

Diabetes meds: some things old, some things new

Les antidiabétiques : du vieux, du neuf

BY /PAR A. PAUL CHOUS,
MA, OD, FAAO

Picture this: a 47 year old obese patient with type 2 diabetes comes to you for a routine eye examination. He is asymptomatic, but your exam reveals moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR). You ask him about his blood glucose control, which he says is 'good,' though he rarely performs self monitoring of blood glucose (SMBG) and doesn't know the result of his last glycosylated hemoglobin (HbA1c) or any of his other laboratory values. He suffered a heart attack last year. You measure his blood pressure at 154/97, and then call his PCP's office to find his most recent HbA1c was 8.7% a month earlier. His current medications include glipizide (Glucotrol™, Pfizer), atorvastatin (Lipitor™, Pfizer), 81mg ASA and atenolol; in addition, metformin (Glucophage™, Sanofi-Aventis Canada Inc.) was added at his last doctor's visit, but the patient discontinued it after a week due to stomach upset. You know this patient's metabolic control is poor, that his risk of vision loss is high, and that his risk of cardiovascular death is even higher, but what specific advice or counsel might you give this patient?

With 1.7 million new cases of diabetes now diagnosed each year in the United States and nearly 190,000 new cases in Canada, scenarios like this are increasingly faced by

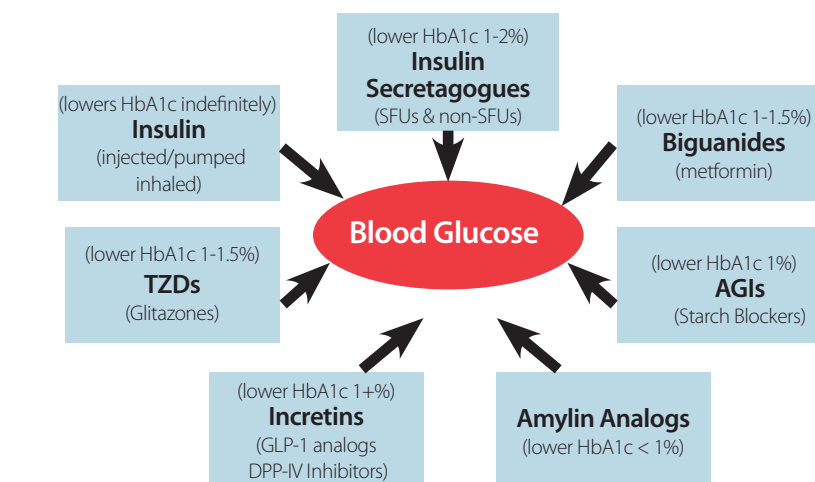


Figure 1 – Classes of Hypoglycemic Agents and Effects on HbA1c

optometrists and other primary health care professionals. In addition to standard advice about keeping blood sugar and blood pressure well controlled, we also might want to familiarize ourselves with specific therapeutic options to achieve these goals. Because improving blood glucose control ameliorates virtually all metabolic abnormalities associated with diabetes, achieving tighter glycemic control through diet, exercise and pharmacotherapy is a foundation of any good diabetes treatment plan. With respect to blood glucose control, whole new categories of diabetes medications have become available in the last decade, and more are on the way. Here, I'd like to review the major classes of hypoglycemic agents, their mechanisms of action, their indications and side effects in an effort

to increase optometrists' level of comfort understanding, managing and counseling this ever burgeoning population (see figure 1).

Insulin is the primary hormone facilitating glucose transport across cell membranes, particularly skeletal muscle and liver (not coincidentally, insulin independent tissues include renal glomeruli, aorta and retina – major sites of long-term hyperglycemic insult). Exogenous insulin is requisite in all patients with type 1 diabetes and becomes so for many with type 2 disease. The advantages of insulin therapy include its ability to lower HbA1c indefinitely, its biocompatibility and its relatively low cost. Disadvantages include acute hypoglycemia, hyperinsulinemia and weight gain. Insulin is categorized by peak effect as rapid acting, short acting, intermediate acting and long act-

ing. The rapid acting insulin analogs lispro (Humalog™, Eli Lilly Canada Inc.), aspart (Novolog™, Novo Nordisk Canada Inc.) and glulisine (Apidra™, Sanofi-Aventis Canada Inc.) allow for faster correction of hyperglycemia and smaller post-meal blood sugar elevations. So called 'square wave', long acting insulins like glargine (Lantus™, Sanofi-Aventis Canada Inc.) and detemir (Levemir™, Novo Nordisk Canada Inc.) lack a peak effect and mimic basal insulin release by a normally functioning pancreas.

Inhaled insulin delivery systems are now becoming available and may mainstream earlier insulin therapy in patients who fear needles, though the costs are roughly triple compared to injected insulin; substantial evidence suggests earlier use of insulin in type 2 diabetes delays pancreatic beta cell failure and future insulin dependency. Exubera™ (human insulin powder, rDNA origin, Pfizer) was the first FDA-approved delivery device for inhaled insulin, but production was discontinued after poor sales and reports of pulmonary disturbance. Afrezza™ (Mannkind) appears to be a superior form of inhaleable insulin with better bioavailability and fewer unwanted pulmonary effects.

Insulin secretagogues are oral agents that stimulate pancreatic insulin secretion. These agents are categorized as either sulfonylureas (SFUs) or non-SFUs, and only work in patients with functioning beta cells (type 2s). Like insulin, they can cause hypoglycemia and weight gain and, in addition, may contribute to beta cell 'burnout' (5-10% failure rate per year). One drug of note

is the SFU, glimepiride (Amaryl™, Sanofi-Aventis Canada Inc.) which has the most effect on HbA1c (-1.5%), possibly due to positive secondary effects on cellular insulin receptors.

Biguanides are drugs that principally target the liver and secondarily improve insulin sensitivity, leading to decreased breakdown of hepatic glycogen (glycogenolysis) and decreased nocturnal synthesis of glucose from amino acids (gluconeogenesis). Metformin (Glucophage™, Sanofi-Aventis Canada Inc.) the only available agent, is most effective at lowering fasting blood glucose and is relatively weight neutral. The UK-PDS found that metformin lowered the risk of major cardiovascular events in obese type 2 patients by 40% versus SFUs. Metformin rarely causes lactic acidosis, but commonly leads to GI distress (especially diarrhea) that typically resolves over several weeks and may be lessened by gradually increasing the dosage. This oral agent is used in type 2 diabetes, as well as polycystic ovary syndrome (PCOS), a condition associated with insulin resistance. It lowers HbA1c about 1-1.5%. Recent evidence shows that metformin also lowers risk of pancreatic cancer in patients with T2DM. Long-term use may lead to vitamin B12 deficiency and sensory polyneuropathy, so periodic evaluation of B12 status is recommended after 10 years

The thiazolidinediones, also known as TZDs or glitazones, are oral agents that improve peripheral insulin sensitivity by stimulating PPAR-g receptors embedded in cell membranes. Though peripheral fluid edema and subsequent

weight gain is common, TZDs have been shown to lead to favorable redistribution of visceral fat that modulates insulin resistance typical of type 2 diabetes, leading to decreased LDL-C, triglycerides, free fatty acids and improved endothelial function. Weight gain and edema are much more common at higher doses, especially when combined with insulin or SFUs. Rare cases of macular edema have been reported with TZD use, almost exclusively in those experiencing peripheral edema and concomitantly using insulin or secretagogues. Interestingly, a recent report from ARVO showed that patients treated with rosiglitazone (Avandia™, GlaxoSmithKline) were no more likely to develop DME and one third as likely to progress from mild NPDR to severe NPDR, or from severe NPDR to proliferative diabetic retinopathy, than were type 2 patients treated with other agents, after controlling for HbA1c and other retinopathic factors. Pioglitazone (Actos™, Takeda Canada Inc.) has been shown to reverse pre-diabetes in 90% of cases and, in combination with regular exercise, may represent an important strategy for minimizing the diabetes epidemic.

The alpha-glucosidase inhibitors (AGIs) block/delay carbohydrate absorption in the small intestine, leading to decreased post-prandial blood glucose levels. AGIs have the least effect on HbA1c of all the oral hypoglycemics, do not prevent progression of beta cell burnout, and commonly cause flatulence—an unappealing triumvirate. Of note, a patented extract of French Maritime Pine Bark (Pycnogenol™) is a potent inhibitor of alpha-glucosidase,

rarely causes GI problems, and has been shown to reduce glycosylated hemoglobin by as much as 0.8% in patients with type 2 diabetes; additionally, a recent RCCT showed that Pycnogenol reduced retinal thickening and improved visual acuity in patients with mild-moderate diabetic macular edema.

The newest hypoglycemic agents are the amylin analogs, the GLP-1 analogs, and the DPP-IV inhibitors. Amylin is a hormone co-secreted with insulin by pancreatic beta cells, and lost with beta cell failure in type 1 and type 2 diabetes. It has multiple effects: suppressing post-prandial release of glucagon, slowing gastric emptying and reducing appetite by targeting central satiety receptors. Pramlintide (Symlin™, Amylin) is a synthetic amylin analog that requires injection. It reduces insulin requirements by up to 50%, results in significant weight loss and lowers HbA1c about 1%. Significant side effects include hypoglycemia that can only be corrected by injecting glucose or glucagon, and 'nausea' (though most patients report a feeling of fullness rather than nausea).

The GLP-1 analogs mimic the action of gut hormones secreted when food passes through the terminal ileum. They are also known as "incretin mimetics," referring to the fact that carbohydrate passing through the gut of non-diabetics provokes more insulin response than does a comparable amount of IV glucose. Patients with type 2 diabetes lose this incretin response. Byetta™ (exenatide, El Lilly Canada Inc.) increases beta cell release of insulin, decreases glucagon secretion by pancreatic alpha cells, and suppresses

appetite. Exenatide is derived from the saliva of the Gila Monster (an exocrine protein that has endocrine effects – see figure 2), can lower HbA1c by 1%-2%, and results in very substantial weight loss in some patients (5-15 lbs in trials - anecdotally, up to 60 lbs with longer term use). Many patients report nausea, and exenatide must be injected, but it does not appear to cause hypoglycemia as monotherapy. Liraglutide (Victoza™, Novo Nordisk Canada Inc.) is another incretin mimetic that improves HbA1c and weight status with a lower incidence of nausea than exenatide. Both agents are contraindicated in patients using insulin therapy. Long-acting incretin mimetics (e.g. Bydureon, Lilly) which last from one week to one year are currently being developed in Europe, though the FDA has expressed concern that these agents may increase the risk of thyroid cancer based on animal studies using very high doses. Both exenatide and liraglutide have demonstrated cardiac safety in clinical trials, and may reduce the risk of cardiovascular events and mortality.

GLP-1 (glucagon-like peptide 1) is degraded by the action of the protein dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), and oral inhibitors of DPP-IV, called gliptins, are being used widely in clinical practice (e.g. sitagliptin, Januvia™, Merck Canada Inc.). These agents lower HbA1c about 1% but are not associated with weight loss.

Sodium glucose transporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) are a newer class of anti-diabetic medications designed to promote urinary excretion of excess blood glucose. They work by blocking the kidney's

re-absorption of glucose in the proximal renal tubule, and in addition to lowering HbA1c by about 1% result in significant weight loss. Studies show that these agents may increase the risk of bladder cancer and approval of the Bristol-Myers Squibb drug, dapagliflozin was recently blocked by the FDA pending more data.

It must be remembered that good blood glucose control is only one facet of good metabolic control. Thus, American Academy of Clinical Endocrinology (AACE) guidelines call for patients with diabetes and to have an HbA1c < 6.5% (some experts advocate a more liberal target HbA1c < 7.5% for patients with established cardiovascular disease), blood pressure < 130/80, and LDL-C < 100 mg/dl (< 70mg/dl with a history of CAD). Many patients require multiple hypoglycemic agents in addition to lifestyle modification (diet & exercise), and most require multiple hypertensive meds to achieve BP targets. Given the above, what counsel might we give our hypothetical patient with poor glycemic control? He has definitive cardiovascular disease, moderate NPDR, inadequately controlled hypertension, and his HbA1c is 1.2% to 2.2% above target.

He is already using an SFU agent and was intolerant of metformin, though time and titration of dosage might remedy this (and lower his risk of another MI). Further counseling on diet, exercise and risk might also help, but this patient almost certainly requires two more oral agents, an incretin mimetic or insulin therapy to reach an HbA1c of 6.5% or less. Moreover, this patient needs

additional or alternative hypertensive therapy; ACE inhibitors are first-line drugs because they are reno-protective in diabetes (and there is some evidence that they retard progression of retinopathy.) He should be encouraged to perform SMBG, because good blood glucose control is almost entirely about pattern management and, without data points, no patterns emerge. Finally, he requires careful follow-up of his retinal status. All of these factors ought to be discussed with his PCP because they influence not only his visual prognosis, but also the quality and quantity of his remaining lifespan.

References

1. American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management--2000 update.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 1):S32-42.
3. Chous AP. The new fundamentals of diabetes. *Rev of Opt* 2005;142(9): 74-90
4. Joffe D. Clinicians Pocket Guide to Diabetes, Diabetes In Control, LLC, Tampa, FL. 2005
5. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk
6. Textbook of Diabetes, Vol 1. Pickup J, Williams G, editors. Blackwell Science, Malden, MA. 1997
7. Rosiglitazone May Delay Progression to Proliferative Diabetic Retinopathy. Abstract 2333, Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting, Fort Lauderdale, FL, May 2, 2006.
8. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Shyangdan DS, Royle

- P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5
9. Pycnogenol improves microcirculation, retinal edema, and visual acuity in early diabetic retinopathy. Steigerwalt R, Belcaro G, Cesarone MR, Di Renzo A, Grossi MG, Ricci A, Dugall M, Cacchio M, Schönlau F. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009 Dec;25(6):537-40.
 10. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2015-22. Epub 2011 Aug 4.

Note: Some of the drugs described in this article are not available in Canada. Where possible, Canadian sources for drugs are identified.

.....

I imaginez la situation suivante :
 Un patient obèse de 47 ans qui a le diabète de type 2 se présente à vous pour un examen des yeux de routine. Il est asymptomatique, mais votre examen révèle une rétinopathie diabétique non proliférante légère à modérée. Vous lui posez des questions sur le contrôle de sa glycémie, qu'il prétend « bon », même s'il effectue rarement un autocontrôle et s'il ne connaît pas le résultat de sa dernière hémoglobine glycosylée (HbA1c), ni aucune de ses autres valeurs de laboratoire. Il a subi une crise cardiaque l'année dernière. Vous prenez sa tension artérielle, qui est de 154/97, et appelez ensuite le bureau de son fournisseur de soins primaires pour constater que son hémoglobine glycosylée la plus récente s'établissait à 8,7 % un mois plus tôt. Il prend actuellement du glipizide (Glucotrol^{MC}, Pfizer), de l'atorvastatine (Lipitor^{MC}, Pfizer), de l'ASA à 81 mg et de l'aténolol.

Lorsqu'il a consulté son médecin la dernière fois, celui-ci a en outre ajouté la metformine (Gluco-phage^{MC}, Sanofi-aventis au Canada), mais le patient a cessé de la prendre après une semaine parce qu'il avait des maux d'estomac. Vous savez que métabolisme de ce patient est mal contrôlé, que son risque de perte de vision est élevé et que son risque de mort cardiovasculaire est encore plus grand, mais quel avis ou conseil en particulier pourriez-vous lui donner?

Comme on diagnostique 1,7 million de nouveaux cas de diabète par année aux États-Unis et presque 190 000 au Canada, les optométristes et les autres professionnels des soins de santé primaires font de plus en plus face à de tels scénarios. Outre les conseils habituels au sujet du contrôle attentif de la glycémie et de la tension artérielle, nous voudrions peut-être aussi nous familiariser avec certains traitements possibles en particulier pour atteindre ces buts. Parce qu'un meilleur contrôle de la glycémie améliore presque toutes les anomalies métaboliques associées au diabète, tout bon plan de traitement du diabète repose sur un contrôle plus rigoureux de la glycémie par l'alimentation, l'exercice et la pharmacothérapie. En ce qui concerne le contrôle de la glycémie, de nouvelles catégories de médicaments antidiabétiques sont apparues sur le marché au cours de la dernière décennie et d'autres s'annoncent. J'aimerais passer ici en revue les principales catégories d'hypoglycémifiants, leur mode d'action, leurs indications et leurs effets secondaires afin d'aider les optométristes à se sentir plus à l'aise lorsqu'il s'agit de comprendre ce

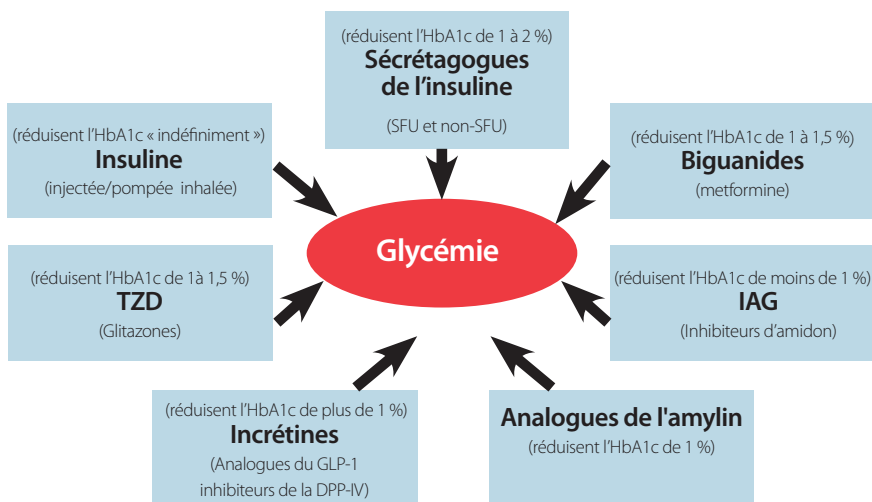


Figure 1 – Catégories d'hypoglycémisants et effets sur l'hémoglobine glycosylée

groupe de plus en plus nombreux, de le prendre en charge et de le conseiller (voir Figure 1).

L'insuline est la principale hormone qui facilite le transport du glucose à travers les membranes cellulaires et en particulier les muscles squelettiques et le foie (les tissus indépendants de l'insuline comprennent les glomérules rénaux, l'aorte et la rétine – principaux sites de l'agression hyperglycémique de longue durée – ce qui n'est pas une coïncidence). Tous les patients qui ont le diabète de type 1 ont besoin d'insuline exogène et c'est de plus en plus le cas pour beaucoup d'autres qui ont le diabète de type 2. Les avantages offerts par l'insulinothérapie comprennent sa capacité de baisser indéfiniment l'hémoglobine glycosylée, sa biocompatibilité et son coût relativement faible. Ses désavantages comprennent l'hypoglycémie aiguë, l'hyperinsulinémie et la prise de poids. L'insuline est catégorisée par son effet maximal comme médicament d'action rapide, d'action

de brève durée, d'action de durée intermédiaire et d'action de durée prolongée. Les analogues de l'insuline d'action rapide comme le lispro (Humalog^{MC}, Eli Lilly Canada Inc.), l'aspart (Novolog^{MC}, Novo Nordisk Canada Inc.) et la glulisine (Apidra^{MC}, Sanofi-Aventis Canada Inc.) permettent de corriger plus rapidement l'hyperglycémie et les élévations plus faibles de la glycémie postprandiale. Les insulines de longue durée d'action appelées à « onde carrée », comme la glargine (Lantus^{MC}, Sanofi-Aventis Canada Inc.) et le detemir (Levemir^{MC}, Novo Nordisk Canada Inc.), n'ont pas d'effet maximal et imitent la libération de l'insuline basale par un pancréas qui fonctionne normalement.

Les systèmes d'administration d'insuline inhalée commencent à devenir disponibles et peuvent généraliser une insulinothérapie plus précoce chez les patients qui ont peur des aiguilles, même s'il en coûte à peu près trois fois plus cher que l'insuline injectée. Des données

probantes importantes indiquent que l'administration plus hâtive d'insuline dans les cas de diabète de type 2 retarde la défaillance des cellules bêta du pancréas et l'insulinodépendance à venir. L'Exubera^{MC} (poudre d'insuline humaine, provenant de l'ADNr, Pfizer) a été le premier dispositif d'administration d'insuline inhalée approuvé par la FDA, mais le fabricant a cessé de le produire à cause de la faiblesse des ventes et parce qu'on a signalé des troubles pulmonaires. Afreesa MC (Mannkind) semble constituer une forme supérieure d'insuline inhalable qui offre une meilleure biodisponibilité et a moins d'effets pulmonaires indésirés.

Les sécrétagogues de l'insuline sont des agents oraux qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas. Les agents sont classés comme sulfonylurées (SFU) ou non-SFU et agissent seulement chez les patients dont les cellules bêta fonctionnent (type 2). Comme l'insuline, ces agents peuvent causer l'hypoglycémie et la prise de poids et peuvent en outre contribuer à « l'épuisement » des cellules bêta (taux de défaillance de 5 à 10 % par année). Un médicament digne de mention est le glimépiride (Amaryl^{MC}, Aventis), SFU qui a le plus d'effet sur l'hémoglobine glycosylée (-1,5 %), ce qui peut être attribuable à des effets secondaires positifs sur les récepteurs de l'insuline cellulaire.

Les biguanides sont des médicaments qui visent principalement le foie et améliorent dans un deuxième temps la sensibilité à l'insuline, ce qui réduit la dissociation du glycogène hépatique (glycogénolyse) et la synthèse nocturne de glucose à partir

d'acides aminés (gluconéogénèse). La metformine (Glucophage^{MC}, Sanofi-Aventis Canada Inc.), le seul agent disponible, est le plus efficace pour réduire la glycémie à jeun et a un effet relativement neutre sur le poids. L'UKPDS a révélé que par rapport aux SFU, la metformine réduisait de 40 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients obèses qui ont le diabète de type 2. La metformine cause rarement l'acidose lactique, mais elle entraîne couramment une détresse GI (particulièrement la diarrhée) qui se résorbe habituellement en quelques semaines et qu'une augmentation graduelle de la dose peut atténuer. Cet agent oral est utilisé dans les cas de diabète de type 2 et de syndrome de Stein-Leventhal, problème associé à l'insulinorésistance. Il réduit l'hémoglobine glycosylée d'environ 1 à 1,5 %. Des données récentes montrent que la metformine réduit aussi le risque de cancer du pancréas chez les patients qui ont le diabète sucré de type 2. L'utilisation prolongée peut entraîner une carence en vitamine B12 et une polyneuropathie sensorielle. C'est pourquoi on recommande l'évaluation périodique du statut B12 après 10 ans.

Les thiazolidinediones, aussi appelées TZD ou glitazones, sont des agents oraux qui améliorent la sensibilité périphérique à l'insuline en stimulant les récepteurs g-PPAR qui font partie des membranes cellulaires. Même si l'œdème liquidien périphérique et la prise de poids qui en découle sont courants, il a été démontré que les TZD entraînent une redistribution favorable du gras viscéral qui module l'insulinorésistance typique du diabète de type 2, ce qui

entraîne une baisse des LDL-C, des triglycérides, des acides gras libres, et une amélioration de la fonction endothéliale. La prise de poids et l'œdème sont beaucoup plus courants à des doses plus élevées, particulièrement lorsqu'elles sont combinées à l'insuline ou aux SFU. On a signalé de rares cas d'œdème maculaire avec l'usage de TZD, presque exclusivement chez les personnes qui avaient de l'œdème périphérique et utilisaient simultanément de l'insuline ou des sécrétagogues. Un récent rapport d'ARVO a montré que les patients traités à la rosiglitazone (Avandia^{MC}, GlaxoSmithKline) ne risquaient pas davantage d'être atteints d'EMD et avaient trois fois moins de chances de voir leur état évoluer de la RDNP légère à la RDNP sévère ou de la RDNP sévère à la rétinopathie diabétique proliférante que les patients qui ont le diabète de type 2 et sont traités au moyen d'autres agents compte tenu du contrôle de l'hémoglobine glycosylée et d'autres facteurs rétinopathiques, ce qui est intéressant. Il a été démontré que la pioglitazone (Actos^{MC}, Takeda Canada) inverse l'état prédiabétique dans 90 % des cas et que combinée à l'exercice régulier, elle peut constituer une stratégie importante à suivre pour minimiser l'épidémie de diabète.

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (IAG) bloquent ou retardent l'absorption des glucides dans l'intestin grêle, ce qui entraîne une baisse des taux de glycémie sanguine postprandiale. Parmi tous les hypoglycémiantes oraux, les IAG ont le moins d'effet sur l'hémoglobine glycosylée, n'empêchent pas l'épuisement des cellules bêtas et

causent couramment des flatulences – trio qui n'est pas très appétissant. Il convient de signaler qu'un extrait breveté de l'écorce du pin maritime français (Pycnogénol^{MC}) est un inhibiteur puissant de l'alpha-glucosidase, cause rarement des problèmes GI et réduit l'hémoglobine glycosylée de jusqu'à 0,8 % chez les patients qui ont le diabète de type 2. En outre, un ECCR récent a montré que le Pycnogénol réduit l'épaississement de la rétine et améliore l'acuité visuelle chez les patients qui ont un œdème maculaire diabétique bénin à modéré.

Les hypoglycémiantes les plus récents sont les analogues de l'amyline, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-IV. L'amyline est une hormone cosécétrée avec l'insuline par les cellules bêta du pancréas et qui disparaît avec la défaillance des cellules bêta dans les cas de diabète de type 1 et de type 2. Elle a de multiples effets : suppression de la libération postprandiale de glucagon, ralentissement de la vidange gastrique et réduction de l'appétit en ciblant les récepteurs centraux de la satiété. Le pramlintide (Symlin^{MC}, Amylin) est un analogue synthétique injectable de l'amyline. Il réduit de jusqu'à 50 % les besoins en insuline, entraîne une importante perte de poids et abaisse l'hémoglobine glycosylée d'environ 1 %. Les effets secondaires importants comprennent une hypoglycémie qui peut être corrigée seulement par l'injection de glucose ou de glucagon et des « nausées » (même si la plupart des patients signalent une sensation de plénitude plutôt que des nausées).

Les analogues du GLP-1 imitent l'action des hormones intestinales

secrétées lorsque les aliments traversent l'iléon terminal. Ils sont aussi appelés « mimétiques de l'incrétine » parce que les glucides qui passent par l'intestin de personnes non diabétiques provoquent une plus grande réaction insulinaire qu'une quantité comparable de glucose IV. Les patients qui ont le diabète de type 2 perdent cette réponse à l'incrétine. Le Byetta^{MC} (exénatide, El Lilly Canada Inc.) augmente la production d'insuline par les cellules bêta, réduit la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas et supprime l'appétit. L'exénatide est dérivé de la salive du monstre de Gila (protéine exocrine qui a des effets endocriniens – voir la Figure 2), peut réduire l'hémoglobine glycosylée de 1 à 2 %, ce qui entraîne une perte de poids très importante chez certains patients (5 à 15 livres au cours d'essais – de façon anecdotique, jusqu'à 60 livres avec une utilisation de plus longue durée). Beaucoup de patients signalent avoir des nausées et l'exénatide doit être injecté, mais il ne semble pas causer d'hypoglycémie comme monothérapie. Le liraglutide (Victoza^{MD}, Novo Nordisk Canada Inc.) est un autre mimétique de l'incrétine qui améliore l'hémoglobine glycosylée et le poids et qui cause moins de nausées que l'exénatide. Les deux agents sont contre-indiqués chez les patients qui suivent une insulinothérapie. Des mimétiques de l'incrétine de longue durée d'action (p. ex., Bydureon, Lilly) qui durent d'une semaine à un an sont en développement en Europe, même si la FDA craint que ces agents n'augmentent le risque de cancer de la thyroïde à la suite d'études animales au cours des-

quelles on a utilisé des doses très élevées. Des essais cliniques ont démontré l'innocuité cardiaque à la fois de l'exénatide et du liraglutide, qui peuvent réduire le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

L'effet de la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), une protéine, dégrade le GLP-1 (peptide analogue du glucagon) et les inhibiteurs oraux de la DPP-IV, appelés gliptines, sont très répandus dans la pratique clinique (p. ex., sitagliptine, Januvia^{MC}, Merck Canada Inc). Ces agents réduisent l'hémoglobine glycosylée d'environ 1 %, mais ils n'ont aucun lien avec la perte de poids.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type-2 (inhibiteurs SGLT2) constituent une nouvelle catégorie d'antidiabétiques conçus pour promouvoir l'excrétion urinaire de l'excès de glucose sanguin. Ils agissent en bloquant la réabsorption du glucose par le rein dans le tubule rénal proximal en plus d'abaisser l'hémoglobine glycosylée d'environ 1 %, ce qui entraîne une importante perte de poids. Des études montrent que ces agents peuvent accroître le risque de cancer de la vessie et la FDA a bloqué récemment l'approbation de la dapagliflozine, médicament de Sanofi-Aventis Canada Inc., en attendant d'obtenir davantage de données.

Il ne faut pas oublier qu'un bon contrôle de la glycémie constitue une facette seulement d'un bon contrôle du métabolisme. C'est pourquoi les lignes directrices de l'American Academy of Clinical Endocrinology (AACE) préconisent que les patients qui ont le diabète aient une hémoglobine glycosylée de $\leq 6,5$ %

(certains experts prônent un objectif moins contraignant de $\leq 7,5$ % pour les patients atteints de maladie cardiovasculaire confirmée), une tension artérielle de $\leq 130/80$ et un taux de LDL-C de ≤ 100 mg/dl (≤ 70 mg/dl lorsqu'ils ont des antécédents de coronaropathie). Beaucoup de patients ont besoin de multiples hypoglycémifiants et doivent aussi modifier leurs habitudes de vie (alimentation et exercice). La plupart ont besoin de multiples antihypertenseurs pour parvenir à la tension artérielle visée. Compte tenu de ce qui précède, quels conseils pourrions-nous donner à notre patient hypothétique qui contrôle mal sa glycémie? Il a une maladie cardiovasculaire certaine, une RDNP modérée, une hypertension mal contrôlée et son hémoglobine glycosylée dépasse l'objectif de 1,2 à 2,2 %.

Il prend déjà une SFU et ne tolérerait pas la metformine, même si le moment où il prenait le médicament et le titrage pourraient corriger la situation (et réduire son risque de subir un autre IM). D'autres conseils sur l'alimentation, l'exercice et le risque pourraient aussi aider, mais ce patient a presque certainement besoin de deux autres agents administrés par voie orale, un mimétique de l'incrétine ou une insulinothérapie pour que son hémoglobine glycosylée atteigne 6,5 % ou moins. De plus, ce patient a besoin d'une thérapie aux antihypertenseurs supplémentaire ou de rechange. Les inhibiteurs de l'ACE sont les médicaments de première intention parce qu'ils protègent les reins dans les cas de diabète (et des données indiquent qu'ils retardent l'évolution de la rétinopathie). Il faut pratiquer

l'autocontrôle de la glycémie parce qu'un bon contrôle de la glycémie porte presque entièrement sur la gestion des habitudes et, sans point de référence, aucune tendance de ne se dégage. Enfin, il faut suivre de près l'état de ses rétines. Il faut discuter de tous ces facteurs avec son fournisseur de soins primaires parce qu'ils ont des répercussions non seulement sur le pronostic de sa vision, mais aussi sur la qualité et la longueur de la durée de vie qui lui reste.

Références

1. American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management--2000 update.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 1):S32- 42.
3. Chous AP. The new fundamentals of diabetes. *Rev of Opt* 2005;142(9): 74-90
4. Joffe D. *Clinicians Pocket Guide to Diabetes*, Diabetes In Control, LLC, Tampa, FL. 2005
5. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk
6. *Textbook of Diabetes*, Vol 1. Pickup J, Williams G, editors. Blackwell Science, Malden, MA. 1997
7. Rosiglitazone May Delay Progression to Proliferative Diabetic Retinopathy. Abstract 2333, Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting, Fort Lauderdale, FL, 2 mai 2006.
8. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 oct. 2011
9. Pycnogenol improves microcirculation, retinal edema, and visual acuity in early diabetic retinopathy. Steigerwalt R, Belcaro G, Cesarone MR, Di Renzo A, Grossi MG, Ricci A, Dugall M, Cacchio M, Schönlaue F. *J Ocul Pharmacol Ther*. Déc. 2009;25(6):537-40.
10. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. *Diabetes Care*. Sept. 2011;34(9):2015-22. Epub 4 août 2011.

Note : Quelques-uns des médicaments décrits dans cet article ne sont pas disponibles au Canada. Lorsque possible, les sources canadiennes pour les médicaments sont identifiées.



Acquire The Equipment You Need Through the Leverage of Leasing

MORE AND MORE, new and experienced practices leverage the financing power of leasing. We provide innovative and flexible equipment financing solutions to businesses & practices seeking a competitive advantage.

We have reps in your area specialized in Healthcare Lease Financing, contact us today to **save up to \$200 off a new lease:**

888-599-1966 www.nationaleasing.com



**NATIONAL
LEASING**