

REAGSO 2022 : Nouveautés Diabète et Obésité

Pr Bogdan Catargi CHU de Bordeaux

- DT1 : La Technologie
- DT2 : Les Molécules

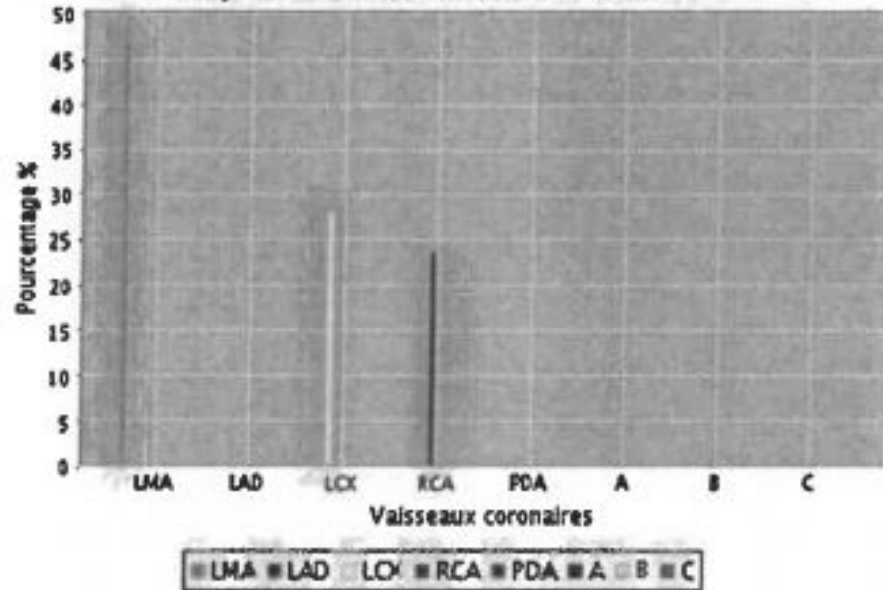
DT2 les news

- Diagnostic
 - Qui est à (très) haut risque CV ?
 - Comment dépister ?
- Traitement
 - Analogues du GLP1
 - iSGLT2

M P...

- Obèse DT 2 71 ans avant intervention...

Répartition du score de calcium



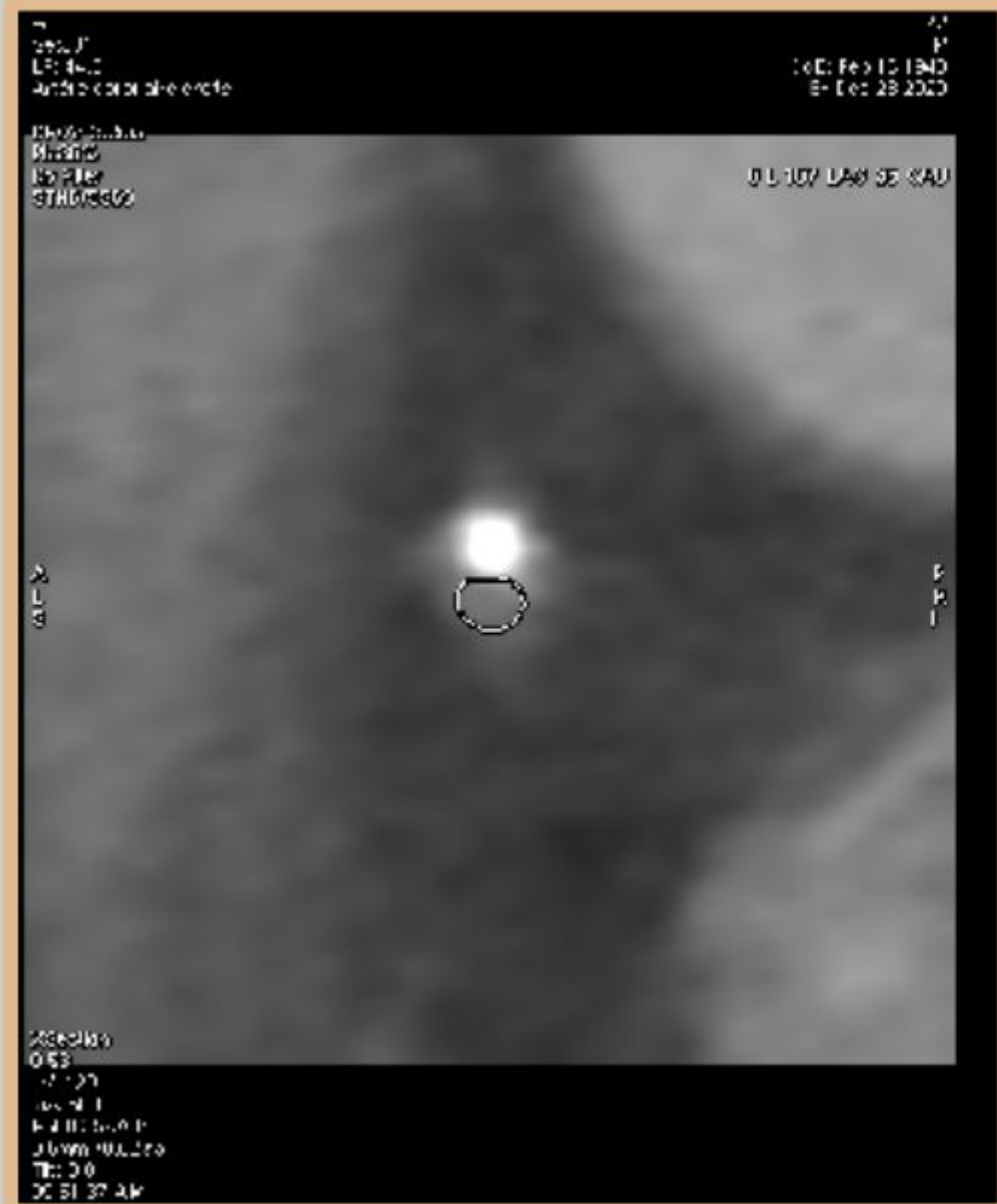
CORONAIRE	AJ-130	Mass	Volume-130
(LMA) Tronc de l'artère gauche	230	38	87
(LAD) Interventriculaire antérieure	0	0	0
(LCX) Circonflexe gauche	134	19	44
(RCA) Artère coronaire droite	114	17	40
(PDA) Artère interventriculaire postérieure	0	0	0
A	0	0	0
B	0	0	0
C	0	0	0
Total	478	74	171
Total (sans vaisseaux additionnels)	478	74	171

Facteur d'étalonnage : 0.743

CONCLUSION

Score calcique élevé à **478**.

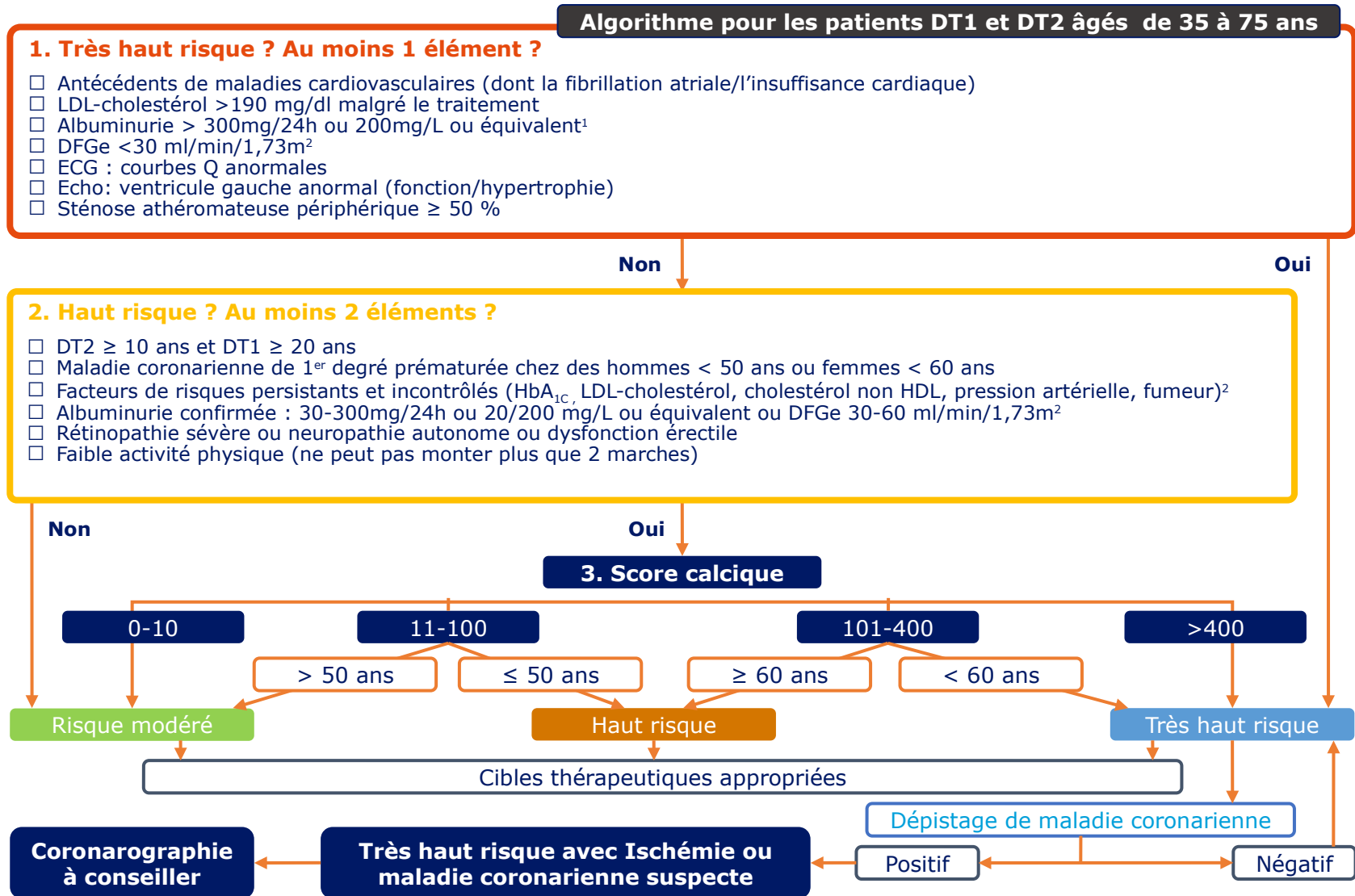
Sténoses calciques intermédiaires de l'IVA moyenne et CD1 (CAD-RADS 2).



On observe à gauche
une sténose de
l'artère coronaire
droite. Et à droite
plusieurs plaques
d'athérome dont une
circonférentiel au
niveau de l'artère
interventriculaire
antérieure.
(hyperdensités)

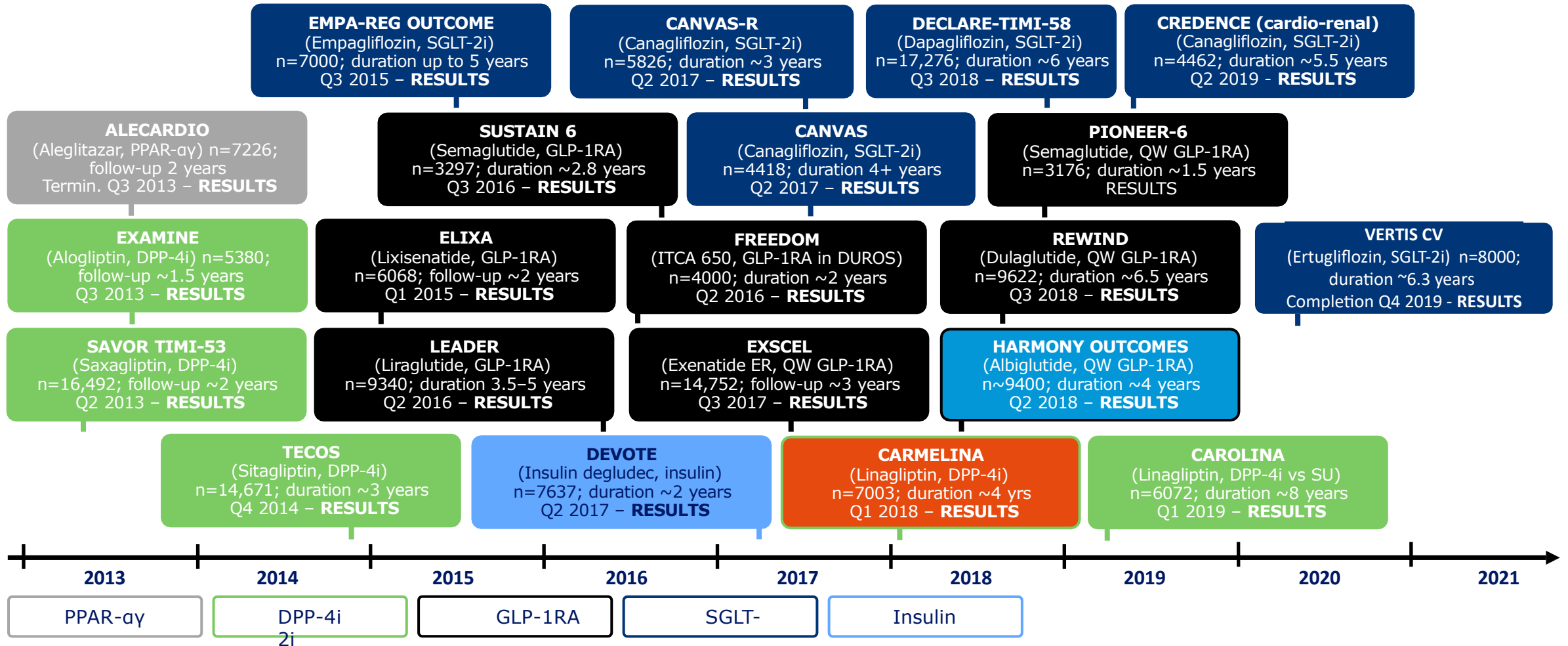


Stratification du risque et dépistage de la maladie coronaire chez le diabétique asymptomatique (consensus SFD/SFC 2020)



Valensi P, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab (2020), <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.08.002>

Contemporary CVOTs in diabetes



*Estimated enrolment. ClinicalTrials.gov. Accessed September 2017

CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; ER, extended release; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ITCA 650, continuous subcutaneous delivery of exenatide; PPAR receptors-α, peroxisome proliferator-activated receptors-α and γ; QW, once weekly; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea

Les preuves du sémaglutide

Critères inclusion CVOTs : GLP1-RAs

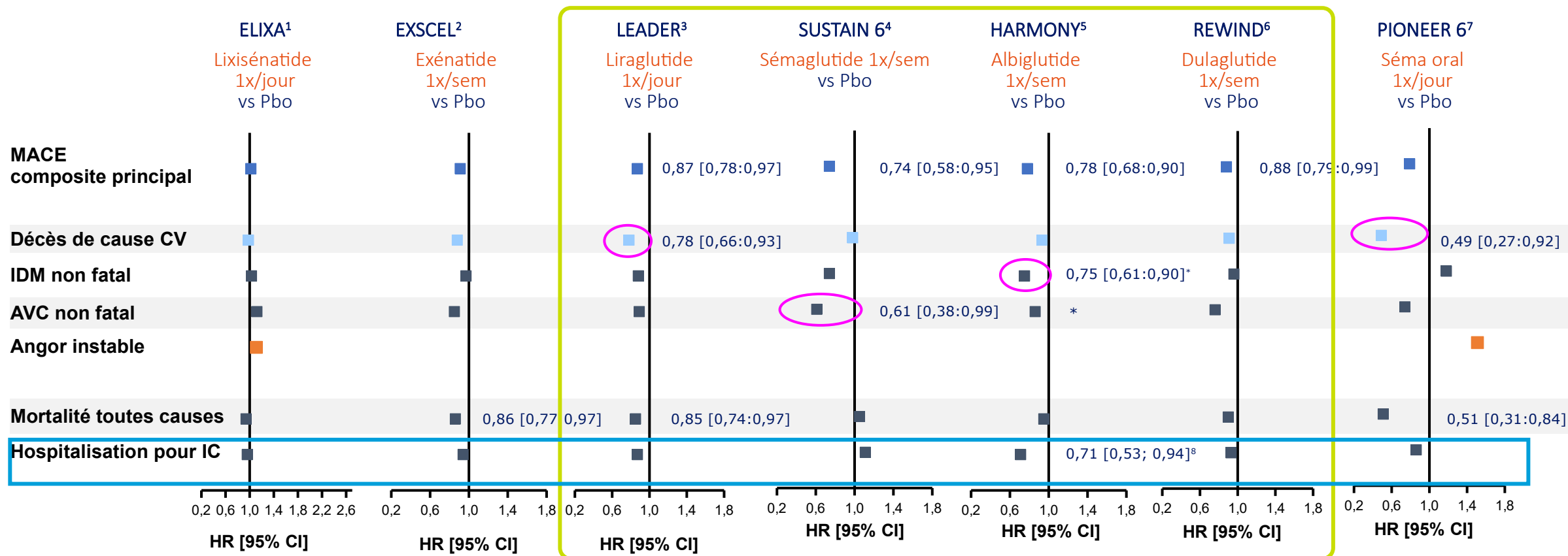
SK sémaglutide V1 - Juin 2020

LEADER ¹ (liraglutide) SUSTAIN 6 ² (sémaglutide) PIONEER 6 ³ (sema oral)	REWIND ⁴ (dulaglutide)	EXSCEL ⁵ (exénatide)
<p>Age ≥ 50 ans et ≥1 des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ≥1 antécédent de MCV <ul style="list-style-type: none"> • Maladie cardiovasculaire • Maladie cérébrovasculaire • maladie vasculaire périphérique ✓ IC chronique (classe NYHA II ou III) ✓ Maladie rénale chronique de stade 3 ou supérieur <p>Age >60 ans et microalbuminurie ou protéinurie, HVG ou atteinte ventriculaire gauche (systolique ou diastolique), ABI <0,9</p>	<p>Age ≥ 50 ans et ≥1 antécédent MCV</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ IDM ✓ AVC ischémique ✓ Revascularisation ✓ Hospitalisation pour angor instable ✓ Ischémie myocardique ✓ Angioplastie coronaire (PCI) <p>Age>55 ans et maladie vasculaire subclinique : Atcd ischémie myocardique lors d'une épreuve d'effort ou avec imagerie cardiaque, ± antécédent d'angor d'effort Sténose> 50% artères coronaires, carotide ou artères MI, ± antécédent de claudication Index cheville-brachiale <0,9 DFGe <60 mL/min/1,73 m2 Atcd HTA avec hypertrophie VG documentée Antécédent microalbuminurie persistante ou macroalbuminurie.</p> <p>Age > 60 ans et 2 FR : tabagisme, dyslipidémies, traitement HTA ou lipides.</p>	<p>MCV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de maladie coronaire : IM, revascularisation coronaire, stenose >50% dans une artère majeure, AVC ischémique, Sténose carotidienne > 50% avec ou sans symptômes neuro. - Atteinte périphérique : amputation due à une atteinte circulatoire, claudication intermittente, ABI < 0,9 ou antecédent d'intervention de revascularisation périphérique. revascularization procedure
<p>81% avec MCV / 19% (LEADER) 83% avec MCV / 17 % (SUSTAIN 6) 85% avec MCV / 15% (PIONEER 6)</p>	<p>31% avec MCV / 69%</p>	<p>73 % avec MCV / 27%</p>

Résultats des études CV avec les analogues du GLP-1

Critère d'évaluation composite principal : MACE

SK sémaglutide V1 - Juin 2020



Etudes démontrant la supériorité en ce qui concerne le résultat composite principal

Etudes évaluant l'IC pendant l'hospitalisation

Composants MACE individuels statistiquement significatifs

Il convient de ne pas effectuer de comparaisons inter-études. L'albiglutide a été retiré du marché mondial en juillet 2018 ; le sémaglutide oral est expérimental et son utilisation n'est pas autorisée

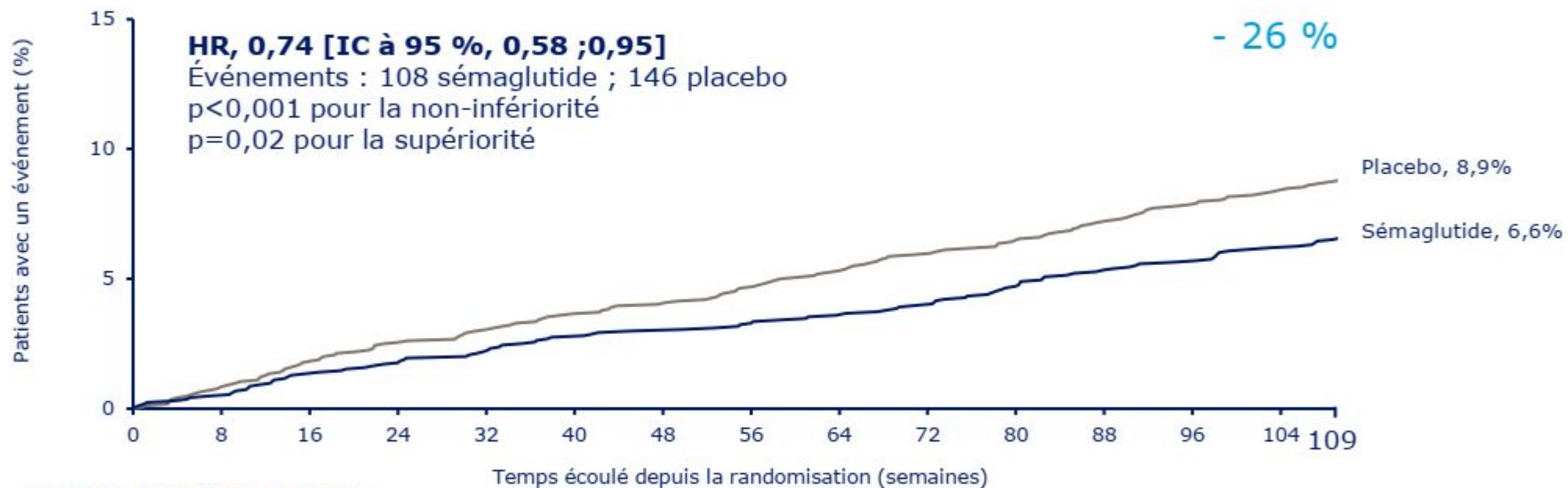
*Fatals et non fatals ; les HR [IC] sont mentionnés lorsque la valeur p est significative

AVC, accident vasculaire cérébral ; CI, intervalle de confiance ; CV, cardiovasculaire ; IC, insuffisance cardiaque ; Hosp., hospitalisation ; HR, hazard ratio ; MACE, événements cardiovasculaires indésirables majeurs ; IDM, infarctus du myocarde ; 1x/sem, une fois par semaine ; Pbo, placebo

1. Pfeffer et al. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57; 2. Holman et al. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39; 3. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22; 4. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44; 5. Hernandez et al. *Lancet* 2018;392:1519-29; 6. Gerstein et al. *Lancet*. 2019 Jun 10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3); 7. Husain M et al. *N Engl J Med* 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1901118; 8. Kristensen SL et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)

Critère d'évaluation principal

SK sémaglutide V1 - Juin 2020



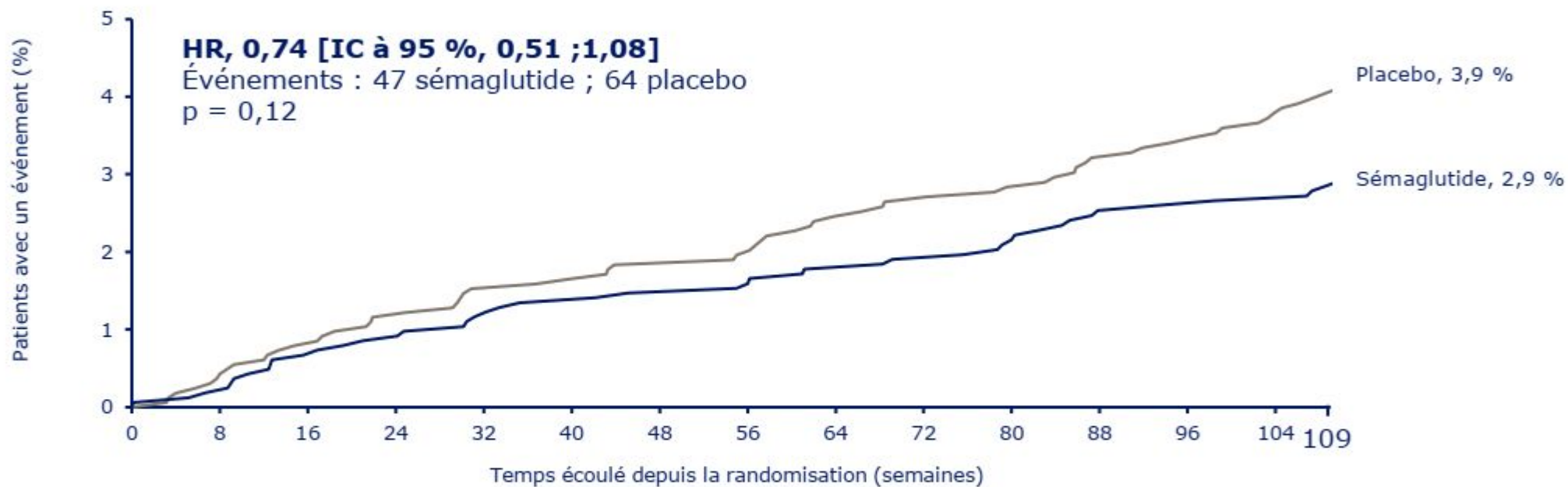
Nombre de patients à risque

Sémaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466

Courbe de Kaplan-Meier du premier événement confirmé par le comité de validation entre décès de cause CV, IDM non fatal et AVC non fatal en utilisant les données « dans l'étude » des patients de l'ensemble d'analyse intégral.

IDM non fatal

SK sémaglutide V1 - Juin 2020

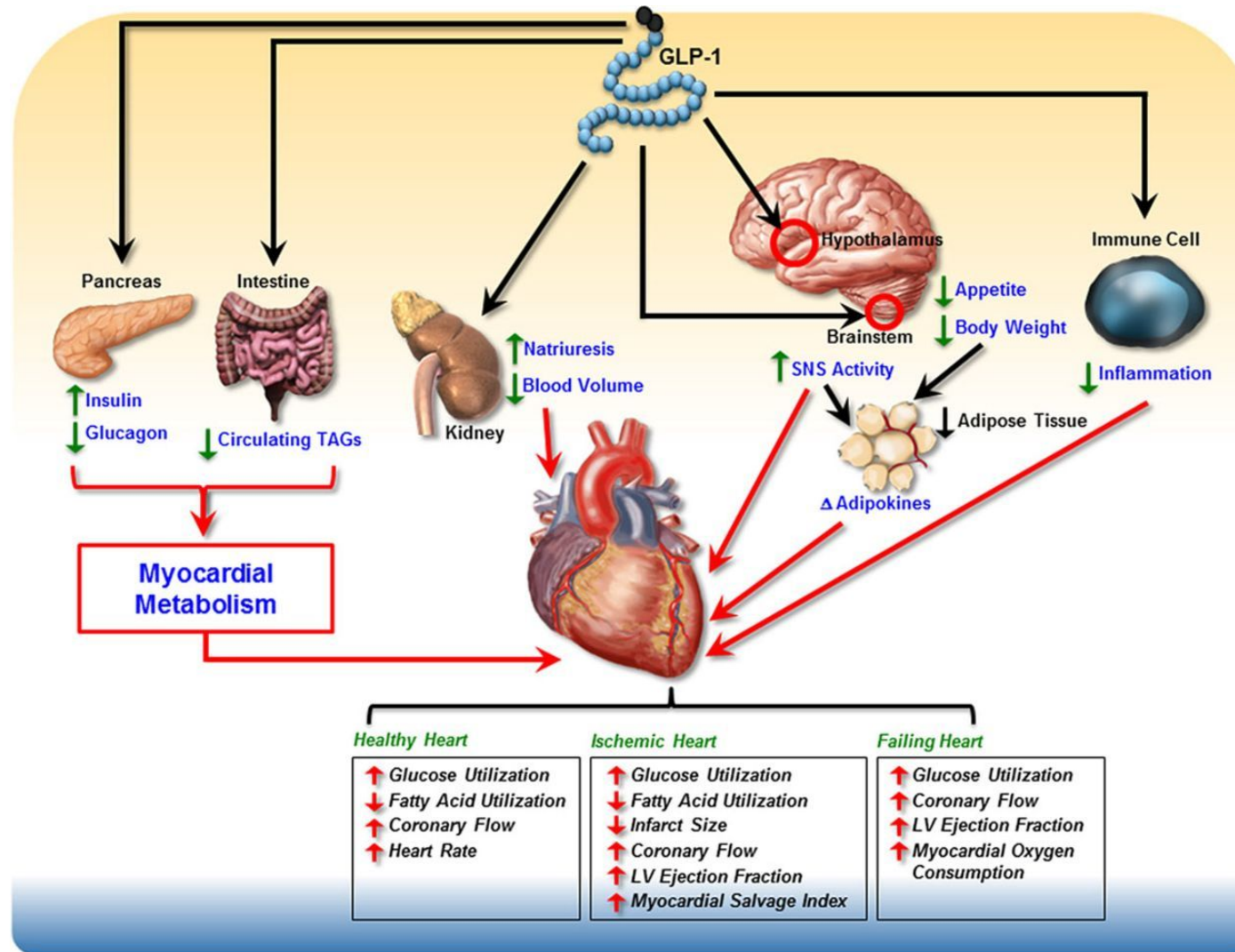


Nombre de patients à risque

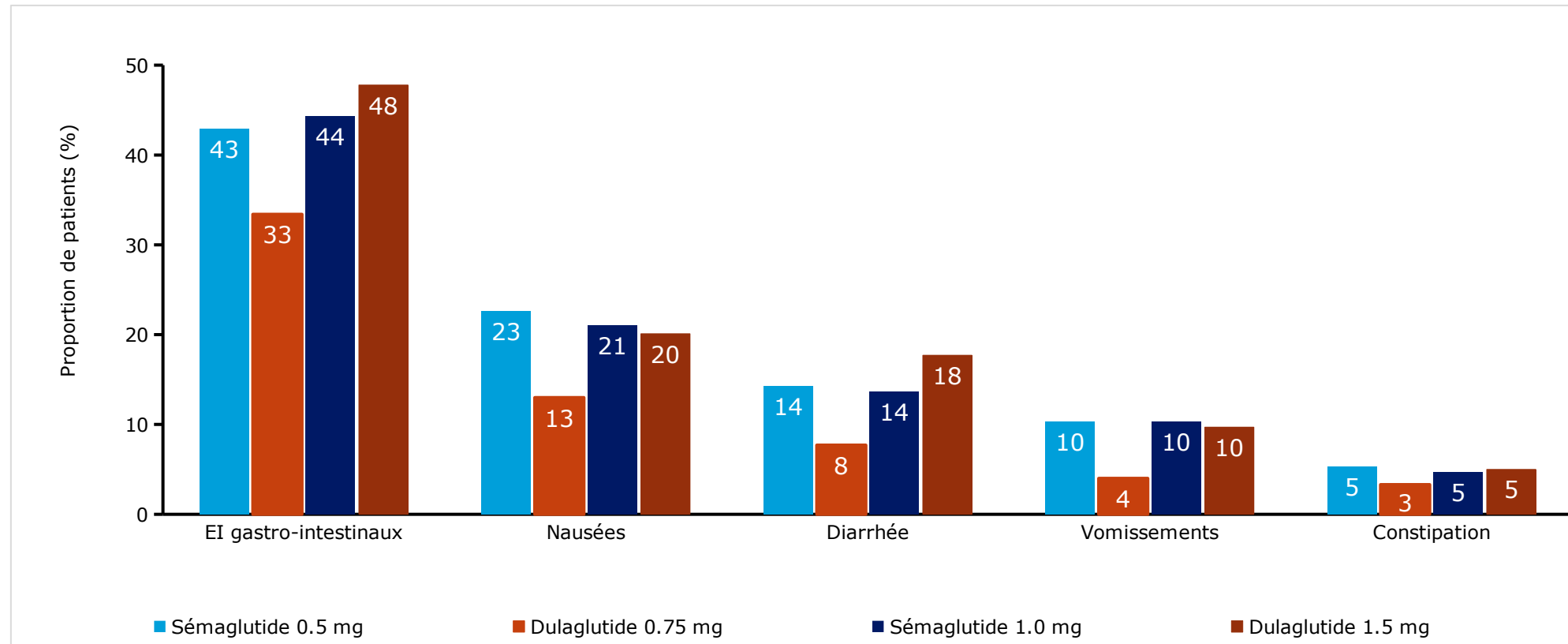
Sémaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543	1535
Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516	1502

Courbe de Kaplan-Meier du délai entre la randomisation et le premier IDM non fatal confirmé par le comité d'adjudication des événements en utilisant les données « dans l'étude » des patients de l'ensemble d'analyse intégral. HR est issu d'un modèle à risques proportionnels stratifiés. IC, intervalle de confiance ; HR, hazard ratio ; IDM, infarctus du myocarde

Effets pléiotropes des agonistes du GLP1



Affections gastro-intestinales signalées par $\geq 5\%$ des patients (estomac PLEIN ++)



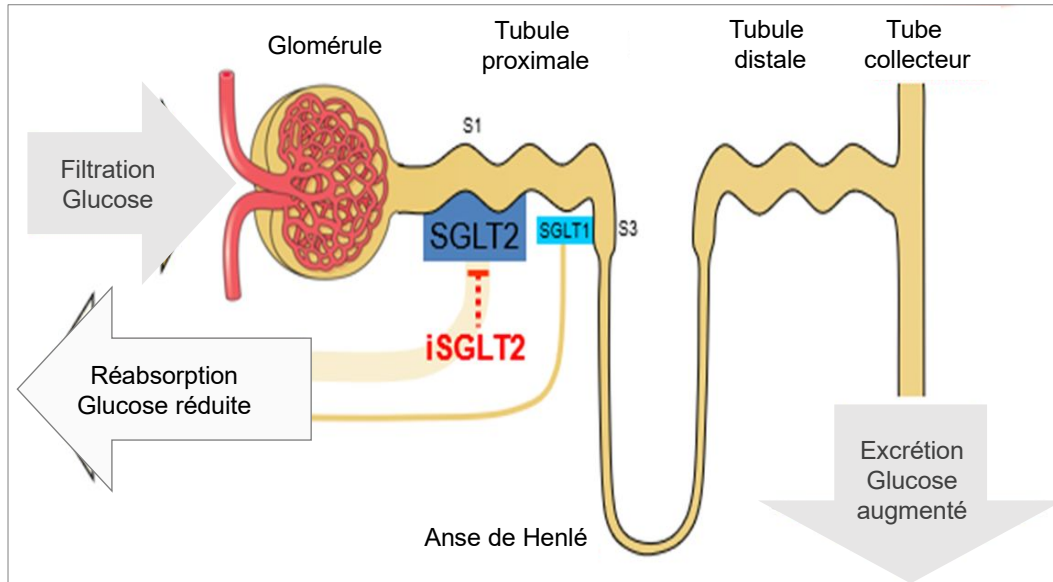
D'après le tableau 4.

Les événements indésirables incluent les événements qui sont apparus, ou dont la sévérité a augmenté, entre la première exposition et la visite de suivi planifiée 5 semaines (fenêtre de visite de + 7 jours) après la visite de fin du traitement à la semaine 40 (données sous traitement). EI, événements indésirables.

Les preuves de la dapagliflozine

MoA des iSGLT2 & Effets Métaboliques

ISGLT2 : Effet Insulino-indépendant



Inhibition du SGLT2 : Améliore la glycémie en réduisant la réabsorption rénale du glucose

Effets métaboliques iSGLT2⁵

- Diminution HbA_{1c} de l'ordre de - 0,6 % à -0,8 %
- Perte pondérale de 3 à 5 Kg
- Baisse de la PAS de l'ordre de - 3 à - 4 mm Hg
- Particularité de ces effets
 - Durabilité de l'effet
 - **Absence de non répondeurs** sous réserve d'une fonction rénale conservée
 - Risque d'hypoglycémie uniquement en association aux SU ou à l'insuline



DECLARE
TIMI-58 TIMI STUDY GROUP/HADASSAH MEDICAL ORG



DAPA-HF

EMPEROR-Reduced



DAPA-CKD



**EMPA-REG
OUTCOME[®]**

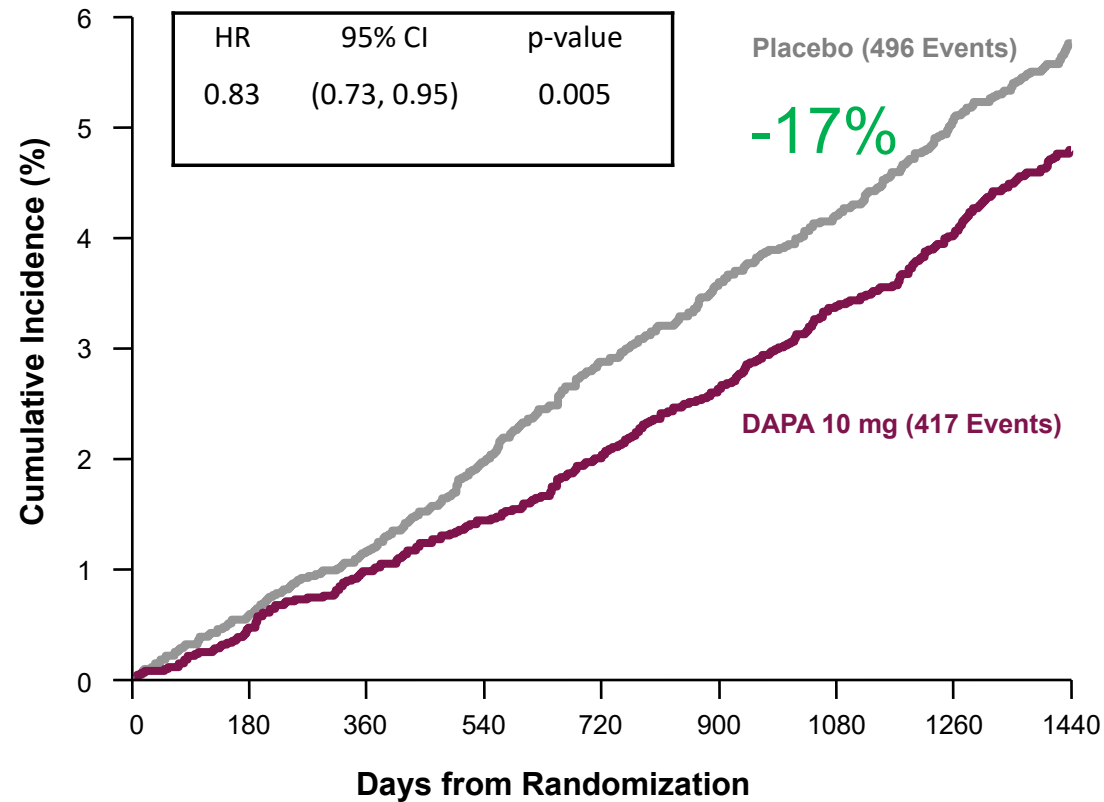
EMPEROR-Preserved



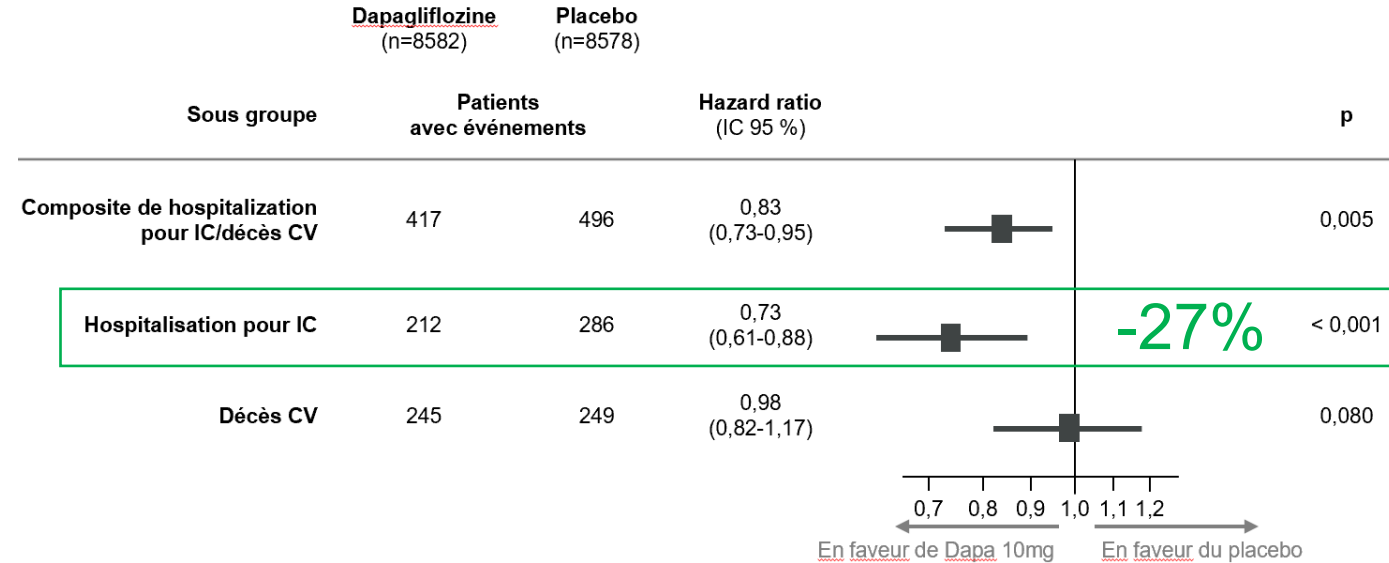
DELIVER

In DECLARE, dapagliflozin significantly reduced hHF/CV death in T2D patients with broad CV risk and in the subgroup of patients with HFrEF

**Primary endpoint-
hHF/CV death^{1,a}**




Hospitalisation IC /décès CV et composants individuels

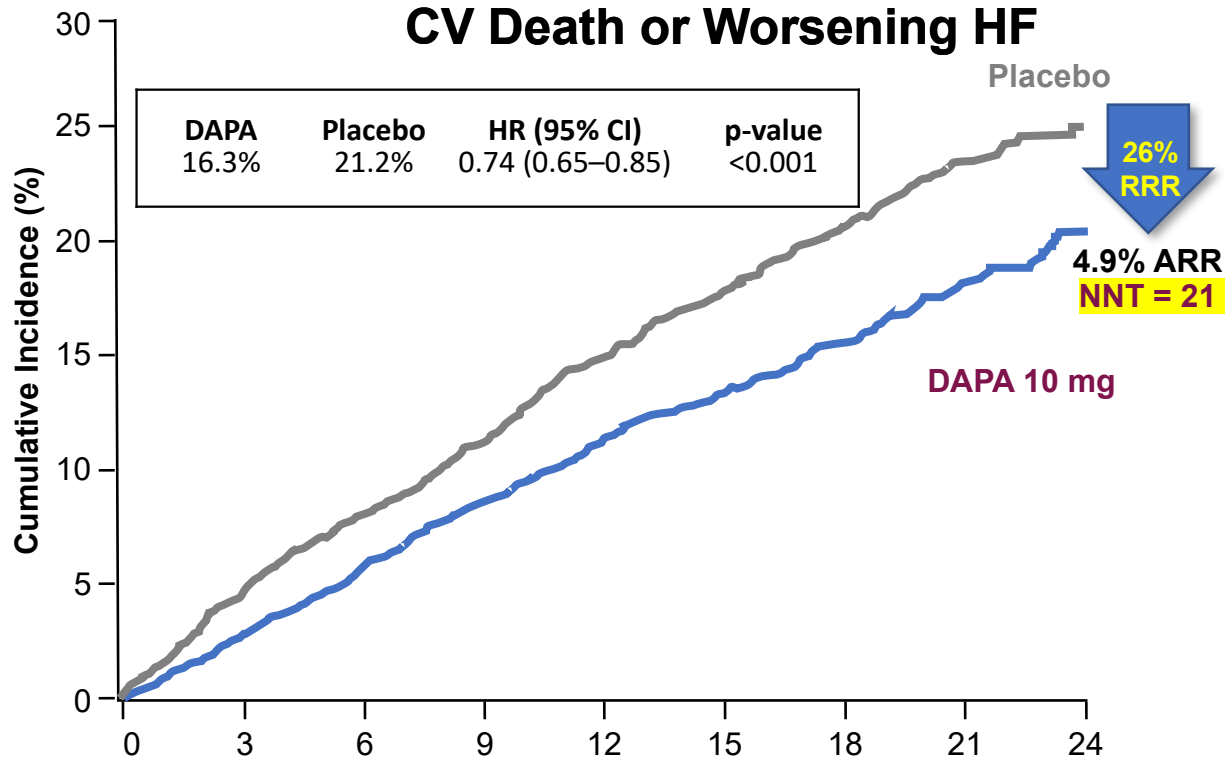


^a2-sided p-value is displayed; HR, CI, and p-value are from cox proportional hazard model.

Dapagliflozin Also Significantly Reduced the Risk of CV Death or Worsening HF^a in Patients with HFrEF with and without T2D



Primary Endpoint CV Death or Worsening HF



Primary Endpoint By Subgroup

Subgroup	DAPA 10 mg n/N	PBO n/N	HR (95% CI)
Overall effect	386/2373	502/2371	0.74 (0.65-0.85)
Type 2 diabetes at baseline			
Yes	215/1075	271/1064	0.75 (0.63-0.90)
No	171/1298	231/1307	0.73 (0.60-0.88)
Baseline eGFR, mL/min/1.73 m²			
<60	191/962	254/964	0.72 (0.59-0.86)
≥60	195/1410	248/1406	0.76 (0.63-0.92)

DAPA 10 mg Better (indicated by blue arrow pointing left)
Placebo Better (indicated by grey arrow pointing right)

Suivi moyen :
18,2 mois

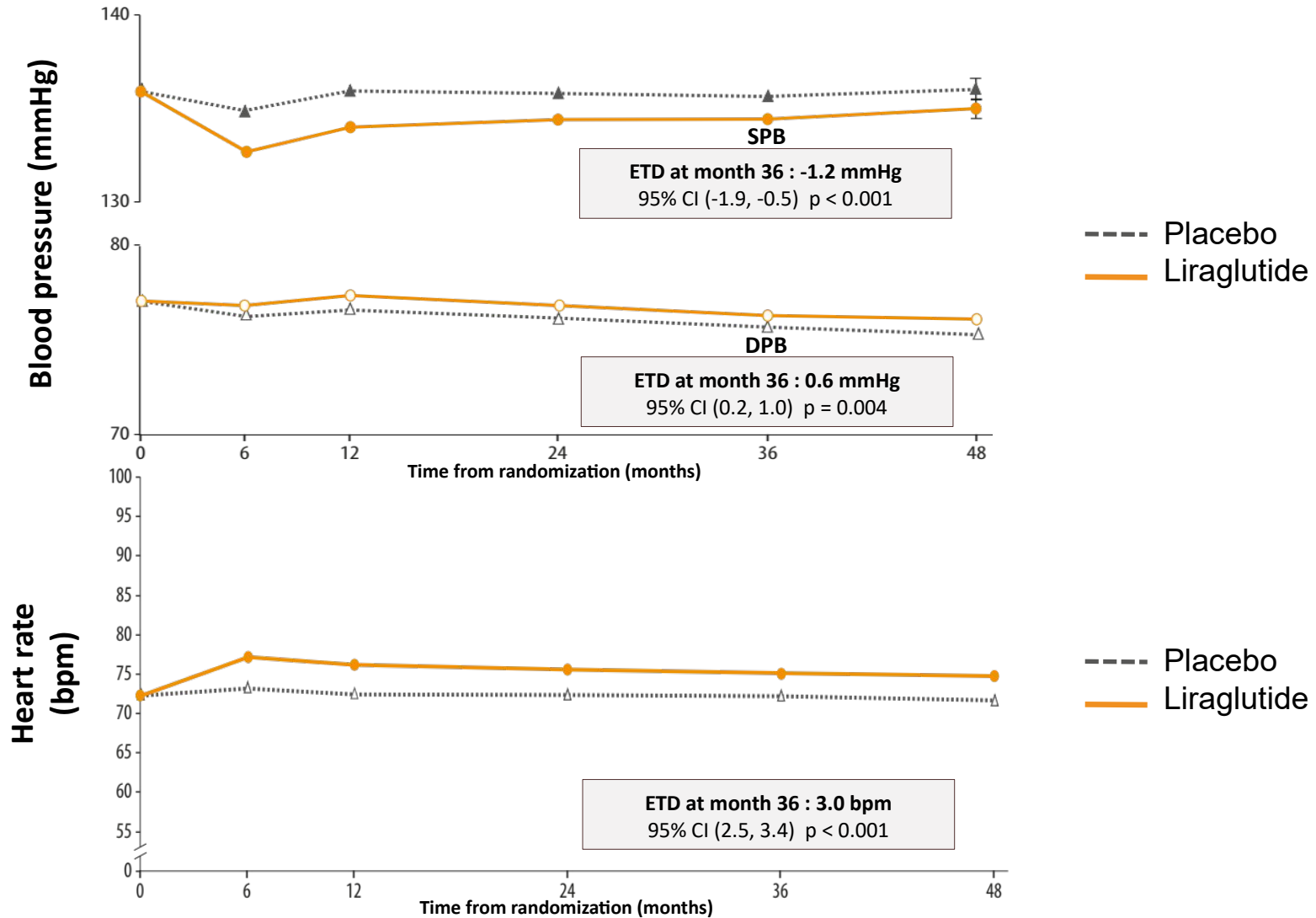
Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
DAPA	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

^aWorsening HF includes hHF or urgent HF visit.

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.

McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

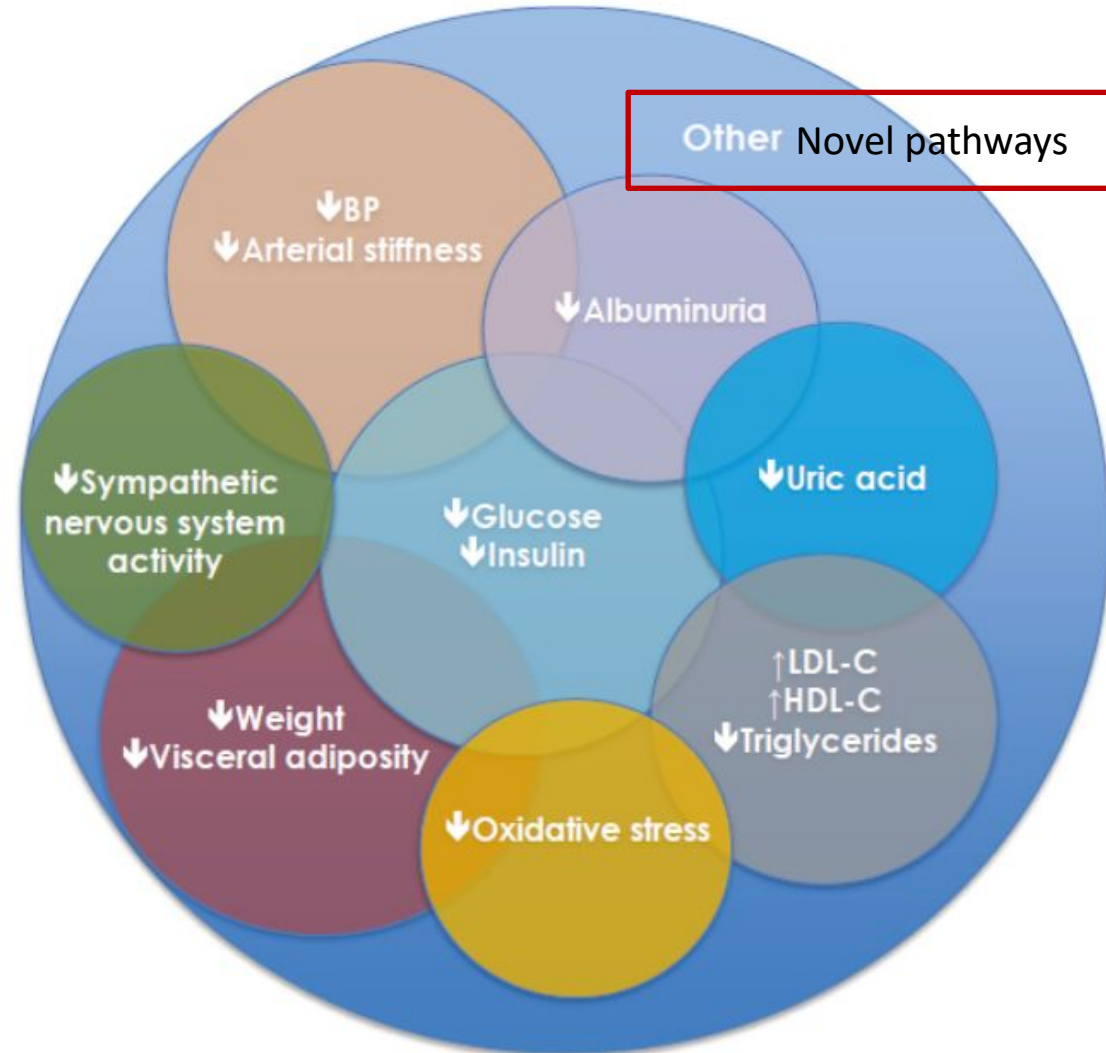
Pression artérielle / FC



Number of patients at each visit

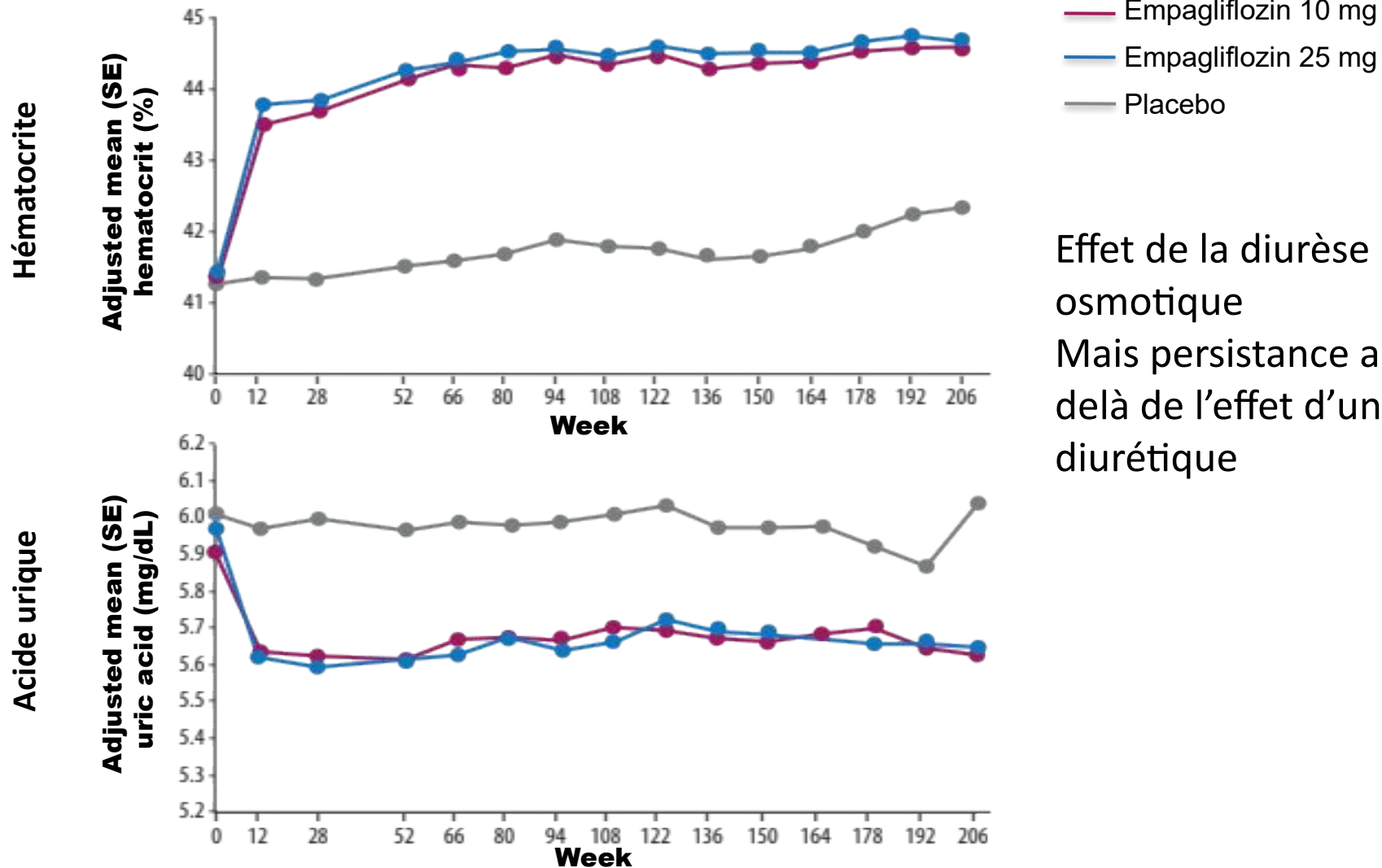
Liraglutide	4668	4442	4330	4099	3853	824
Placebo	4672	4434	4294	3971	3695	767

Empagliflozin modulates several factors related to CV risk



Effets sur acide urique et hématoците

Volume et acide urique



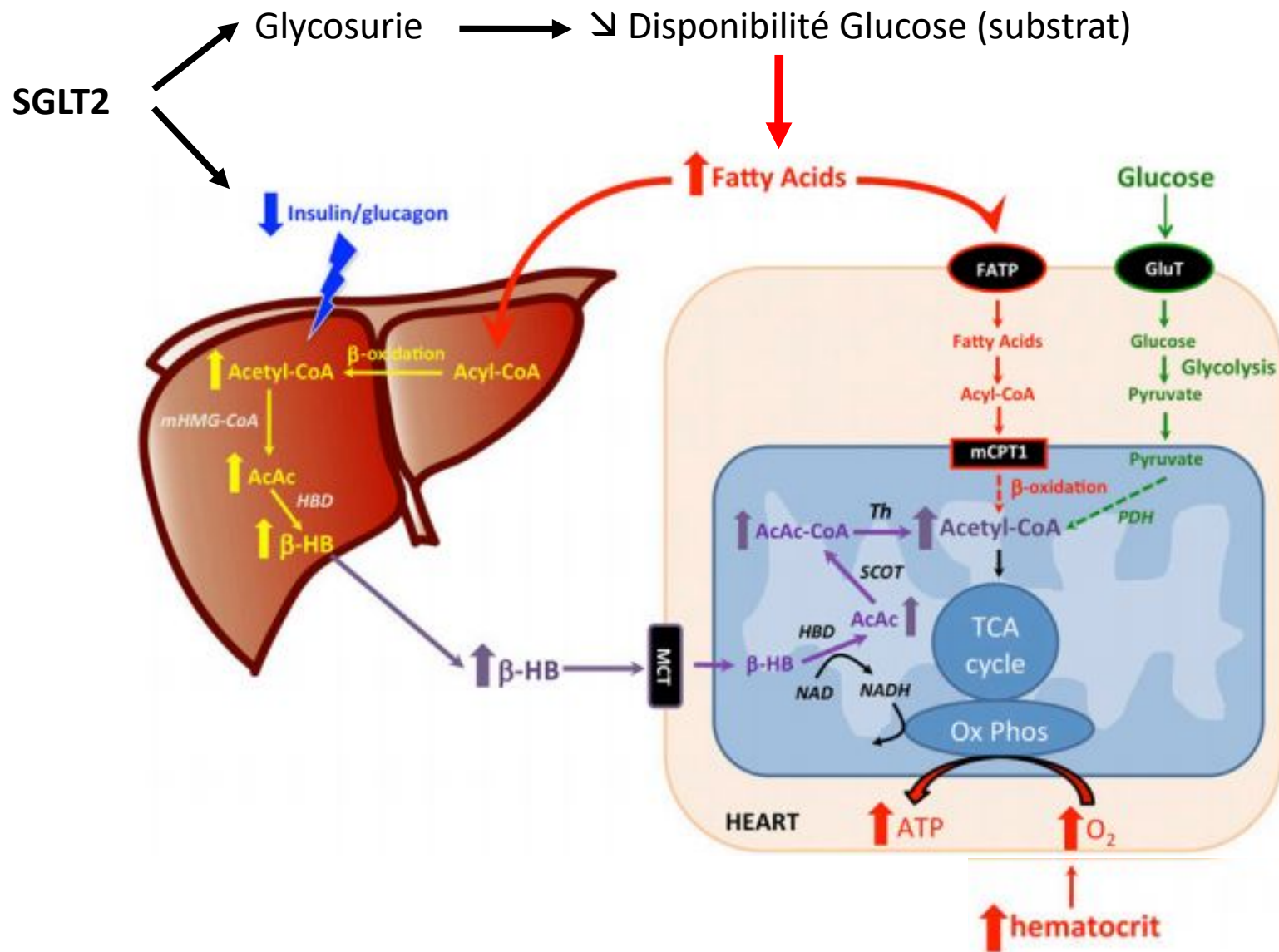
Effet de la diurèse osmotique
Mais persistance au-delà de l'effet d'un diurétique

Rôle de l'hématocrite

- Mécanismes de l'hémoconcentration
 - Effet diurétique ?
 - Peu probable car constant au cours de l'étude ≠ transitoire sous diurétiques
 - Augmentation de la masse globulaire totale
 - + 6 % mesure en Cr51 sous dapagliflozine
 - Augmentation EPO circulante et réticulocytes
 - Suggérant une augmentation de l'érythropoïèse
- Bénéfice de l'hémoconcentration (sans ↗ de FC)
 - Augmentation délivrance en O₂ aux tissus
 - Mime effet forte dose de diurétiques chez l'cardiaque ou rénale

Bénéfice cardiovasculaire de l'empagliflozine : nouvelles hypothèses mécanistiques

CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis
Ferrannini et al. Diabetes Care 2016 in press



Intérêt des corps cétoniques

- Substrat énergétique très performant pour la production d'ATP (rendement énergétique > glucose)
- Utilisation indépendante de l'insuline
- ↘ stress oxydatif (- histone déacétylase)
- ↗ biogénèse mitochondriale
- Stabilisation des membranes et effets anti-arythmiques
- DT2 : Perte de la flexibilité métabolique myocardique
 - Shift de substrat : A jeun AGL / nourri glucose
 - Gluco/lipotoxicité, stress oxydatif délétère sur la fonction mitochondriale
- Myocarde souris insuffisante cardiaque
 - ↘ capacité d'oxydation des acides gras
 - ↗ Production et oxydation des corps cétoniques pour produire de l'ATP

En résumé :
une nouvelle hypothèse énergétique

- Cétonémie persistante induite par les inhibiteurs SGLT2
- CC captés librement par le myocarde et oxydés de manière préférentielle par rapport aux AG
 - ⇒ Changement de carburant énergétique améliorant le rendement énergétique dans la mitochondrie
- En synergie, l'hémoconcentration augmente la libération d'O₂ au niveau des tissus
 - ⇒ Amélioration du fonctionnement du myocarde

La Dapagliflozine, trois indications essentielles

- Le traitement du **Diabète de type 2 obèse** de l'adulte
En association à la metformine (et/ou aux sulfamides)
- Patients adultes avec **Insuffisance Cardiaque** chronique symptomatique et FEVG $\leq 40\%$ En association à IEC/Sartan (ou sacubitril-valsartan) – BB – ARM
- Traitement de la **Maladie Rénale Chronique** de l'adulte
En association à un bloqueur du SRAA
DFGe 25 – 75 ml/min et ACR 200 – 5000 mg/g

Etude DapaUse-DT : 1ère exposition en vie réelle de la dapagliflozine en France

Objectif : Décrire les conditions d'utilisation de la dapagliflozine en France entre avril et octobre 2020 (soit sur les 7 premiers mois de commercialisation), selon les conditions de l'AMM (diabète de type 2)

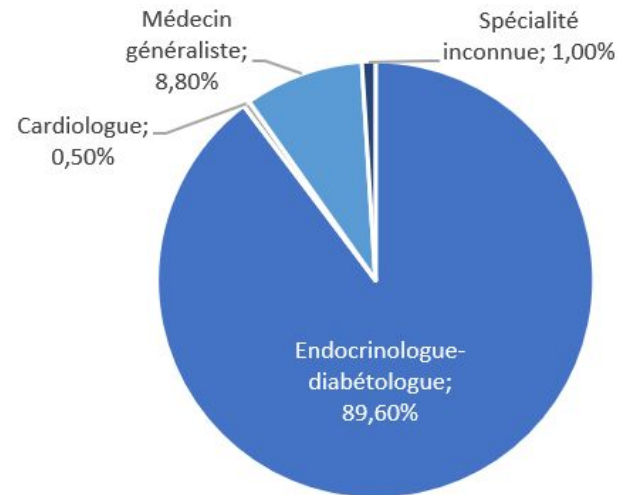
941 patients représentatifs^a auxquels la dapagliflozine a été prescrite au moins une fois entre avril et octobre 2020 par 222 médecins

(Source : population issue de la Base de données THIN CEGEDIM)

dont 386 patients avec une initiation documentée^b de dapagliflozine

Spécialités des médecins initiateurs de dapagliflozine

- **Diabétologue : 89,6%**



Profil des 386 patients à l'initiation de la dapagliflozine

	<i>n</i>	Moyenne	Médiane
Âge (années)	386	61,2	62,0
IMC (kg/m ²)	257	31,5	30,2
DFGe (mL/min/1,73 m ²)	247	86,5	89,0
HbA _{1c} (%)	253	8,2	8,1
Glycémie à jeun (mmol/L)	15	8,7	8,3
Hématocrite (%)	2	40,2	40,2
Cholestérol LDL (mmol/L)	32	2,1	2,1
ALAT (UI/L)	15	35,3	30,0
ASAT (UI/L)	16	26,5	28,5

Près de 2/3 étaient de sexe masculin.

Pour 2/3 des patients, une valeur d'HbA_{1c} était disponible à la date de l'initiation. Pour 2/3 des patients, la créatininémie ou le DFGe étaient disponibles au moment de l'initiation ou dans les 3 mois précédents.

^a patients traités par dapagliflozine en médecine de ville résidant en France sur la période concernée, comparables à ceux de la base LTD® (base de données longitudinale de délivrance en pharmacie), sur la base du sexe et de l'âge, ayant eu au moins une délivrance de dapagliflozine sur la même période en France.

^b patients ayant au moins une donnée relative à l'initiation de dapagliflozine, renseignée par une date ou des valeurs biologiques ou la spécialité du médecin initiateur.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; IMC : indice de masse corporelle ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimée ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase.

Halimi S et al. Med Mal Metab 2022;10.1016:j.mmm.2022.06.001

ISGLT2 tolérance /PRESCRIPTION

- Déplétion volémique et hypotension ?
 - Arrêter l'iSGLT2 3 à 4 jours avant une intervention +++
 - Informer les urgentistes de la présentation particulière
 - Evoquer le diagnostic en cas de nausées, vomissements, douleurs abdominales, et rechercher la cétose même en l'absence d'hyperglycémie
- Amputations ?
 - Rare
 - Prudence si la pression artérielle est basse à l'initiation, ajustement transitoire de la posologie du diurétique
 - Patients âgés ? Sous diurétiques puissants (anse) ?

ACIDOCETOSE :

- Présentation clinique **atypique** car il s'agit d'une « **acidocétose euglycémique** » :
 - caractérisée par **l'absence d'hyperglycémie majeure** : du fait de **l'augmentation de la clairance rénale du glucose** liée au mode d'action spécifique des gliflozines – possible **retard diagnostique**
 - La physiopathologie des acidocétoses sous iSGLT2, **complexe car multifactorielle**, est de mieux en mieux comprise (élévation des taux de glucagon, hypovolémie, réduction de l'excrétion urinaire des corps cétoniques...)
 - L'incidence reste **cependant très faible chez les patients DT2**, ne survenant que dans des conditions particulières avec cumul de facteurs précipitants

Quelles sont les situations à risque accru d'ACD sous iSGLT2¹ ?

1. Les patients avec une **faible réserve de cellules bêta fonctionnelles**
 - *les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou*
 - *un diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou*
 - *les patients avec un antécédent de pancréatite*
2. Les patients dont les états conduisent à une **absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère**
3. Les patients chez qui les **doses d'insuline sont réduites**
4. Les patients avec des **besoins accrus en insuline** en raison :
 - **d'une affection médicale aiguë,**
 - **d'une intervention chirurgicale**
 - **ou d'une consommation excessive d'alcool**

Le protocole STICH : Recommandations de traitements contre les ACD¹



ST

- **STopper les inhibiteurs de SGLT2 pendant quelques jours**



I

- **Insuline – Traiter à l'insuline**



C

- **Carbohydrate : Ingérer des glucides**



H

- **Hydration : S'hydrater avec des boissons adaptées**
(ex: eau ou boisson sportive non calorique avec électrolytes équilibrés)

Autres conseils d'utilisation

- **Prudence si plaie ischémique, ulcère membres inférieurs ou AOMI sévère**
- Prudence si hypotension ou déplétion hydro-sodée sous diurétique
- Réduire dose d'insuline de 20% et celle du sulfamide de moitié
- Augmentation du risque d'« infection génitale » (sauf au Japon !)
- Dégradation initiale de la fonction rénale à respecter
- Ne pas interrompre le traitement si DFGe descend en dessous de 25 ml/min sous traitement



DT1

- Centenaire de la découverte de l'insuline (1921-2021) !
- Les news : les systèmes
 - Pompes à insuline
 - Capteurs de glucose
 - Pompes + Capteurs = Pancréas Artificiel

L'INSULINOTHERAPIE PAR POMPE = NE PAS ARRACHER !!



Paradigm® REAL time



DT2 durant une hospitalisation ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Closed-Loop Insulin Delivery for Glycemic Control in Noncritical Care

Lia Bally, Ph.D., Hood Thabit, Ph.D., Sara Hartnell, B.Sc.,
Eveline Andereggen, R.N., Yue Ruan, Ph.D., Malgorzata E. Wilinska, Ph.D.,
Mark L. Evans, M.D., Maria M. Wertli, Ph.D., Anthony P. Coll, M.B., B.S.,
Christoph Stettler, M.D., and Roman Hovorka, Ph.D.

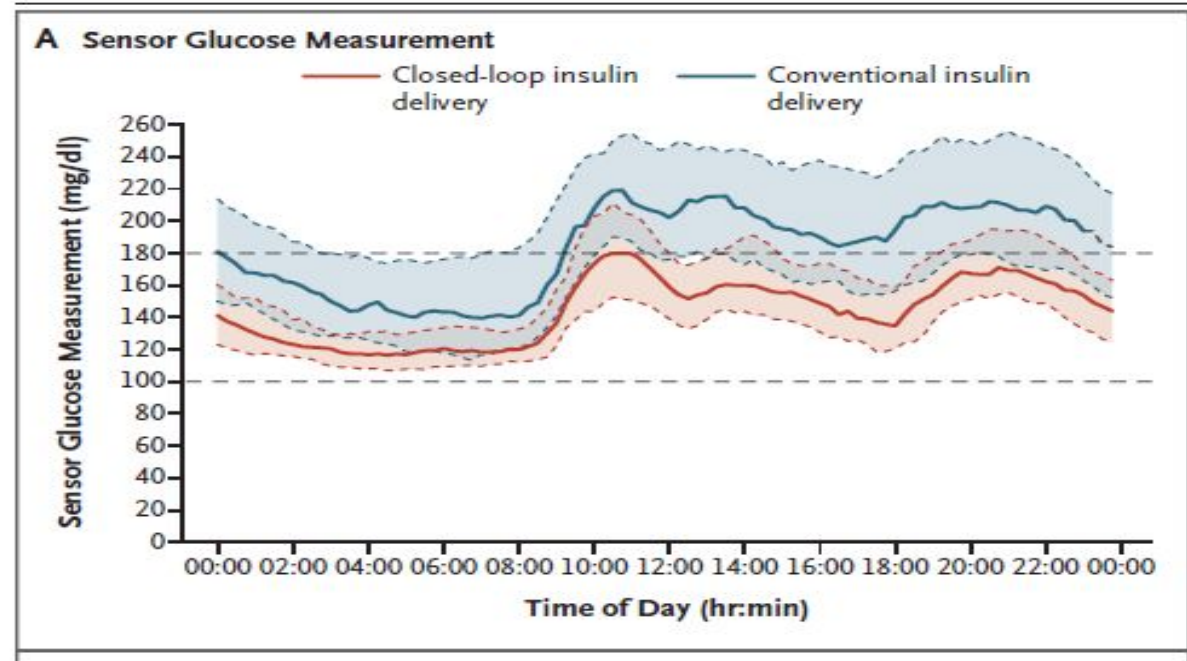
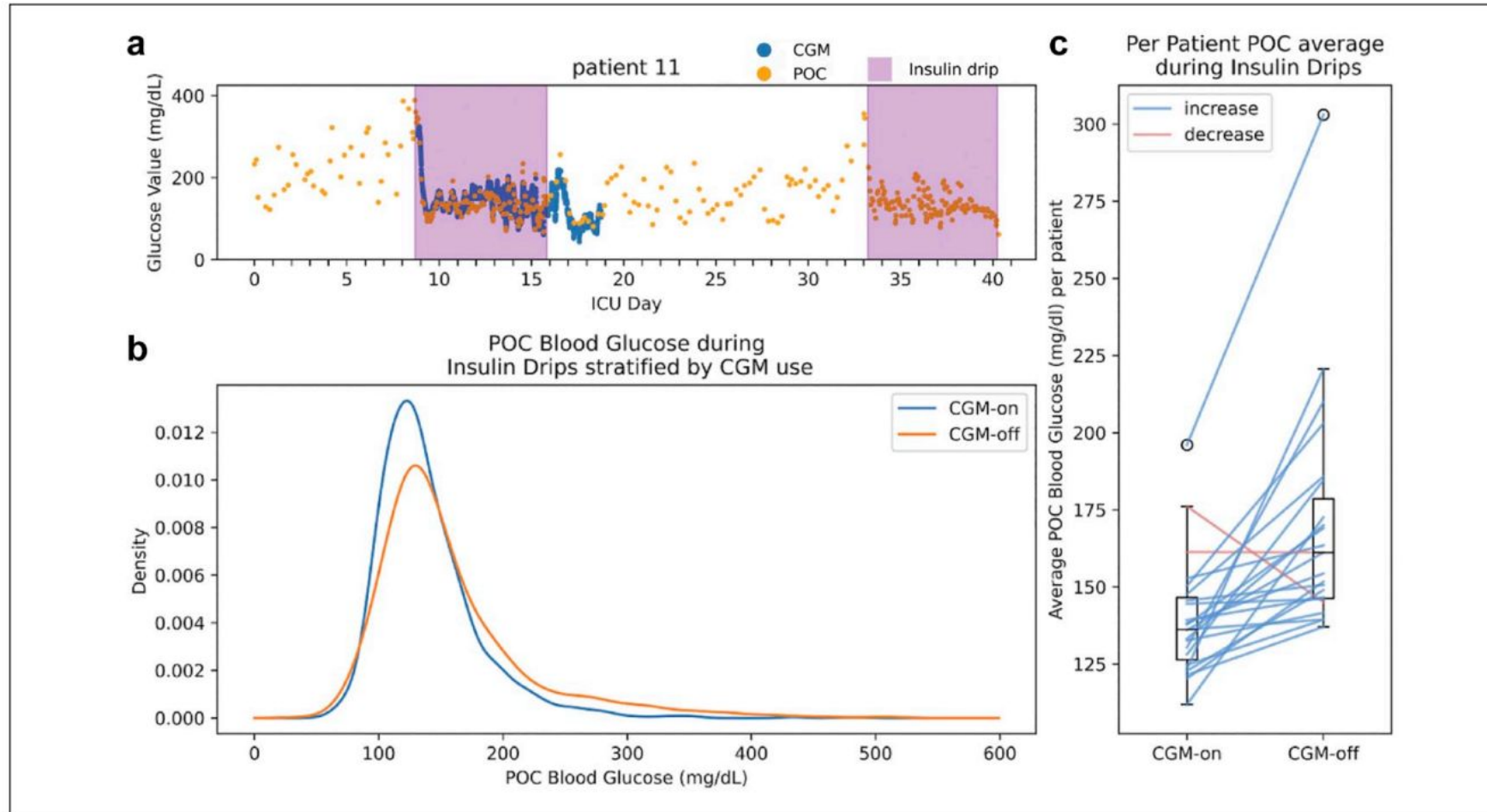


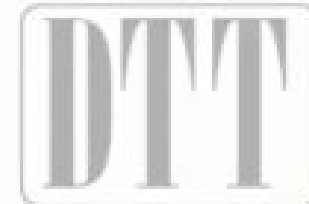
Table 3. Daytime and Overnight Secondary Outcomes.*

Outcome	Closed-Loop Group (N=70)	Control Group (N=66)	P Value
Overnight period from midnight to 8 a.m.			
Time spent with sensor glucose value within target range of 100 to 180 mg/dl — %	74.0±19.3	54.2±25.1	<0.001
Mean glucose — mg/dl	129±24	160±49	<0.001
SD of glucose — mg/dl	27±15	38±18	<0.001

CGM au temps du COVID-19



DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 23, Number 7, 2021
Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/dia.2020.0631



BRIEF REPORT

Il y a peu de spécialités où les choses bougent aussi vite, il faut suivre...

Insulin Metrics:

Dr Coralie AMADOU

**Need for Development of Consensus Standards
for Reporting of Insulin Dosing Data**

Howard Wolpert, MD,¹ William H. Polonsky, PhD,^{2,3} and David Rodbard, MD⁴

Conclusion à Castres :
Velmetia (iDDP4)
Stop Tabac ++ avant chir