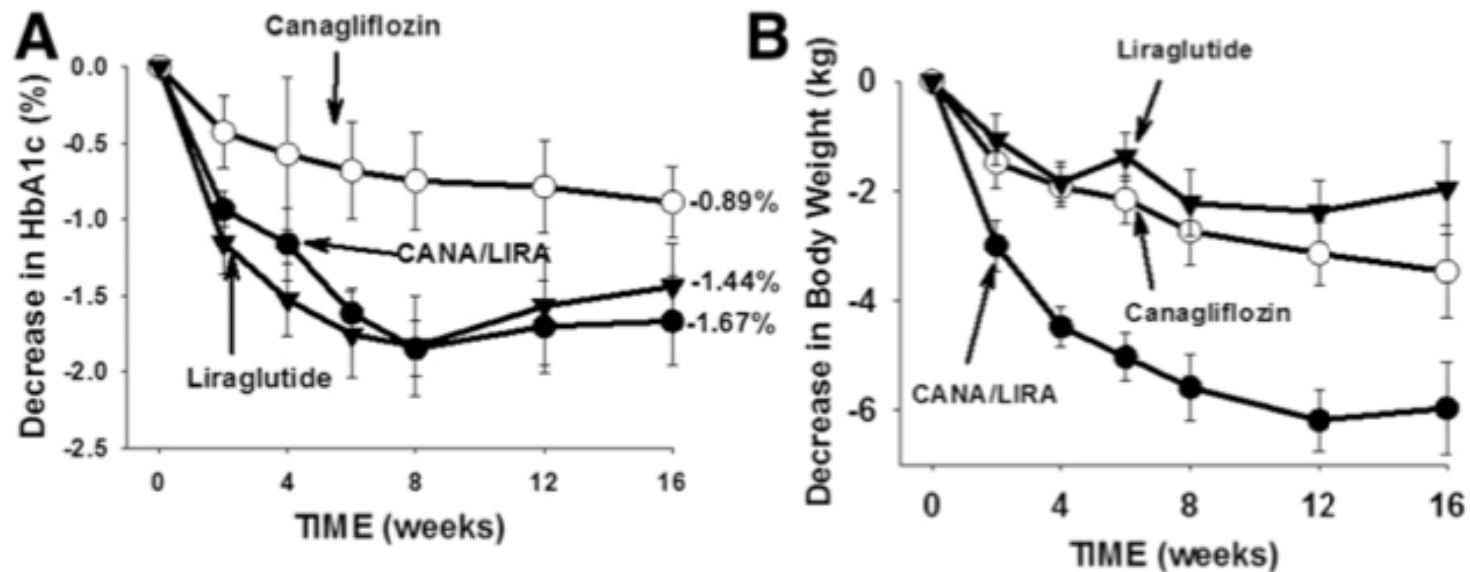
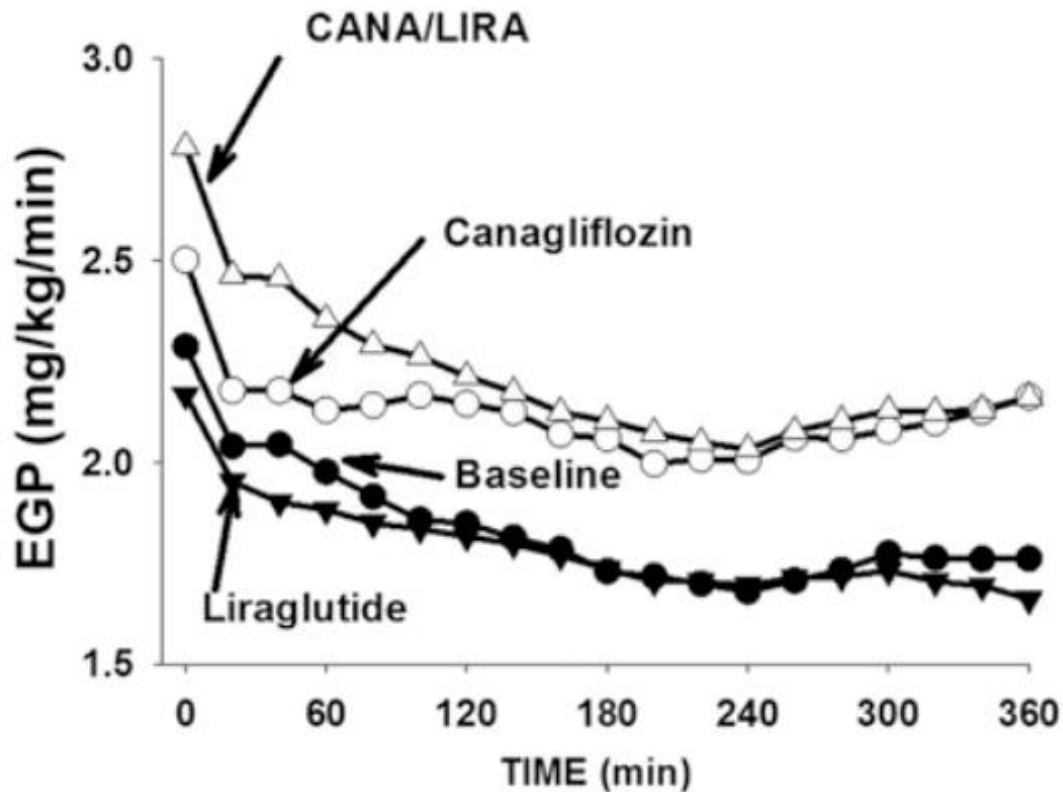


Figure 1—Effect of CANA alone, LIRA alone, and combined CANA/LIRA treatment on the decrease in HbA_{1c} (A) and on the decrease in body weight (B).

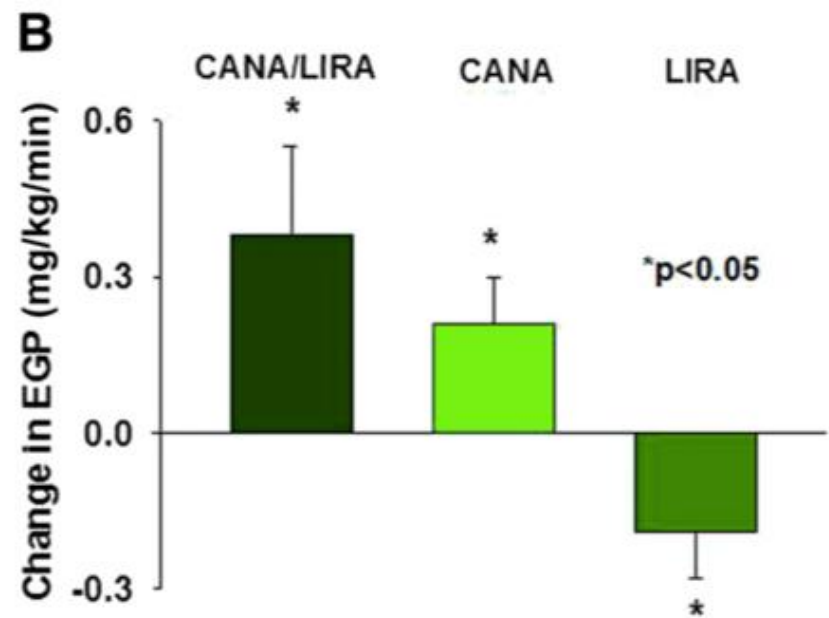
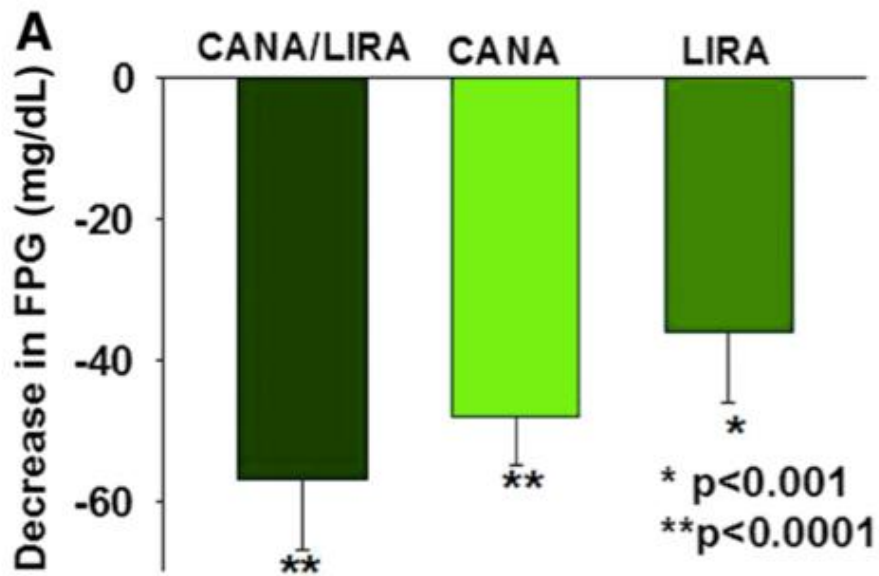
Endogenous Glucose Production (EGP)

Effets de la Combinaison canagliflozine + liraglutide



Glycémie à jeun et EGP

Effets de la Combinaison canagliflozine + liraglutide



Glycémie et EGP

Effets de la Combinaison canagliflozine + liraglutide

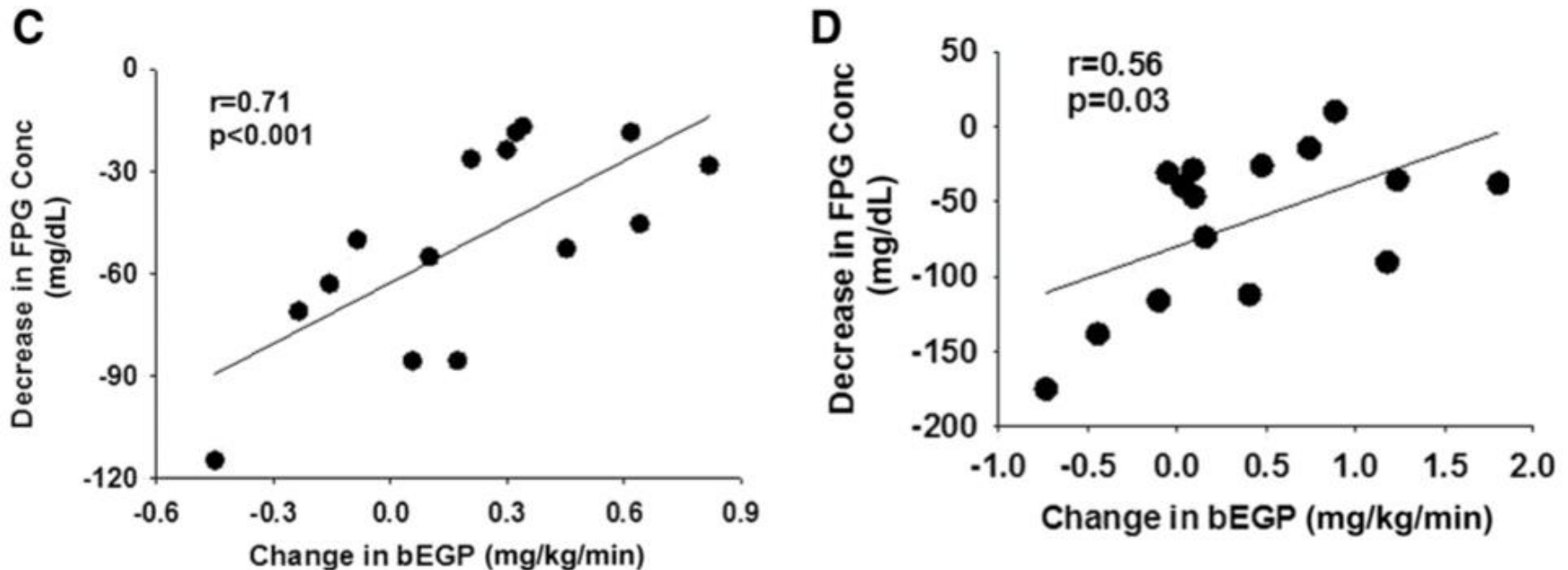
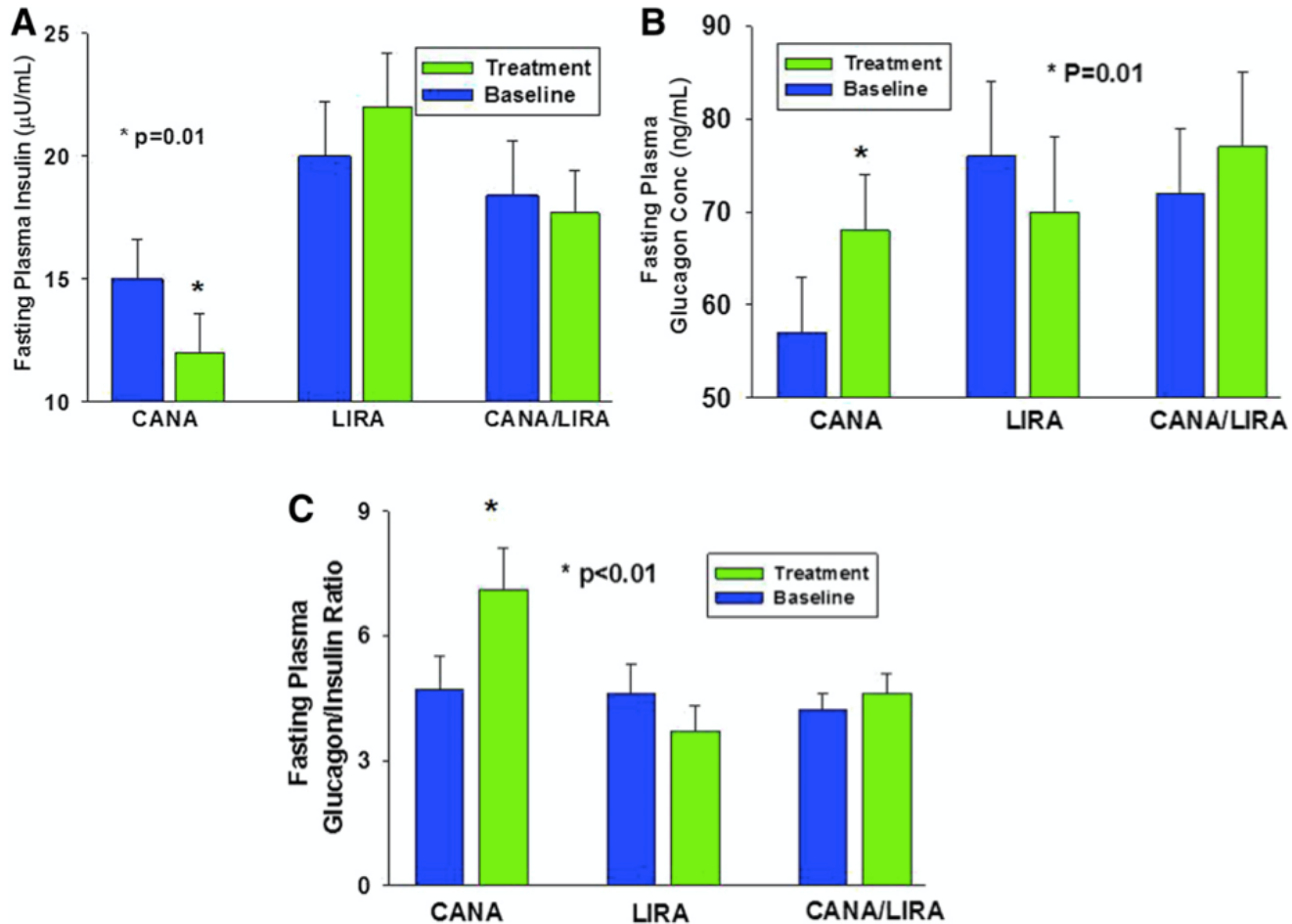


Figure 3—The decrease in FPG (A) and change in bEGP (B) caused by CANA alone, LIRA alone, and combined CANA/LIRA treatment. The relationship between the decrease in FPG and change in bEGP in participants receiving CANA alone (C) and CANA/LIRA (D). Conc, concentration.

Insuline Glucagon et ratio



Conclusions

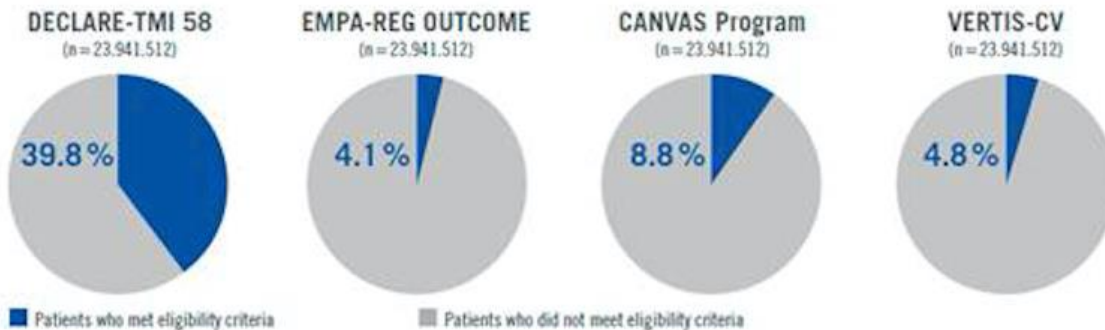
- The combination of GLP-1 RA plus SGLT2i does not produce an additive reduction in FPG concentration or HbA1c in patients with T2DM.
- The opposing actions of SGLT2is and GLP-1 RAs on EGP can explain the lack of additive benefit of these two classes of antidiabetic agents on glucose control in patients with T2DM.
 - Liraglutide : small decrease (8%) in bEGP
 - Canagliflozin : significant 9.2% increase in bEGP.
- The results argue against an important role of pancreatic hormones (insulin and glucagon) in mediating the increase in bEGP caused by SGLT2is.
- liraglutide and canagliflozin produced an additive effect to reduce body weight and systolic blood pressure.

Combinaison aGLP-1 et iSGLT2

Paramètres	DT2	aGLP-1	iSGLT2	aGLP1+iSGLT2
Sécrétion d'insuline: - Masse de cellules bêta - Réponse rapide	Altérée ↘ absente	↗	-	↗
Sécrétion de glucagon - Masse cellule alpha	↗	↘	↗	-
HbA1c		-1.9 à 1.1%	-1.2-0.9	-2.0%
Sécrétion incrétine	↘	↗	-	
Appétit Poids	augmenté	↘ ↘ (3.5-8kg)	↗ ↘(1.8-4kg)	↘↘ (-12kg)
Vidange gastrique	altérée	↘	-	↘
Sensibilité à l'insuline:	↘	↗	↗	↘ (EGP↗)

Limites des CVOTs

Un faible pourcentage des adultes atteints de diabète de type 2 aux États-Unis remplirait les critères d'inclusion des essais sur les événements cardiovasculaires menés avec les inhibiteurs de SGLT2¹



Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective, transversale. Les données concernant la prévalence du DT2 aux États-Unis ont été tirées de l'enquête de santé et nutrition NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) et analysées en regard des critères d'éligibilité des patients publiés pour les essais sur les événements CV avec les inhibiteurs de SGLT2.

Les données ont été collectées sur les périodes de 2009–2010 et 2011–2012 (n = 23 941 512)

1. Wittbrodt ET et al. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care*. 2019;24:138–145.

5

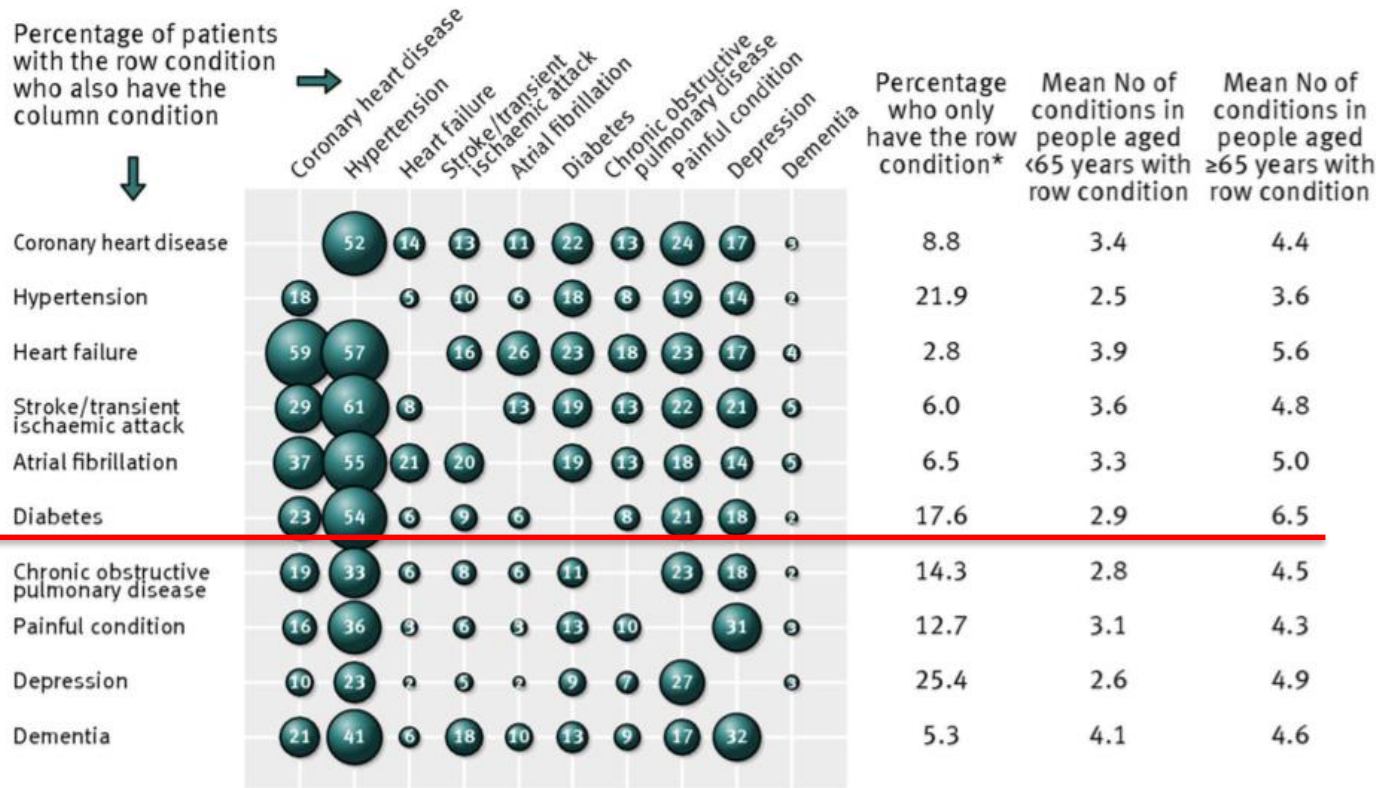
PRISE EN CHARGE DT2

ANALYSIS

Adapting multimorbid

Care of patients guidelines on in Guthrie and co

Bruce Guthrie *prof*
Phil Alderson *asst prof*
W Mercer *prof*

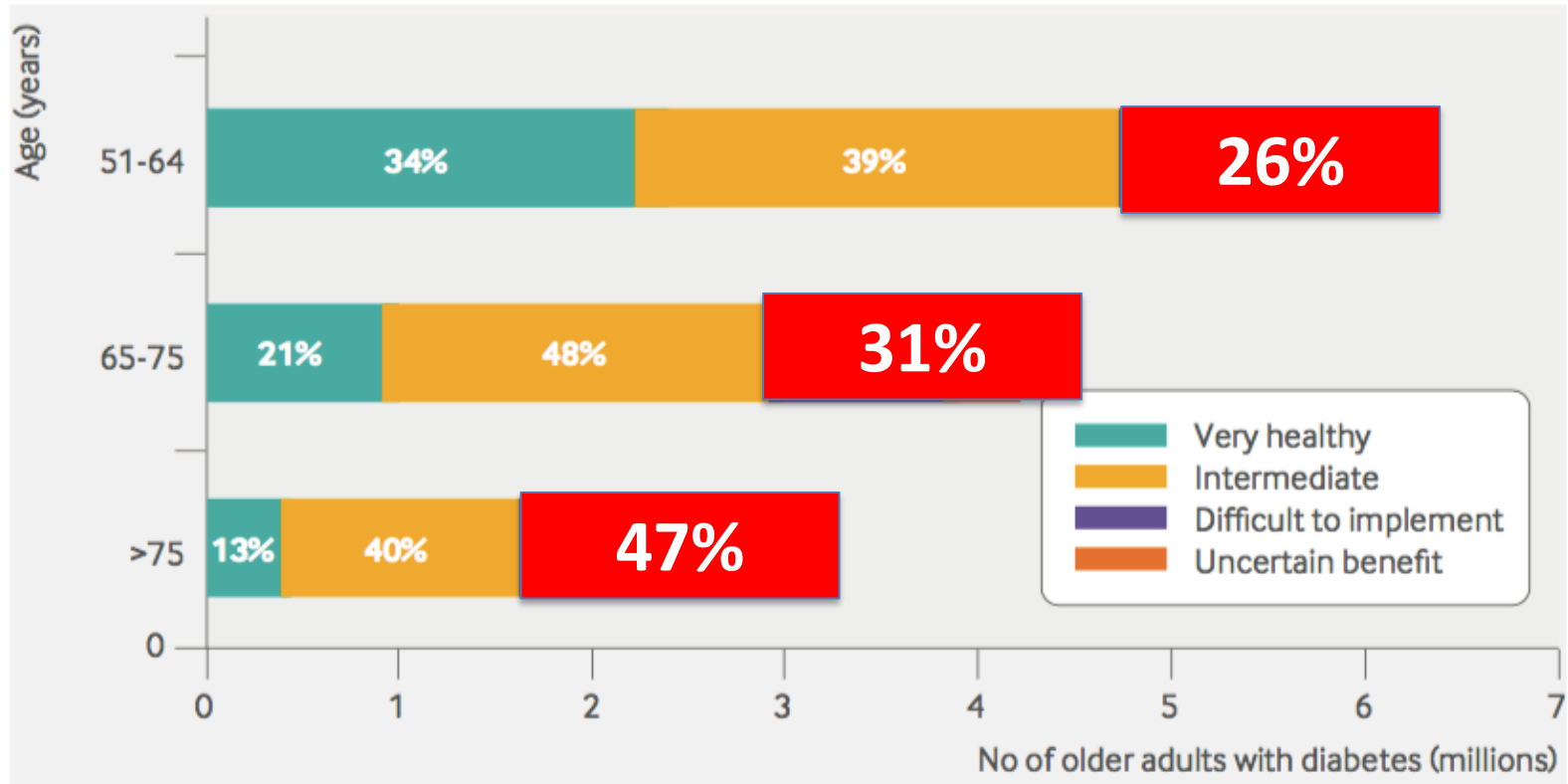


* Percentage who do not have one of 39 other conditions in the full count

Comorbidity of 10 common conditions among UK primary care patients²

Répartition des patients diabétiques en fonction de leur comorbidités et de leur âge

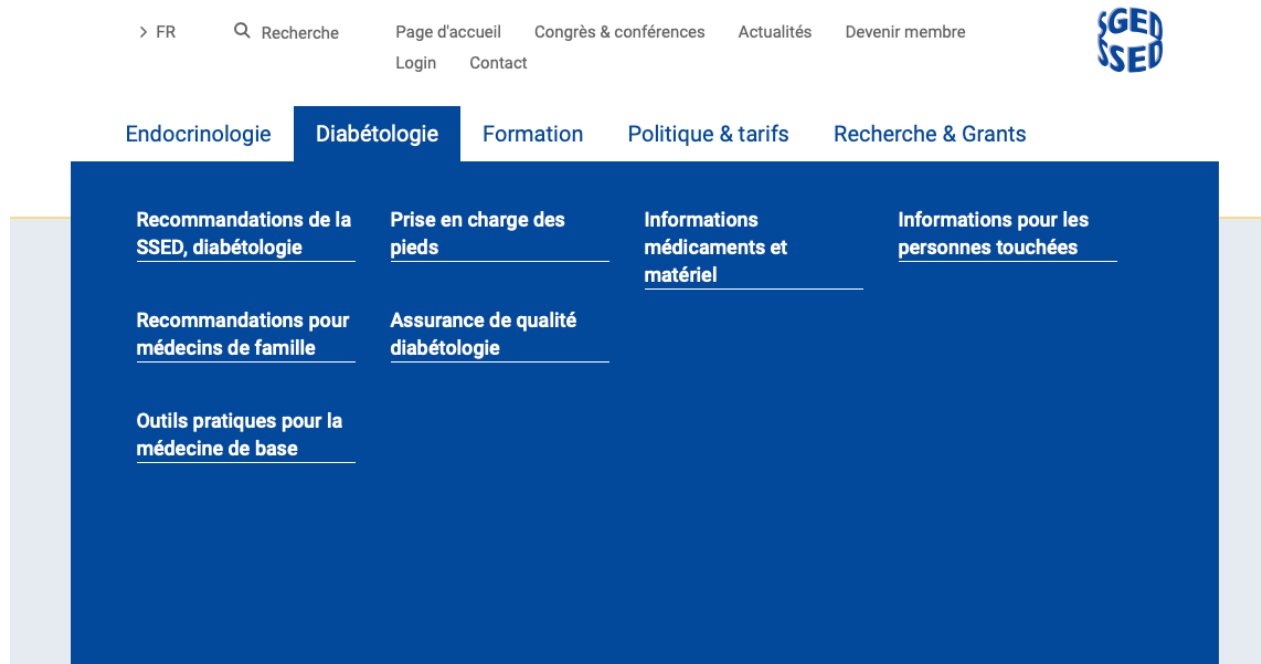
Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study.



Patients dans l'incapacité de gérer leur traitement

Blaum C et al. *Med Care* 2010.

Recommandations SSED



<https://www.sgedssed.ch/fr/diabetologie/recommandations-de-la-ssed-diabetologie>

Illustration 3: Les préférences du patient doivent être vérifiées par le médecin

Préférences du patient

Pas d'hypoglycémie

Perte de poids

Moins de comprimés
(traitement combiné)



Comprimé plutôt
qu'injection*

*GLP-1 RA/insuline

Traitement
hebdomadaire** plutôt
que quotidien***

**GLP-1 RA

***tous les autres traitements
antidiabétiques

Considérations du médecin traitant

Réduction
de la mortalité

Pas
d'hypoglycémie

Age et durée
du diabète

Réduction des
complications micro
et macrovasculaires

Pas de prise de
poids

Efficacité
(réduction de
l'HbA1c)

Contre-indications:
fonction rénale,
insuffisance
cardiaque

Sécurité et
événements
indésirables

Coûts et
remboursement
par l'assurance
maladie

Rouge: préférences des patients

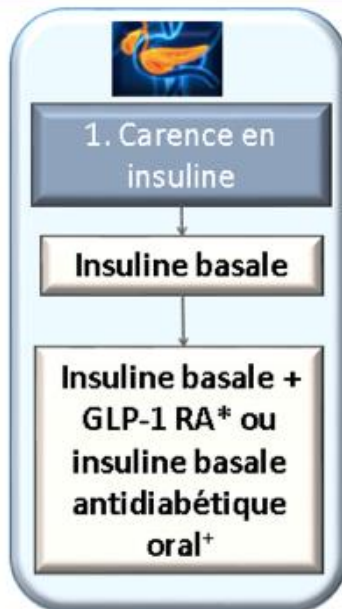
Bleu: préoccupations générales du médecin

vert : politique de remboursement

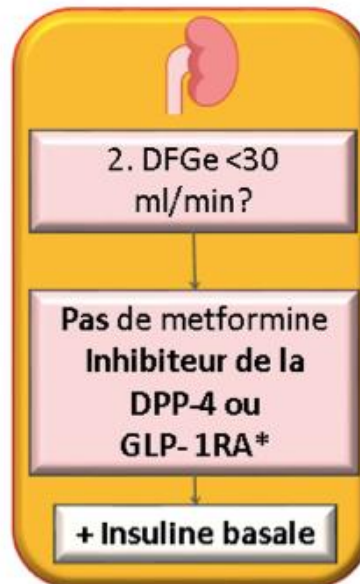
Recommandations SSED



Motivation à changer de mode de vie = très important
Traitement multifactoriel:
hypertension, lipides, arrêt du tabac, + diabète



⁺Pas de sulfonylurée



* IMC >28



Antidiabétique de première ligne = metformine, si DFGe >30 ml/min
Traitement combiné précoce

De préférence: GLP-1 RA et inhibiteurs de SGLT-2
(bénéfice: bénéfices cardiaques et rénaux, perte de poids et absence d'hypoglycémie)



Risque cardiovasculaire

Tableau 1: Evaluation des risques cardiovasculaires (adapté selon Mach et al., 2019(4) et Cosentino et al. 2019(5))

Risque très élevé	Patient avec un diabète et une maladie cardiovasculaire avérée Ou une atteinte d'organe-cible (microalbuminurie, insuffisance rénale avec DFGe* ≤ 30 ml/min, rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche) Ou au moins trois FRCV** (âge > 65 ans, tabagisme, hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité) Ou un diabète de type 1 de longue durée (> 20 ans)
Risque élevé	Patient avec un diabète depuis ≥ 10 ans sans atteinte d'organe-cible avec au moins un FRCV ou une insuffisance rénale chronique (DFGe: 30-59 ml/min)
Risque modéré	Patient jeune (DT1 < 35 ans; DT2 < 50 ans) avec un diabète depuis < 10 ans sans autre FRCV

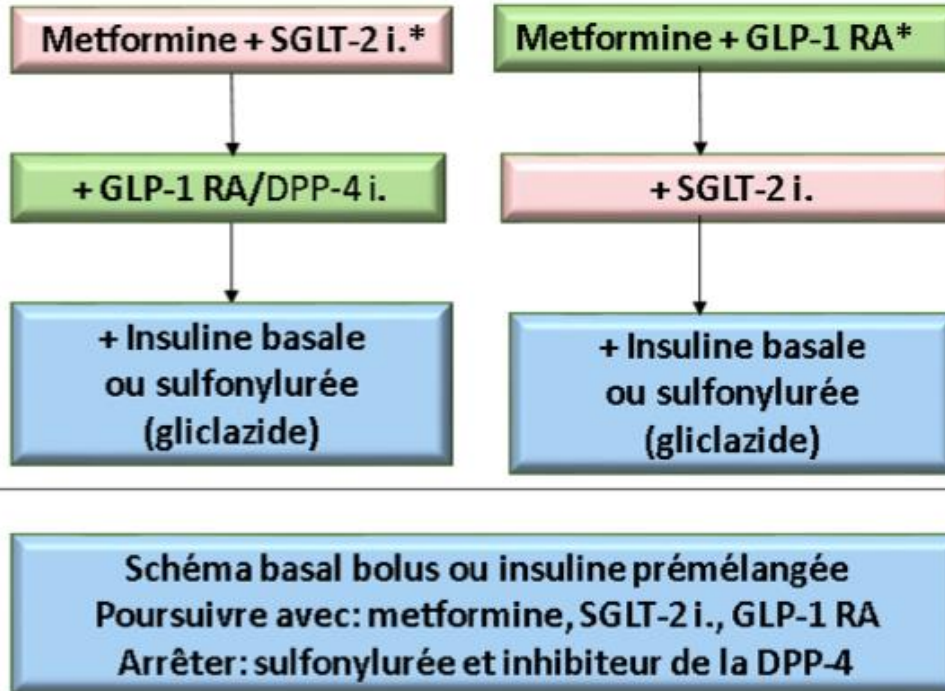
*DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

**FRCV : facteur de risque cardiovasculaire

Recommandations SSED



Motivation à changer de mode de vie = très important
Traitement multifactoriel:
hypertension, lipides, arrêt du tabac, + diabète



*Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire faibles à modérés ou ne présentant aucun facteur de risque, vous pouvez envisager l'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4 ou de sulfonylurées (de préférence le gliclazide)



Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2020)

Groupe de travail de la SGED/SSED:

Roger Lehmann (Chair), Giacomo Gastaldi, Astrid Czock, Marc Egli, Doris Fischer-Taeschler, Markus Laimer, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Peter Wiesli

1. Exclure un déficit en insuline

- a. Eléments évocateur d'un hypercatabolisme (perte de poids, **DRAPEAU ROUGE: pancréatite chronique ou cétonémie ou cétonurie +++**)
- b. Antécédents suggérant un déficit en insuline (diabète de type 1, pancréatectomie, diabète de type 2 de longue durée, etc.)
- c. Symptômes d'hyperglycémie: polyurie, nycturie, soif, asthénie
- d. Taux d'HbA1c >10% ou taux de glucose sanguin >16,7 mmol/l

→ En cas de réponse + à 1 de ces 4 points, l'introduction d'insuline est à envisager et elle n'est jamais un mauvais choix.

→ **En cas de DRAPEAU ROUGE:** il ne faut pas tarder à **introduire l'insuline**

Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2020)

Groupe de travail de la SGED/SSED:

Roger Lehmann (Chair), Giacomo Gastaldi, Astrid Czock, Marc Egli, Doris Fischer-Taeschler, Markus Laimer, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Peter Wiesli

2. **Définir l'objectif HbA1c**

Chez les jeunes adultes atteints d'un diabète récemment diagnostiqué et ne souffrant pas de maladie cardiovasculaire, un taux d'HbA1c <7% est un objectif raisonnable (un taux de plus strict <6,5% peut être visé chez les patients n'ayant pas de risque significatif d'hypoglycémie). Chez les patients âgés souffrant d'un diabète de longue durée et chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, des complications micro et/ou macro-vasculaires avancées ou de nombreuses comorbidités, et qui sont traités avec une sulfonylurée ou de l'insuline, un objectif moins strict est recommandé (<8,0%). L'HbA1c doit être réévaluée au moins deux fois par an si l'objectif est atteint, et trimestriellement dans le cas contraire.



Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2020)

Groupe de travail de la SGED/SSED:

Roger Lehmann (Chair), Giacomo Gastaldi, Astrid Czock, Marc Egli, Doris Fischer-Taeschler, Markus Laimer, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Peter Wiesli

3. La **metformine** est la substance pharmacologique préférée pour le traitement initial du diabète de type 2, si elle est bien tolérée et en l'absence de contre-indication. Tous les autres agents peuvent être ajoutés à la metformine, **sauf si**:
 - 1) **le DFGe <45 ml/min** → ne pas introduire la metformine ou, si la metformine est déjà prescrite, diminuer la dose quotidienne (1000 mg, jusqu'à 500/jour), surveiller le DFGe 2-3 fois/an
 - 2) **DFGe <30 ml/min** → il faut arrêter la metformine



Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2020)

Groupe de travail de la SGED/SSED:

Roger Lehmann (Chair), Giacomo Gastaldi, Astrid Czock, Marc Egli, Doris Fischer-Taeschler, Markus Laimer, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Peter Wiesli

4. **Patients atteints d'une insuffisance rénale chronique** avec un DFGe < 30-45 ml/min. Les inhibiteurs des SGLT-2 peuvent être administrés jusqu'à un DFGe de 45 ml/min (Compendium), à l'exception de l'ertugliflozine jusqu'à un DFGe supérieur à 60 ml/min. Des données récentes sur l'empagliflozine et la canagliflozine recueillies dans des études sur les résultats cardiovasculaires montrent que ces substances peuvent être utilisées en toute sécurité jusqu'à un DFGe de 30 ml/min.

Les substances préférées sont les GLP-1 RA ou les inhibiteurs de DPP-4 lorsque le DFGe < 30ml/min (les GLP-1 RA ne peuvent être administrés que si l'IMC est >28 kg/m²).

5. **Patients DT2 avec une maladie cardiovasculaire athérosclérotique avérée ou un risque cardiovasculaire élevé:** envisager rapidement une association avec un traitement de deuxième ligne (SGLT2 ou GLP-1 RA) présentant un avantage cardiovasculaire avéré. L'association des deux classes thérapeutiques peut être envisagée, mais elle nécessite l'aval au préalable de l'assurance).

Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2020)

Groupe de travail de la SGED/SSED:

Roger Lehmann (Chair), Giacomo Gastaldi, Astrid Czock, Marc Egli, Doris Fischer-Taeschler, Markus Laimer, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Peter Wiesli

6.	Chez les patients avec un DT2 et des antécédents d'insuffisance cardiaque, il convient d'envisager une association précoce des SGLT2 à la metformine.
7.	Ne tardez pas à intensifier le traitement des patients atteints de diabète de type 2 dont l'objectif <u>thérapeutique</u> n'a pas été atteint (<u>HbA1c ciblé</u>) !
8.	Les <u>changements de mode de vie et la tolérance aux médicaments</u> pour le DT2 doivent être réévalués à intervalles réguliers de même que l'adhésion thérapeutique ainsi que tout changement du mode de vie (tous les 3 à 6 mois).

Take home messages

- DT2 est une maladie complexe.
- La résistance à l'insuline et l'hyperglycémie chronique sont responsables des complications car elles activent de nombreuses voies biochimiques.
- Le TTT du DT2 repose sur une approche multi-factorielle (cibler les FRCVs)
- La survenue d'atteintes macrovasculaires (athérosclérose) et microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) est responsable d'une importante morbidité.
- La mortalité associée au DT2 est chez > 50% des patients liée à une maladie cardio-vasculaire (penser à l'insuffisance cardiaque) → double approche :
 - Réduction de la glycémie
 - Réduction du risque MCV
- De nombreux patients avec un DT2 ne bénéficient pas du suivi optimal.
- Privilégier une Approche STEPS: (safety, tolerability, effectiveness, price, and simplicity).

MERCI pour votre attention