

# Traitements non insuliniques du patient diabétique de type 2

**Régis Radermecker MD PhD**

**Chef de Clinique**

**Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques**

**Université de Liège**

**CHU Sart Tilman Liège**

**Centre médical du Pérou**

**Grâce Hollogne**



# Prévalence du diabète de type 2 en Belgique: + 33% en 6 ans



1: Prevalence data, 2003

2: Thalès data 2009

# Le diabète de type 2 n'est pas une maladie anodine

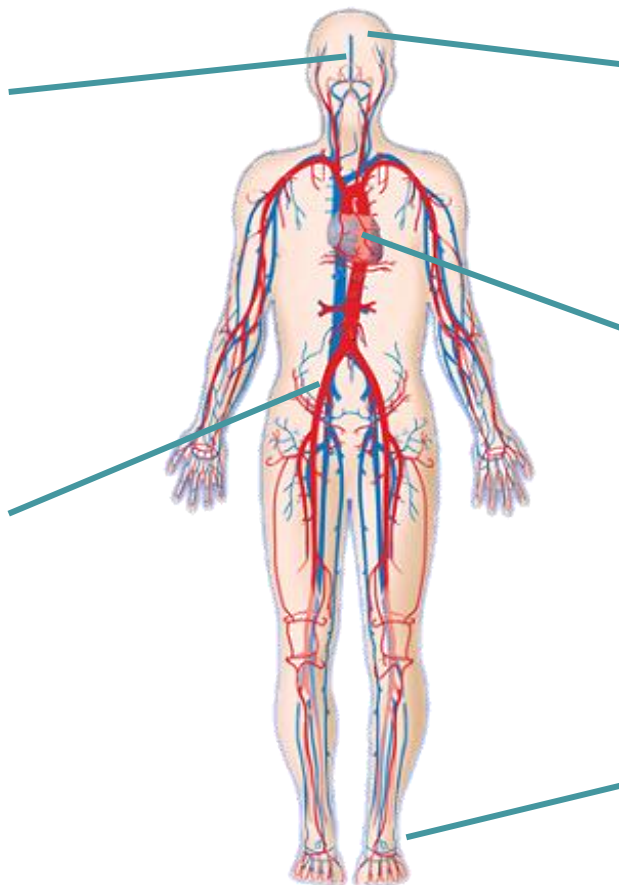
## Rétinopathie diabétique

Principale cause de cécité chez les adultes en âge de travailler



## Néphropathie diabétique

Principale cause d'insuffisance rénale en phase terminale



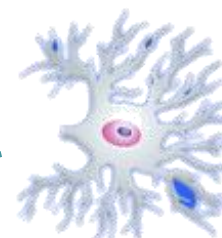
## AVC

1.2- à 1.8 fois plus d'attaques



## Evènements CV

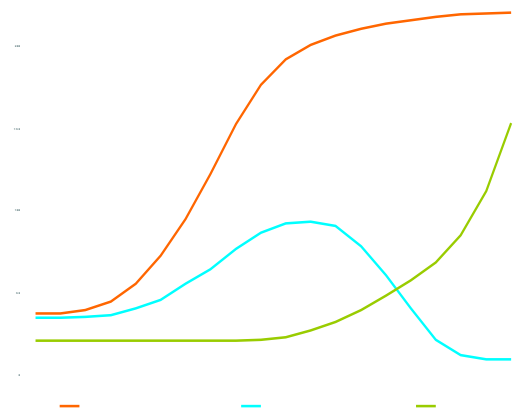
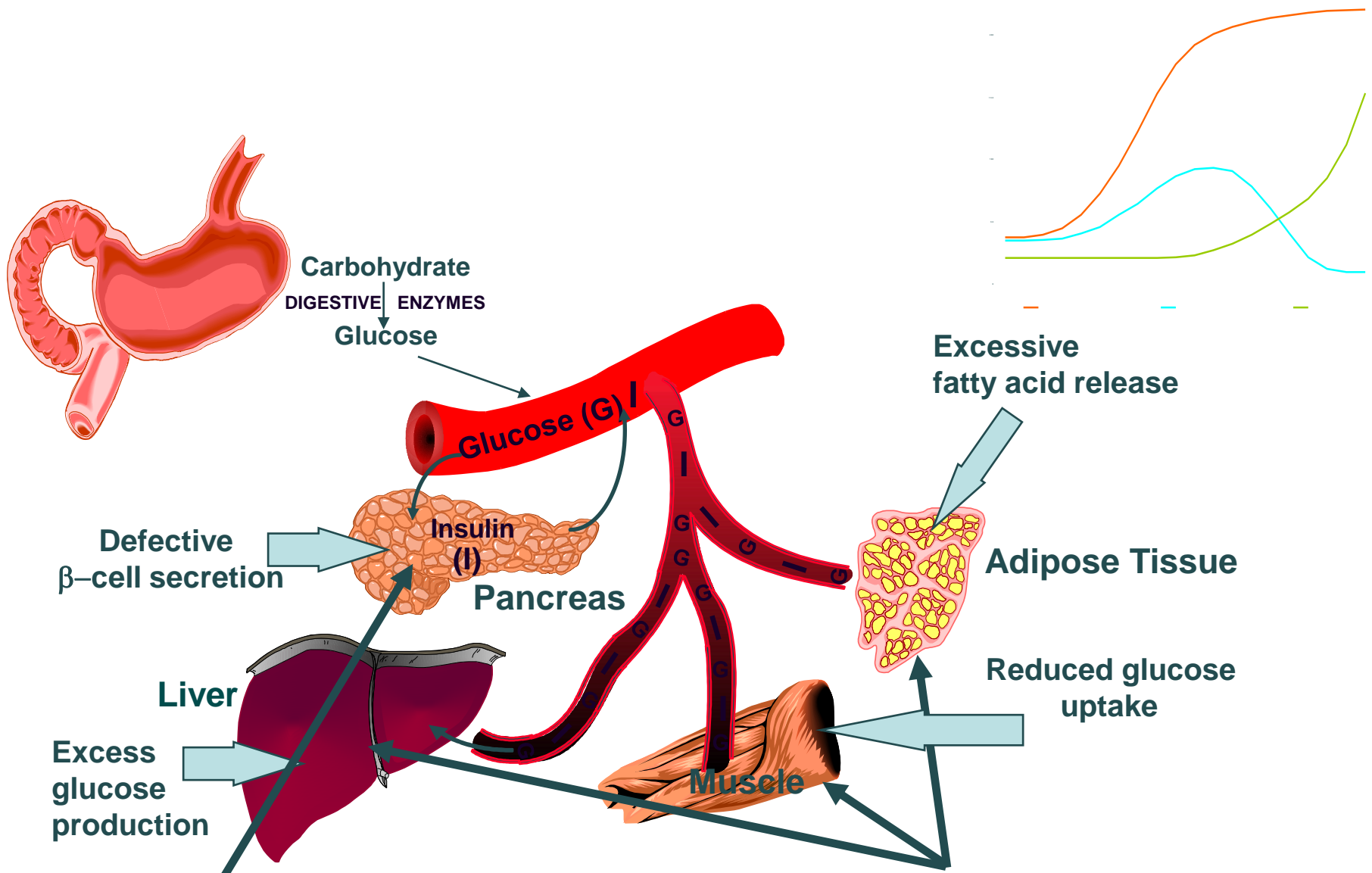
75% des patients diabétiques meurent d'accidents CV



## Neuropathie diabétique

Principale cause non-traumatique d'amputation des membres inférieurs

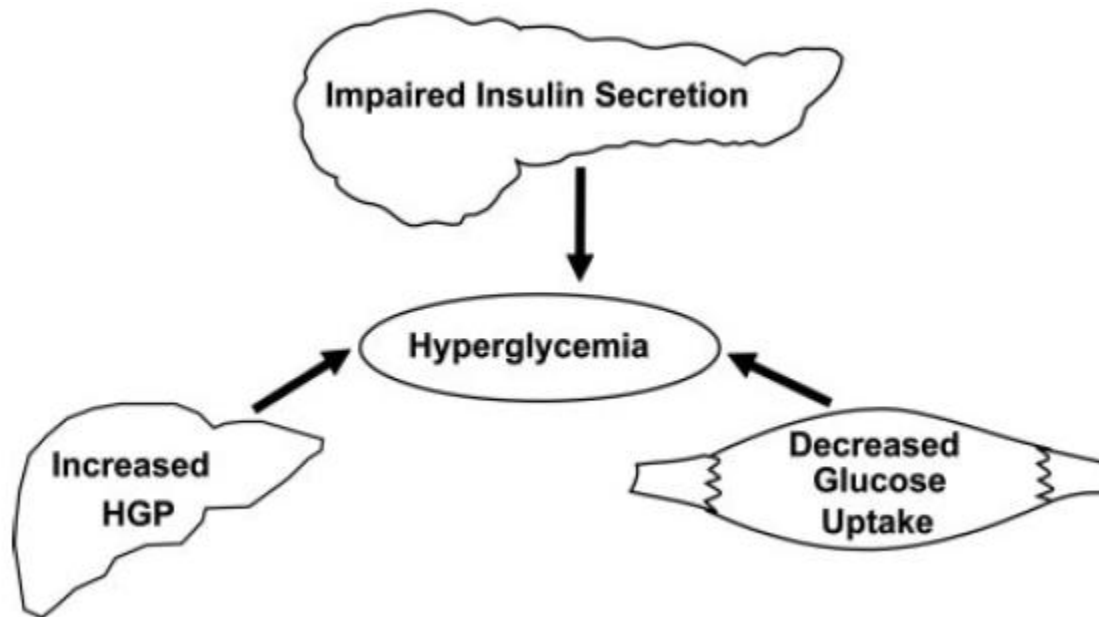
# Diabète de type 2 : une physiopathologie complexe.



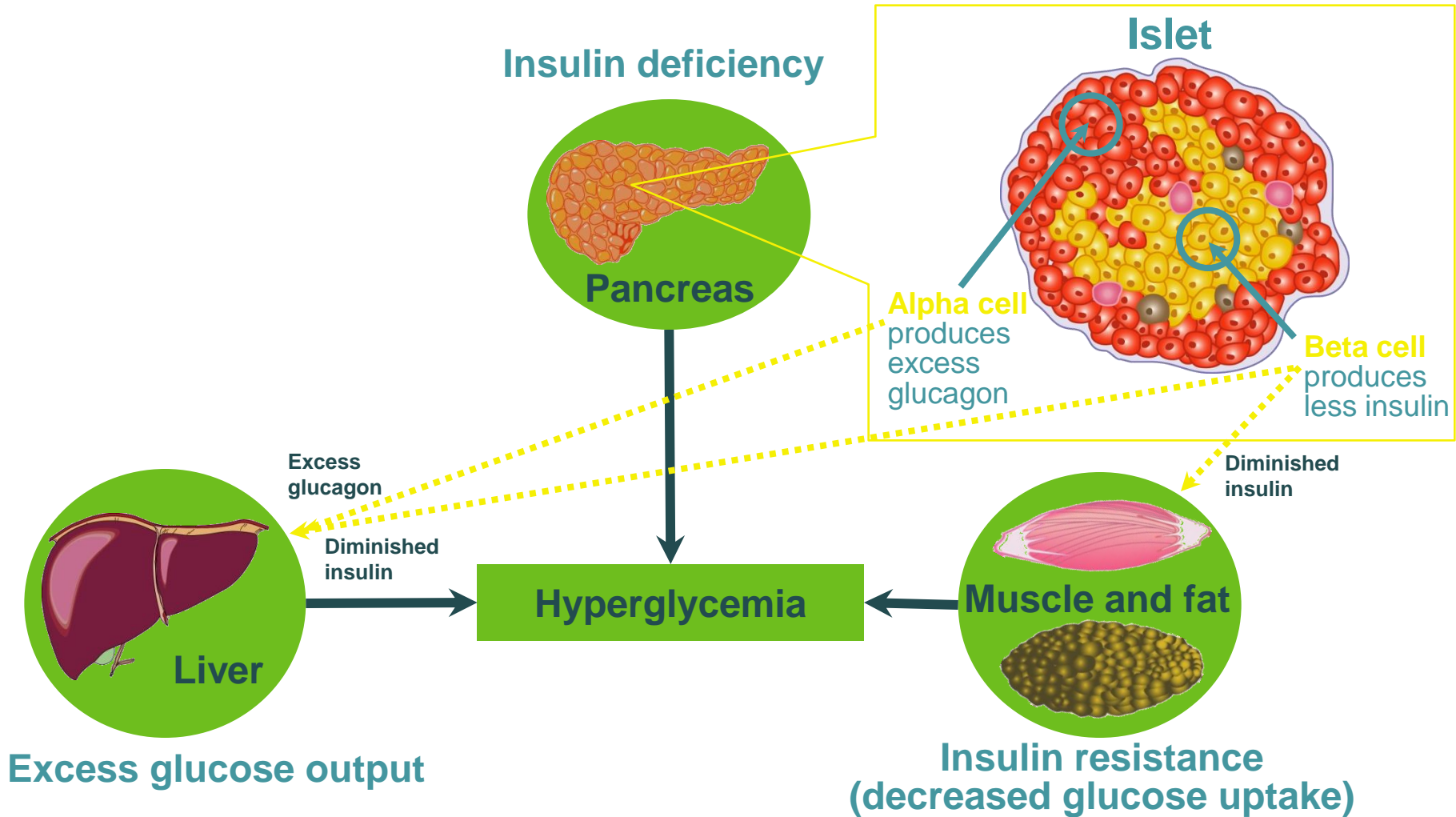
**Défaut partiel en insulinosécrétion**

**Resistance: résistance à l'action de l'insuline**

# Triumvirat

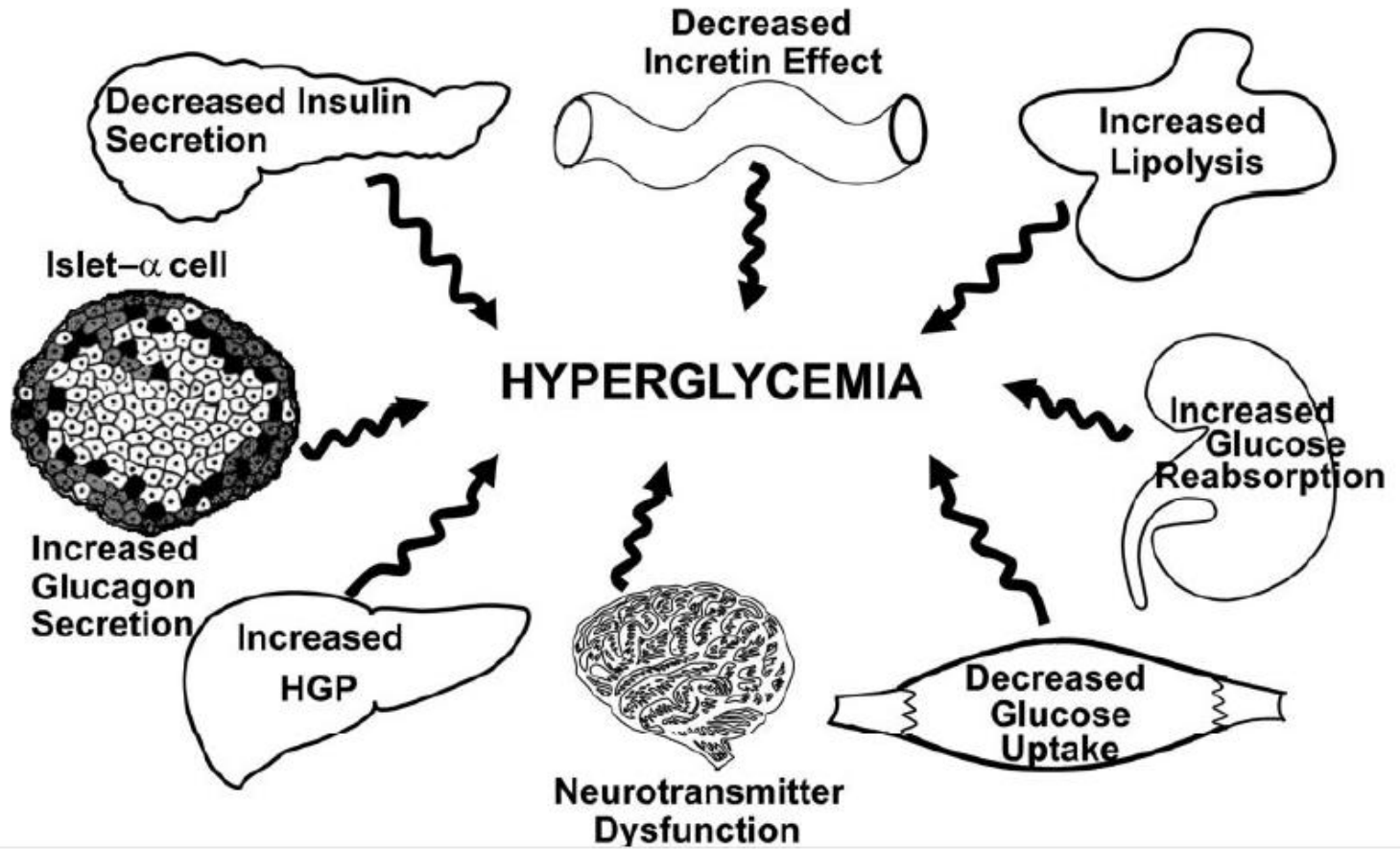


# The Pathophysiology of Type 2 Diabetes Includes Three Main Defects



Adapted from Buse JB et al. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003:1427–1483; Buchanan TA *Clin Ther* 2003;25(suppl B):B32–B46; Powers AC. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:2152–2180; Rhodes CJ *Science* 2005;307:380–384.

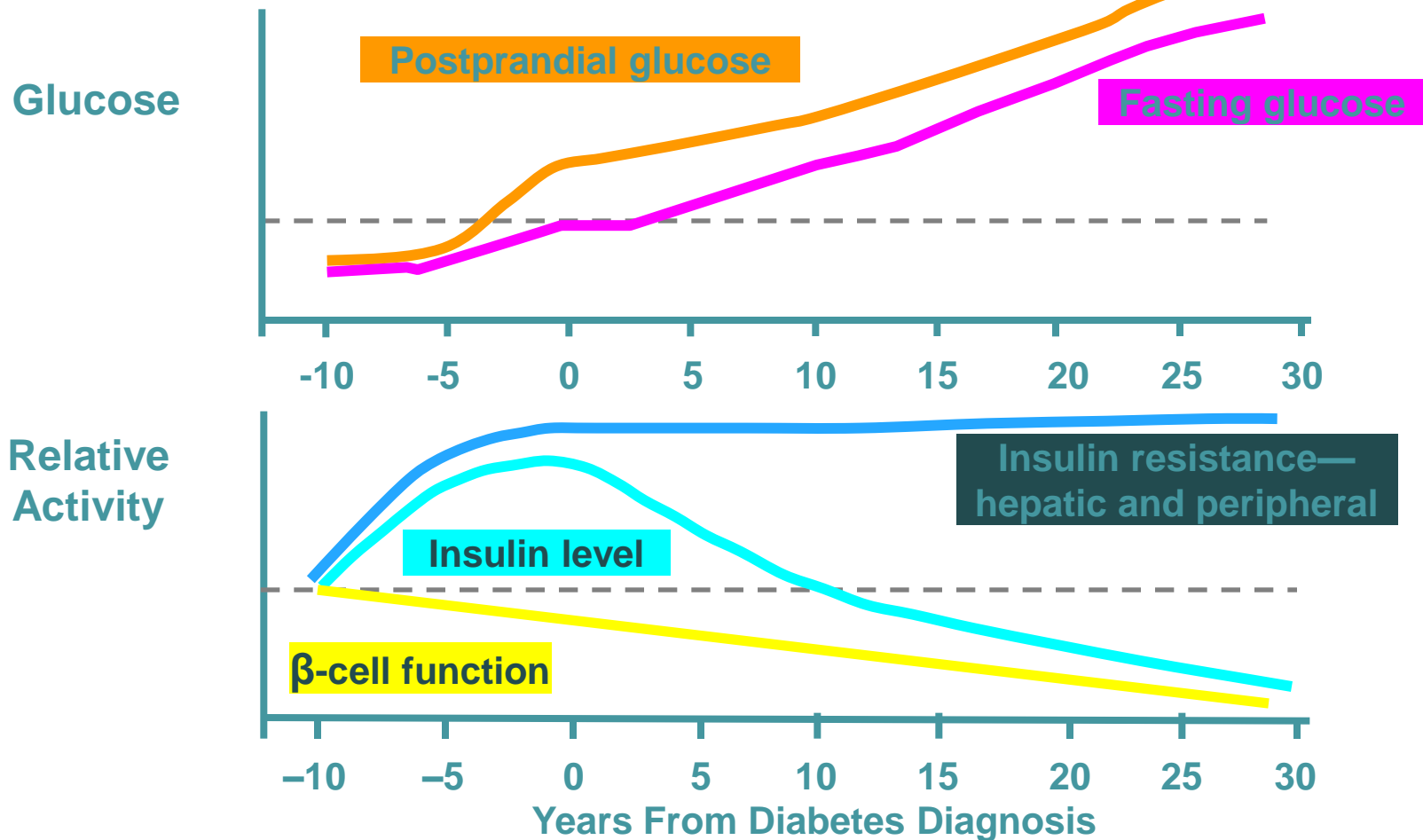
# Octet





# Development and Progression of Type 2 Diabetes\*

NGT → Insulin Resistance → IGT / IFG → Type 2 Diabetes



\*Conceptual representation.

NGT=normal glucose tolerance; IGT=impaired glucose tolerance; IFG=impaired fasting glucose.

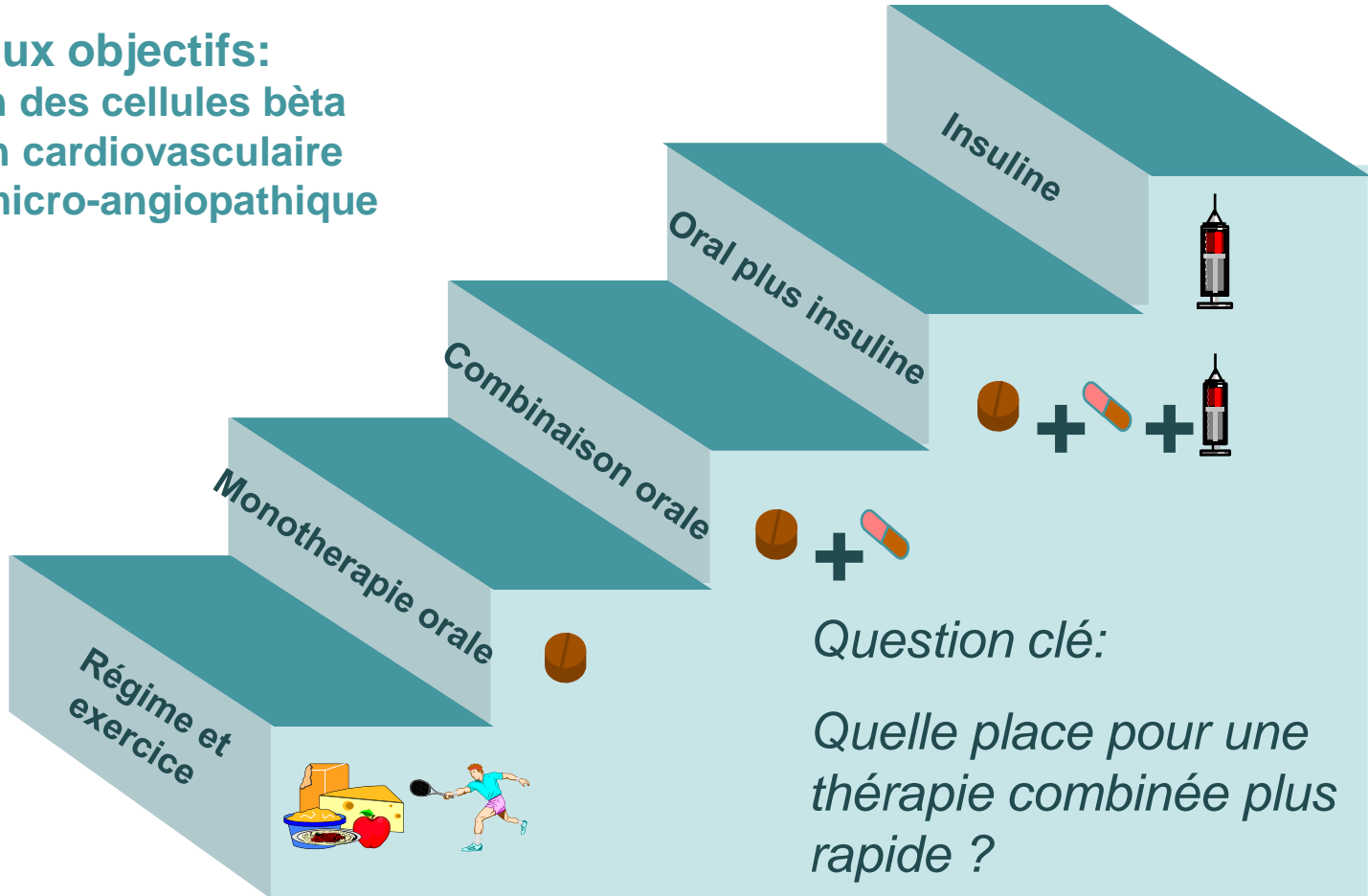
Adapted with permission from Ferrannini E. Presentation at 65th ADA Meeting in Washington, DC, 2006.; and Ramlo-Halsted et al. *Prim Care*. 1999;26:771–789.



# Gestion par étapes du diabète de type 2

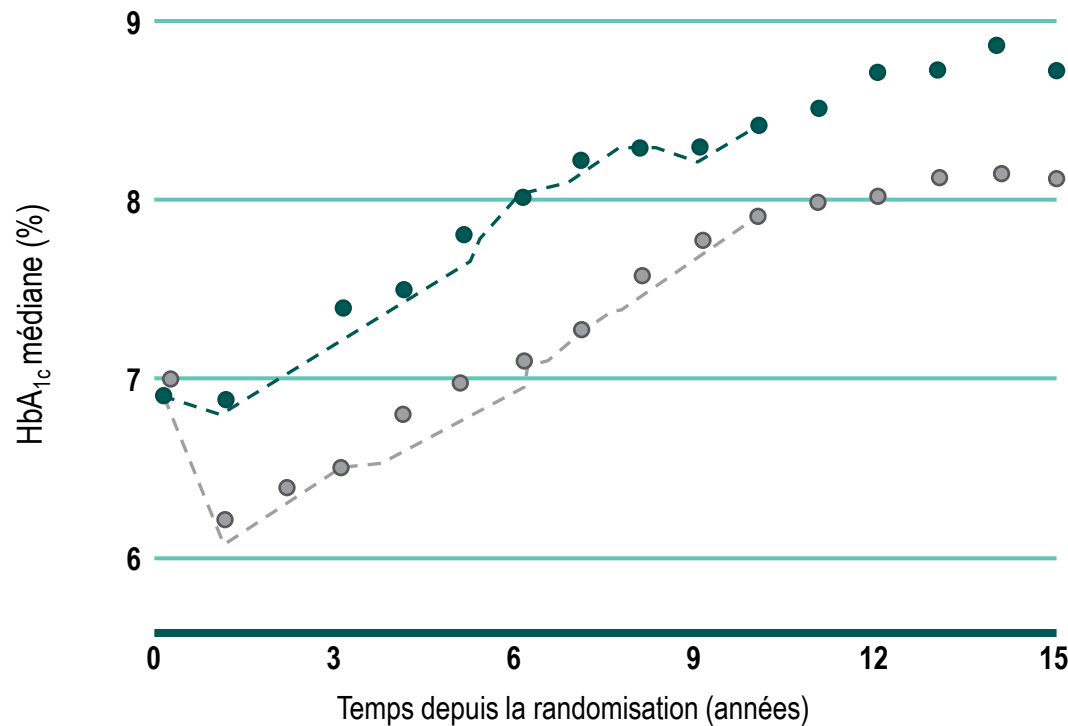
## Principaux objectifs:

- 1) Protection des cellules bêta
- 2) Protection cardiovasculaire
- 3) Protection micro-angiopathique



Adapted from Williams G.  
*Lancet* 1994; 343: 95-100.

# La nature évolutive du diabète de type 2 induit une perte de contrôle glycémique avec le temps<sup>1,2</sup>

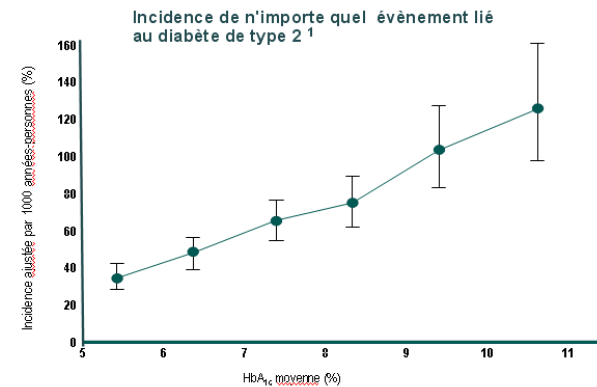


Patients suivis pendant 10 ans

- ■ ■ Conventionnel
- ■ ■ Intensif

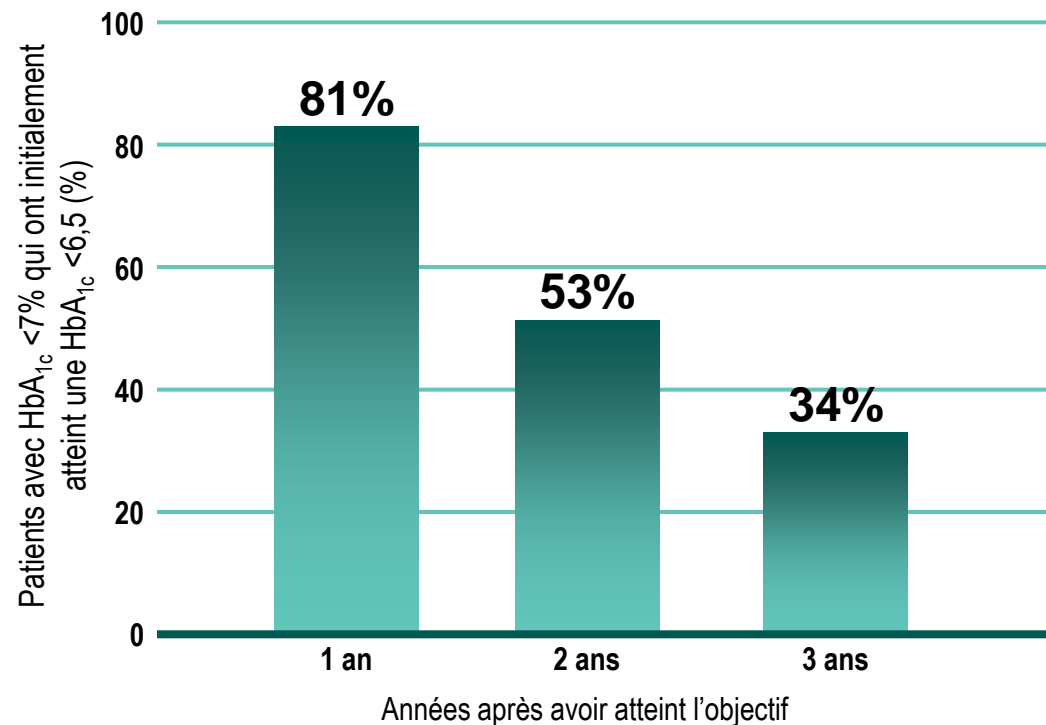
Tous les patients sous traitement

- Conventionnel
- Intensif



1. UKPDS Group. Lancet. 1998;352:837-53. 2. Kahn SE, et al. N Engl J Med. 2006;355:2427-43.

# Dans les 2 ans, environ 50% des patients initialement contrôlés sous metformine n'atteignent plus les objectifs glycémiques<sup>1</sup>



1. Cook MN, et al. Diabet Med. 2007;24:350-8.

# Algorithme thérapeutique du diabète de type 2

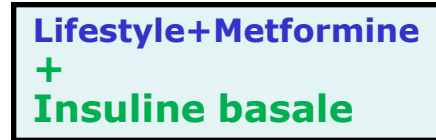
Consensus ADA & EASD 2010

## Le mieux validé

### Etape 1



### Etape 2



### Etape 3



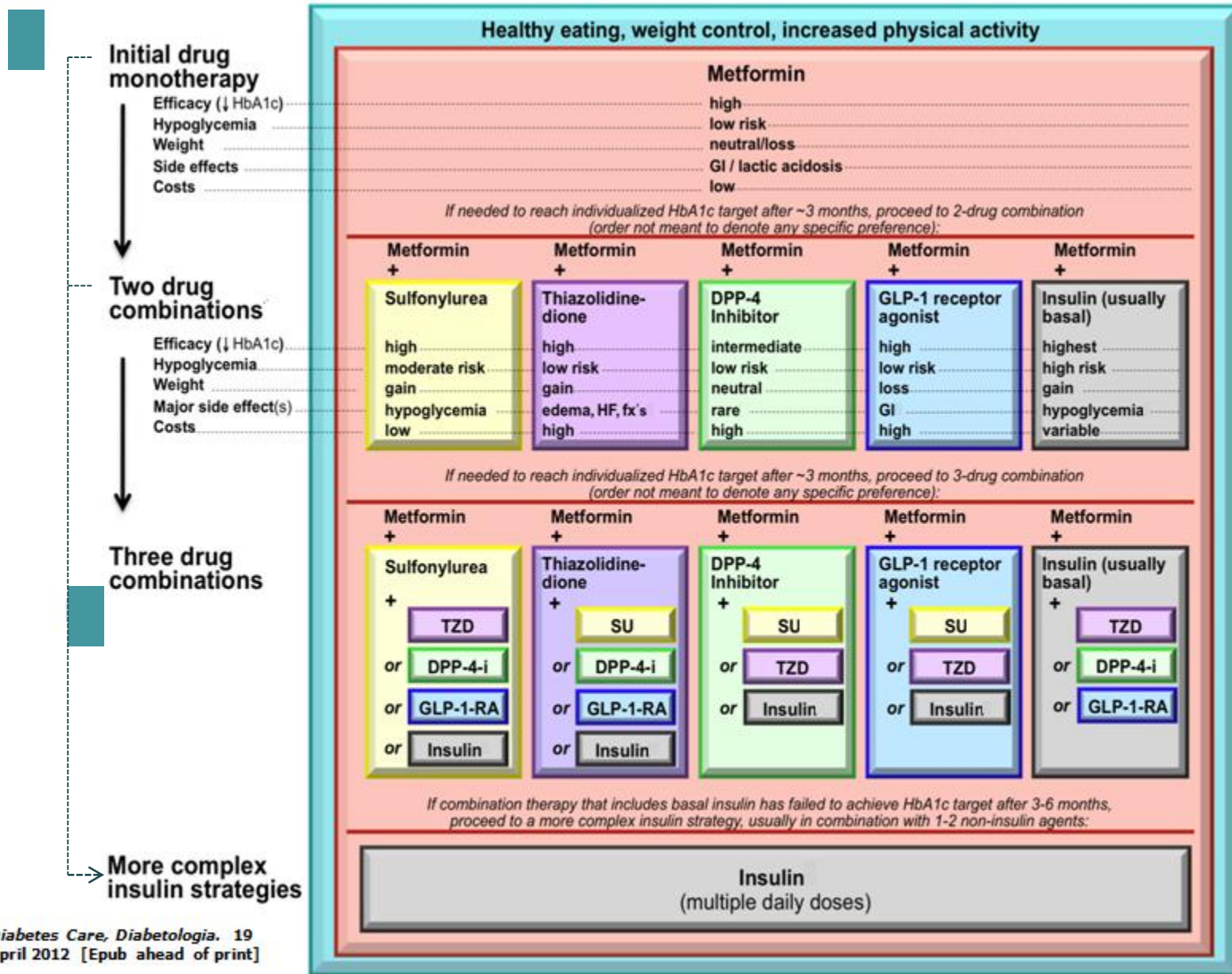
## Moins validé



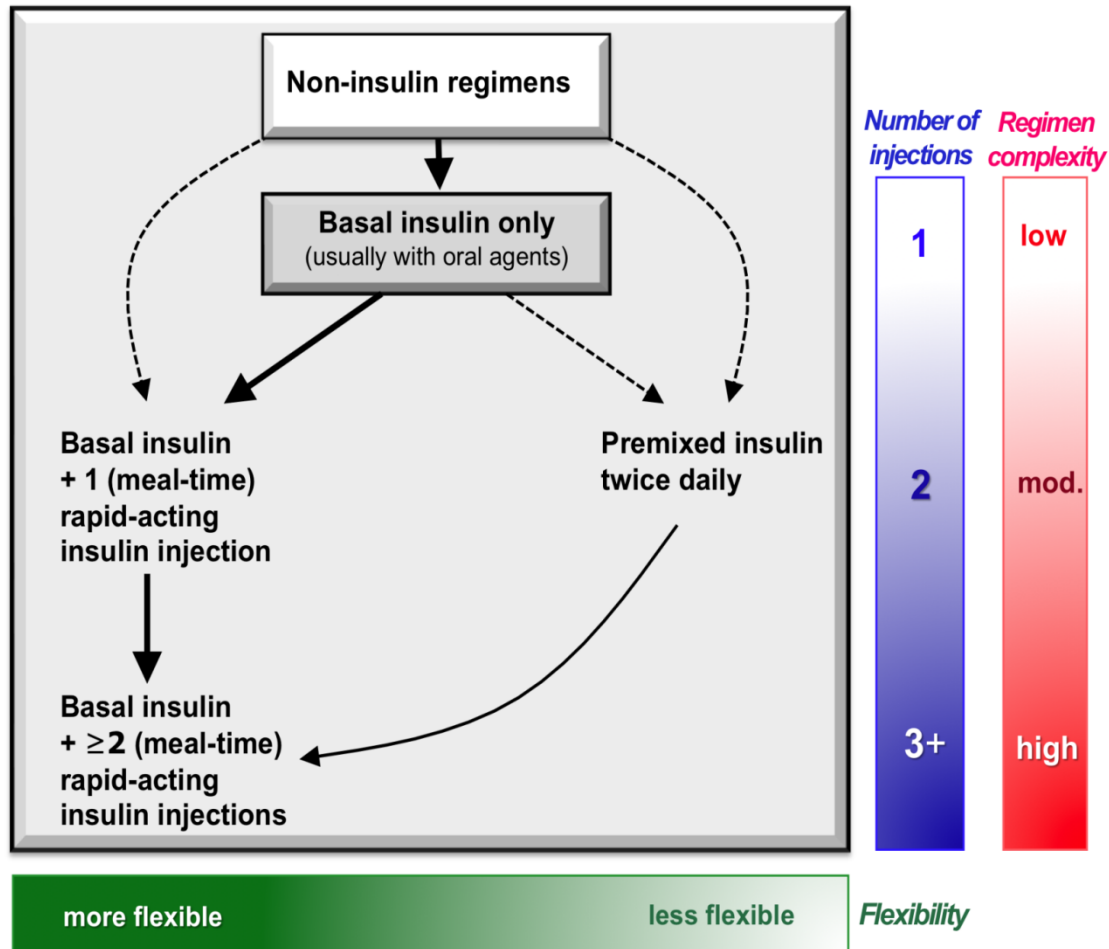
\* Pas remboursé en Belgique



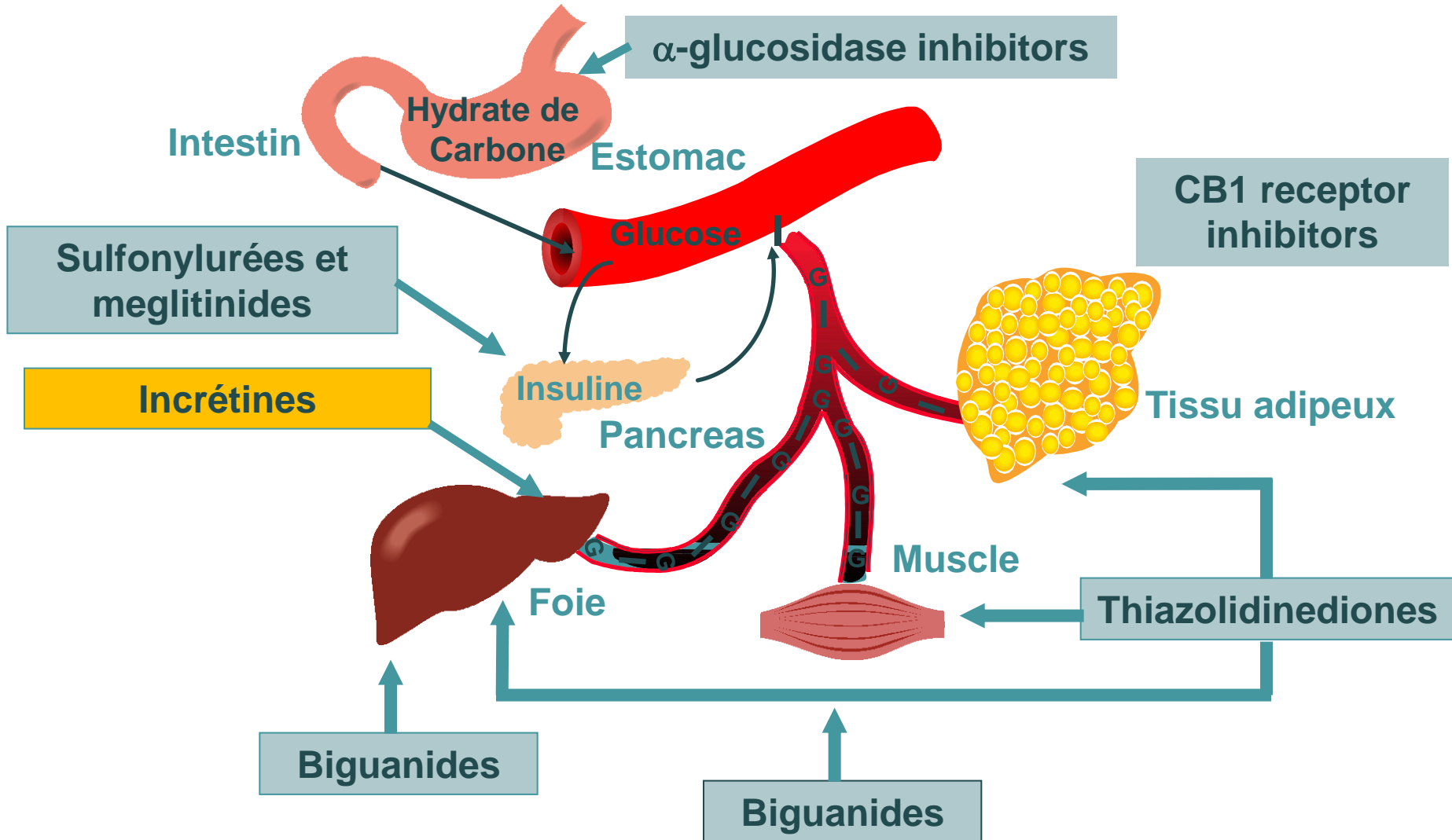
# Anti-Hyperglycemic Therapy: General Recommendations



# Sequential Insulin Strategies in T2DM



# Site d'action des médicaments anti-diabétiques



Adapted from Kobayashi M. Diabetes Obes Metab 1999; 1 S32–S40.



# Metformine (Biguanides)

Glucophage®, Metformax®, Metformine®

## Action:

- Réduit la production hépatique de glucose
- Diminue IR

## CI:

- Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale, hypoxie sévère:  
Acidose Lactique!

## ES:

- Intolérance digestive: titrer, au milieu du repas...(Stagid® 700 mg)
- Pas d'hypo sauf si patient à jeun.

# Sulfamides (Sulfonylurées)

**Daonil®**, **Euglucon®**, **Minidiab®**, **Glibenese®**, **Glurenorm®**,  
**Unidiamicron®**, **Amarylle®**

## Action:

- Sécrétion d'insuline

## CI:

- Insuffisance rénale (sauf Glurenorm®)

## ES:

- Prise de poids
- Hypo

**Glinides: même mécanisme (Novonorm®) mais courte durée d'action et peut être donné en cas d'IR.**

# Inhibiteurs des alpha-glucosidases

**Glucobay®**

**Action:**

**-Inhibition de l'absorption digestive des glucides**

**CI:**

**Pas connue**

**ES:**

**-Flatulences**

# Glitazones (Thiazolidinediones)

**Actos®**

## Action:

**-Réduit IR**

## CI:

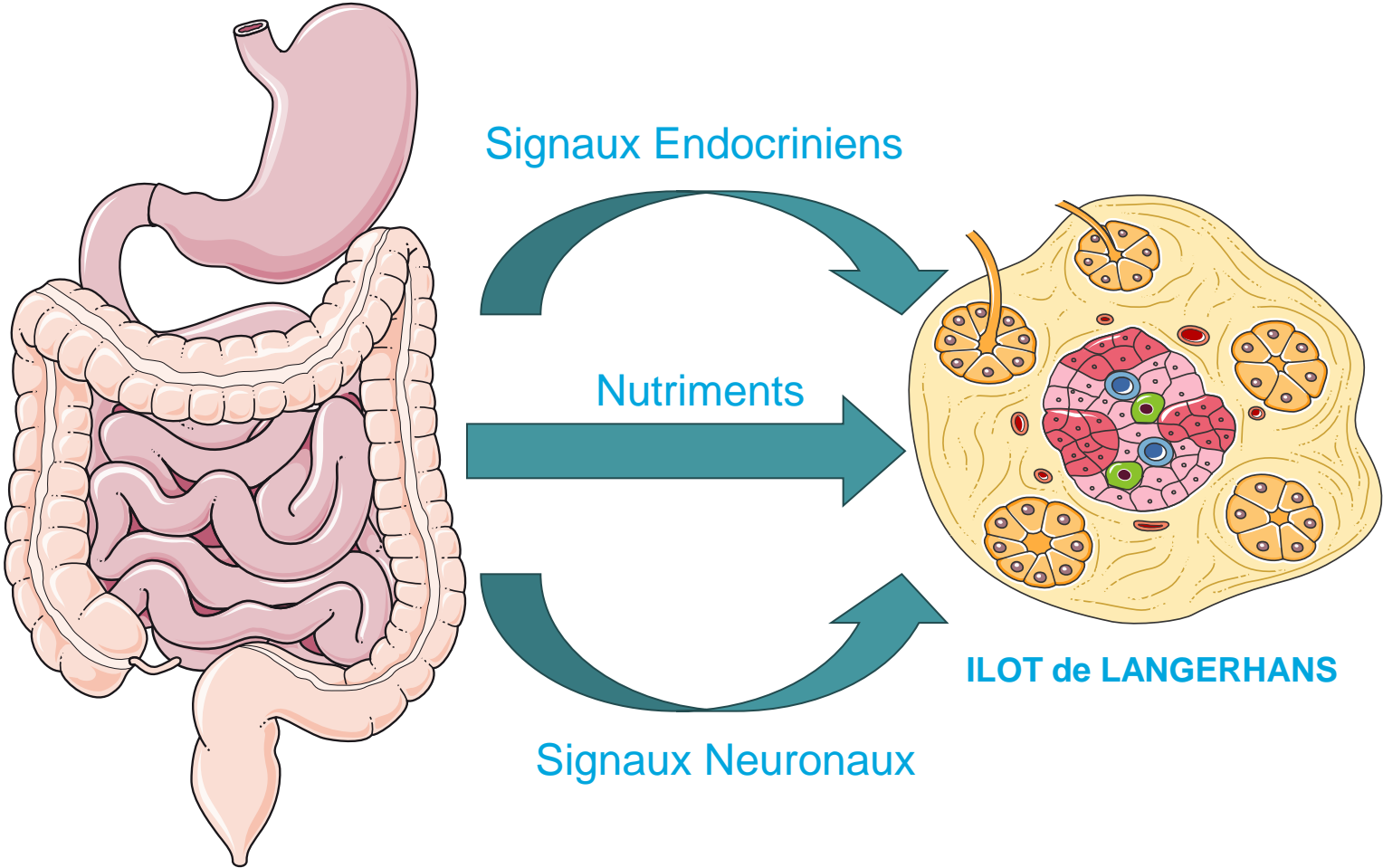
**- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, décompensation cardiaque**

## ES:

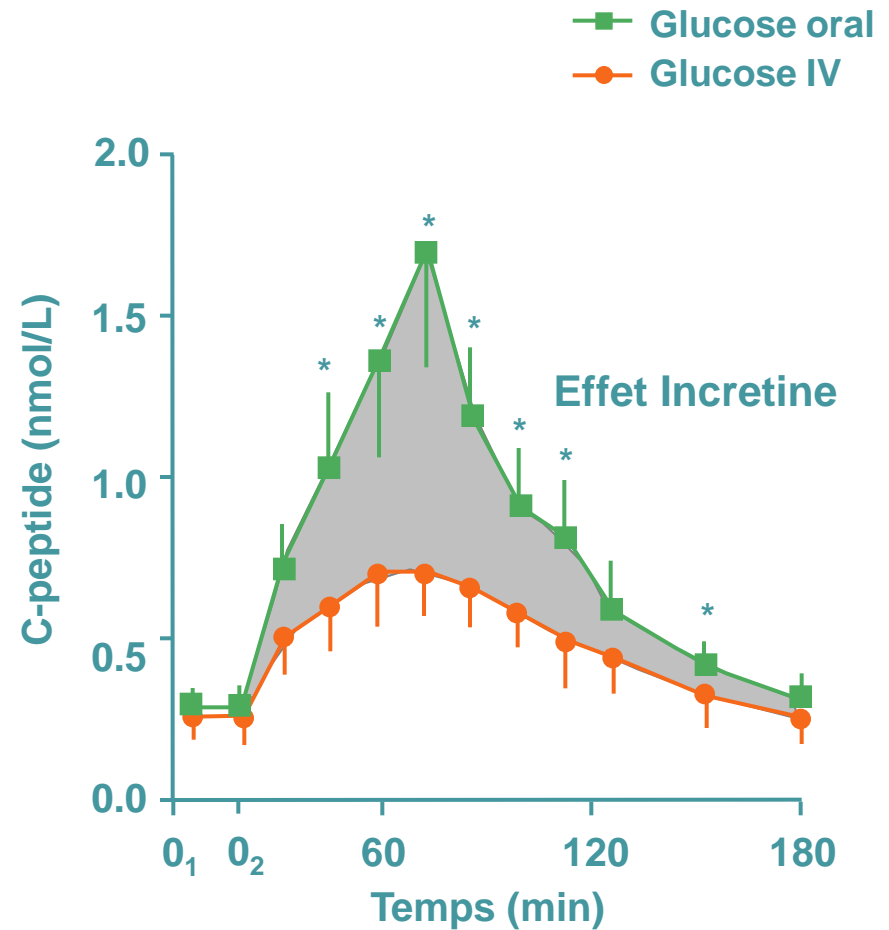
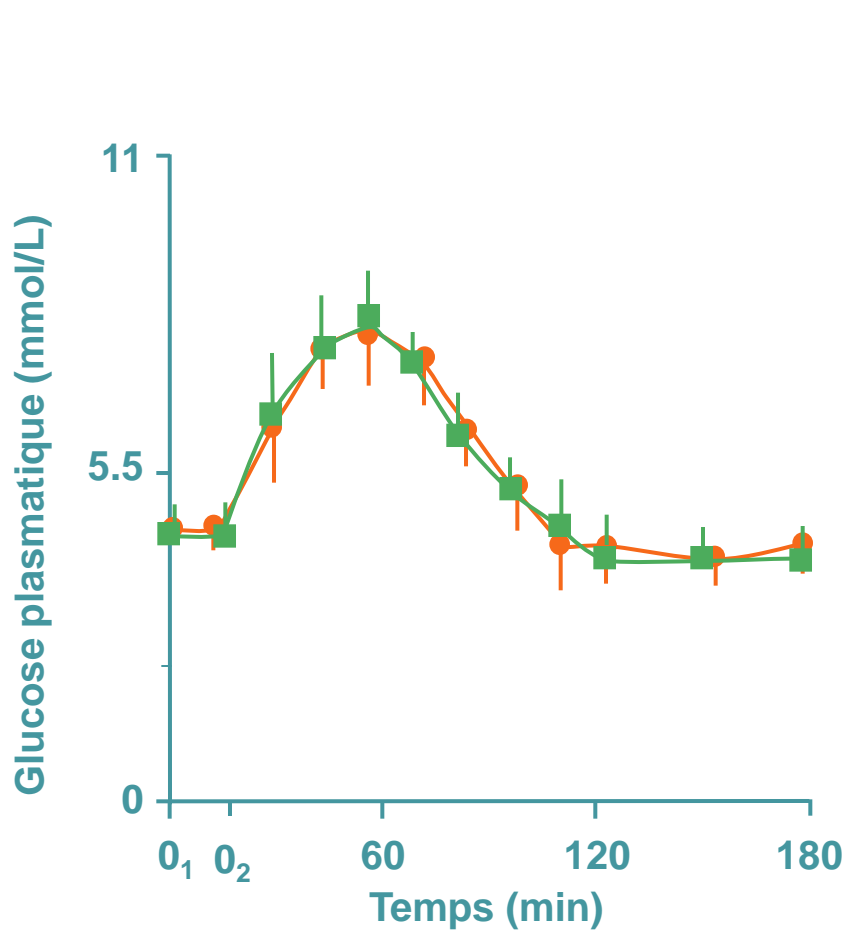
**-Prise de poids**

**-Décompensation cardiaque**

# L'axe entéro-insulaire



# L'effet incrétine explique la réponse des cellules $\beta$ lors d'une charge de glucose orale vs IV



Mean  $\pm$  SE; n=6; \* $p \leq .05$ ; 01-02 = glucose infusion time

Nauck J. Clin Endocrinol Metab. 1986;63:492-8.

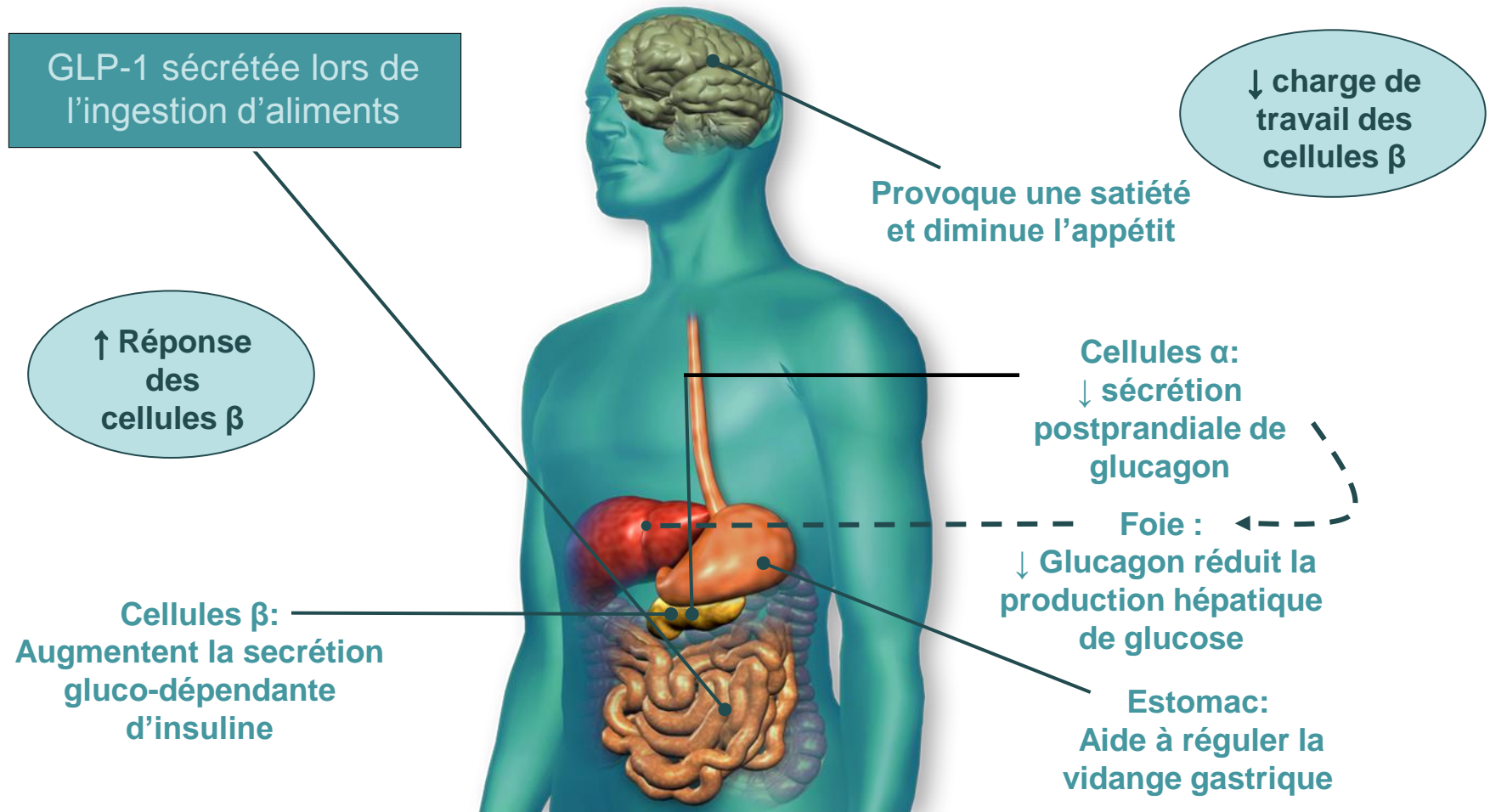
# Incrétines primaires : GLP-1 et GIP

- Deux incrétines primaires ont été identifiées:
  - *Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)*
    - Synthétisé et libéré par les cellules L de l'iléon
    - Différents sites d'action: pancreas, cellules  $\beta$  et  $\alpha$ , tractus gastro-intestinal, SNC, poumons et coeur
    - Action liée au récepteur
  - *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)*
    - Synthétisé et libéré par les cellules K du jéjunum
    - Site d'action: principalement le pancréas, les cellules  $\beta$ ; agit aussi sur les adipocytes
    - Action liée au récepteur



# GLP-1 est responsable de la majeure partie de l'effet incrétine mais est rapidement inactivé par l'enzyme DPPIV

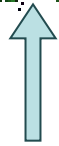
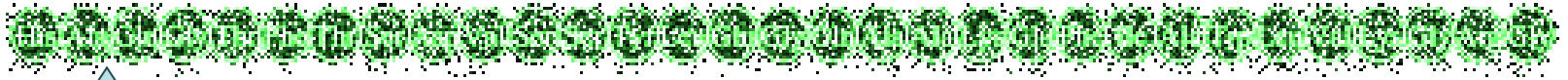
## Role gluco-régulateur des incrétines



Adapted from: Flint A, et al. J Clin Invest. 1998;101:515-20; Adapted from: Larsson H, et al. Acta Physiol Scand 1997;160:413-22.; Adapted from: Nauck MA, et al. Diabetologia 1996;39:1546-53; Adapted from Drucker DJ. Diabetes. 1998;47:159-69.

# Analogues du GLP-1

## ➤ GLP-1

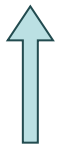


clivé par la DPP-IV

Demi-vie de 2 minutes

## ➤ Exendin - 4

- peptide isolé dans le venin du lézard *Gila monster*.
- 53% d'homologie de séquence avec le GLP-1.
- actions similaires à celles du GLP-1.



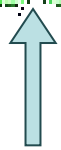
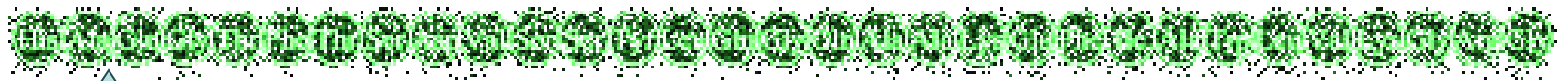
non clivé par la DPP-IV

Demi-vie jusqu'à 4 heures

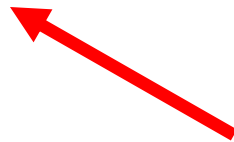
# Inhibiteur DPP-IV

Demi-vie de 2 minutes

➤ **GLP-1**

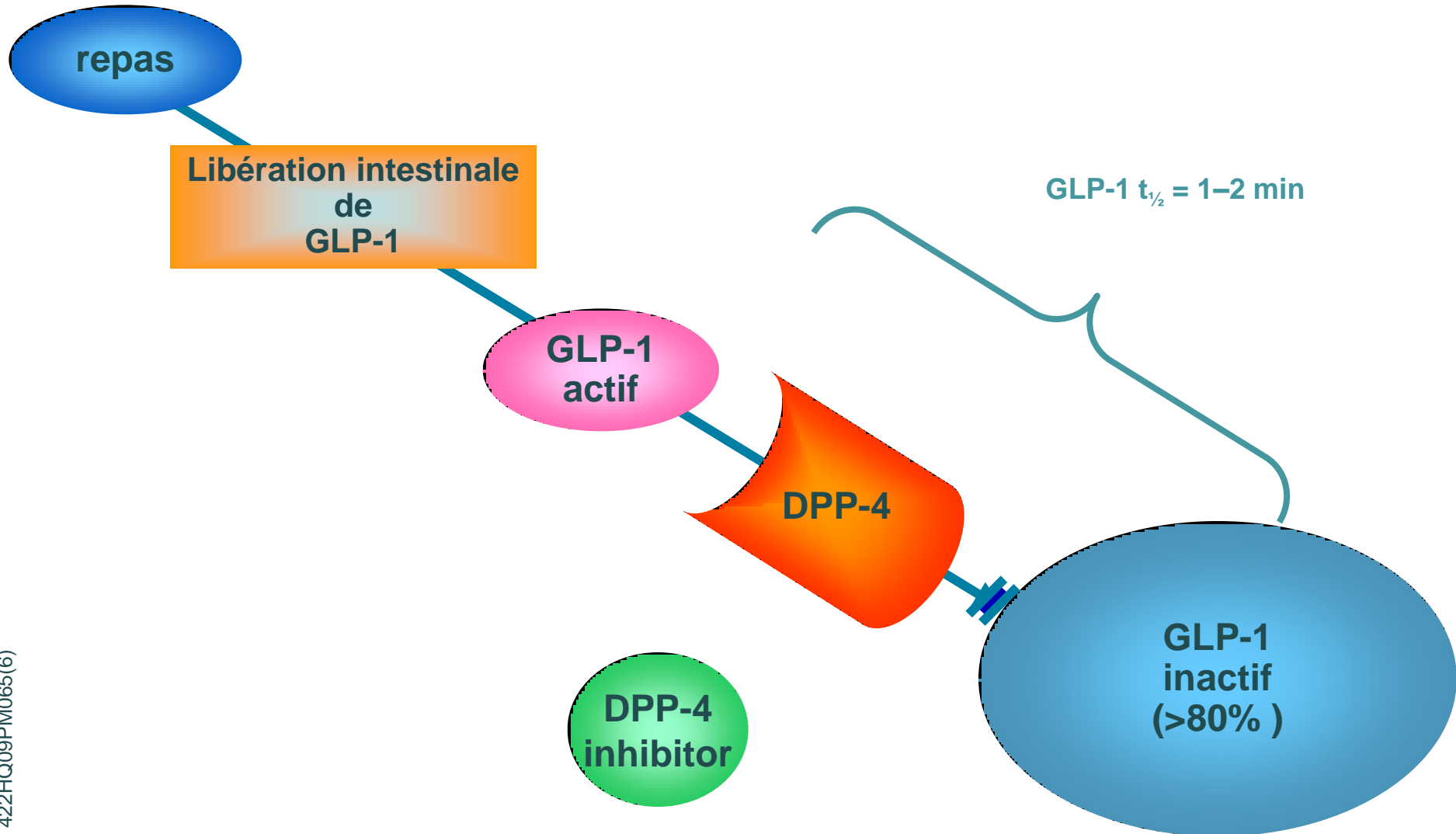


clivé par la DPP-IV



**Inhibiteur DPP-IV**

# Inhibition de l'enzyme DPP-4 augmente l'activité du GLP-1



Adapted from Rothenberg P, et al. Diabetes. 2000;49(suppl 1).

# Les nouvelles approches pharmacologiques

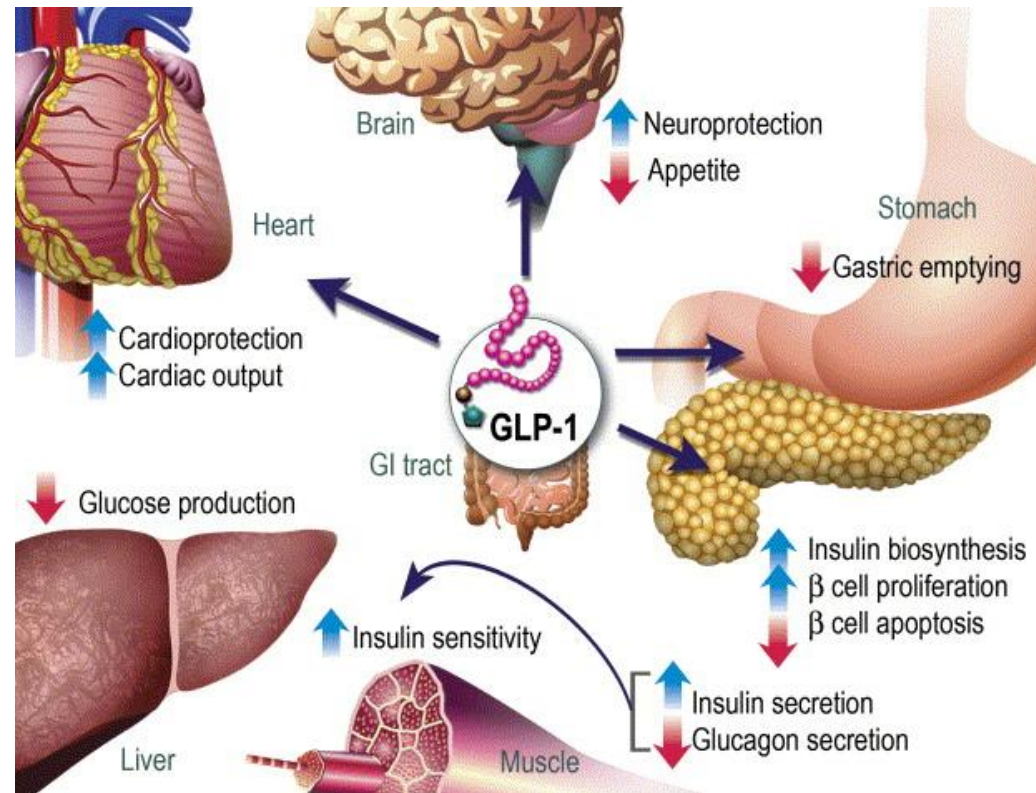
## Emergence des molécules à action incrétine (GLP-1)

- Les incrétinopotentiateurs : gliptines = inhibiteurs de la DPP-4

- sitagliptine (Januvia<sup>®</sup>)
- vildagliptine (Galvus<sup>®</sup>)
- saxagliptine (Onglyza<sup>®</sup>)
- linagliptine (Trajenta<sup>®</sup>)

- Les incrétinomimétiques :

- exénatide (Byetta<sup>®</sup>)
- liraglutide (Victoza<sup>®</sup>)



# INCRETINES

## Inhibiteurs de DPP-IV (Gliptines)

- Sitagliptin (Januvia®) 1 prise orale par jour. 1 dose unique (100 mg/j)
- Vildagliptin (Galvus ®) 2 prises orales par jour(100 mg/j)
- Saxagliptine (Onglyza ®) : 1 prise orale par jour. 1 dose unique (5 mg/j)
- Linagliptine (Trajenta®): 1 prise orale par jour. 1 dose unique (5 mg/j)

- . Inhibe la DPP-IV qui dégrade le GLP-1
- . Augmente la sécrétion d'insuline de façon glucose dépendante
- . Diminue la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante

⇒Diminution du risque d'hypoglycémies

- . Tolérance ++
- . Effet neutre sur le poids

# INCRETINES

## Analogues du GLP-1:

- Exenatide (Byetta®) : 2 injections s/c /jour (5 µg puis 10 µg)
- Liraglutide (Victoza ®): 1 injection s/c/jour (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg)
  - . Augmente la sécrétion d'insuline de façon glucose dépendante
  - . Diminue la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante
  - ⇒ Diminution du risque d'hypoglycémies
  - . EI: Nausées++ (ralentit la vidange gastrique)
  - . ↓ Poids +++ (action centrale sur la prise alimentaire)



# INCRETINES

## Analogues du GLP-1

- Monitoring Amylase, Lipase
- Patients à risque de pancréatite
- Titration car nausées:
- Demande de remboursement  
(critères: ADO + Metformine)

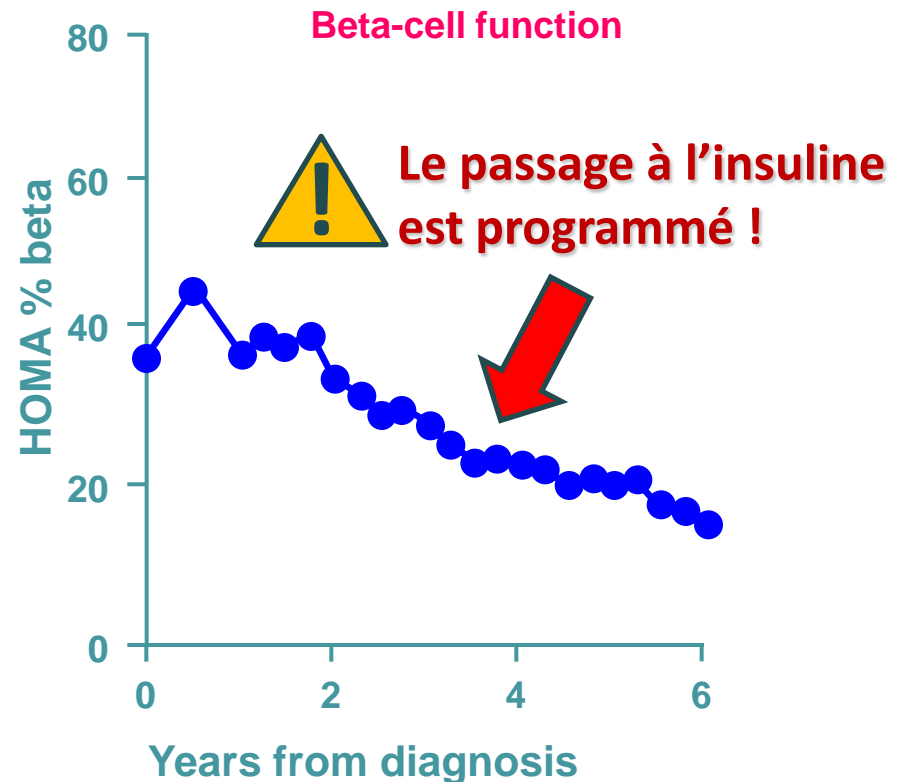
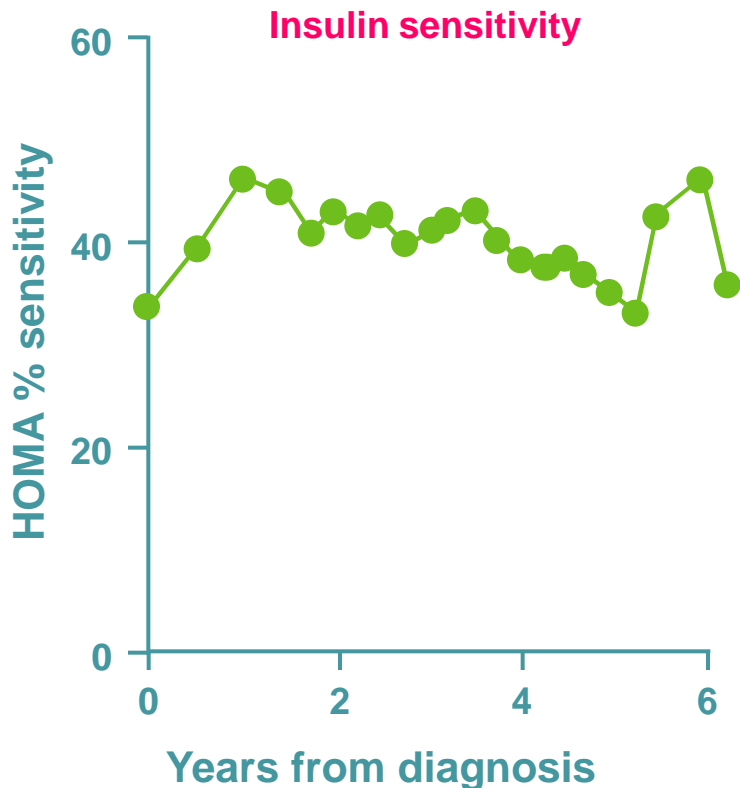
# Evolution du diabète de type 2

## Echappement au traitement oral

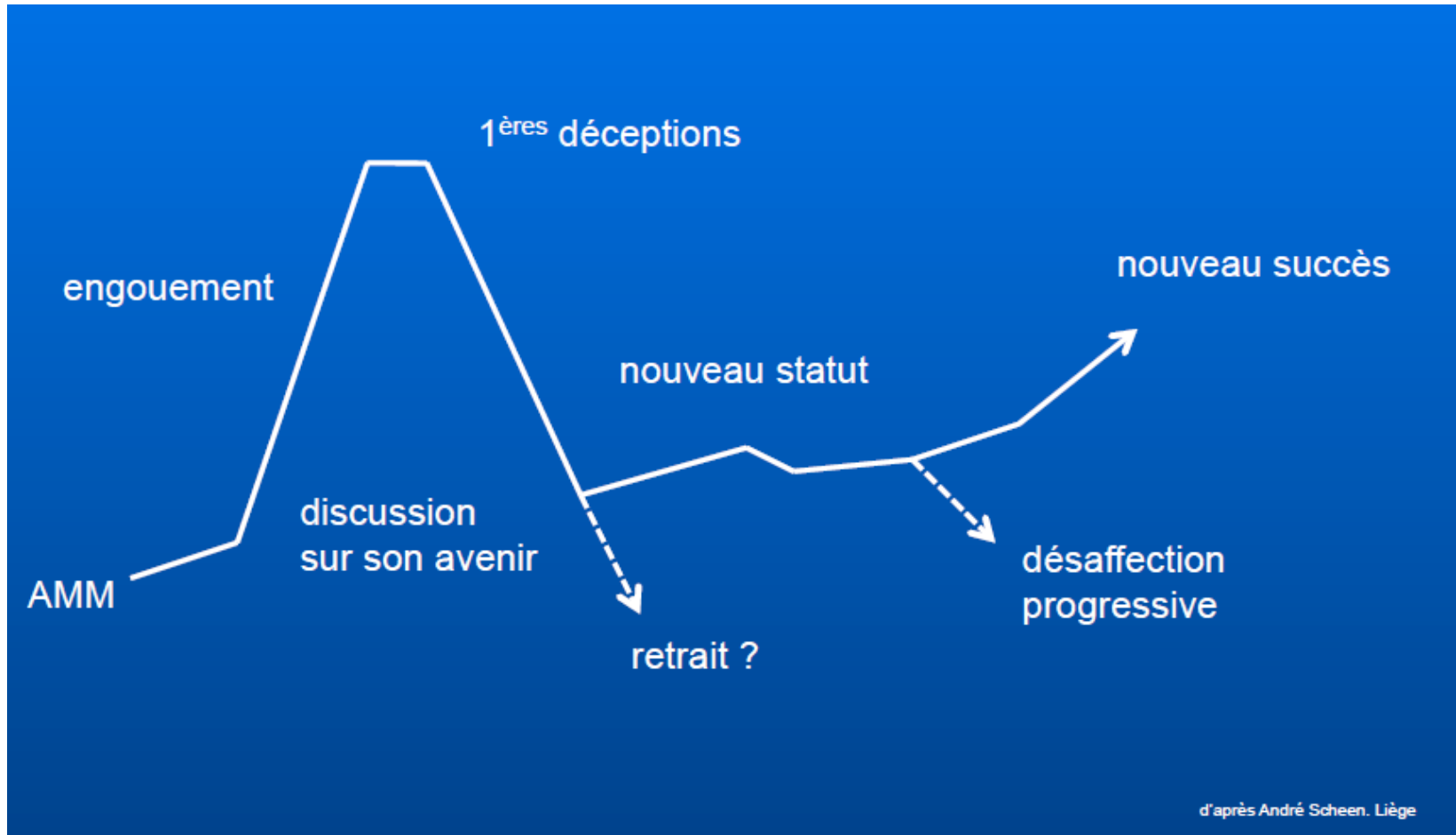


### $\beta$ -Cell Function Declined While Insulin Sensitivity Remained Stable in Type 2 Diabetes.

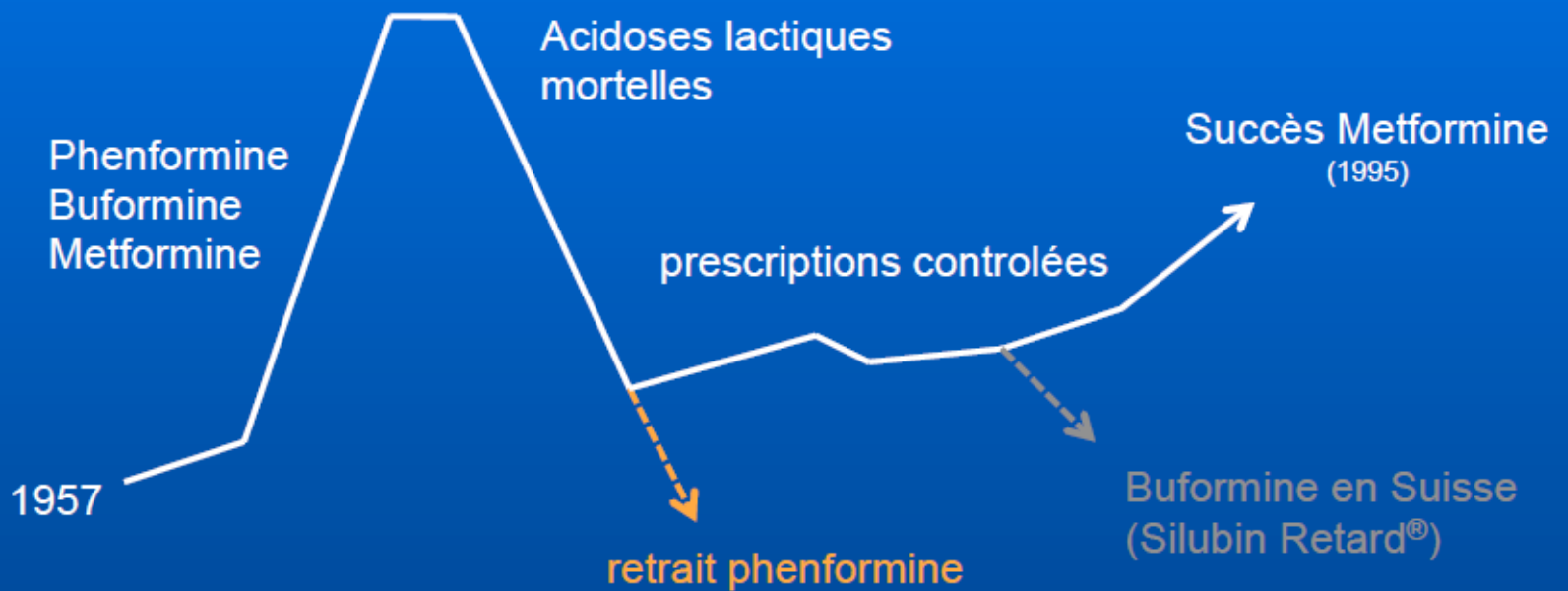
Belfast Diet Study : Levy J et al Diabetic Medicine 1998;15:290–296.



Data from the first six years of 10-year follow-up of the Belfast Diet Study: Data from 67 newly diagnosed subjects with type 2 diabetes mellitus (N=432) who required oral antihyperglycemic therapy or insulin due to secondary failure of diet therapy during years 5 to 7.



# Biguanides



## Et demain des inhibiteurs de SGLT2...

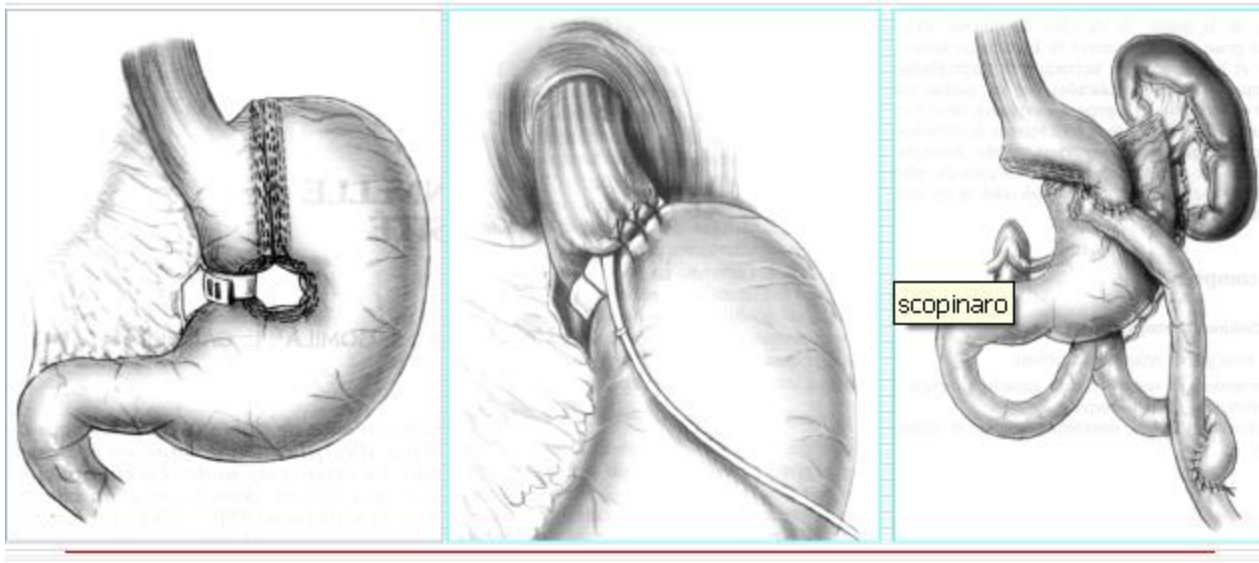
bloque transporteur de glucose au niveau du tube proximal : glycosurie +++



« Chaque patient est unique.

Chaque cas doit être individualisé tant pour l'objectif glycémique que pour l'approche thérapeutique.

Des guidelines ne remplaceront jamais la Médecine! »



**Merci pour votre participation**

