

Antidiabétiques oraux : Quel(s) traitement(s) choisir ?

Dr Karim Gariani

**Service Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition
et Education thérapeutique du patient**

05.05.2021

Cas clinique

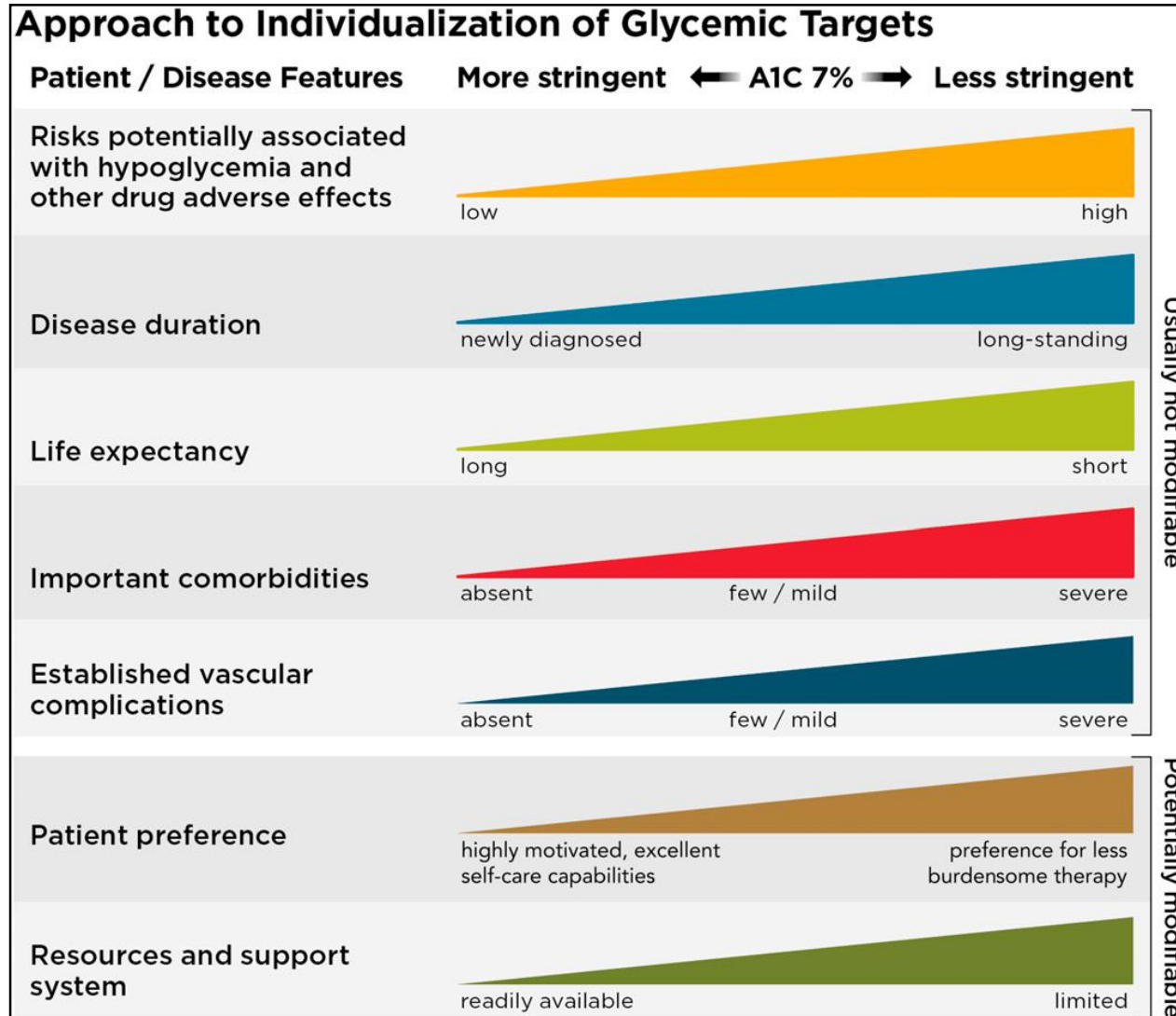
Patient de 65 ans connu pour diabète de type 2 depuis 9 ans. Il vous est référé par le cardiologue qui vient de le stenter pour maladie coronarienne monotronculaire (IVA). FEVG 45%.

Il est actuellement sous metformine 1g 2x/j et sitagliptine 100 mg/j.

HbA1c 8.2%, BMI 31.4 kg/m², eGFR 76 ml/min, ACR 6 mg/mmol.

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

Prise en charge de l'hyperglycémie



Traitement anti-diabétiques à disposition

- Metformine
- Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)
- Les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
- Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4)
- Les sulfonylurées
- Insuline

Metformine

Biguanine, expérience depuis 1957

- DM2 en première intention si pas de contre-indications
- insulinosensibilisateur périphérique et ↓ production hépatique glucose
diminution de la mortalité CV (UKPDS)
- non métabolisée par le foie, élimination rénale
- CI : IR (clearance < 45 (év. 30) ml/min, doses ↓ si < 60 ml/min) Insuf. hépatique
Insuf. cardiaque sévère
- EII : digestifs acidose métabolique (rare)

Utilisation de la Metformine

TITRATION OF METFORMIN

1. Begin with low-dose metformin (500 mg) taken once or twice per day with meals (breakfast and/or dinner) or 850 mg once per day.
2. After 5–7 days, if gastrointestinal side effects have not occurred, advance dose to 850, or two 500 mg tablets, twice per day (medication to be taken before breakfast and/or dinner).
3. If gastrointestinal side effects appear as doses advanced, decrease to previous lower dose and try to advance the dose at a later time.
4. The maximum effective dose can be up to 1,000 mg twice per day but is often 850 mg twice per day. Modestly greater effectiveness has been observed with doses up to about 2,500 mg/day. Gastrointestinal side effects may limit the dose that can be used.
5. Based on cost considerations, generic metformin is the first choice of therapy. A longer-acting formulation is available in some countries and can be given once per day.

Metformine au long cours : risque de déficit en vitamine B12 :

Le déficit en vitamine B12 peut causer une neuropathie similaire à la neuropathie diabétique. Doser épisodiquement la vitamine B12 (1x/an?) et substituer de manière habituelle en cas de déficit.

Metformine et insuffisance rénale

Table 1—Proposed recommendations for use of metformin based on eGFR

| eGFR level (mL/min per 1.73 m ²) | Action |
|--|---|
| ≥60 | No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually |
| <60 and ≥45 | Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months) |
| <45 and ≥30 | Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) |
| <30 | Do not start new patients on metformin Stop metformin |

Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

Les inhibiteurs SGLT-2

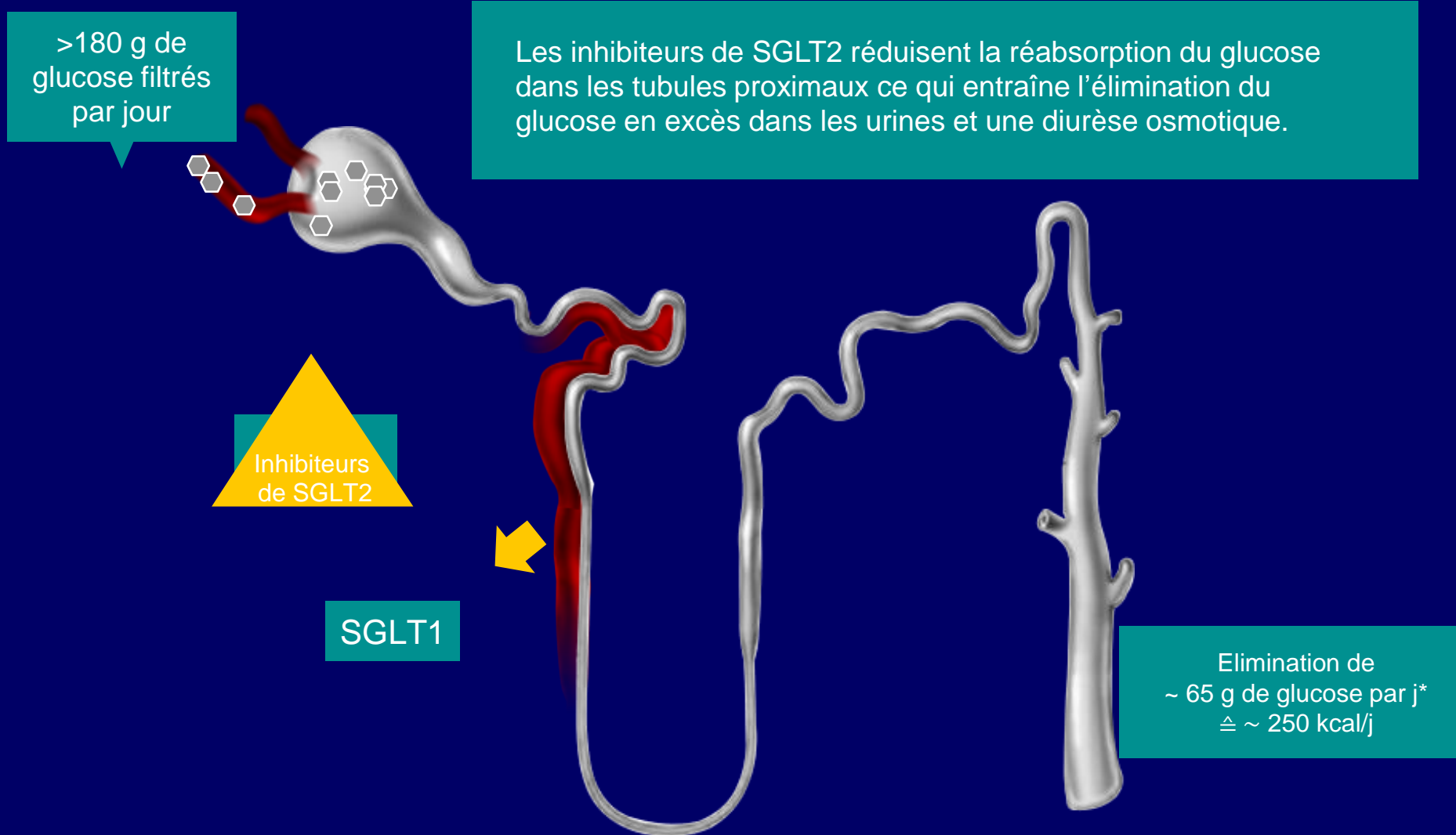
Les inhibiteurs du SGLT2

- **Canagliflozine** (Invokana) : 100 mg ou 300 mg 1x/j
- **Dapagliflozine** (Forxiga) : 5 mg ou 10 mg 1x/j
- **Empagliflozine** (Jardiance) : 10 mg 1x/j
- **Ertugliflozine** (Steglatro) : 5 mg 1x/j

Formes combinées avec metformine, metformine XR ou inhibiteur DPP4 disponibles.



Les inhibiteurs de SGLT2 diminuent le seuil d'élimination du glucose et entraînent une baisse du taux sanguin de glucose



SGLT (Sodium-Glucose co-Transporter) = co-transporteur sodium-glucose

Les inhibiteurs SGLT2 (résumé)

- **Les inhibiteurs SGLT2** devraient être considérés chez tout patient avec diabète de type 2 indépendamment de la présence d'un **maladie cardiovasculaire ou d'une insuffisance cardiaque** puisqu'ils présentent un effet de classe sur la réduction des hospitalisation pour **insuffisance cardiaque et sur la progression de l'atteinte rénale (eGFR)**.
- La réduction des **évènements cardiovasculaires majeurs (MACE)** peut être attendue chez les patients avec maladie cardiovasculaire avérée.
- L'utilisation des inhibiteurs SGLT2 est cependant restreinte à un **eGFR>45 ml/min** selon le compendium suisse des médicaments.

Les inhibiteurs SGLT2 (résumé)

- **Avantages :**

- Réduction de l'HbA1c (environ -0.50 à -1.00%).
- Faible risque d'hypoglycémie.
- Perte pondérale (jusqu'à -2-3 kg comparé au placebo; effet plateau).
- Diminution (faible) de la pression artérielle

- **Désavantages :**

- Risque d'infection mycotique>urinaire (surtout chez femmes; moins chez hommes, surtout si circoncis). Souvent peu sévère et faible risque de récurrence. Ttt simple de la vulvo-vaginite ou balanite à Candida (fluconazole 150 mg en 2x à 3 jours d'intervalle ♀, ou dose unique de 150 mg ♂ ± antifongiques topiques)
- Risque d'acidocétose euglycémique

Acidocétose euglycémique

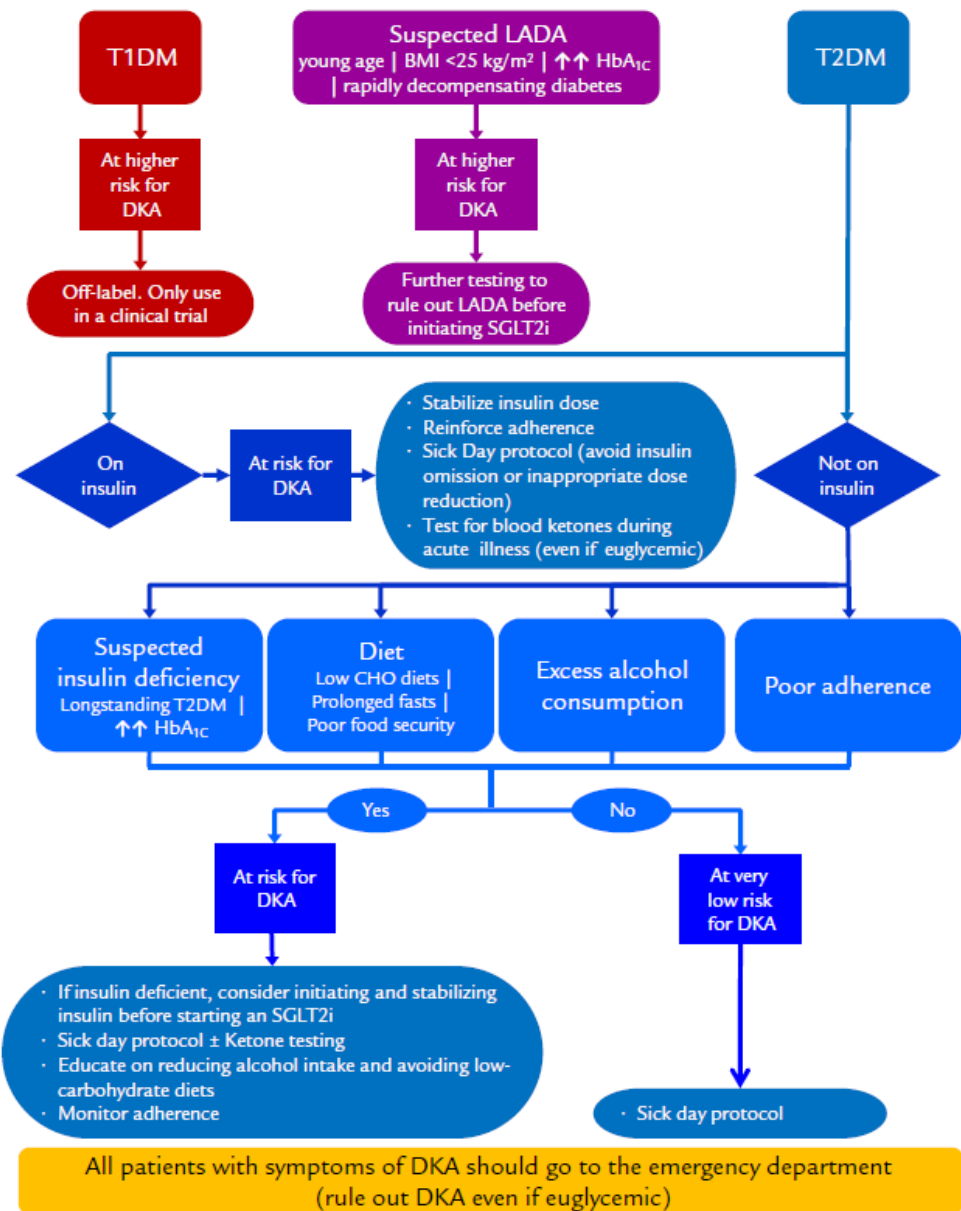


Figure 2. Prescribing sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and prevention of diabetic ketoacidosis (DKA). CHO = carbohydrate; HbA_{1c} = glycosylated hemoglobin; BMI = body mass index; LADA = latent autoimmune diabetes in adulthood; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

Acidocétose euglycémique : recommandations

Table. Precipitants for sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor-associated diabetic ketoacidosis and actions to prevent its occurrence.

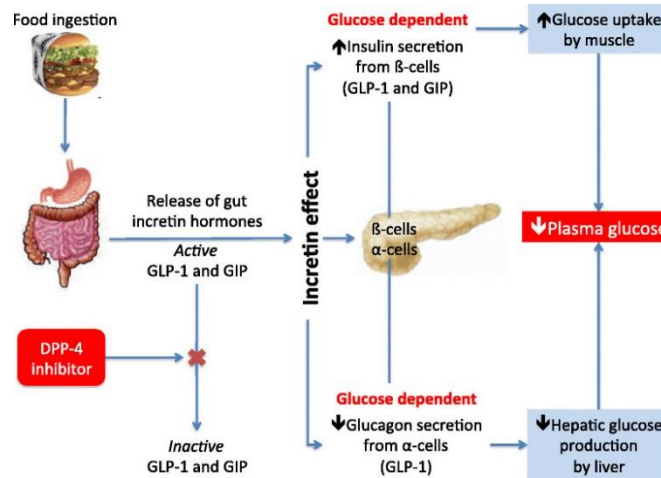
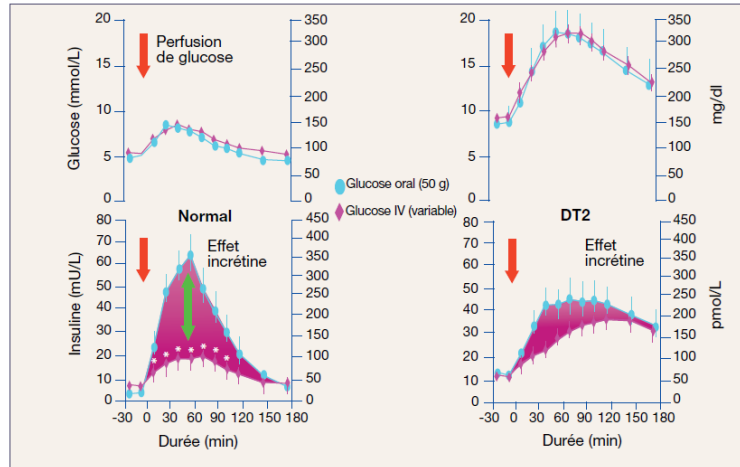
The insulin dose should be maintained, and supplemental insulin may be necessary

| Precipitant | Action(s) Regarding SGLT2 Inhibitor |
|--|--|
| Acute illness (eg, infection, gastroenteritis, myocardial infarction/stroke) | Hold at onset Restart when feeling well and able to eat and drink |
| Bariatric surgery | Hold while on preoperative low-carbohydrate diet Reevaluate postoperatively |
| Major surgical procedures | Hold 3 days* before surgery Restart when feeling well and able to eat and drink |
| Risk of dehydration (eg, extensive exercise, preparing for colonoscopy) | Hold until able to maintain hydration |
| Low-carbohydrate diet | Hold until normal diet resumes |
| Excessive alcohol intake | Stop immediately Reassess at a later date |

*Empirical based on 5 half-lives.

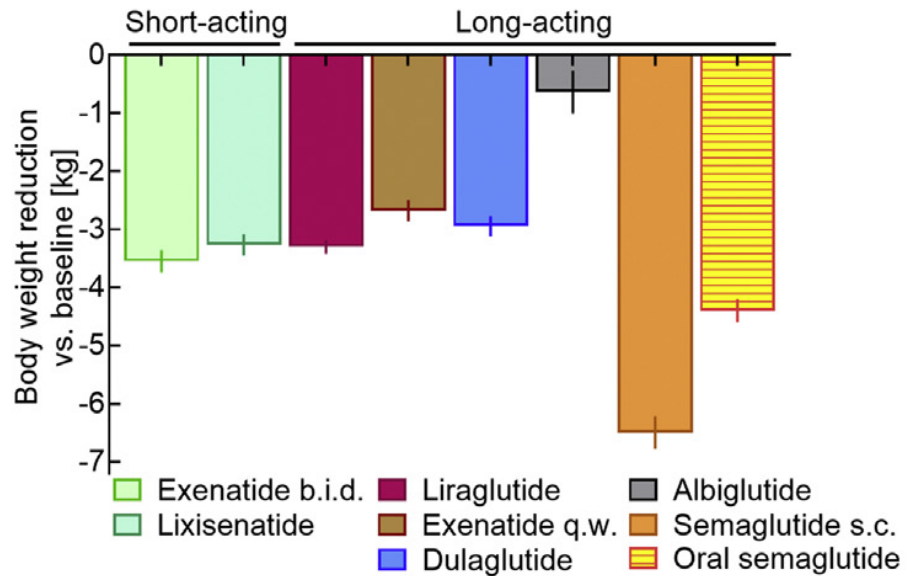
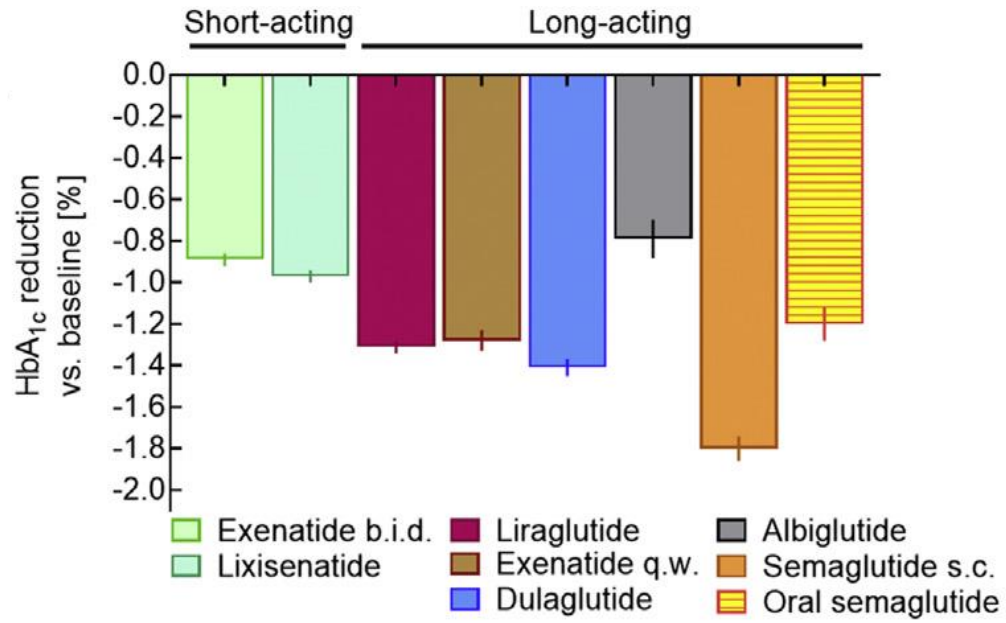
Les analogues du GLP-1

Effet incrétine

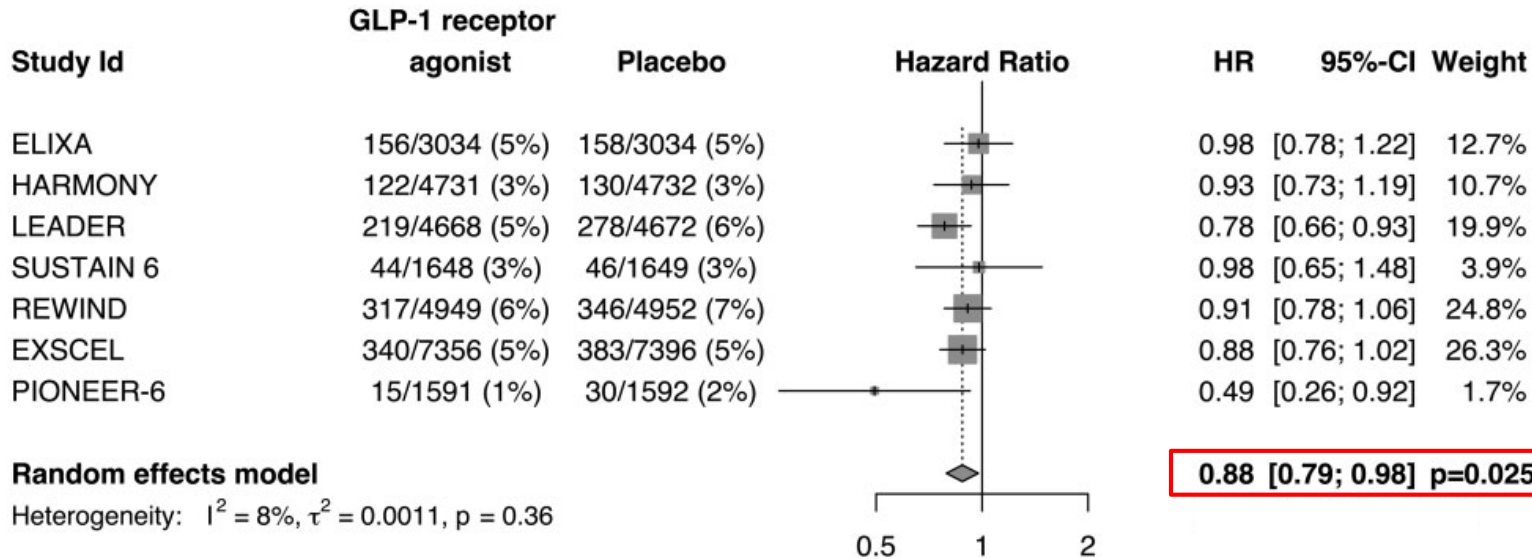


Nauck et al. Diabetologia 1986

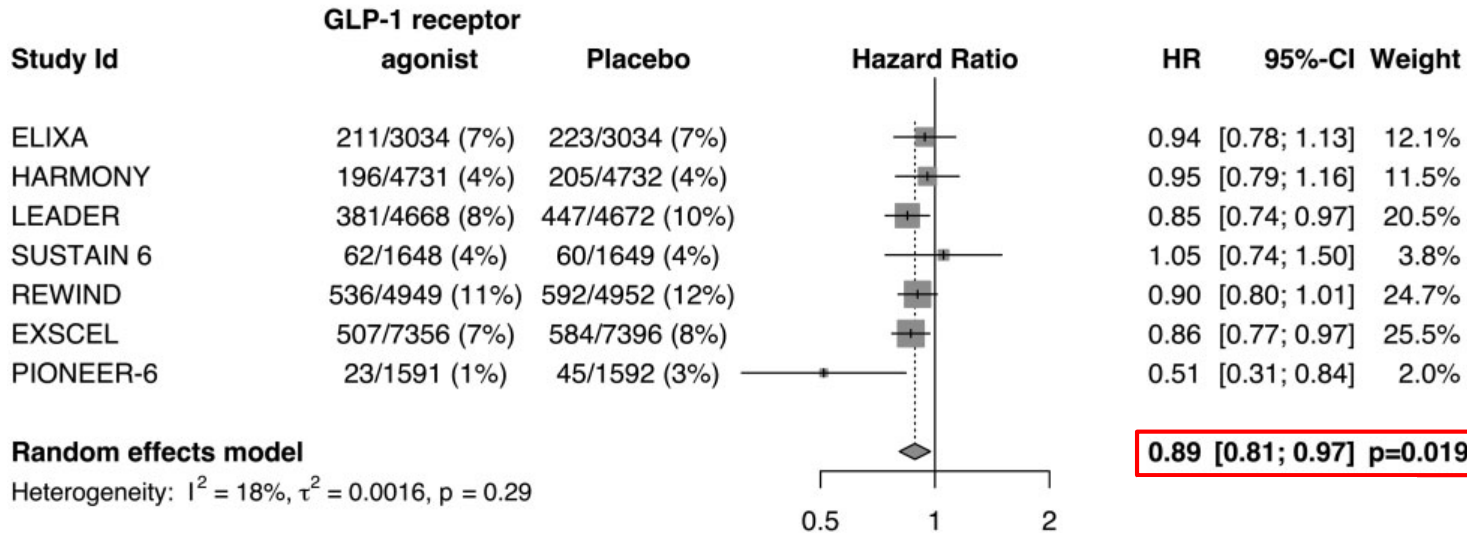
Hinnen et al. Diabetes spectrum ADA 2017



Cardiovascular death

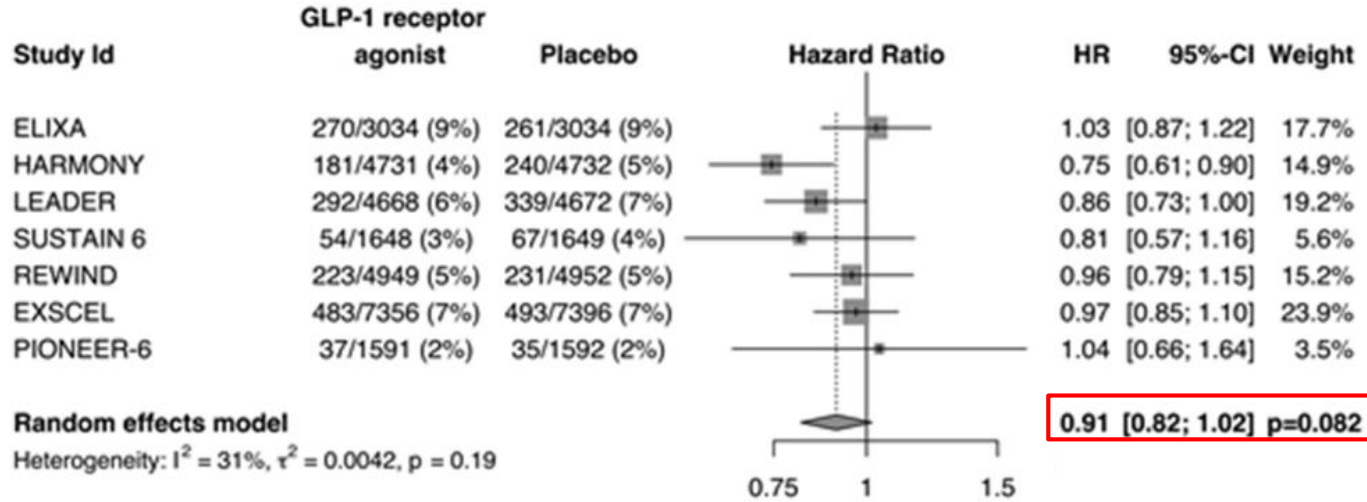


All-cause mortality

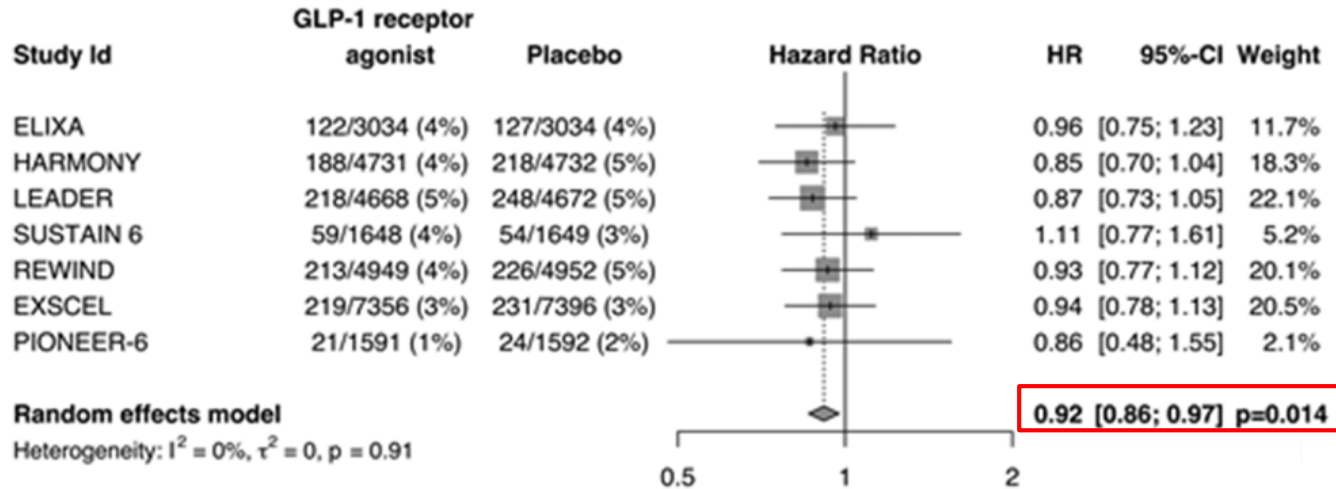




Fatal or non-fatal myocardial infarction



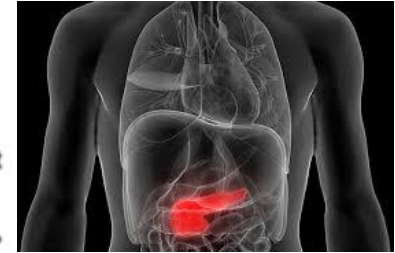
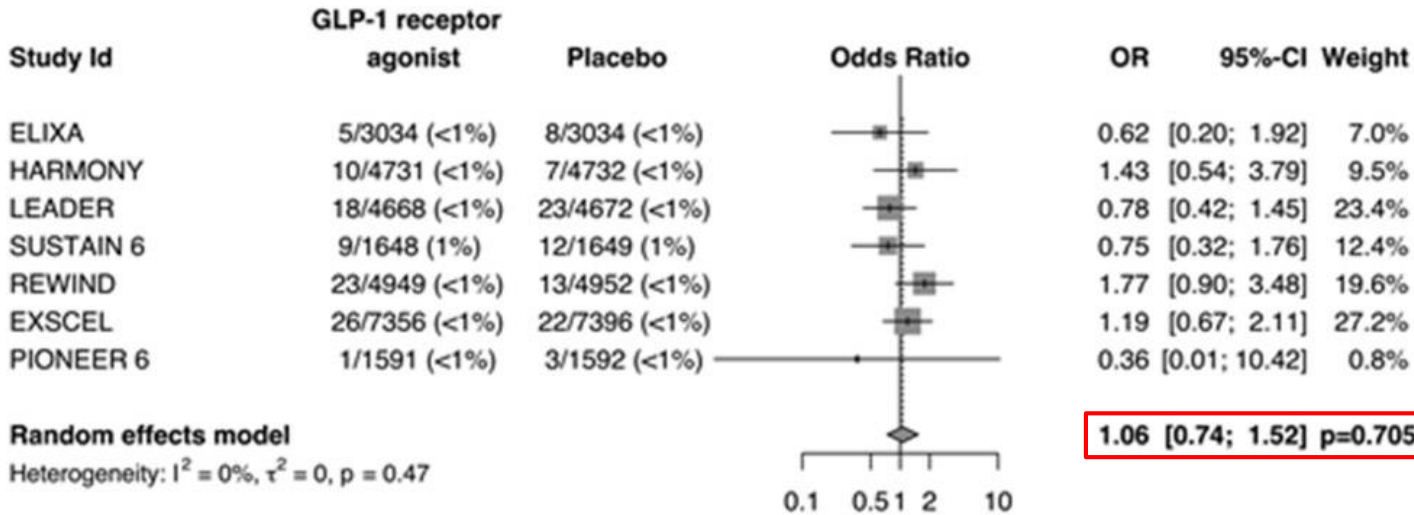
Heart failure hospitalization



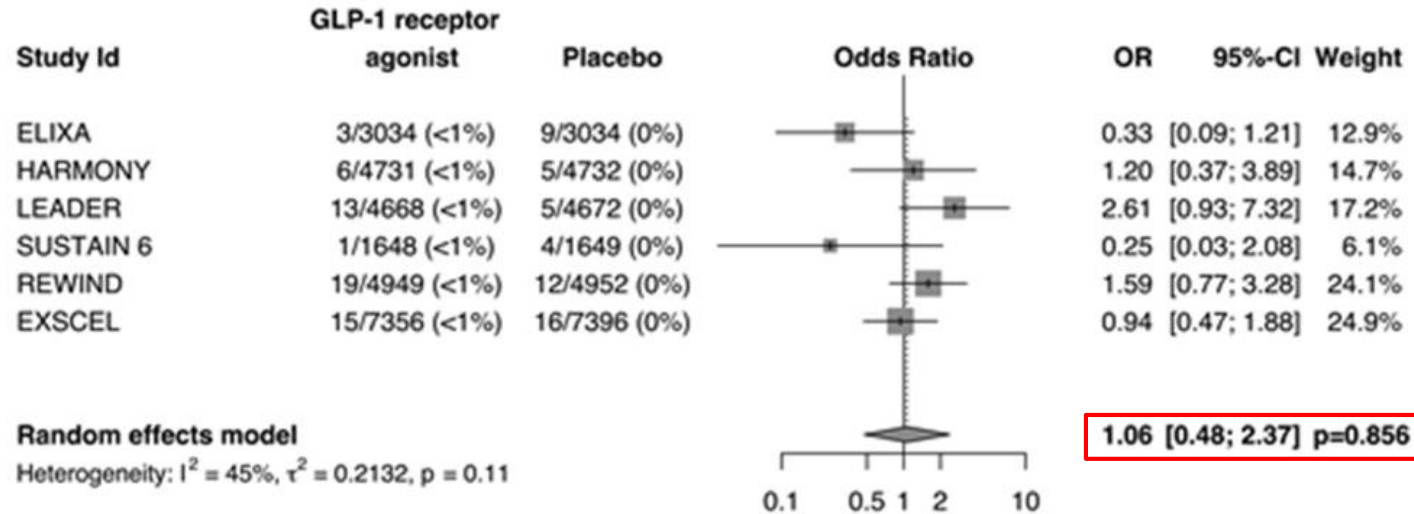
Proportion arrêt GLP-1 RA

| GLP-1 RA | Proportion of patients discontinuing the study drug because of adverse events [%] | Trial/reference |
|-----------------------|---|-----------------------|
| Lixisenatide | 11.4 | ELIXA [95] |
| Liraglutide | 9.5 | LEADER [96] |
| Once-weekly exenatide | 4.5 ^c | EXSCEL [97] |
| Dulaglutide | 9.1 | REWIND [98] |
| Albiglutide | 8.6 | HARMONY Outcomes [99] |
| Semaglutide s.c. | 13.2 | SUSTAIN-6 [100] |
| Oral semaglutide | 11.6 | PIONEER-6 [101] |

Pancreatitis



Pancreatic cancer



Les GLP-1 RA injectables à disposition

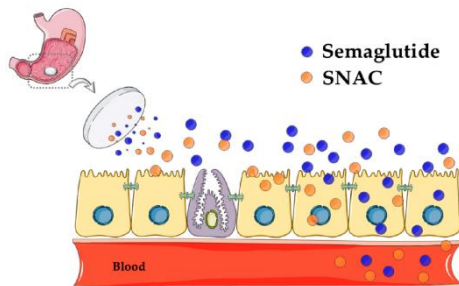
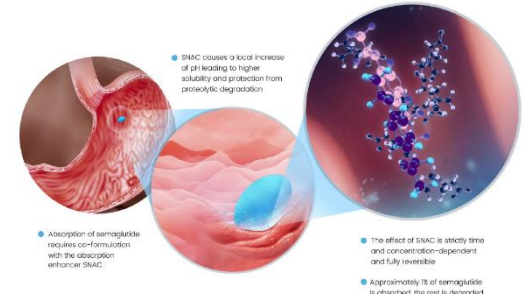


Dosage GLP-1

| Molécule | Nom commercial | Fréquence d'administration | Dosage | Forme combinée avec l'insuline disponible |
|---------------|----------------|-------------------------------|---|---|
| Exénatide | Byetta | 60 minutes avant chaque repas | 5 µg avant chaque repas puis augmenter éventuellement à 10 µg | Non |
| Lixisénatide | Lyxumia | 1x/jour | 10 µg/jour puis après 14 jours augmenter à 20 µg par jour | Oui Suliqua Lixisénatide et insuline glargine Suliqua 100/50 et 100/33 |
| Liraglutide | Victoza | 1x/jour | 0,6 mg par jour puis augmenter après 1 semaine à 1,2 mg par jour puis à 1,8 mg par jour si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint | Oui Xultophy Liraglutide et insuline Degludec (Tresiba) |
| Dulaglutide | Trulicity | 1x/semaine | 0,75 mg par semaine, puis augmenter à 1,5 mg/semaine si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint | Non |
| Semaglutide | Ozempic | 1x/semaine | 0,25 mg 1x/semaine pdt 4 semaines puis augmenter à 0,5 mg pendant 4 semaines, puis augmenter à 1 mg si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint | Non |
| Exénatide LAR | Bydureon | 1x/semaine | 2 mg 1x/semaine | Non |

Les GLP-1 RA sous forme orale

- SNAC : Acide gras à chaîne courte
- Neutralise le pH gastrique
- Neutralise la pepsine
- Augmente la fluidité des membranes épithéliales sans affecter les jonctions serrées et permet donc le passage trans-cellulaire



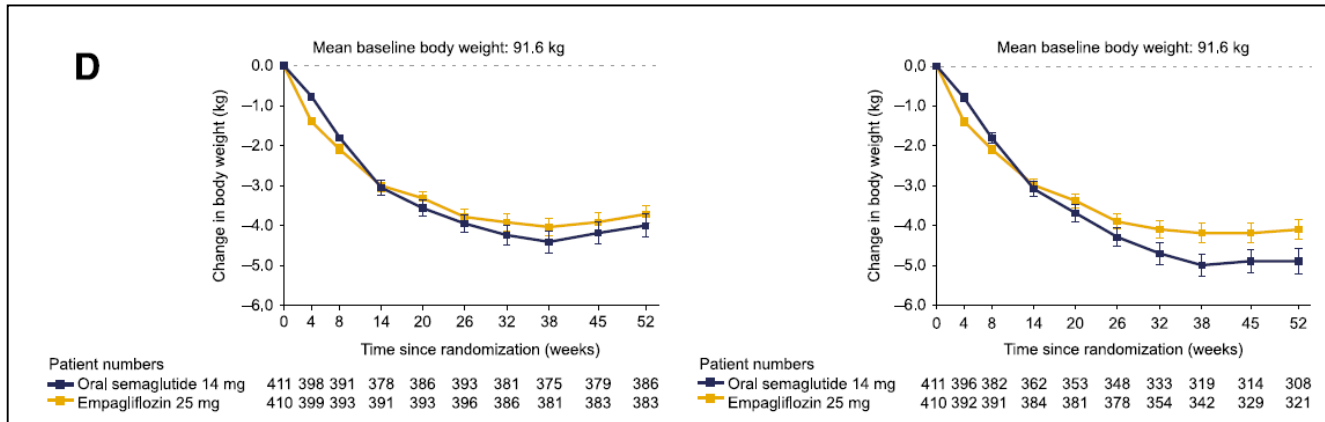
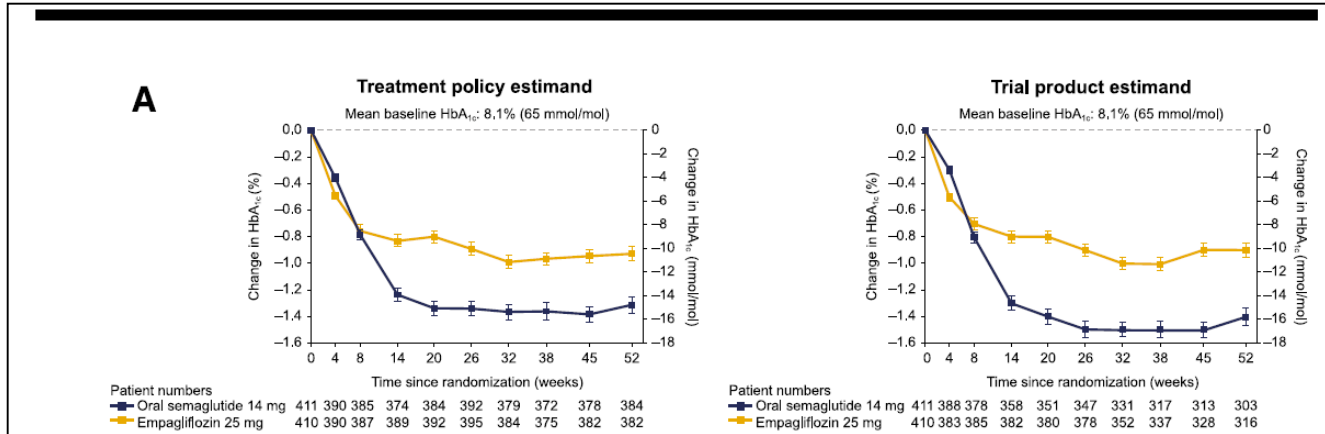


Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial

Diabetes Care 2019;42:2272–2281 | <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>

*Helena W. Rodbard,¹ Julio Rosenstock,²
Luis H. Canani,³
Chaicharn Deerochanawong,⁴
Janusz Gumprecht,⁵
Søren Østergaard Lindberg,⁶
Ildiko Lingvaj,⁷
Anette Luther Søndergaard,⁶
Marianne Bach Treppendahl,⁶ and
Eduard Montanya,⁸ for the PIONEER
2 Investigators**

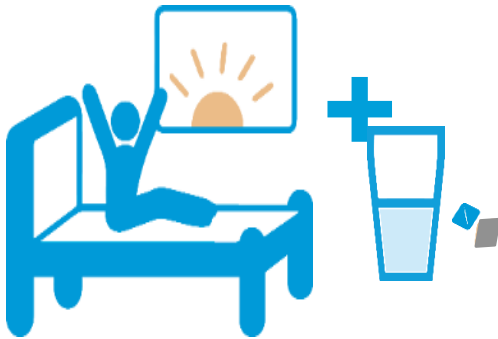
Effet sur Hb1A et poids



Instructions pour la prise orale de semaglutide

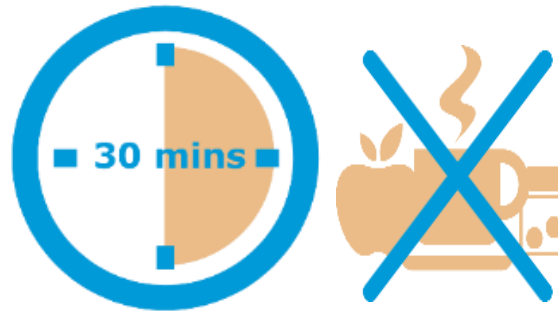
1

Au réveil à jeun prendre le comprimé de semaglutide avec ½ verre d'eau (120 ml)



2

Attendre au moins 30 minutes, avant de manger ou boire ou prise ttt oral



3

Prendre premier repas et/ou boissons et autre traitement



Les analogues du GLP-1

- **Les analogues du GLP-1** ont montré au travers de nombreuses études leurs effets bénéfiques dans la prise en charge du diabète de type 2
- Ils présentent l'avantage d'une amélioration du contrôle glycémique associé à **une perte de poids, une potentielle protection CV et l'absence de risque d'hypoglycémie**

Les analogues du GLP-1

- Ils sont à considérer rapidement au même titre que les inhibiteurs du SGLT-2 en cas d'absence de contrôle glycémique sous metformine et mesures hygiéno-diététiques
- Les analogues du GLP-1 nécessitent une administration sous-cutanée mais une forme orale est également disponible

Les inhibiteurs DPP-4

Les inhibiteurs DPP-IV

- Les iDPP-4 sont des ADO faciles d'utilisation et associés à relativement peu d'effets secondaires
- L'impact des iDPP-4 sur la glycémie reste modeste avec une réduction de l'Hb1Ac autour de 0,5 à 1,0 % en moyenne
- Ils sont à considérer après les mesures hygiéno-diététiques et la metformine chez les patients indemnes d'atteinte cardiaque ou rénale
- En cas de maladie cardiorénale, il faut privilégier un traitement de seconde ligne par iSGLT2 ou AR GLP-1

Les inhibiteurs DPP-IV

TABLEAU 1

Gliptines commercialisées en Suisse

Adaptation en cas d'insuffisance rénale, formulations combinées.

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; SGLT2: sodium-glucose de type 2.

| Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) | Nom commercial | Dosages disponibles | Adaptation fonction rénale | Combinaison avec la metformine | Combinaison avec un inhibiteur du SGLT2 (gliflozines) |
|-------------------------------------|----------------|---------------------|--|--|---|
| Sitagliptine | Januvia | 25,50 et 100 mg | <ul style="list-style-type: none"> • DFGe > 60: 50-100 mg/j • DFGe 30-45: 50 • DFGe < 30: 25 mg | <ul style="list-style-type: none"> • + metformine (Janumet) • + metformine retard (Janumet XR) | + ertugliflozine (Steglujan) |
| Saxagliptine | Onglyza | 2,5 et 5 mg | <ul style="list-style-type: none"> • DFGe > 60: 5 mg/j • DFGe < 45: 2,5 mg/j • non indiqué si dialyse | + metformine retard (Kombiglyze XR) | + dapagliflozine (Qtern) |
| Linagliptine | Trajenta | 5 mg | Pas d'ajustement nécessaire | + metformine (Jentadueto) | + empagliflozine (Glyxambi) |
| Alogliptine | Vipidia | 6,5, 12,5 et 25 mg | <ul style="list-style-type: none"> • DFGe > 60: 25 mg/j • DFGe 60-30: 12, 5 mg/j • DFGe < 30: 6,25 mg | + metformine (Vipdomet) | |
| Vildagliptine | Galvus | 50 mg | <ul style="list-style-type: none"> • DFGe ≥ 50: 50 mg 2x/j • DFGe < 50: 50 mg 1x/j | + metformine (Galvumet) | |

Sulfonyurées

Sulfonylurées et cœur

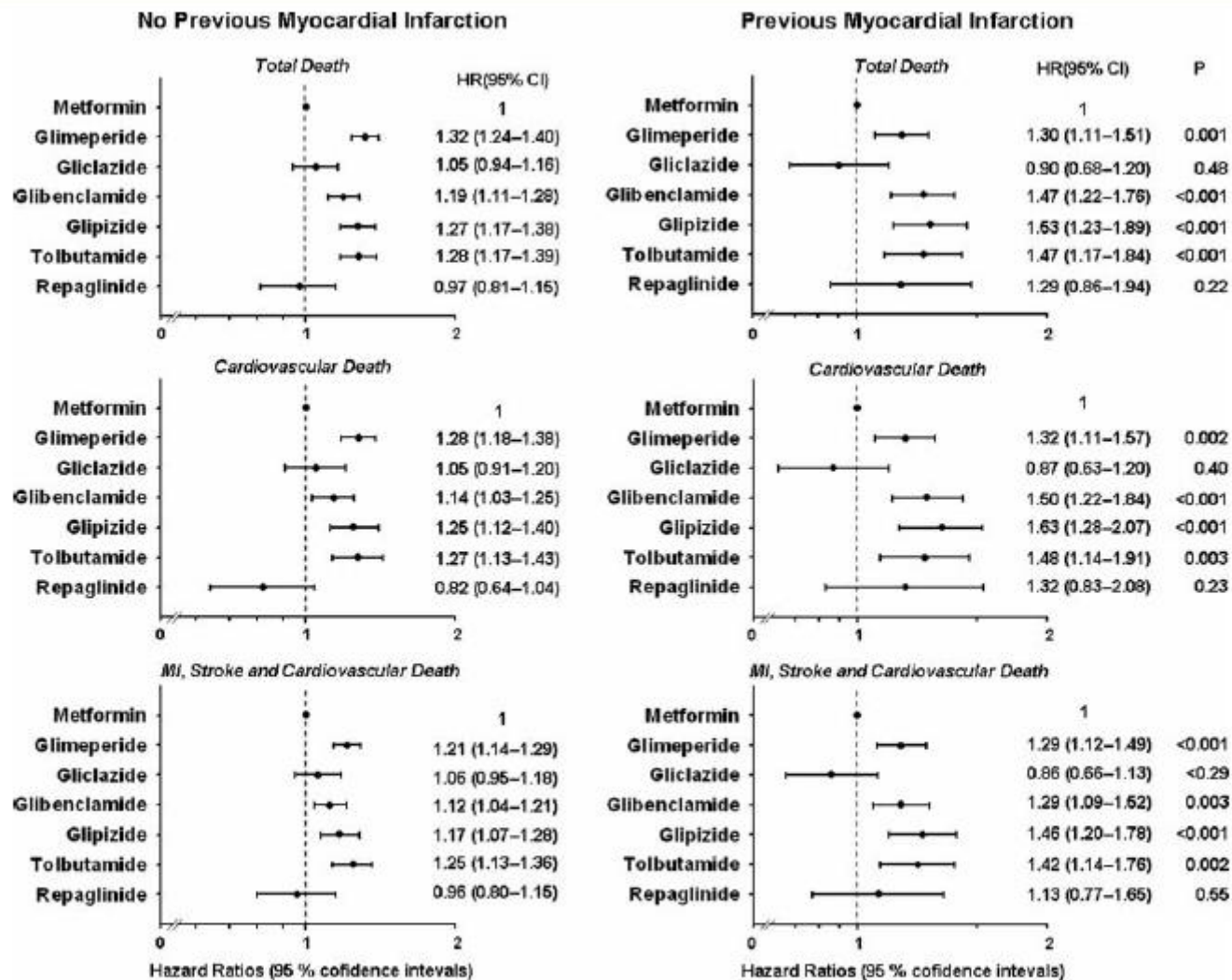


Figure 1 Hazard ratios (95% CI) for different endpoints in relation to monotherapies with different glucose-lowering agents according to previous myocardial infarction.

Sulfonylurées

Mécanisme action : stimule la sécrétion d'insuline

CI : Insuffisance rénale (clearance < 40 ml/min) Insuffisance hépatique sévère

EII : prise de poids, hypoglycémie

Dosage : Gliclazide (Diamicron MR®) 30 mg/j, à augmenter jusqu'à 120 mg/j Glimépiride (Amaryl®) Glibenclamide (Daonil®)

Sulfonylurées

Tableau 2. Propriétés pharmacocinétiques des principales sulfonylurées de seconde génération disponibles en Suisse

a Courte : < 12 heures ; Intermédiaire : 12-24 heures ; Longue : > 24 heures.

b Dose quotidienne avec la formule MR : 30-120 mg.

| Principe actif | Dose quotidienne (mg) | Durée d'action ^a | Métabolites actifs | Voie d'élimination principale |
|----------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Glibenclamide | 2,5-15 | Intermédiaire à longue | Oui | Bile ≈ 50% |
| Glimépiride | 1-6 | Intermédiaire | Oui | Urine ≈ 80% |
| | | | | |
| Gliclazide | 40-320 ^b | Intermédiaire | Non | Urine ≈ 65% |
| Glibomuride | 12,5-75 mg | Intermédiaire | Non | Urine ≈ 65% |

= Daonil, ...

= Amaryl, ...

= Diamicron, ...

= Glutril

Effet comparatif des antidiabétiques sur l'Hb1Ac

| General Class | ↓ Fasting Plasma Glucose | | ↓ HbA1c (%) | Insulin | Lipids | Body Weight | Major Side Effects |
|---|--------------------------|----------|-------------|-----------|---|-------------|---|
| | (mg/dl) | (mmol/l) | | | | | |
| Sulfonylureas | 60-70 | 3.3-3.9 | 0.8-2.0 | Increase | No effect | Increase | Hypoglycemia |
| Meglitinides | 65-75 | 3.6-4.2 | 0.5-2.0 | Increase | No effect | Increase | Hypoglycemia |
| Biguanide (Metformin) | 50-70 | 2.8-3.9 | 1.5-2.0 | Decrease | ↓TG ↓LDL ↑HDL | Decrease | GI disturbances, Lactic acidosis (rare) |
| Thiazolidinediones Pioglitazone Rosiglitazone | 60-80 | 3.3-4.3 | 1.4 -2.6 | Decrease | ↓ TG, -LDL ↑ HDL -TG ↓LDL ↑HDL | Increase | Fluid retention, Decreased Hb, Congestive heart failure, Fractures |
| α-Glucosidase inhibitors | 25-30 | 1.9-2.2 | 0.5-0.7 | No effect | No effect | No effect | GI disturbances |
| DDP-4 inhibitors | 12-28 | 0.6.-1.5 | 0.5-0.8 | Increase | No effect | No effect | Risk of pancreatitis (not proven) |
| SGLT2 Inhibitors | 19-35 | 1.1-1.9 | 0.7-1.0 | No effect | -TG ↑LDL -HDL | Decrease | Hypotension, Ketoacidosis, Genital Mycotic Infections, Hyperkalemia, Others (see package insert) |

GLP-1 RA : 0.5-1%

FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF†

NO



CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C OR INDIVIDUALIZED A1C TARGET

IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW

ASCVD PREDOMINATES

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years with coronary, carotid or lower extremity artery stenosis $>50\%$, or LVH)

PREFERABLY

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

OR

SGLT2i with proven CVD benefit¹ if eGFR adequate²

If A1C above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit¹
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD⁵
- SU⁶

HF OR CKD PREDOMINATES

- Particularly HFrEF (LVEF $<45\%$)
- CKD: Specifically eGFR 30-60 mL/min/1.73 m² or UACR >30 mg/g, particularly UACR >300 mg/g

PREFERABLY

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOts if eGFR adequate³

OR

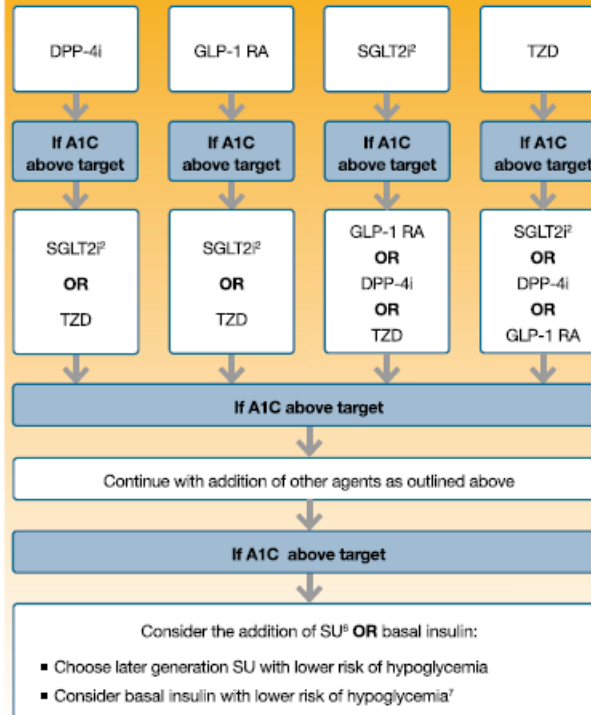
If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate³ add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If A1C above target

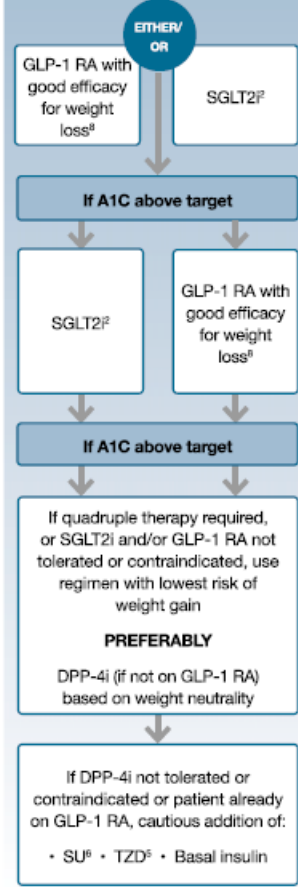
Avoid TZD in the setting of HF. Choose agents demonstrating CV safety:

- For patients on a SGLT2i, consider adding GLP-1 RA with proven CVD benefit¹
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin⁴
- SU⁶

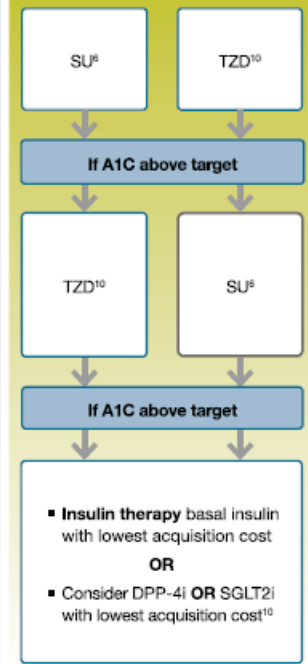
COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



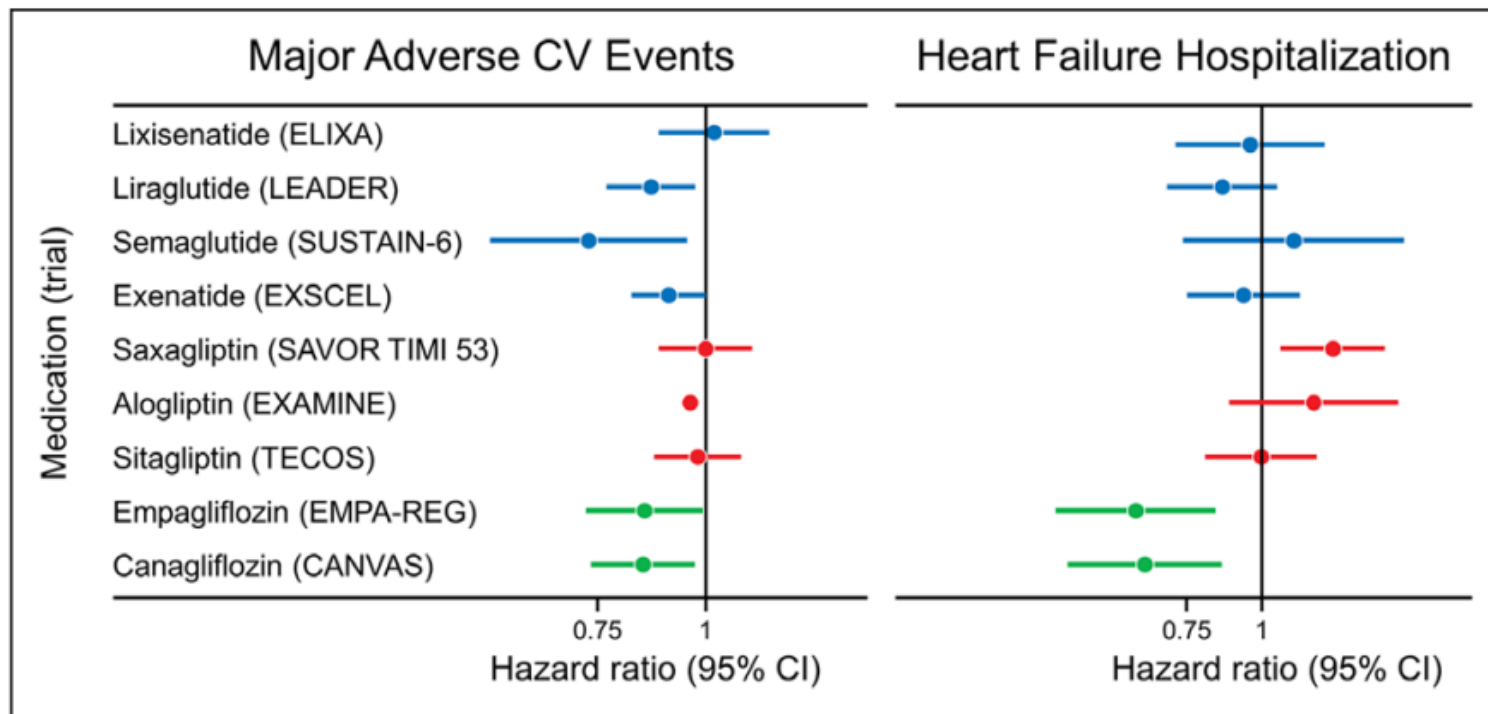
COST IS A MAJOR ISSUE⁹⁻¹⁰



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOts. Canagliflozin has primary renal outcome data from CRENDENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia. Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

LVH = Left Ventricular Hypertrophy; HFrEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction
UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction



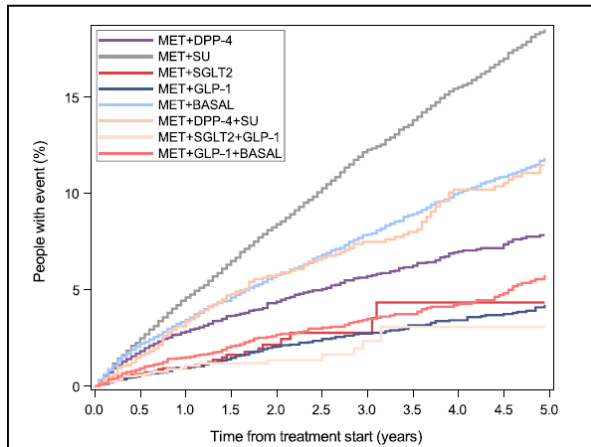
Dunlay et al.
Circulation 2019

Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users

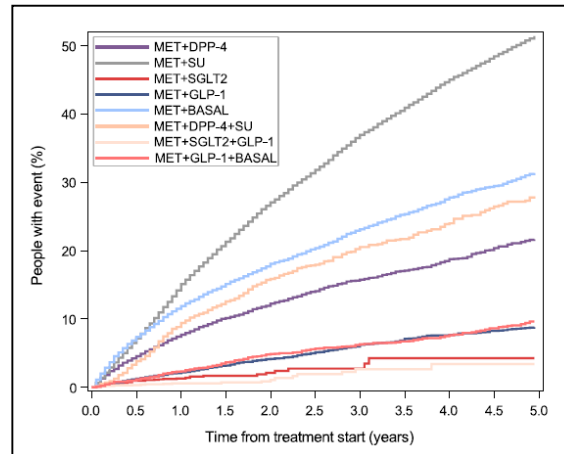
Diabetes Care 2020

Analyses de données de 66 807 patients avec DT2 au Danemark

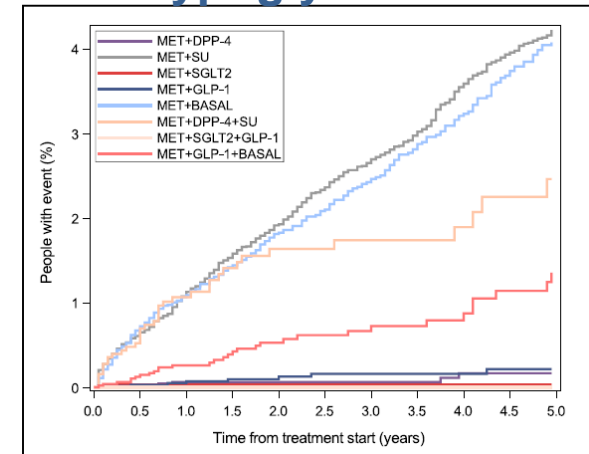
Événement CV



Mortalité



Hypoglycémie



Réduction événements CV, mortalité et hypoglycémie avec Metformine en association avec iSGLT-2 et/ou GLP-1 RA

Antidiabétiques et insuffisance rénale

Figure 2

| CKD STAGE | 1-2 (eGFR > 60 mL/min) | 3a (eGFR 45-60 mL/min 50mL/min) | 3b (eGFR 30-45 mL/min) | 4 (eGFR 15-30 mL/min) | 5 Hemodialyse |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| Insulin | | ↘ dose | | | |
| Novo norm® Repaglinide | 0.5-12 mg/j | | | | |
| Januvia® Sitagliptin | 50-100 mg/j | 50 mg/j | | 25 mg/j | |
| Trajenta® Linagliptin | 5 mg/j | | | | |
| Galvus® Vildagliptin | 2x50 mg/j | 1x50 mg/j | | | |
| Vipidia® Alogliptin | 25 mg/j | 12.5 mg/j | | 6.25 mg/j | |
| Onglyza® Saxagliptin | 5 mg/j | 2.5 mg/j | | | |
| Actos® Pioglitazone ¹ | 15-45 mg/j | | | | |
| Starlix® Nateglinide | 60-360 mg/j (120 mg/prise) | | 60mg/prise | | |
| Bydureon® Exenatide ² | 2 mg/sem | | | | |
| Victoza® Liraglutide ² | 0.6-1.8 mg/j | | | | |
| Lyxumia® Lixisenatide ² | 10-20 mcg/j | | | | |
| Trulicity® dulaglutide ² | 0.75-1.5 mg/sem | | | | |
| Ozempic® Semaglutide ² | 0.25 à 1 mg/sem | | | | |
| Glucophage® Metformin ³ | 500-2550 mg/j | ↘ Posologie max 1000 mg/j | | | |
| Invokana® Canagliflozin ⁴ | 100-300 mg/j | 100 mg/j | | | |
| Jardiance® Empagliflozin ⁴ | 10 mg/j | | | | |
| Forxiga® Dapagliflozin ⁴ | 5-10 mg/j | | | | |
| Diamicon® Gliclazide | 30-120 mg/j | | | | |
| Daonil® Glibenclamide | 2.5-10 mg/j | | | | |
| Amaryl® Glimépiride | 1-8 mg/j | | | | |
| Glucobay® Acarbose | 50-300 mg/j | | | | |

- 1 - Surveillance clinique du risque de rétention hydro-sodée
- 2 - Précaution: risque d'insuffisance rénale aiguë en cas d'effets indésirables digestifs (vomissements, diarrhée)
- 3 - Ne pas introduire la metformine si eGFR<60. Si eGFR<60, interrompre la metformine en cas de diarrhées, vomissements, déshydratation. Lors d'injection de produit de contraste interrompre 48h avant et jusqu'à 48h après. Contrôle de la créatinine x 3-6 mois si eGFR 45-60 et chaque 3 mois si eGFR 30-45.
- 4 - Sous traitement de SGLT2 inhibiteur (Jardiance, Invokana, Forxiga), contrôler la créatinine et la kaliémie 2 semaines après l'introduction ou la majoration de la dose si CKD G3a. Éviter la co-administration d'AINS (risque d'insuffisance rénale aiguë)

Insuline

Quand introduire l'insuline



Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie
Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie
Società Svizzera d'Endocrinologia e da Diabetologia
Societad Svizra d'Endocrinologia e Diabetologia

- Symptômes d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, nycturie, asthénie)
- Signes de catabolisme (perte de poids, cétose)
- Hb1Ac > 10% ou pics hyperglycémique ≥ 16 mmol/l
- l'insuline n'est jamais un mauvais choix
- Après stabilisation de la situation métabolique, décision du médecin de poursuivre ou non l'insuline

Insulines longue durée d'action disponibles

- Insuline Degludec Tresiba ©



- Insuline Glargine-100 Lantus ©



- Insuline Glargine Abasaglar ©



- Insuline Glargine-300 Toujeo ©



Introduction et titration traitement insuline

- 0.1 à 0.2 UI/kg/24h
- Augmentation de 2 à 4 U tous les 2 à 3 jours (Tresiba 3 jours minimum)
- Idéalement suivi du patient rapproché durant la phase de titration
- Glycémie à jeun entre 5 et 7 mmol/l
- Avec dose en moyenne dans le DT2 autour de 0.6 UI/kg/24h
- Réduction de 20% en cas d'hypoglycémie sévère

Association insuline basale et GLP-1 RAs



Degludec (Tresiba ©) + Liraglutide (Victoza ©)



Glargine-100 (Lantus ©) + Lixisénatide (Lyxumia ©)



Réduction prise de poids et épisodes d'hypoglycémies

Switch insuline

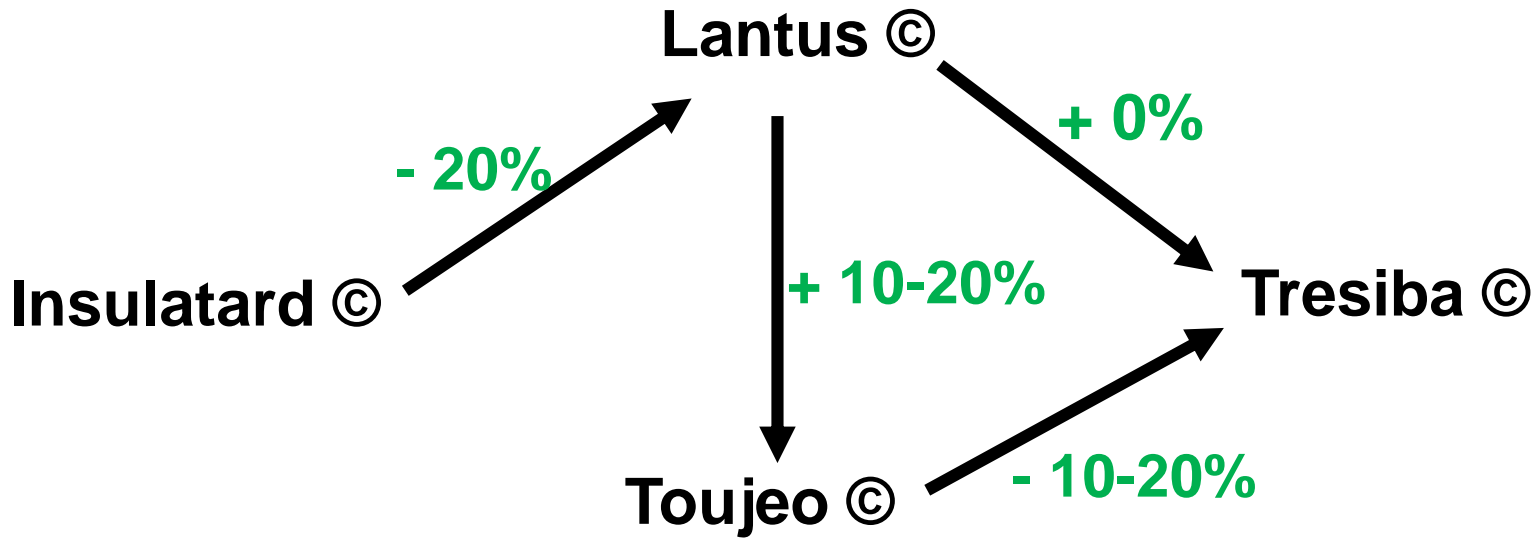
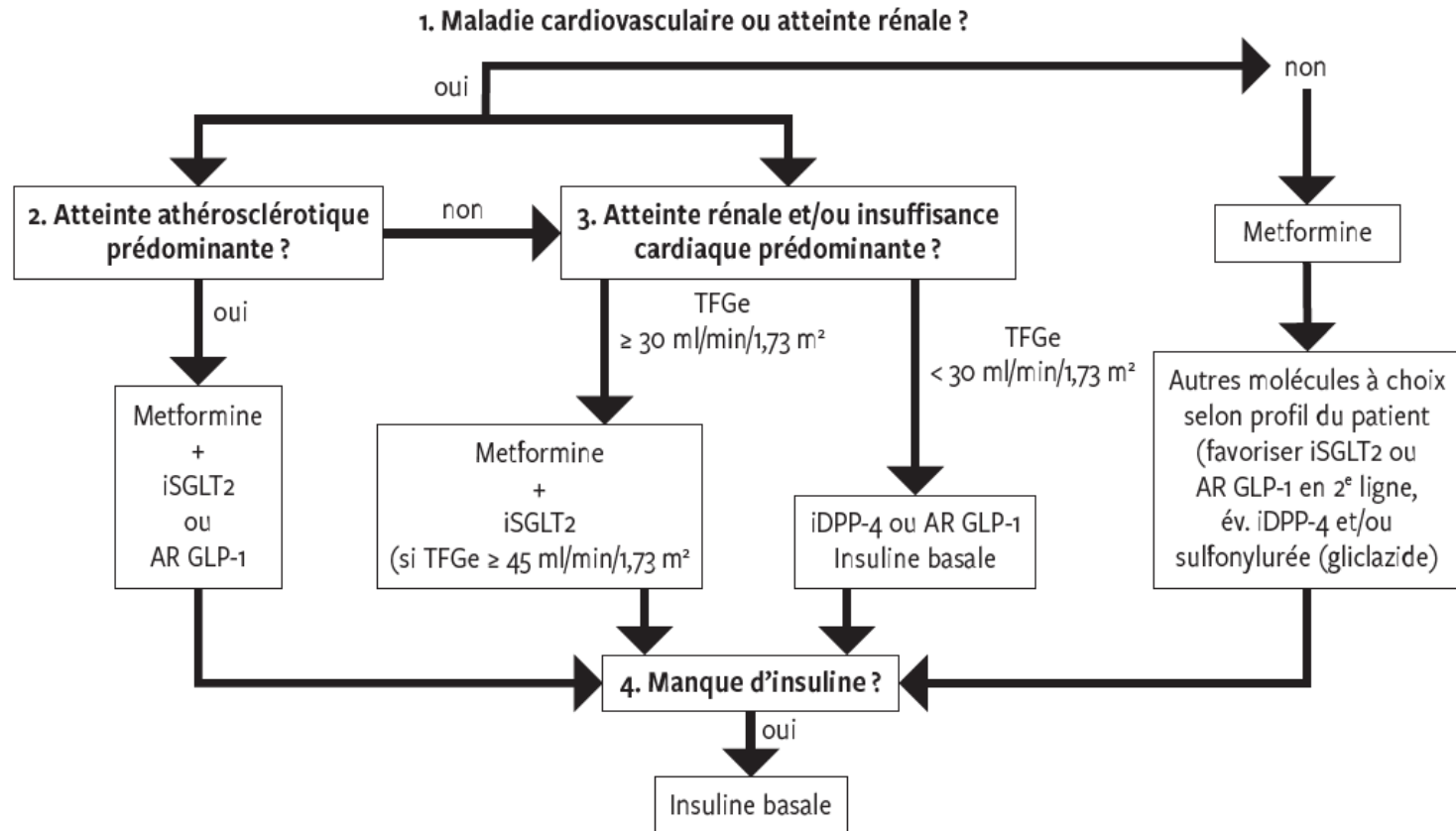


FIG 1**Les quatre questions importantes**

AR GLP-1: agoniste du récepteur du GLP-1; iDPP-4: inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4; iSGLT2: inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; TFGe: taux de filtration glomérulaire estimé.



Conclusions

- **Les analogues du GLP-1** et inhibiteurs SGLT2 présentent un avantage en cas de **maladie cardiovasculaire avérée** et représentent dès lors des médicaments de 2^{ème} ligne dans ce cas. Les analogues du **GLP-1** sont cependant injectables et ne devraient être initiés qu'en cas **d'IMC ≥ 28 kg/m²**.
- **Les inhibiteurs SGLT2** présentent aussi un bénéfice sur la réduction des hospitalisations pour **insuffisance cardiaque et sur la protection rénale**. Les inhibiteurs SGLT2 peuvent être prescrits en cas d'eGFR > 45 ml/min.
- **La combinaison analogues du GLP-1/inhibiteurs SGLT2** ne peut pas se faire sans demande préalable à **l'assurance maladie**.

Conclusions

- Les iDPP-4 sont des antidiabétiques oraux faciles d'utilisation et associés à relativement peu d'effets 2nd mais avec un impact sur la glycémie qui reste modeste avec une réduction de l'Hb1Ac autour de 0,5 à 1,0 %
- Les iDPP-4 sont à considérer après les mesures hygiéno-diététiques et la metformine chez les patients indemnes d'atteinte cardiaque ou rénale
- Les sulfonylurées ne sont pas à privilégier au vu du risque d'hypoglycémie, de prise de poids et d'absence de protection CV bien que cette classe à un effet important sur l'Hb1Ac
- L'insuline doit toujours être envisagée au moins transitoirement en cas d'état catabolique et/ou de mauvais contrôle avec ≥ 3 ADO