TRAITEMENT DU SYNDROME METABOLIQUE ET DU DIABETE

FORUM ET JOURNEES DE REFLEXION DU CREGG
Paris – 8 Décembre 2017

LIENS D'INTERETS

Expert – Boards - Formations

Laboratoires : LILLY, MSD, NOVO-NORDISK, SANOFI

ATP III METABOLIC SYNDROME
3 or more criteria

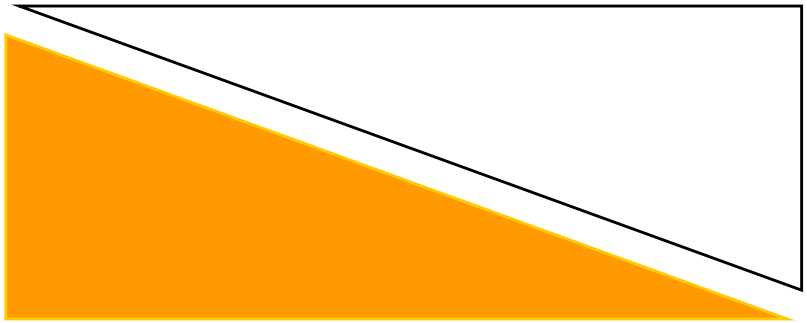
1. **Waist circumference > 102 cm in men & > 88 cm in women**
2. **Blood Pressure ≥ 130/85 mHg**
3. **Triglycerides ≥ 1.7 mmol/l**
4. **HDL Cholesterol < 1 mmol/l in men & < 1.3 mmol/l in women**
5. **Impaired fasting glucose ≥ 110 mg/dl and/or glucose tolerance**

LE SYNDROME METABOLIQUE
Insulinorésistance

Adiposité Abdominale (viscérale)

Apnée du sommeil

Oxydation musculaire
(Acides gras, glucose)

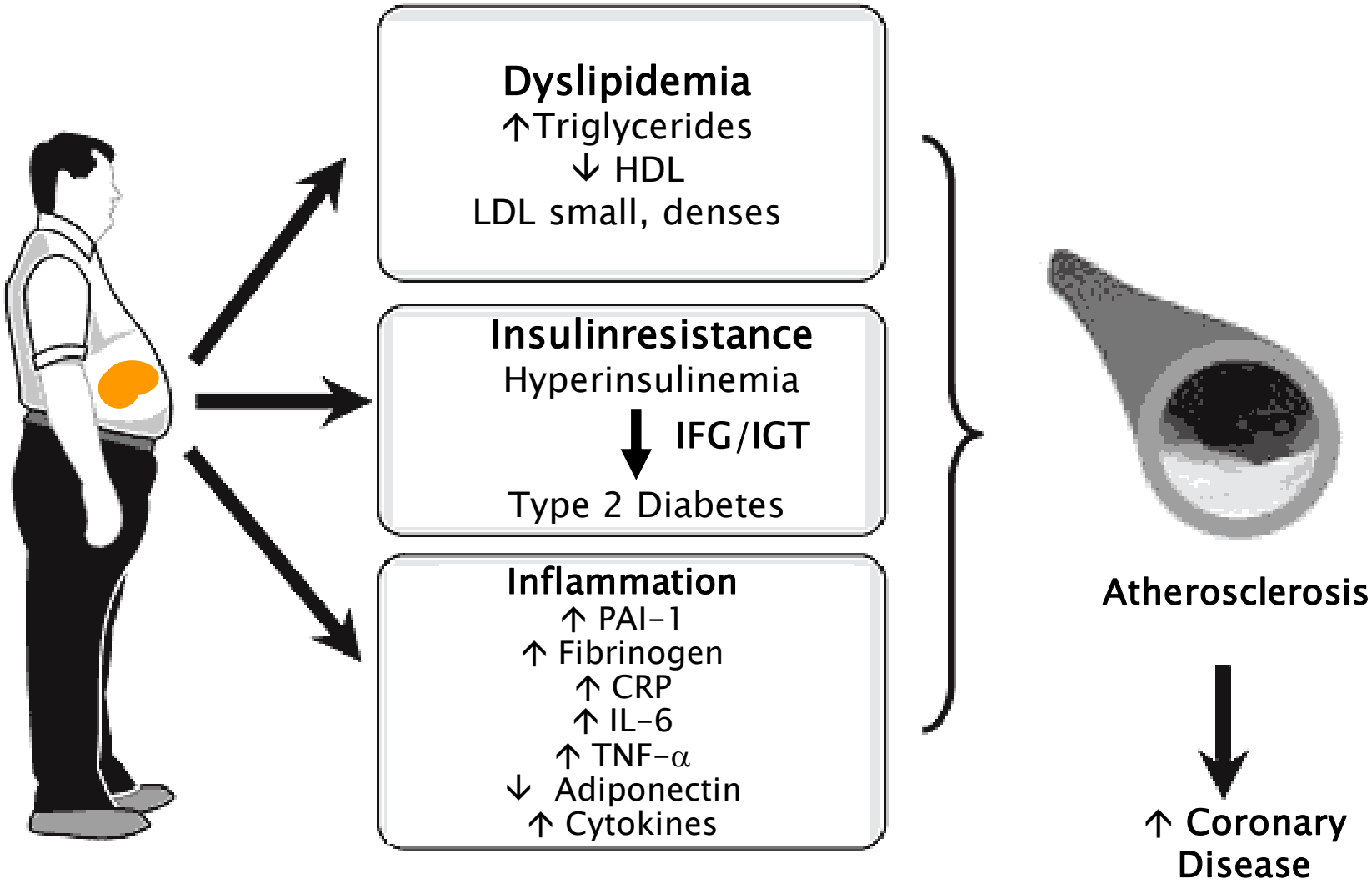


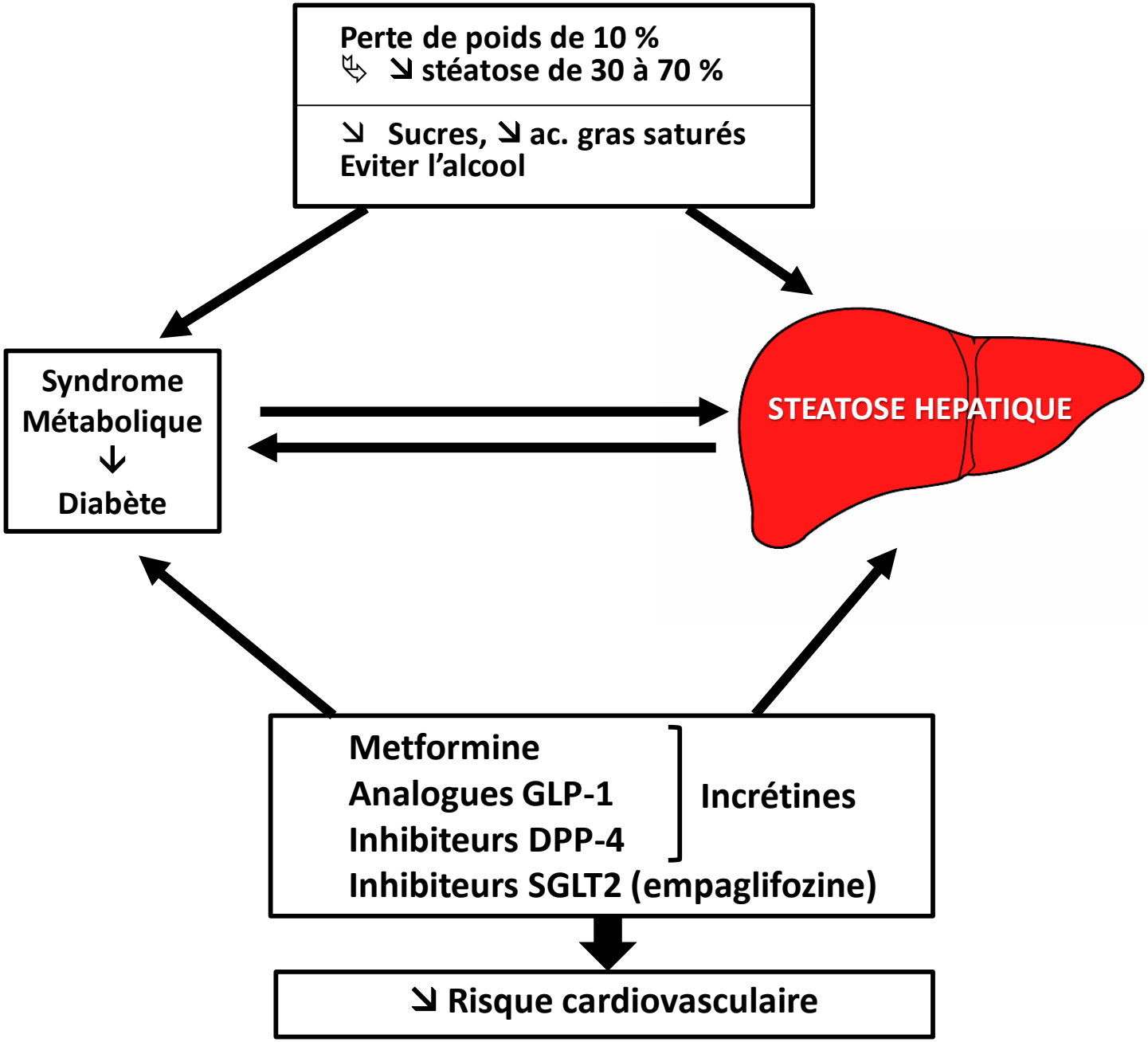
Insulino-Résistance
Diabète

. Inflammation
. Risque lipidique
. DAG
. Cytokines inflammatoires

Stéatose
Risque CV
Cancer

Les traitements médicamenteux validés (AMM) sont ceux des cibles pondérales, lipidiques, glycémiques et des conséquences




Perte de poids de 10 %
↘ stéatose de 30 à 70 %
↘ Sucres, ↘ ac. gras saturés
Eviter l'alcool
Syndrome Métabolique
↓
Diabète
STEATOSE HEPATIQUE
Metformine
Analogues GLP-1
Inhibiteurs DPP-4
Incrétines
Inhibiteurs SGLT2 (empaglifozine)
↘ Risque cardiovasculaire

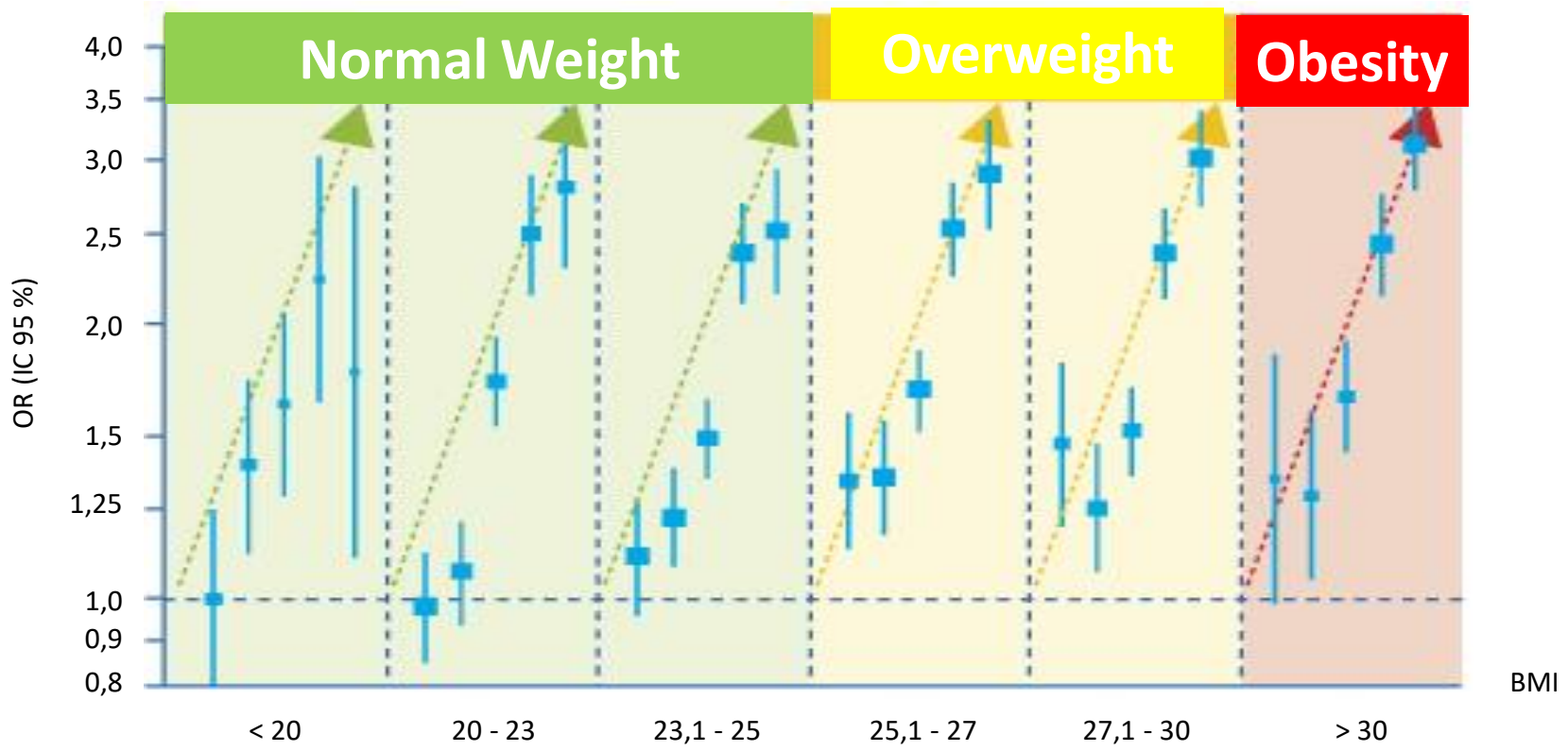
Abdominal obesity increase risk of myocardial infarction independently of BMI

INTERHEART Case-control Study

Cases : 15152 with 1st myocardial infarction

Controls : 14 820

262 Centers, 52 countries



Yusuf S *et al.* Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005; 366: 1640-9.

OBJECTIFS DU TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

CONTRÔLE

Hyperglycémie ⟷ **Facteur de Risque CV** ⟷ **Pondéral**

Prévention

- **Rétinopathie**
- **Neuropathie**
- **Néphropathie**
- **Lésions des pieds**

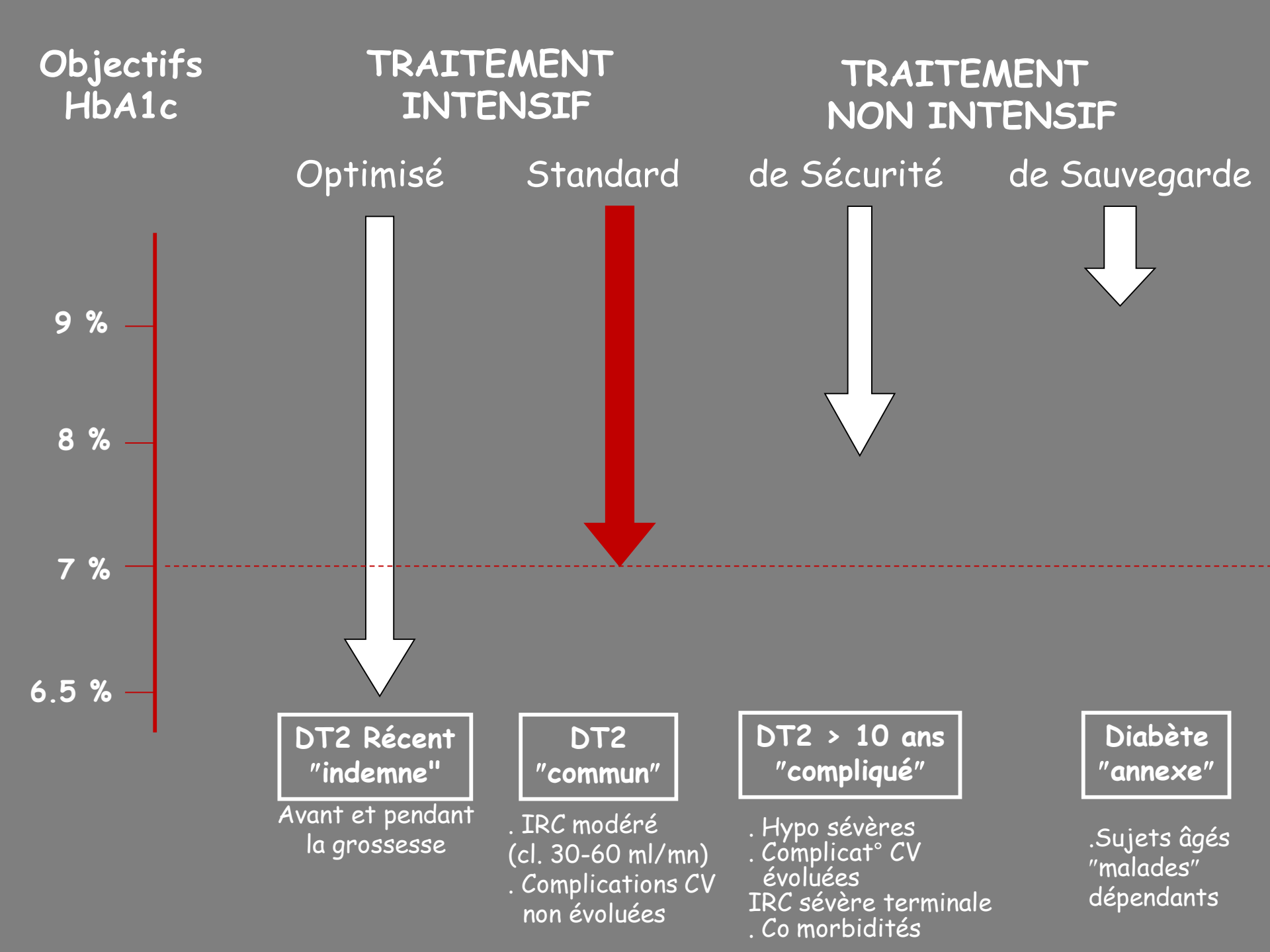
Bénéfices

. Morbi-mortalité cardiovasculaire
. Déclin cognitif

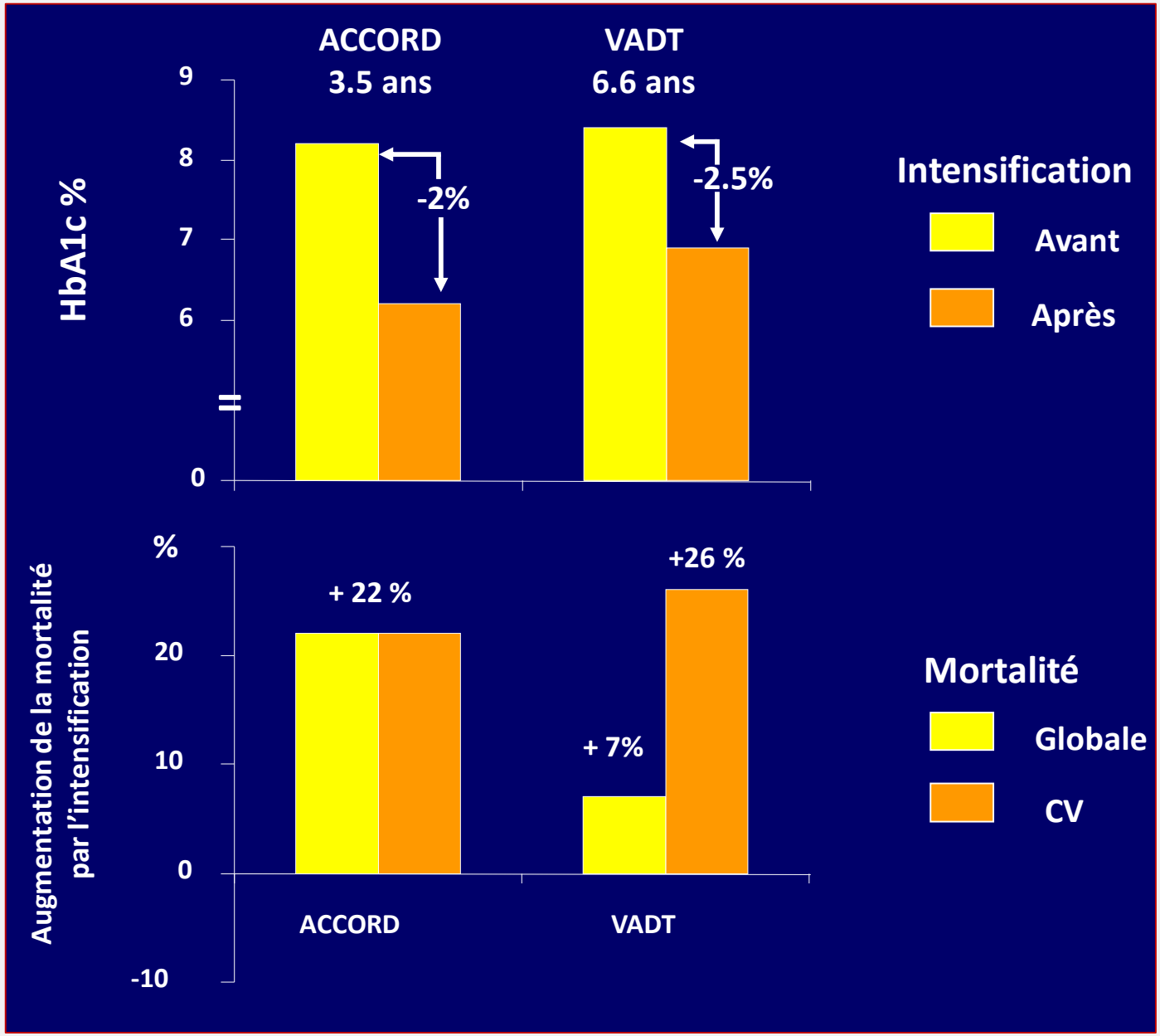
Bénéfices

- **Résistance** | **Thérapeutiques**
- **Echecs**
- **Apnée du sommeil**
- **Co-morbidités** (qualité de vie)

Prévention hypoglycémies → **Déclin cognitif**


Objectifs HbA1c
TRAITEMENT INTENSIF
TRAITEMENT NON INTENSIF
Optimisé
Standard
de Sécurité
de Sauvegarde
9 %
8 %
7 %
6.5 %
DT2 Récent "indemne"
Avant et pendant la grossesse
DT2 "commun"
. IRC modéré (cl. 30-60 ml/mn)
. Complications CV non évoluées
DT2 > 10 ans "compliqué"
. Hypo sévères
. Complicat° CV évoluées
IRC sévère terminale
. Co morbidités
Diabète "annexe"
.Sujets âgés "malades" dépendants

INTENSIFICATION ET MORTALITE



Facteurs

. Hypoglycémies
. Prise de poids
. Comorbidités
. Polythérapies

LES LECONS DES ESSAIS THERAPEUTIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2

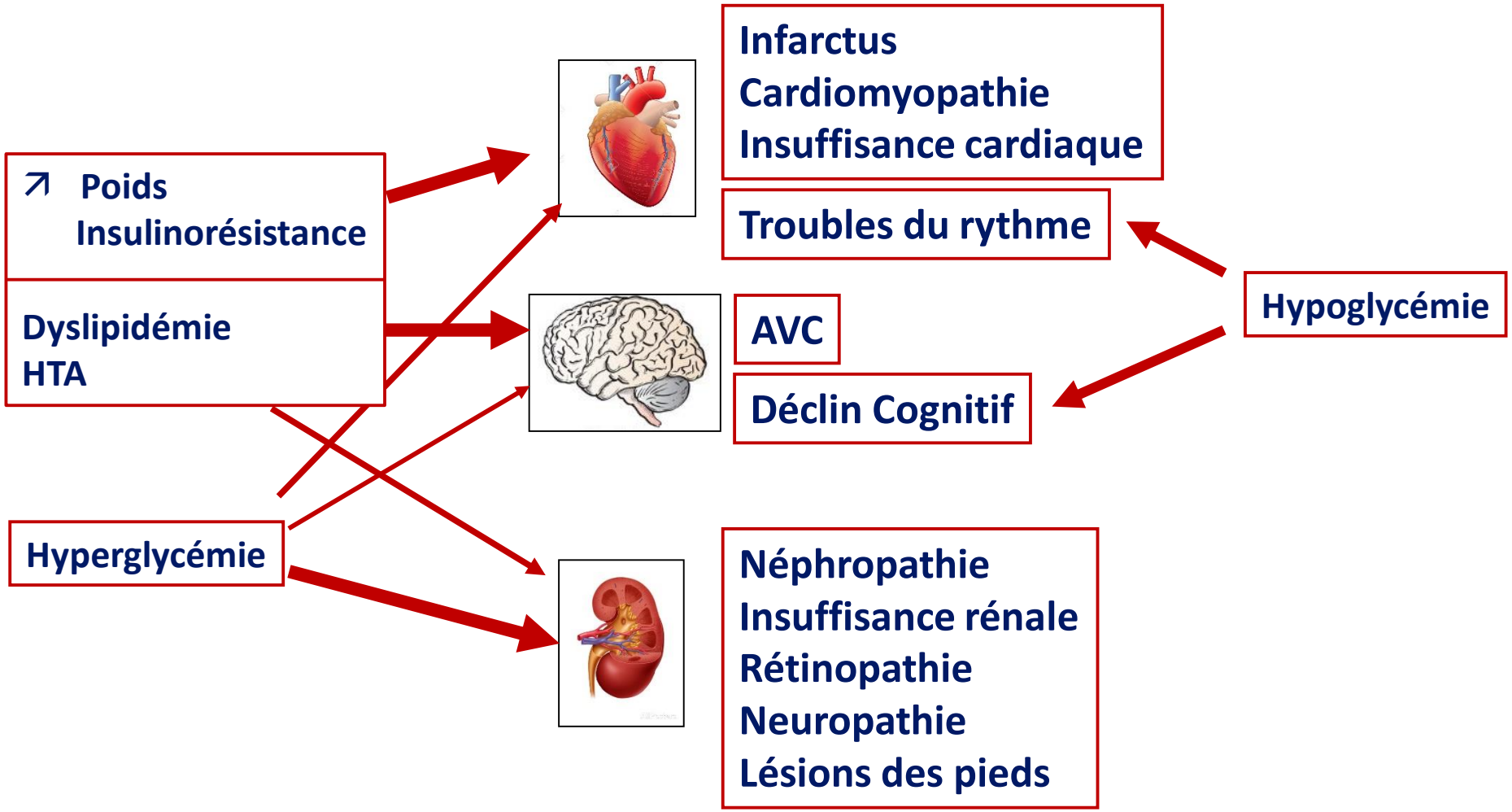
- **Le traitement intensif des diabétiques induit une baisse de la morbi-mortalité.**

- **Le traitement intensif de la glycémie "sans nuances" peut induire une augmentation de la mortalité.**

➡ **Prévenir - Hypoglycémies**
- Prise de poids

Risque ++ si co-morbidités

➡ **Faciliter l'éducation thérapeutique pour réduire les risques (polymédications)**


↗ Poids
Insulinorésistance
Dyslipidémie
HTA
Hyperglycémie
Infarctus
Cardiomyopathie
Insuffisance cardiaque
Troubles du rythme
AVC
Déclin Cognitif
Hypoglycémie
Néphropathie
Insuffisance rénale
Rétinopathie
Neuropathie
Lésions des pieds

BALANCE BENEFICES/RISQUES CARDIOVASCULAIRES DES THERAPEUTIQUES ANTI DIABETIQUES

Metformine : Favorable… mais faible niveau de preuve

Pioglitazone : Favorable pour maladie coronaire et AVC mais risque d'insuffisance cardiaque.

Sulfonylurées : Excès de risques cardiovasculaires

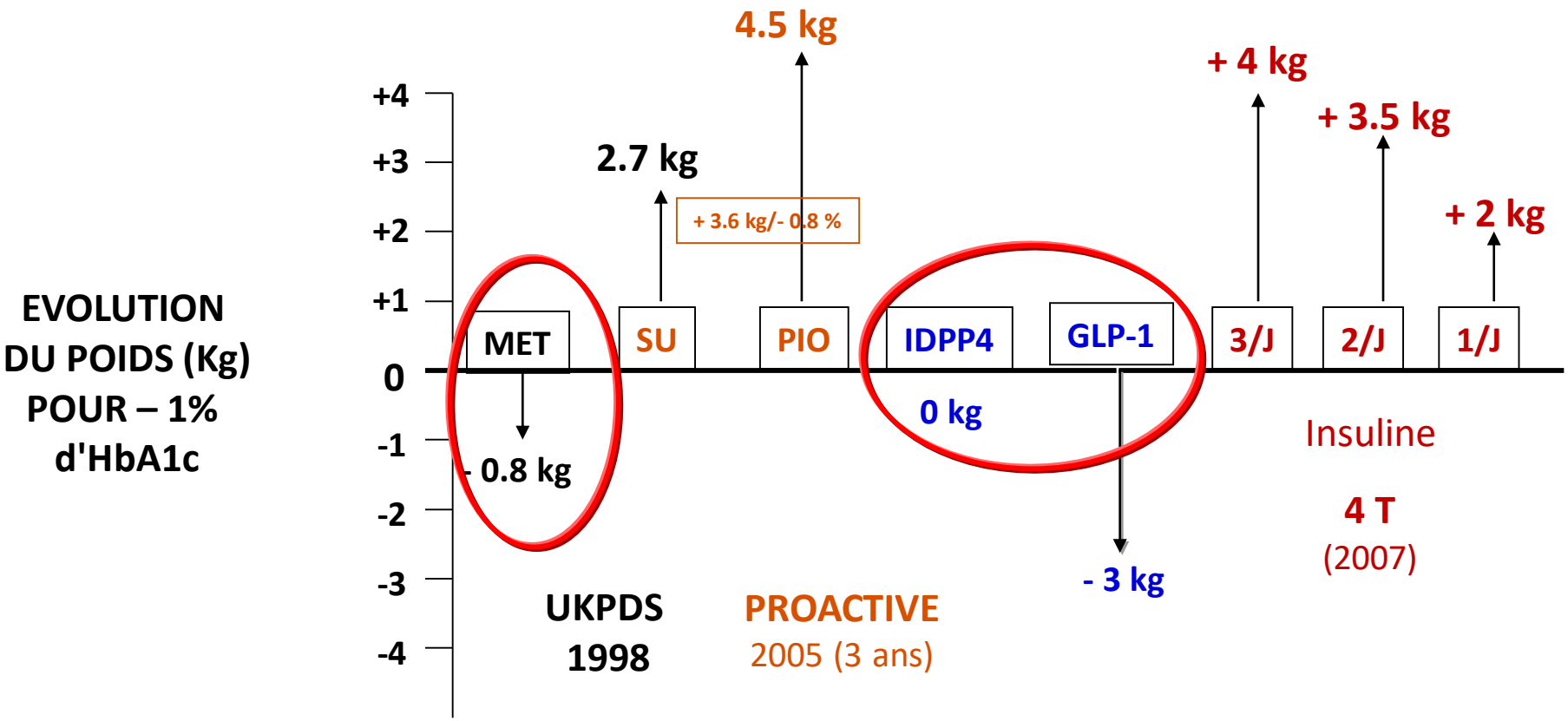
Insuline : A la condition de prévenir les hypoglycémies

Inhibiteurs des DPP4 : Neutralité… (+ léger risque d'insuffisance cardiaque avec Saxagliptine ?)

Analogues du GLP1 : Bénéfices cardiovasculaires (Liragutide et Semaglutide)

Empagliflozine : Bénéfices cardiovasculaires

"COÛT" PONDERAL D'UNE BAISSE DE 1% de l'HbA1c

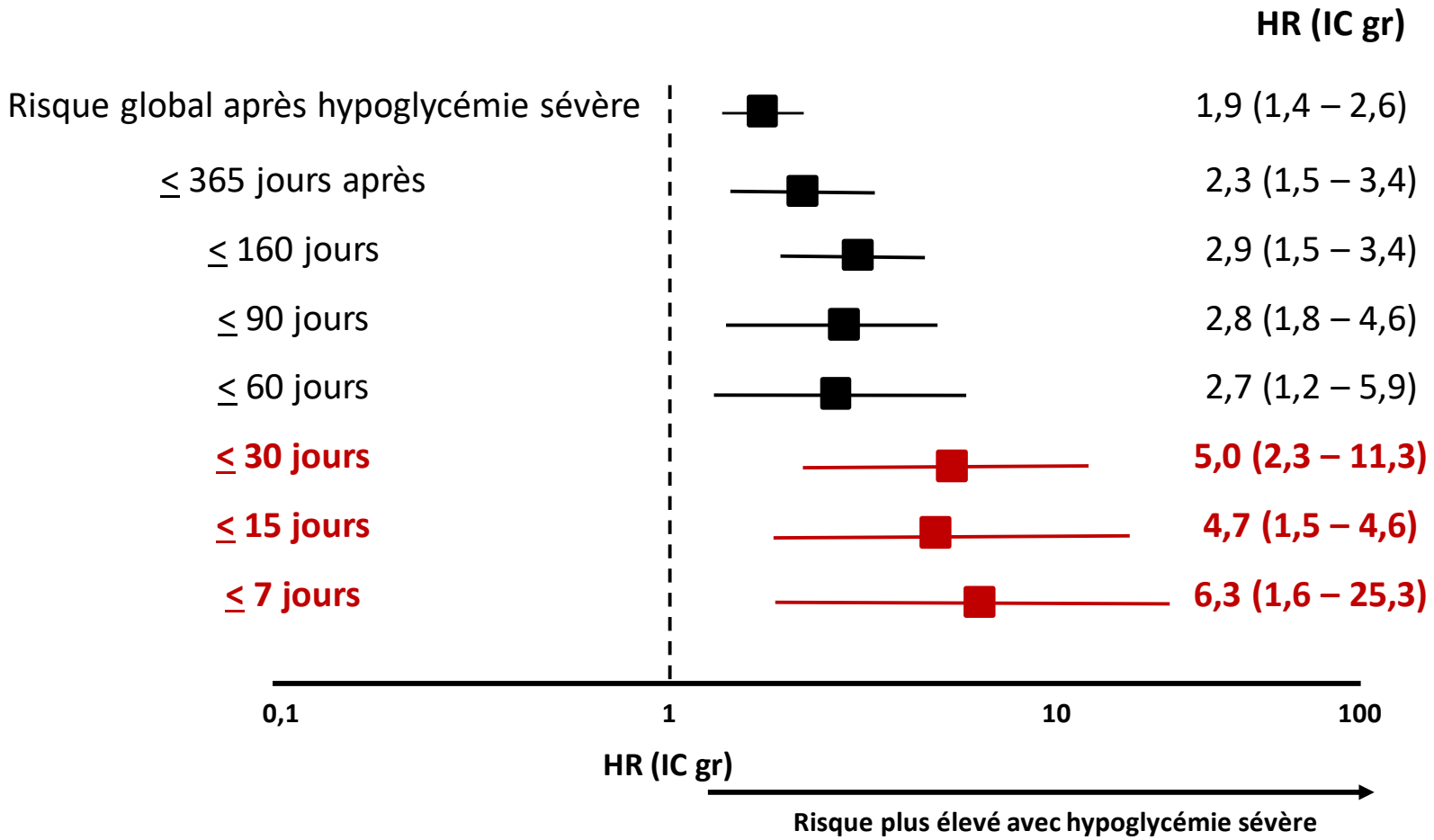


Hypoglycémie sévère et événements cardiovasculaires majeurs

Leader Study – Zinman B et al. EASD Septembre 2017 – Abstr. OP-27-158

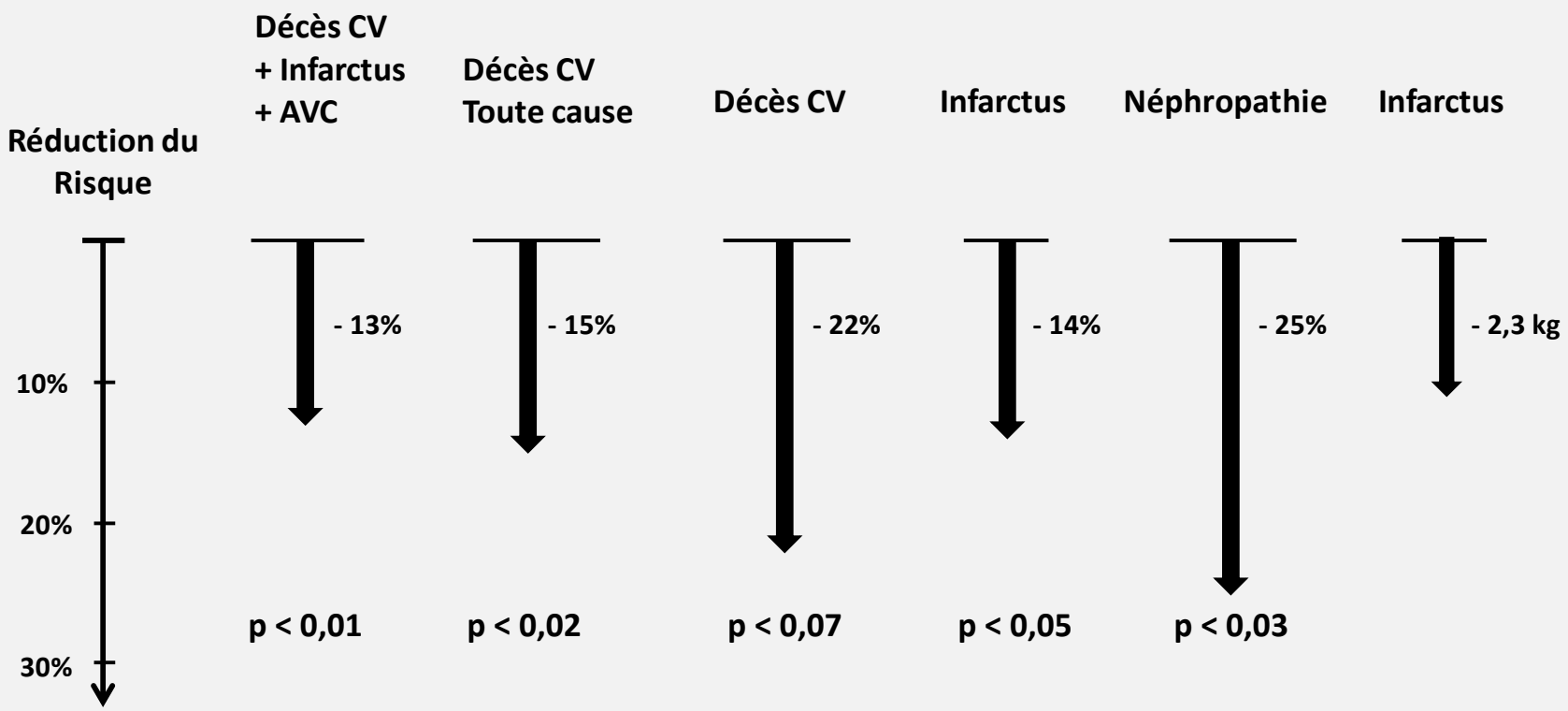
Ajusté sur les variables à l'inclusion : hypoglycémiants, sexe, âge, HbA1c, durée du diabète

Risque d'événements cardiovasculaires majeurs
Chez les patients avec ou sans hypoglycémie sévère



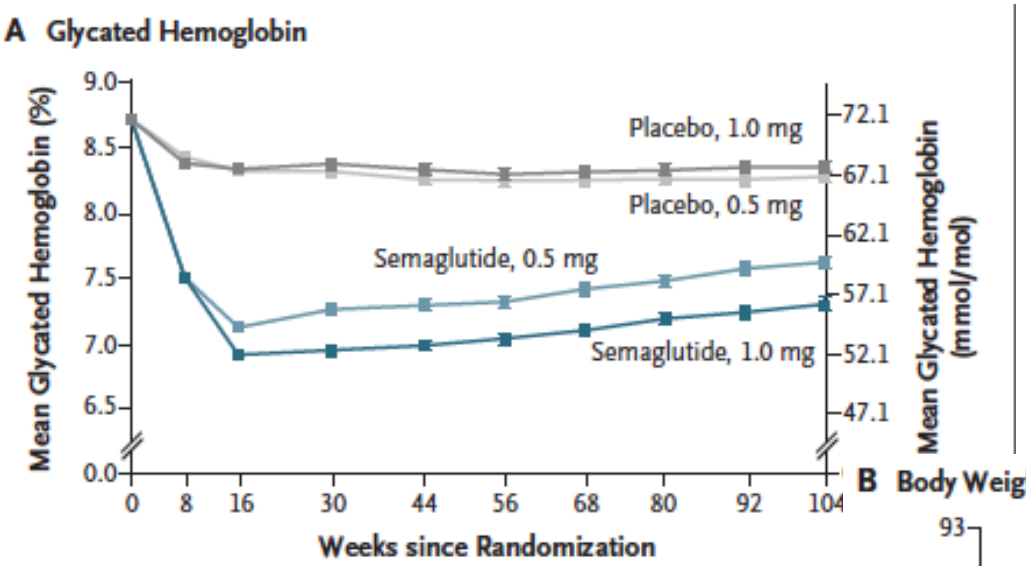
LEADER STUDY (2016)

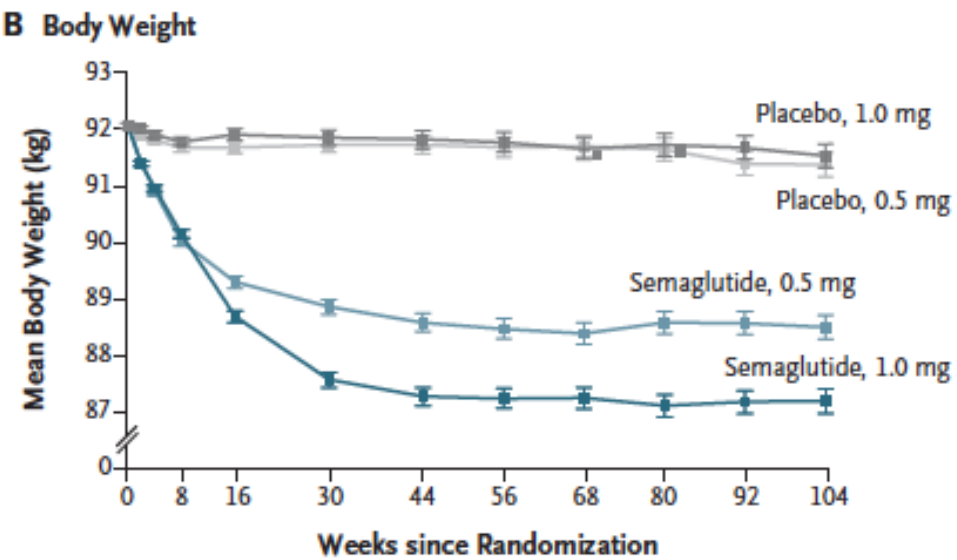
Effets cardiovasculaires du Liraglutide



Musket, Lancet, 2016
Marso SP, New Engl J Med 2016

SUSTAIN – 6 Résultats

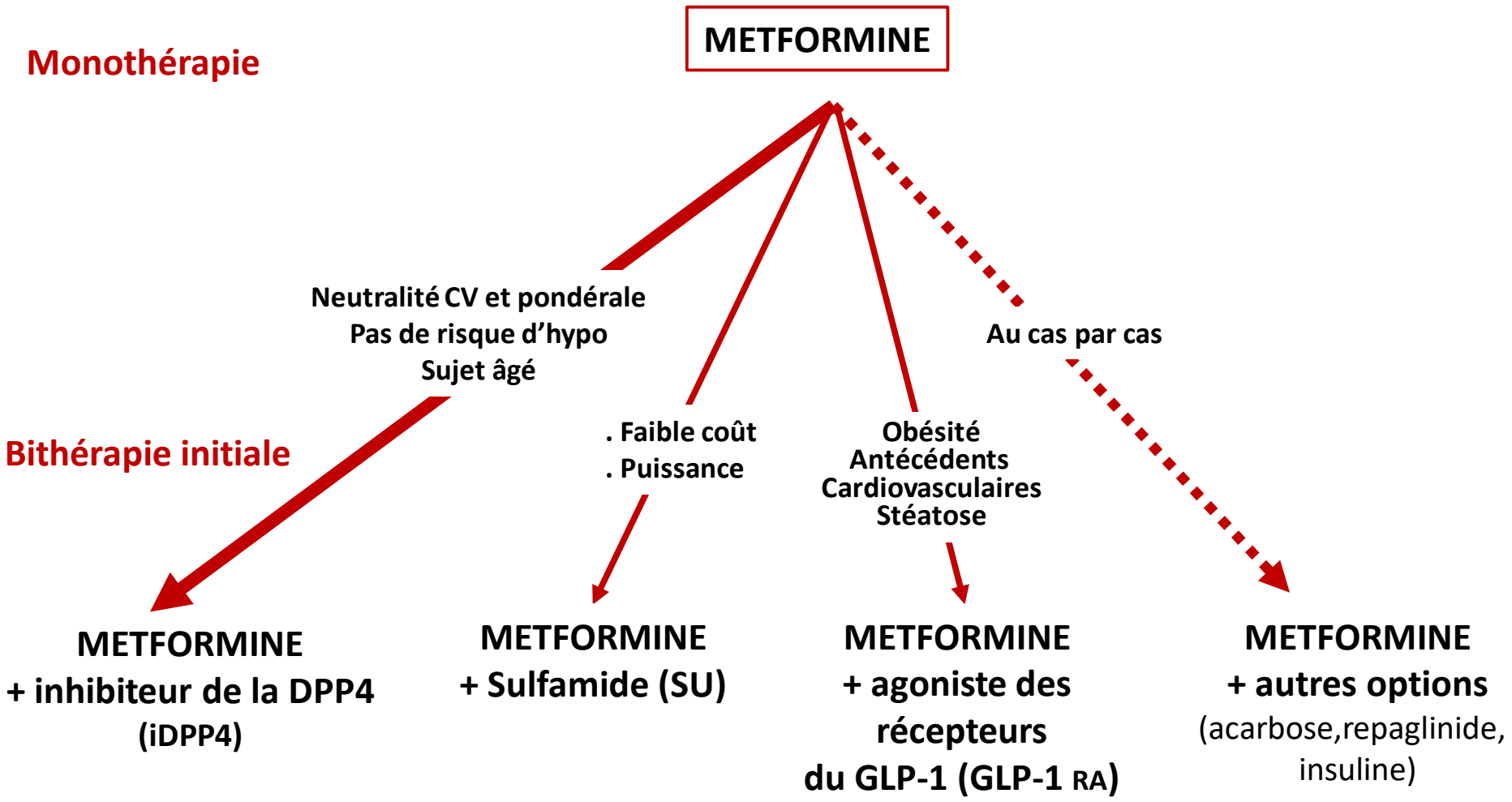




Infarctus : – 26%

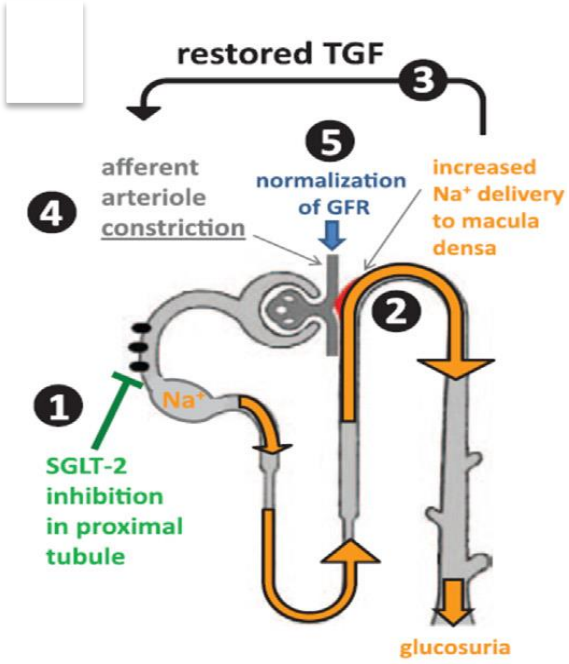
AVC : – 39 %

	Effets Secondaires	Bénéfices Cardio-vasculaires (CV) Mortalité *Patients en prévention CV secondaire*	Recul
Metformine	Digestifs	Sécurité démontrée	50 ans
Sulfamides **Glinides**	Hypoglycémies Prise de poids	Sécurité non démontrée (absence d'études)	20 à 50 ans
Inhibiteurs des alphaglucosidases	Digestifs	Etude en cours	+ 20 ans
Gliptines **Inhibiteurs de DPP-4**	—	Sécurité démontrée (particulièrement pour la sitagliptine)	+ 10 ans
Agonistes du récepteur du GLP1	Digestifs	Bénéfices démontrés pour le liragutide ↓ stéatose	3 à 10 ans
Analogues lents de l'insuline	Hypoglycémies Prise de poids	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans


Monothérapie
METFORMINE
Neutralité CV et pondérale
Pas de risque d'hypo
Sujet âgé
. Faible coût
. Puissance
Obésité
Antécédents
Cardiovasculaires
Stéatose
Au cas par cas
Bithérapie initiale
METFORMINE
+ inhibiteur de la DPP4
(iDPP4)
METFORMINE
+ Sulfamide (SU)
METFORMINE
+ agoniste des
récepteurs
du GLP-1 (GLP-1 RA)
METFORMINE
+ autres options
(acarbose,repaglinide,
insuline)

$SGLT_2$ Inhibiteurs (glifozines)

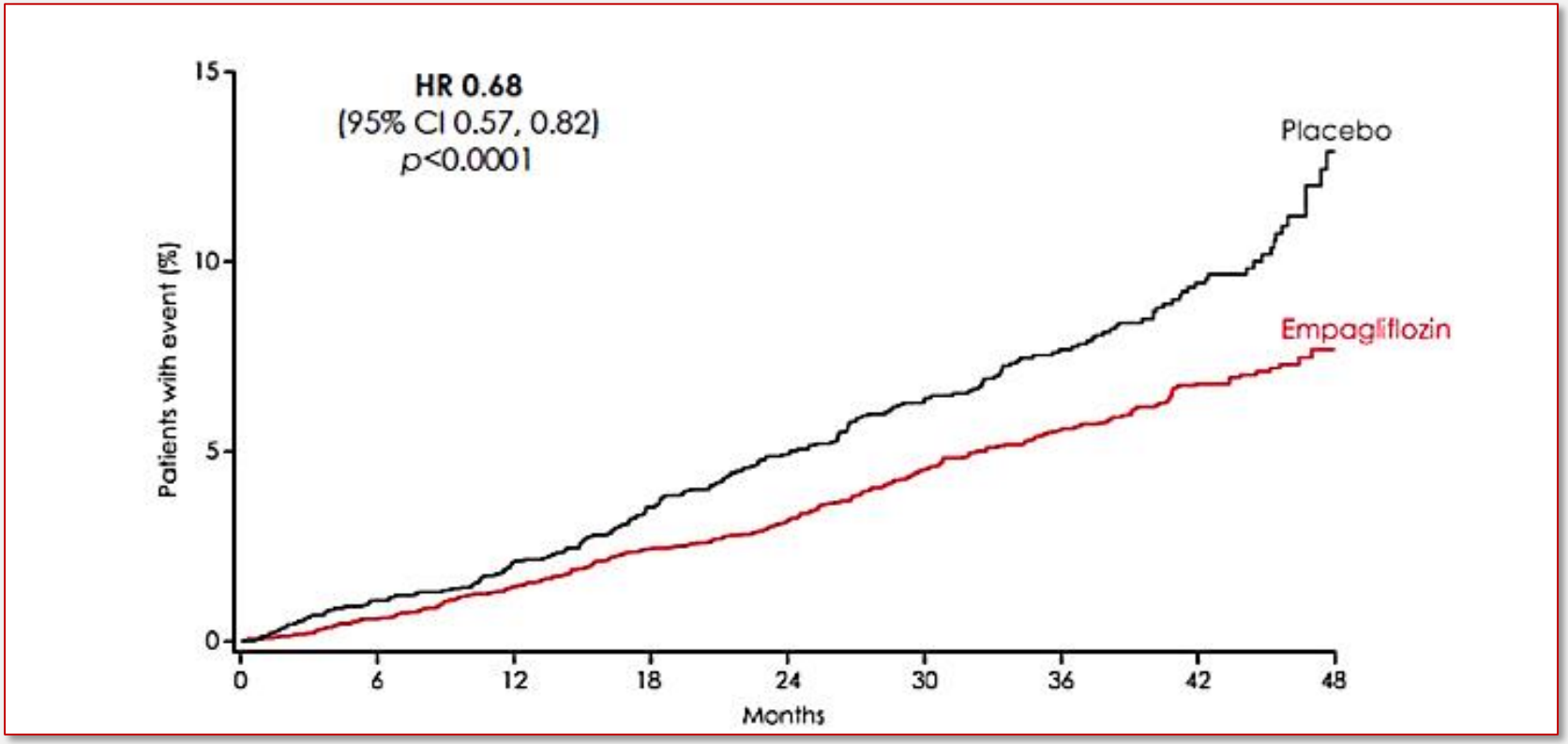
- Mécanisme d'action



SGLT-2 inhibition reduces hyperfiltration via TGF

TGF: tubuloglomerular feedback

ALL-cause Mortality
EMPA-REG Outcome Study-EASD 2015



CHOIX DES ANTI DIABETIQUES

Monothérapie

Metformine → (sita)gliptine (Intolérance / GFR < 30 ml/mn)

- Pas d'antécédent CV
- Antécédent CV
  Stéatose

Bithérapie

Met + Sita(gliptine)
ou
(Met + SU ??)
↓ Echec
Met + GLP1
(plutôt que Met + Gliptine + SU)
↓ Echec

Met + GLP1
↓ Echec
Met + GLP1
+ Insuline basale (fixe ?)
↓ Echec

Trithérapie

Met + <u>GLP1 + Insuline</u>
(fixe ?)

Met + GLP1 + Insuline
(Basal Bolus) + SGLT2

LE PROFIL DE LA MALADIE

Indications Thérapeutiques Ciblées

(marqueurs prédictifs de la réponse)

SOINS PERSONNALISÉS

. Décision partagée
. Autonomie
. Prendre soin de la personne
. Parcours facilité (ambulatoire)

LE PROFIL DE LA PERSONNE

- Age
- Co-morbidités
- Psychologie

LE PROFIL DE SON ENVIRONNEMENT SOCIO-EDUCATIF

(Vulnérabilité)