



Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2020)

Groupe de travail de la SGED/SSED:

Roger Lehmann (Chair), Giacomo Gastaldi, Astrid Czock, Marc Egli, Doris Fischer-Taeschler, Markus Laimer, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Peter Wiesli

Contents

Illustration 1: Aperçu des recommandations mises à jour en 2019.....	2
Illustration 2: Recommandations générales pour les médecins généralistes.....	2
Tableau 1: Evaluation des risques cardiovasculaires (adapté selon Mach et al., 2019 ⁽⁴⁾ et Cosentino et al. 2019 ⁽⁵⁾)	3
Introduction.....	3
Nouvelles réflexions issues des études de sécurité cardiovasculaire.....	3
Changement du mode de vie et traitement multifactoriel du diabète sucré de type 2	5
Illustration 3: Les préférences du patient doivent être vérifiées par le médecin.....	7
Illustration 4: Considérations du médecin traitant	7
Médicaments antidiabétiques et prévention cardio-rénale.....	8
Illustration 5: Questions à poser lors du choix d'un traitement antidiabétique	10
Restrictions à l'utilisation des antidiabétiques	12
Remarques finales et résumé des recommandations suisses	13
Liste d'antidiabétiques	14
Déclaration d'éventuels conflits d'intérêts.....	16
Références	16

La version original 2020 en anglais était approuvée par le comité de la SSED le 23 janvier 2020. La traduction française était vérifiée par Dr Giacomo Gastaldi.

Illustration 1: Aperçu des recommandations mises à jour en 2019

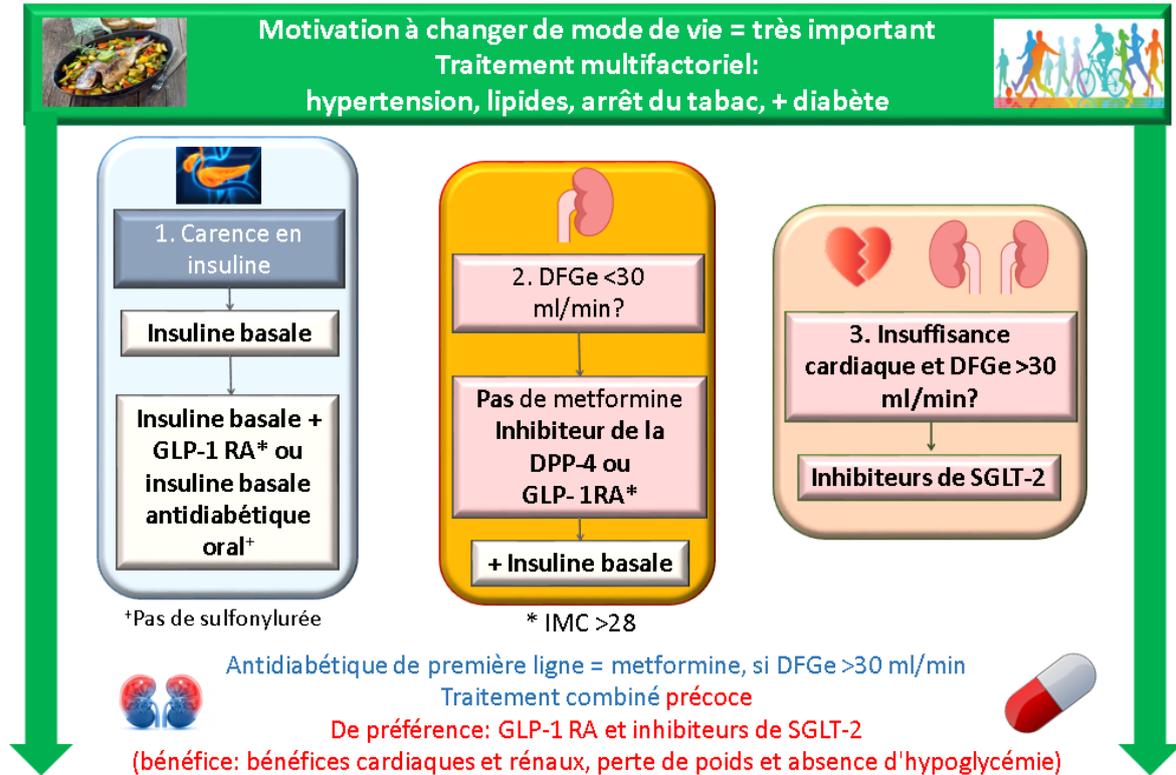
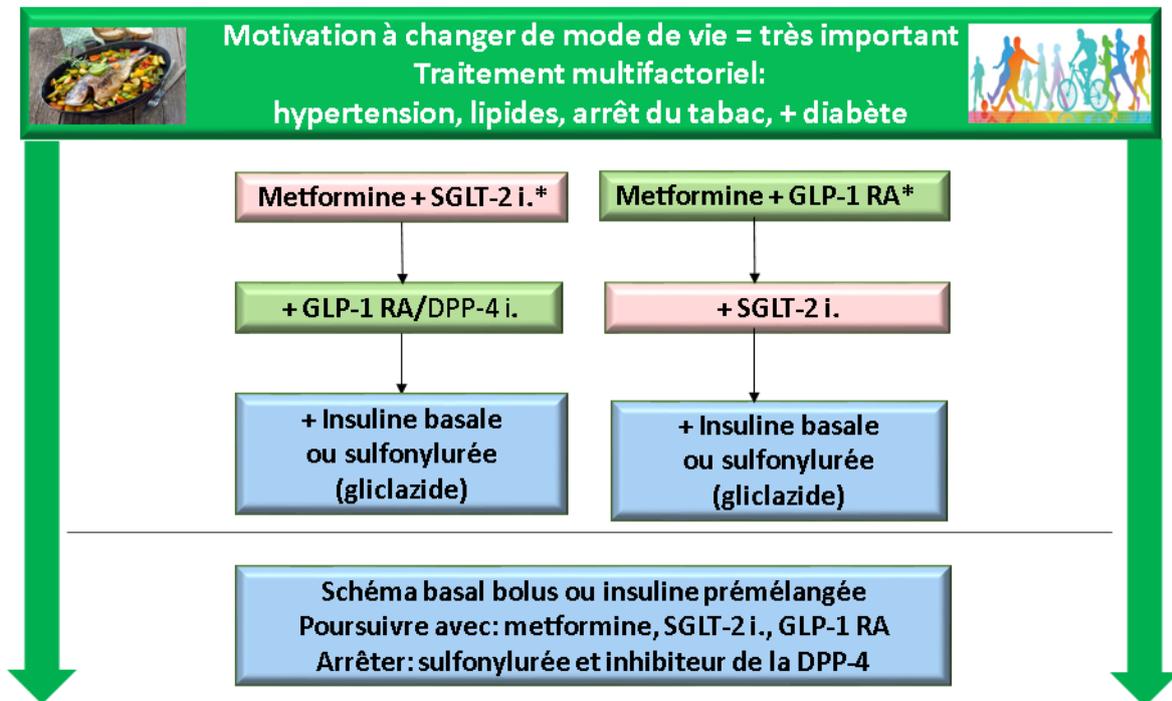


Illustration 2: Recommandations générales pour les médecins généralistes



*Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire faibles à modérés ou ne présentant aucun facteur de risque, vous pouvez envisager l'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4 ou de sulfonylurées (de préférence le gliclazide)

Réf. SGED/SSD 2019

Tableau 1: Evaluation des risques cardiovasculaires (adapté selon Mach et al., 2019(4) et Cosentino et al. 2019(5))

Risque très élevé	Patient avec un diabète et une maladie cardiovasculaire avérée Ou une atteinte d'organe-cible (microalbuminurie, insuffisance rénale avec DFGe* ≤ 30 ml/min, rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche) Ou au moins trois FRCV** (âge > 65 ans, tabagisme, hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité) Ou un diabète de type 1 de longue durée (> 20 ans)
Risque élevé	Patient avec un diabète depuis ≥ 10 ans sans atteinte d'organe-cible avec au moins un FRCV ou une insuffisance rénale chronique (DFGe: 30-59 ml/min)
Risque modéré	Patient jeune (DT1 < 35 ans; DT2 < 50 ans) avec un diabète depuis < 10 ans sans autre FRCV

*DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

**FRCV : facteur de risque cardiovasculaire

Introduction

Les recommandations suisses pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) visent à épauler les médecins généralistes dans le processus de prescription. Le choix du traitement le plus approprié à chaque patient peut s'avérer complexe car le DT2 est une maladie hétérogène, pouvant être associée ou non à des atteintes d'organes cibles et à des comorbidités.

Depuis 2008, l'agence du médicament américaine (FDA) exige la réalisation d'une étude de sécurité cardiovasculaire (Cardiovascular Outcome Trial, CVOT) démontrant l'innocuité cardiovasculaire de chaque nouveau traitement du DT2. Toutes les molécules de la classe des inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs des SGLT-2 et les agonistes du récepteur GLP-1 (GLP-1-RA) ont dû démontrer leur neutralité cardiovasculaire. Les résultats ces études de sécurité cardiovasculaire (CV) ont généré un grand nombre de données et même parfois révélé une supériorité inattendue.

La mise à jour des recommandations suisses, effectuées en 2019, tient compte de ces données pour aider à déterminer le meilleur traitement du DT2.

Nouvelles réflexions issues des études de sécurité cardiovasculaire

Les études de sécurité CV en matière de traitement du diabète n'ont pas été conçues pour démontrer un bénéfice cardiovasculaire ou une réduction de la mortalité dans un contexte de prévention primaire. De tels essais auraient, en effet, nécessités un suivi bien supérieur à deux ou quatre années. Les issues primaires des études de sécurité CV étaient la neutralité cardiovasculaire du traitement par rapport à un placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire avec ou sans insuffisance rénale chronique.

Les recommandations actuelles reposent principalement sur l'avis d'experts en diabétologie qui ont tenu compte de ces résultats et qui privilégient une approche pragmatique malgré

l'absence de données probantes en prévention primaire ou en fonction du type d'association (p. ex. pour l'association d'un agonistes des récepteurs GLP-1 et d'inhibiteurs des SGLT-2). Par ailleurs, les dernières directives ESC/EASD, considèrent qu'un patient est à risque très élevé, non seulement s'il a une maladie cardiovasculaire avérée mais également s'il présente au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire ou en cas d'existence d'atteinte d'organe-cible (néphropathie, rétinopathie ou neuropathie) ^(4,5) ce qui est fréquemment le cas des patients avec un DT2.

Il existe actuellement deux classes d'antidiabétiques (les inhibiteurs des SGLT-2 ⁽⁶⁻⁹⁾ et les agonistes des récepteurs GLP-1 ⁽¹⁰⁻¹³⁾) qui ont démontré en prévention secondaire une réduction des événements cardiovasculaires, de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale ainsi qu'un effet néphroprotecteur. Ils sont donc clairement indiqués en prévention secondaire et pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de SGLT-2) ⁽⁶⁻⁹⁾ alors que les niveaux de preuves restent limités en prévention primaire.

Ces deux classes présentent quelques différences: tandis que les agonistes des récepteurs GLP-1 semblent réduire l'apparition de micro- et macro-albuminurie, les inhibiteurs des SGLT-2 ont démontré leur efficacité sur des critères rénaux objectifs tels que la réduction du DFGe de 40 à 50%, le ralentissement de la progression de la maladie rénale et le temps avant la mise en dialyse. Aucune comparaison directe de ces deux classes n'a été effectuée. L'empaglifozine ⁽⁶⁾ et le liraglutide ⁽¹²⁾ entraînent une réduction de la mortalité CV et de la mortalité totale. Les inhibiteurs des SGLT-2 ⁽⁶⁻⁹⁾ ne semblent pas modifier le risque d'accident vasculaire cérébral, tandis que les agonistes des récepteurs GLP-1 ont montré une réduction des AVC ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Désormais, il est communément admis que les inhibiteurs des SGLT-2 et les agonistes des récepteurs GLP-1 exercent des effets bénéfiques significatifs sur la survenue d'événements cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale. En outre, ils retardent le développement d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques. Aucune étude de sécurité CV n'a été menée pour évaluer l'effet de l'association de ces deux classes d'antidiabétiques. Cependant, certaines données démontrent que leur association semble avoir un effet cumulatif sur la réduction de l'HbA1c et de la pression artérielle ainsi que sur la perte de poids ⁽¹⁻³⁾, comme le démontre une analyse post-hoc de l'étude EXSCEL (n=14 529) ⁽³⁾ dans laquelle un inhibiteur de SGLT-2 a été ajouté à de l'exénatide LAR chez 645 patients.

Une analyse par appariement des scores de propension de 575 patients associant des inhibiteurs des SGLT-2 et un des agonistes des récepteur GLP-1 (GLP-1 RA), comparés à 575 patients sous GLP-1 RA seul, et 572 patients sans aucun des deux médicaments, a montré une réduction significative de 79% de la mortalité cardiovasculaire et de 59% de la mortalité totale par rapport à l'exénatide LAR seul, lors d'un suivi de 30 mois. Le critère d'EICM à 3 points (événements indésirables cardiovasculaires majeurs) n'a pas montré de réduction significative (15%) ⁽³⁸⁾.

L'ensemble des résultats publiés sur les inhibiteurs de la DPP-4 montrent qu'ils sont sûrs et faciles à utiliser, mais les études de sécurités CV ne montrent aucun effet positif sur la réduction des événements cardiovasculaires ^(9, 15, 16).

A l'exception de l'étude ADVANCE (gliclazide) ⁽¹⁷⁾ et de l'étude CAROLINA (linagliptine, un inhibiteur de la DPP-4, vs. glimépiride, une sulfonylurée) ⁽¹⁶⁾, il n'existe pas d'études de sécurité CV menées sur les sulfonylurées. Une méta-analyse de toutes les études portant sur les sulfonylurées montre clairement qu'il existe un plus grand risque d'hypoglycémies et de

prises pondérale liés à l'utilisation de cette classe thérapeutique ⁽¹⁸⁾. Le gliclazide semble faire exception à la règle, avec un risque réduit d'hypoglycémie et une prise de poids moindre, voire nulle, ce qui en fait la sulfonylurée de choix.

A l'exception de l'UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) ⁽¹⁹⁾, il n'existe pas d'études randomisées contrôlées avec la metformine qui démontreraient un avantage net de cette classe thérapeutique ⁽²⁰⁾, bien que toutes les études récentes avec des issues cardiovasculaires ont été réalisées chez des patients traités avec de la metformine.

Nous recommandons donc l'utilisation de la metformine à condition que le DFG soit >30 ml/min dans le cadre d'un **traitement combiné précoce**, en tenant compte des attentes du patient et notamment du risque d'hypoglycémie et du souhait de perte pondérale (illustration 2). Les deux classes de médicaments qui répondent le plus à ces attentes, tout en réduisant la survenue d'événements cardiovasculaires voir la mortalité, sont les inhibiteurs des SGLT-2 ⁽⁶⁻⁹⁾ et les GLP-1 RA ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Notons que pour les GLP-1 RA, l'injection doit être acceptée par le patient et que. Les inhibiteurs des SGLT-2, ont pour effet secondaire grave l'acidocétose et qu'ils peuvent occasionner des infections génitales. Nous recommandons donc d'utiliser l'une de ces classes de médicaments en combinaison précoce avec la metformine et, si la réduction souhaitée de l'HbA1c est insuffisante, de la combiner avec l'autre classe thérapeutique (illustration 1). Cette recommandation est cohérente avec le consensus de l'ADA/EASD ⁽²¹⁾ pour les personnes à haut risque, ainsi qu'avec les nouvelles directives de l'ESC ^(4, 5) visant à réduire le risque cardiovasculaire chez les personnes présentant un risque élevé ou très élevé de maladie cardiovasculaire, sachant que la grande majorité des personnes atteintes de diabète sucré de type 2 font partie de la catégorie risque élevé.

Changement du mode de vie et traitement multifactoriel du diabète sucré de type 2

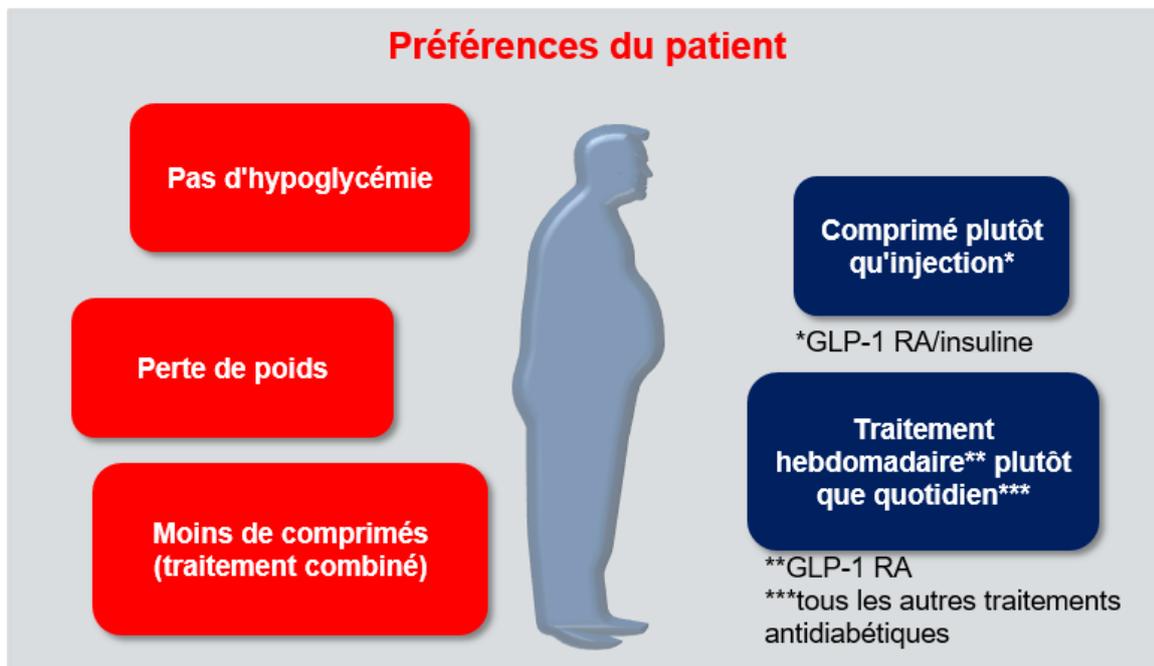
Les changements de mode de vie doivent être encouragés régulièrement et indépendamment de la durée du diabète. La thérapie nutritionnelle (TN) et une activité physique régulière (150 minutes par semaine) jouent un rôle clé dans la gestion du diabète. Les objectifs de la TN consistent à améliorer le contrôle de la glycémie et à stabiliser le poids. Les patients en surpoids, voire obèses, qui sont atteints de DT2 et qui veulent perdre du poids, bénéficient d'une réduction des apports caloriques, une prise en charge diététique et éventuellement des thérapies cognitivo-comportementales ciblées afin d'atteindre une perte de poids de 5% et la maintenir. L'objectif de ces interventions est de parvenir à un déficit énergétique quotidien et durable (500-750 kcal/jour). Les TN doivent être personnalisées, associées à des programmes de stabilisation du poids, à un contrôle hebdomadaire du poids et à une activité physique régulière. Il est essentiel d'encourager des choix alimentaires sains, notamment limiter les aliments ultra-transformés, préférer les sources de glucides riches en fibres, les acides gras mono- e- polyinsaturés et éviter les boissons sucrées. Il existe peu de preuves permettant de privilégier un régime alimentaire ⁽²²⁻²⁴⁾ en particulier. Sans compter les durées des études disponibles qui ne dépassent pas une ou deux années sur la vie d'un patient. A ce jour, il n'existe pas de données permettant de recommander un pourcentage idéal de macronutriments (glucides, lipides et protéines) à consommer par jour. Le principal facteur prédictif d'une perte de poids est l'adhésion au type de régime préconisé ^(26, 27).

Il est donc recommandé d'adopter une approche multifactorielle, comme l'a démontré l'étude Steno-2 qui cible le contrôle de la glycémie, celui de la pression artérielle, du profil lipidique et le sevrage tabagique ⁽²⁸⁾. Le médecin traitant a pour rôle d'orienter chaque patient de manière individuelle afin de déterminer les différentes actions possibles en fonction des préférences du patient sans se préoccuper de la séquence (illustration 3).

La plupart des patients craignent les hypoglycémies et la prise de poids qui sont des effets secondaires connus de certains traitements (illustration 2). Par conséquent, il convient de privilégier les médicaments n'entraînant pas ces effets indésirables. En outre, il convient de prendre en considération les nouvelles recommandations concernant les lignes directrices relatives aux objectifs en matière de LDL cholestérol et de pression artérielle dans la population avec un DT2⁽⁵⁾. Les nouvelles recommandations pour le contrôle du LDL-cholestérol sont ambitieuses et ne pourront pas être atteintes chez tous les patients. La prescription des inhibiteurs de PCSK9 n'étant pas alignée avec les objectifs de l'ESC (<1,4 mmol/l) pour les patients présentant un risque cardiovasculaire très élevé alors que l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a un seuil différent pour les inhibiteurs de PCSK9 (LDL>2,6 mmol/l sous traitement par statines maximal toléré par les patients atteints de maladies cardiovasculaires cliniques prévalentes). Le premier choix se porte sur une statine à forte efficacité à laquelle il faut ajouter l'ézétimibe si l'objectif n'est pas atteint. Si malgré cette association l'objectif n'est toujours pas atteint (LDL>2.6mmol/l), on peut alors envisager l'administration d'inhibiteurs de PCSK-9 ⁽⁵⁾.

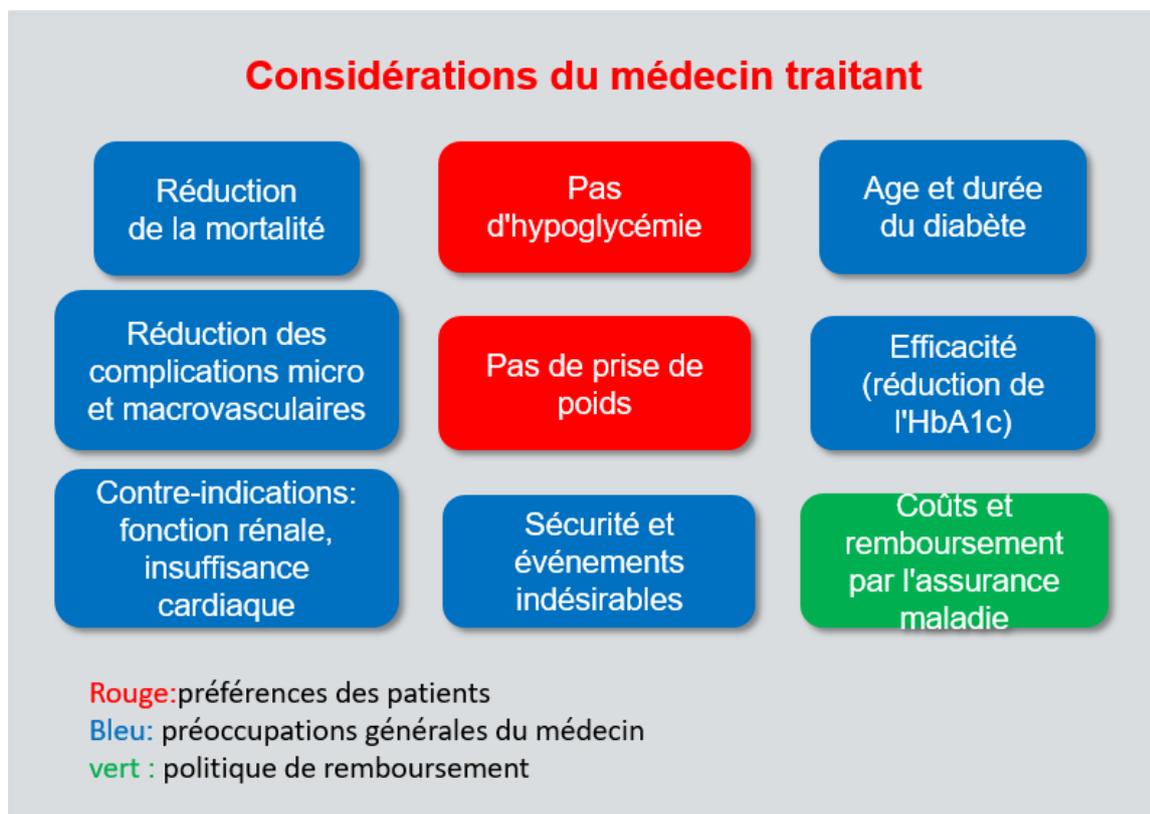
La cible de la pression artérielle est également à individualiser, mais en général 130/<80 mmHg. La pression diastolique doit être >70 mmHg chez un individu à haut risque. Chez un patient plus jeune, la pression artérielle systolique peut être comprise entre 130 mmHg et 120 mmHg, alors que chez une personne de plus de 65 ans, une valeur située entre 130 et 139 mmHg est recommandée. Habituellement, le choix des médicaments consiste en une association précoce d'un inhibiteur de l'ECA et d'un antagoniste du calcium. Si l'inhibiteur de l'ECA n'est pas toléré, il est possible de prescrire un ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) ⁽⁴⁾. Les patients avec un DT2 ont une réactivité et un renouvellement plaquettaires plus élevés, ce qui génère un état prothrombotique ⁽²⁸⁾. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine ou par d'autres médicaments reste indiquée chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire avérée, mais est sujette à controverse chez les patients à haut risque et surtout chez les patients à risque modéré ⁽³⁰⁾. L'ajout de rivoraxaban à l'aspirine deux fois par jour dans un groupe à haut risque a permis d'obtenir une réduction significative du taux d'EICM à trois points, des accidents vasculaires cérébraux et de la mortalité totale ⁽³¹⁾.

Illustration 3: Les préférences du patient doivent être vérifiées par le médecin



Réf. SGED/SSED 2019

Illustration 4: Considérations du médecin traitant



Réf. SGED/SSED 2019

Médicaments antidiabétiques et prévention cardio-rénale

L'objectif, pour chaque patient diabétique, est d'éviter la survenue d'un événement cardiovasculaire athérosclérotique (MCVA) et de limiter le développement de complications microvasculaires. Ces deux raisons expliquent pourquoi nous privilégions les GLP-1 RA et les inhibiteurs des SGLT-2. Il existe trois questions clés à prendre en compte systématiquement lors du choix des traitements du DT2 (illustration 4).

Pour guider le médecin, nous recommandons les étapes suivantes:

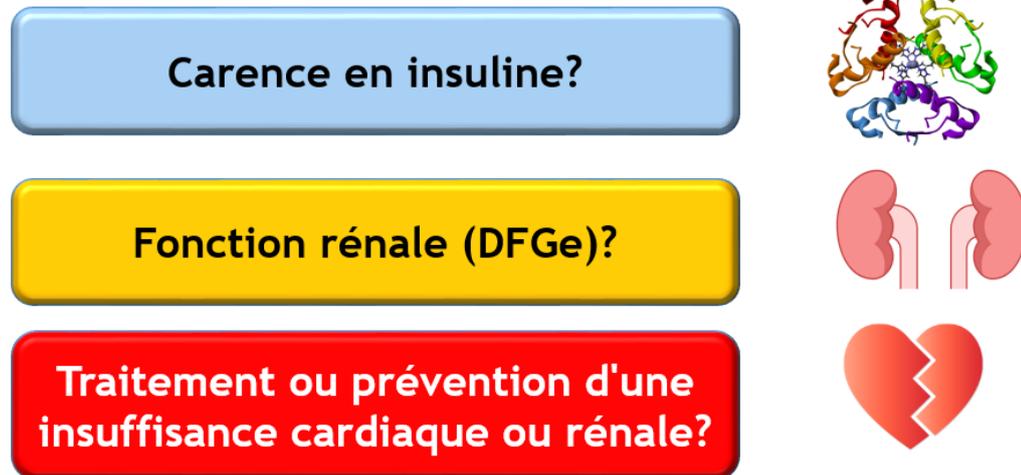
<p>1.</p>	<p><u>Exclure un déficit en insuline</u></p> <p>a. Eléments évocateur d'un hypercatabolisme (perte de poids, DRAPEAU ROUGE: pancréatite chronique ou cétonémie ou cétonurie +++)</p> <p>b. Antécédents suggérant un déficit en insuline (diabète de type 1, pancréatectomie, diabète de type 2 de longue durée, etc.)</p> <p>c. Symptômes d'hyperglycémie: polyurie, nycturie, soif, asthénie</p> <p>d. Taux d'HbA1c >10% ou taux de glucose sanguin >16,7 mmol/l</p> <p>→En cas de réponse + à 1 de ces 4 points, l'introduction d'insuline est à envisager et elle n'est jamais un mauvais choix.</p> <p>→En cas de DRAPEAU ROUGE: il ne faut pas tarder à introduire l'insuline</p>
<p>2.</p>	<p><u>Définir l'objectif HbA1c</u></p> <p>Chez les jeunes adultes atteints d'un diabète récemment diagnostiqué et ne souffrant pas de maladie cardiovasculaire, un taux d'HbA1c <7% est un objectif raisonnable (un taux de plus strict <6,5% peut être visé chez les patients n'ayant pas de risque significatif d'hypoglycémie). Chez les patients âgés souffrant d'un diabète de longue durée et chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, des complications micro et/ou macrovasculaires avancées ou de nombreuses comorbidités, et qui sont traités avec une sulfonylurée ou de l'insuline, un objectif moins strict est recommandé (<8,0%). L'HbA1c doit être réévaluée au moins deux fois par an si l'objectif est atteint, et trimestriellement dans le cas contraire.</p>
<p>3.</p>	<p>La <u>metformine</u> est la substance pharmacologique préférée pour le traitement initial du diabète de type 2, si elle est bien tolérée et en l'absence de contre-indication. Tous les autres agents peuvent être ajoutés à la metformine, <u>sauf si</u>:</p> <p>1) le DFGe <45 ml/min →ne pas introduire la metformine ou, si la metformine est déjà prescrite, diminuer la dose quotidienne (1000 mg, jusqu'à 500/jour), surveiller le DFGe 2-3 fois/an</p> <p>2) DFGe <30 ml/min → il faut arrêter la metformine</p>

	<p>3) Carence en vitamine B12 et polyneuropathie →ajouter une supplémentation en vitamine B12 et des mesures périodiques de la vitamine B12 (la metformine réduit sa résorption)</p>
4.	<p>Patients atteints d'une insuffisance rénale chronique avec un DFGe < 30-45 ml/min. Les inhibiteurs des SGLT-2 peuvent être administrés jusqu'à un DFGe de 45 ml/min (Compendium), à l'exception de l'ertugliflozine jusqu'à un DFGe supérieur à 60 ml/min. Des données récentes sur l'empagliflozine et la canagliflozine recueillies dans des études sur les résultats cardiovasculaires montrent que ces substances peuvent être utilisées en toute sécurité jusqu'à un DFGe de 30 ml/min.</p> <p>Les substances préférées sont les GLP-1 RA ou les inhibiteurs de DPP-4 lorsque le DFGe < 30ml/min (les GLP-1 RA ne peuvent être administrés que si l'IMC est >28 kg/m²).</p>
5.	<p>Patients DT2 avec une <u>maladie cardiovasculaire athérosclérotique avérée</u> ou un <u>risque cardiovasculaire élevé</u>: envisager rapidement une association avec un traitement de deuxième ligne (SGLT2 ou GLP-1 RA) présentant un avantage cardiovasculaire avéré. L'association des deux classes thérapeutiques peut être envisagée, mais elle nécessite l'aval au préalable de l'assurance).</p>
6.	<p>Chez les patients avec un DT2 et des antécédents d'insuffisance cardiaque, il convient d'envisager une association précoce des SGLT2 à la metformine.</p>
7.	<p>Ne tardez pas à intensifier le traitement des patients atteints de diabète de type 2 dont l'objectif <u>thérapeutique</u> n'a pas été atteint (<u>HbA1c ciblé</u>) !</p>
8.	<p>Les <u>changements de mode de vie et la tolérance aux médicaments</u> pour le DT2 doivent être réévalués à intervalles réguliers de même que l'adhésion thérapeutique ainsi que tout changement du mode de vie (tous les 3 à 6 mois).</p>

Illustration 5: Questions à poser lors du choix d'un traitement antidiabétique

Caractéristiques importantes du diabète de type 2

3 questions



Réf. SGED/SSED 2019

Afin de prévenir les effets indésirables et de réduire le fardeau des complications cardio-rénales, il faut se poser les trois questions suivantes (illustration 4) avant de prescrire ou d'ajouter des antidiabétiques.

1. La première question, tout à fait essentielle, concerne toujours l'insuline: le patient a-t-il besoin d'insuline?

Si le taux d'HbA1c est élevé (>10%), que les caractéristiques clés du syndrome métabolique telles que l'obésité viscérale et la dyslipidémie typique (faible taux de cholestérol HDL et taux élevé de triglycérides) ne sont pas réunies et que le patient présente des symptômes cliniques de déficit sévère en insuline (perte de poids, polyurie et polydipsie), l'insuline n'est jamais un mauvais choix. Une fois la situation métabolique normalisée, le médecin peut décider de poursuivre ou d'arrêter l'insuline. Chez un petit pourcentage de patients, il peut s'agir d'un diabète de type 1/LADA ou d'une maladie du pancréas (pancréatite chronique).

2. La deuxième question concerne la fonction rénale qui détermine le choix de l'antidiabétique.

La plupart des médicaments ne peuvent pas être prescrits si le DFGe est inférieur à 30 ml/min.

3. La troisième question concerne l'insuffisance cardiaque:

Le médecin doit tenir compte des préférences du patient (illustration 2), mais aussi des objectifs thérapeutiques qui incluent une réduction de la mortalité et des événements cardiovasculaires (illustration 3). Ni les sulfonylurées ⁽¹⁸⁾ ni les inhibiteurs de la DPP-4 n'ont d'effet sur ces paramètres objectifs ^(9, 15, 16).

Il existe deux formes d'insuffisance cardiaque: l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée (HFPEF; représente les 3/4 des insuffisances cardiaques chez les patients atteints de diabète de type 2) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche >40%, et l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite (HFREF; représente 1/4 des patients atteints d'insuffisance cardiaque) ⁽³⁷⁾. Les inhibiteurs des SGLT-2 constituent la classe thérapeutique préférée dans cette indication ⁽⁶⁻⁹⁾. Des études incluant des patients atteints de HFREF et HFPEF, avec et sans diabète, sont en cours. En cas d'insuffisance cardiaque, il convient d'éviter les glitazones (pioglitazone) ⁽²¹⁾.

Chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire et/ou une fonction rénale réduite ou un âge avancé, il est important d'éviter l'hypoglycémie, car ils présentent un risque plus élevé à cet égard, ainsi qu'un risque accru d'arythmie cardiaque. Il convient donc d'éviter l'association de sulfonylurée et d'insuline puisqu'elle augmente considérablement le risque d'hypoglycémie, le multipliant de 9 à 40 fois ⁽²⁵⁾. Les nouvelles insulines basales telles que l'insuline dégludec ⁽³²⁾ et l'insuline glargine-U300 ⁽³³⁾ ont une incidence plus faible d'hypoglycémie, en particulier d'hypoglycémie nocturne, par rapport aux analogues de première génération (insuline détémir, glargine-U100) et à l'insuline NPH. L'association d'insuline basale et de GLP-1 RA réduit encore plus le risque d'hypoglycémie et supprime l'effet secondaire de l'insuline qui provoque une prise de poids ^(34, 35). Avec les médicaments qui ne provoquent pas d'hypoglycémie, il n'est pas nécessaire de cibler un taux d'HbA1c plus élevé, même chez les patients souffrant de maladies rénales ou cardiovasculaires avancées. Lorsque ces médicaments sont utilisés, le taux d'HbA1c devrait être aussi proche de la normale que possible (6,0-7,0%). En ce qui concerne la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité, la metformine était associée à une baisse des événements macrovasculaires dans l'étude UKPDS, mais une méta-analyse ne montre aucun effet significatif de la metformine sur les paramètres cardiovasculaires et rénaux objectifs ⁽²⁰⁾. Par conséquent, les deux seules classes thérapeutiques ayant un bénéfice cardiovasculaire prouvé en prévention secondaire sont les inhibiteurs des SGLT-2 et les agonistes des récepteurs GLP-1 (GLP-1 RA) tels que le liraglutide, le sémaglutide ou le dulaglutide (albiglutide).

Leurs effets sur l'EICM à 3 points sont très similaires. Les inhibiteurs des SGLT-2 retardent le déclin de la fonction rénale et l'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT). Les critères d'évaluation rénaux sont donc plus objectifs ⁽⁶⁻⁹⁾. Ce sont les GLP-1 RA ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ qui freinent le plus la progression vers la macroalbuminurie si le DFGe se situe entre 30 et 60 ml/min.

Les inhibiteurs des SGLT-2 semblent avoir un effet moindre sur l'incidence des AVC ⁽⁶⁻⁹⁾, alors que les études PIONEER 6 ⁽¹⁴⁾, SUSTAIN-6 ⁽¹¹⁾ et REWIND ⁽³⁹⁾ menées sur les GLP-1 RA à longue durée d'action (liraglutide, sémaglutide et dulaglutide), montrent une réduction de l'incidence des AVC. Seuls l'empagliflozine et le liraglutide sont associés à une réduction significative de la mortalité.

En ce qui concerne le traitement de l'insuffisance cardiaque ou sa prévention, les effets des inhibiteurs des SGLT-2 sont très convaincants ⁽⁶⁻⁹⁾. Ces effets qui n'ont pas été observés avec les GLP-1 RA.

Ces observations justifient le changement de direction adopté dans les recherches.

L'étude DAPA-HF a montré que la dapagliflozine entraînait une réduction significative

de l'EICM à 3 points et des décès cardiovasculaires chez les personnes diabétiques et non diabétiques souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite⁽³⁸⁾. Une analyse de sous-groupes prédéfinie a démontré le même effet sur ce critère combiné chez les personnes diabétiques et non diabétiques.

Même s'il n'existe pas d'étude sur les résultats cardiovasculaires examinant les effets de ces deux classes thérapeutiques associées, il semble logique de les combiner puisque les effets sur le poids, l'hypoglycémie, la tension artérielle et l'HbA1c sont cumulatifs. Par conséquent, le consensus de l'ADA/EASD et les nouvelles directives de l'ESC/EASD^(4, 5) recommandent leur utilisation combinée afin d'obtenir le meilleur effet protecteur possible sur les reins, les événements cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque et la mortalité totale. L'indication concernant la combinaison de ces deux classes thérapeutiques existe déjà pour de nombreuses substances, mais actuellement, des problèmes subsistent en termes de remboursement par l'assurance maladie suisse. Le médecin prescripteur doit par conséquent obtenir une autorisation préalable de l'assurance du patient avant de prescrire toute association d'un inhibiteur de SGLT-2 et de GLP-1 RA.

Restrictions à l'utilisation des antidiabétiques

Le principal facteur susceptible de limiter l'utilisation des antidiabétiques est la fonction rénale. Il ne faut pas utiliser de sulfonylurées à action prolongée avec des métabolites actifs (glibenclamide, glimépiride)⁽³⁵⁾. Le gliclazide est la molécule à privilégier dans la classe car elle présente la plus faible incidence d'hypoglycémie, d'événements cardiovasculaires et de mortalité totale⁽³⁶⁾. Son innocuité a été démontrée dans l'étude ADVANCE⁽¹⁷⁾.

L'indication commune à tous les inhibiteurs des SGLT-2 est un DFG_e ≥ 45 ml/min, mais il existe des preuves selon lesquelles la canagliflozine (étude CREDENCE)⁽⁹⁾ et l'empagliflozine (étude EMPA-REG, incluant moins de patients)⁽⁶⁾ peuvent être utilisées sans danger jusqu'à un DFG_e de 30 ml/min. Alors que l'effet hypoglycémiant diminue à mesure que le DFG_e baisse, les effets néphro- et cardioprotecteurs sont préservés, même lorsque le DFG_e est bas^(6, 9).

Les options thérapeutiques sont très limitées lorsque le DFG_e est inférieur à 30 ml/min. Si les GLP-1 RA sont tolérés, il est possible de les administrer jusqu'à un DFG_e de 15 ml/min, généralement avec posologie réduite. Des données disponibles au sujet du liraglutide et du sémaglutide montrent que cette classe est sûre, même avec un faible DFG_e⁽¹⁰⁾. Les inhibiteurs de la DPP-4 constituent l'alternative préférée en cas de mauvaise tolérance aux GLP-1 RA ou pour d'autres raisons interdisant leur utilisation. Néanmoins, la plupart du temps, l'insuline est nécessaire chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5. La préférence va à une insuline basale de très longue durée (insuline dégludec ou insuline glargine U300), en raison du faible taux d'hypoglycémie associé^(32, 33).

Dans la classe des inhibiteurs de la DPP-4, ce sont la sitagliptine et la linagliptine qui présentent les meilleurs résultats (la saxagliptine ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance cardiaque)⁽¹⁵⁾. Alors que le dosage de la sitagliptine doit être adapté à la fonction rénale, aucun ajustement n'est nécessaire pour la linagliptine.

Remarques finales et résumé des recommandations suisses

1. Le patient a-t-il besoin d'insuline? Si le taux d'HbA1c est élevé (>10%), que les caractéristiques clés du syndrome métabolique telles que l'obésité viscérale et la dyslipidémie typique (faible taux de cholestérol HDL et taux élevé de triglycérides) ne sont pas réunies et que le patient présente des symptômes cliniques de déficit sévère en insuline (perte de poids, polyurie et polydipsie), l'insuline n'est jamais un mauvais choix. Une fois la situation métabolique normalisée, le médecin peut décider de poursuivre ou d'arrêter l'insuline. Chez un petit pourcentage de patients, il peut s'agir d'un diabète de type 1 ou d'une maladie du pancréas (pancréatite chronique).
2. Il est essentiel de réduire le fardeau des maladies cardiovasculaires. Par conséquent, nous recommandons un recours précoce aux inhibiteurs des SGLT-2 et aux GLP-1 RA qui ont démontrés une supériorité dans les études de sécurité cardiovasculaire en association avec de la metformine (>70% des patients utilisaient de la metformine).
3. Les inhibiteurs des SGLT-2 et les GLP-1 RA ont des modes d'action différents, dont beaucoup sont encore mal connus. Les deux classes thérapeutiques ont montré qu'elles réduisaient les événements cardiovasculaires, la mortalité et la progression de la néphropathie. Nous recommandons donc de combiner ces deux classes de médicaments, mais l'acceptation des coûts par l'assureur ou l'autofinancement par le patient doivent être confirmés avant la prescription.
4. Abaisser l'HbA1c jusqu'à la valeur cible habituelle >7,0 (si aucune réduction de l'espérance de vie, etc.) est importante pour réduire les complications micro- et macro-vasculaires. Si aucune des traitements prescrits est associé à une risque d'hypoglycémie (insuline et/ou sulfonylurée), il n'y a pas de limite inférieures pour l'HbA1c. L'objectif visé pour l'HbA1c est d'être aussi proche de la normale que possible (HbA1c 6-7%).
5. Les préférences du patient doivent être prises en considération (illustration 2). L'efficacité, les avantages et les effets indésirables des antidiabétiques disponibles doivent être discutés avec lui afin prendre une décision concertée.
6. L'indication pour l'utilisation d'un GLP-1 RA est un IMC >28kg/m². Les GLP-1 RA peuvent être utilisés avec de l'insuline, de préférence sous forme d'association fixe.
7. Le patient doit être informé sur la manière de gérer un jour de maladie. Si le patient vomit, a des diarrhées ou qu'il est gravement malade au point de se rendre à l'hôpital ou pour une opération programmée, la prise des inhibiteurs du SGLT-2 et de la metformine doit être suspendue, et, si nécessaire, remplacée par de l'insuline. Cette mesure simple suffit à prévenir les rares cas d'acidocétose diabétique et d'acidose lactique.
8. Concernant le choix d'une insuline basale, les données actuelles suggèrent que l'insuline dégludec et l'insuline glargine U300 permettent le mieux d'éviter une hypoglycémie, en particulier nocturne, suivies de l'insuline glargine U100 et de l'insuline détémir, puis de l'insuline NPH.

Liste d'antidiabétiques

Les classes thérapeutiques en **jaune** ont fait l'objet d'études de résultats cardiovasculaires ou disposent de données de sécurité cardiovasculaire

Classe et substance	Nom commercial	Associations
Biguanide		
Metformine	Glucophage® ou médicaments génériques	
Inhibiteurs de SGLT-2		
Canagliflozine	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozine	Forxiga®	Xigduo® XR*, Qtern (dapagliflozine/saxagliptine)
Empagliflozine	Jardiance®	Jardiance Met® Glyxambi (empagliflozine/linagliptine)
Ertugliflozine	Steglatro®	Segluromet®, Steglujan (+sitagliptine)
Inhibiteurs de la DPP-4		
Alogliptine	Vipidia® (Insuffisance cardiaque possible)	Vipdomet® (39)
Linagliptine	Trajenta®	Jentadueto®
Saxagliptine	Onglyza® (Insuffisance cardiaque)	Kombiglyze® XR*
Sitagliptine	Januvia®	Janumet®, -XR*
Vildagliptine	Galvus®	Galvumet®
Sulfonylurée*		
Gliclazide	Diamicon® ou médicaments génériques	
Glibenclamide	Daonil®/Semi-Daonil®	Glucovance®/- mite
Glimépiride	Amaryl® ou médicaments génériques	
Agonistes des récepteurs de GLP-1 (glucagon-like peptide 1)		
Lixisénatide	Lyxumia®	+ Glargine: Suliqua®100/50;33

Exénatide à durée d'action prolongée	Stylo Bydureon® (une fois par semaine)	
Liraglutide	Victoza® (qd)	+ dégludec: Xultophy®
Sémaglutide	Ozempic® (une fois par semaine)	
Dulaglutide	Trulicity® (une fois par semaine)	
Analogues de l'insuline, à action prolongée		
Dégludec	Tresiba®	+ Liraglutide: Xultophy®
Détémir	Levemir®	
Glargine 100	Lantus®	+ Lixisentatide: Suliqua®100/50;33
- Glargine 300	Toujeo®	
- Biosimilaire de la glargine	Abasaglar®	
Insuline humaine, action intermédiaire		
NPH	Huminsulin, Insulatard	
Analogues de l'insuline, à action courte		
Lispro	Humalog®	
Aspart	NovoRapid®, Fiasp®	
Glulisine	Apidra®	
Insulines prémélangées ou co-formulées		
Lispro	Humalog®	Humalog® Mix (insuline NPH)
Aspart	NovoRapid®	NovoMix® (insuline NPH)
Dégludec/Aspart	NovoRapid®	Ryzodeg® (Dégludec/Aspart)

* Les glinides, tels que le répaglinide, occupent une très faible part de marché en Suisse; ils ne sont donc intégrés dans cette liste ni dans les recommandations de 2016. Il en va de même pour les glitazones.

Déclaration d'éventuels conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail déclarent ce qui suit:

Roger Lehmann perçoit des honoraires pour des conférences et en tant que des comités consultatifs de la part de: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, MSD, Medtronic, Mundipharma, Novo Nordisk, Roche et Sanofi. *Giacomo Gastaldi* reçoit des bourses d'enseignement d'Eli-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Medtronic, Roche, Abbott, Dexcom, Insulet, Ypsomed, des honoraires en tant que des comités consultatifs de Medtronic et Vifor et bénéficie de soutien à la recherche de la part de fondations privées. *Astrid Czock* détient des actions d'Axapharm et de Vifor. *Marc Egli* a reçu des honoraires de conférencier, des bourses de voyage ou a perçu des honoraires pour avoir siégé dans les comités consultatifs de Merck, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Astra Zeneca et Medtronic. *Doris Fischer-Taeschler* a déclaré qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt possible. *Markus Laimer* reçoit un soutien à la recherche de la part de Novo Nordisk et perçoit des honoraires de Roche, Medtronic, MSD, Eli Lilly et Sanofi-Aventis ou bien siège dans leurs comités consultatifs. Toutes les subventions, les honoraires et les droits inconditionnels sont transférés sur un compte scientifique et éducatif indépendant du service du diabète, d'endocrinologie, de médecine nutritionnelle et du métabolisme de l'hôpital universitaire de l'île de Berne et de l'université de Berne. *Barbara Lucchini* a déclaré détenir des actions, percevoir des honoraires ou siéger au comité consultatif de Novo Nordisk, Sanofi et Astra Zeneca. *Sébastien Thalmann* a siégé au comité consultatif d'Astra Zeneca et de Novo Nordisk en 2017 et a reçu des bourses de voyage de Novo Nordisk et d'Eli Lilly. *Peter Wiesli* a perçu des honoraires de conférencier, des bourses de voyage et des honoraires en tant que membre des comités consultatifs de Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca; il a également perçu des honoraires de conférencier et des honoraires en tant que membre des comités consultatifs d'Eli-Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, Bayer, Abbott. En outre, il perçoit des honoraires de conférencier de Dexcom, Medtronic, Roche, Servier, Mundipharma et Amgen.

La *Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie* perçoit un financement affecté pour la recherche, la formation postgradué et continue ainsi l'infrastructure du siège des sociétés suivantes: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Eli Lilly, Novo Nordisk, MSD, Sanofi Aventis, Roche Diabetes Care, Abbott. Elle reçoit en plus un soutien financier des entreprises suivantes: HRA Pharma, IBSA, Medtronic, Mundipharma, Pfizer, Ypsomed, Gilead, Otsuka, Kyowa Kirin. En apportant leur soutien au SSED, les sponsors respectent l'indépendance et l'intégrité du SSED par rapport à ses politiques, ses activités ainsi des questions de contenu.

Références

1. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, RG IJ, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1543-56.
2. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(5):356-67.
3. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10):776-85.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on

- diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2117-28.
 7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):644-57.
 8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4):347-57.
 9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoin S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24):2295-306.
 10. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(9):839-48.
 11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1834-44.
 12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4):311-22.
 13. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193):121-30.
 14. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(9):841-51.
 15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1317-26.
 16. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019.
 17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* J1 - *NEJM* J2 - *New*. 2008; 358(24):2560-72.
 18. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013; 56(5):973-84.
 19. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [see comments]. *Lancet* J1 - *L*. 1998; 352(9131):854-65.
 20. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1620-9.
 21. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2669-701.
 22. Knuops KTB, de Groot LCPG, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women: The HALE Project. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004; 292(12):1433-9.
 23. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008; 359(3):229-41.
 24. Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I. Four-year follow-up after two-year dietary interventions. *N Engl J Med*. 2012; 367(14):1373-4.

25. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31(11):2086-91.
26. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293(1):43-53.
27. Evert et al., *Diabetes Care* 2019;42:731-754
28. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEnglJMed J1 - NEJM J2 - New*. 2008; 358(6):580-91.
29. Jung JH, Tantry US, Gurbel PA, Jeong YH. Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2015; 39(2):95-113.
30. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379(16):1529-39.
31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(14):1319-30.
32. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(8):723-32.
33. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL vs Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(10):2147-54.
34. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(9):898-907.
 Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(5):1009-16.
35. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(1):43-51.
36. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55(8):2154-62.
37. McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France
38. Poster on EASD 2019, Clegg L. et al.
39. Gerstein HC. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Feb;8(2):106-114