



## Résumé : recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2023)

### Working group of the SGED/SSED

Giacomo Gastaldi, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Stephanie Alder, Markus Laimer, Michael Brändle, Peter Wiesli, Roger Lehmann (chairman)

### Contenu

Introduction.....	2
Algorithme pas-à-pas .....	2
Modifications du mode de vie, prévention et traitement multifactoriel du DT2.....	2
Maladie rénale chronique (MRC) et diminution du débit de filtration glomérulaire (DGF).....	3
Insuffisance cardiaque et diabète (HFrEF et HFpEF).....	4
Suivi pondéral en cas de DT2 et d'obésité .....	4
Diagnostic différentiel des sous-types de diabète et du manque d'insuline.....	5
L'objectif glycémique, l'objectif d'HbA1c et comment réduire le risque d'hypoglycémie .....	6
Considérations particulières chez les personnes âgées.....	7
Limites de l'utilisation des traitements antidiabétiques et associations interdites .....	7
Coût des traitements antidiabétiques et analyse coût-efficacité.....	8
Remarques finales et résumé des recommandations suisses .....	8
Declaration of possible conflicts of interests.....	10
References.....	11
Figures .....	14
Tables .....	16

Le comité de la SSED a approuvé cette version originale 2023 en français le 11 avril 2023

La SSED remercie ses partenaires de coopération de platine pour leur soutien.



## Introduction

A partir de 2008, l'agence du médicament américain (FDA) a exigé la réalisation d'une étude de sécurité cardiovasculaire (Cardio-Vascular Outcome Trial ou CVOT) avant la mise sur le marché de tout nouveau traitement du diabète. **Depuis lors, nous assistons à une révolution dans le traitement du diabète.** Les premiers essais cliniques ont démontré la neutralité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4, sans aucun autre avantage additionnel à court terme [1-4].

L'année 2015 a marqué le début d'une « success story » pour tous les inhibiteurs du SGLT-2 (iSGLT2) et la grande majorité des agonistes du récepteur GLP-1 (GLP-1RA). Les derniers résultats provenant des CVOTs ont révélé que la prescription des SGLT-2i permettait de réduire les hospitalisations secondaires à une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection réduite et préservée) [5] et que la prise de GLP-1 RA réduisait la survenue d'accidents vasculaires cérébraux [6]. Les résultats de l'ensemble de ces essais cliniques [7-15] ont servis à la mise à jour des recommandations SGED/SSED, illustrées dans la figure 1.

## Algorithme pas-à-pas

La figure 1 résume les recommandations suisses actuelles du traitement du diabète de type 2. En premier lieu, l'accent est à porter sur les changements du mode de vie et la mise en œuvre d'une approche multifactorielle, détaillée dans le chapitre suivant. La première ligne thérapeutique est dorénavant un traitement combiné par metformine et un iSGLT2 ou metformine et un GLP-1 RA. La metformine reste le traitement de première intention, l'ensemble des essais cliniques de sécurité cardiovasculaires ayant été réalisé chez des patients traités par metformine, sans compter qu'aucun autre antidiabétique réduit la production hépatique de glucose. L'introduction d'une bithérapie d'emblée à l'initiation du traitement est semblable aux directives relatives à la prise en charge de l'hypertension qui préconisent de débiter par le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec un IEC ou un sartan associé à une deuxième molécule faiblement dosée. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, lorsque la double association n'est pas suffisante, une triple association (inhibiteur du SGLT-2, GLP-1 RA et metformine) est recommandée. Cette triple association n'a pas été évaluée dans les CVOTs, mais de plus en plus d'études, tant en Europe qu'aux Etats-Unis [18, 19] montrent une supériorité de l'association metformine, iSGLT2 et GLP-1 RA pour réduire le critère composite *3-point MACE*, la mortalité totale et l'insuffisance cardiaque. Lorsque la triple association ne permet pas d'atteindre l'objectif d'HbA1c fixé, le traitement par insuline s'avère nécessaire. Il convient de rappeler qu'environ le quart des patients ayant un diabète de type 2 (parfois sous-diagnostiqué) nécessitent une insulinothérapie. En cas de signes d'insulinopénie, même si un DT2 inaugural est suspecté, la séquence d'initiation des traitements doit être inversée (figure 1 : flèches bleues). L'insuline devient la première ligne, suivie par l'initiation des traitements assurant une protection cardio-rénale (iSGLT2, GLP-1 RA et metformine) (figure 1).

## Modifications du mode de vie, prévention et traitement multifactoriel du DT2

A tout âge, les changements du mode de vie constituent le traitement de première intention du pré-diabète et du diabète. Une alimentation saine, le contrôle du poids et la pratique régulière d'une activité physique sont essentiels. Idéalement, ces changements devraient être réalisés de façon concomitante (figure 3). La mise en œuvre de changements durables du mode de vie et la prescription de GLP-1RA et iSGLT2 permet même de prévenir la survenue du diabète [18-22].



Les principaux objectifs à améliorer sont :

- Le contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et du taux de cholestérol en fonction d'objectifs individualisés
- Atteindre et maintenir les objectifs de contrôle pondéral.
- Retarder ou prévenir les complications du diabète (atteintes micro et macrovasculaires).

### *Traitement multifactoriel*

L'essai clinique Steno-2 [23] a confirmé l'importance d'une approche multifactorielle dans la prise en charge du DT2, basée sur le contrôle intensif des valeurs cibles de glycémie, de pression artérielle, de LDL-cholestérol et l'arrêt du tabac.

Pour assurer le contrôle du taux de cholestérol LDL, une statine puissante (rosuvastatine, atorvastatine) constitue le premier choix. Si les objectifs ne peuvent pas être atteints, l'ézétimibe devrait être associé. En cas d'échec de la combinaison, les inhibiteurs du PCSK-9 devraient être initiés [24] en tenant compte des conditions de remboursement propre à chaque pays.

La valeur-cible pour la tension artérielle est également à individualiser [24] et devrait se situer entre 120-130/70-80 mmHg. Chez une personne de plus de 65 ans, la pression artérielle systolique recommandée se situe entre 130-139 mmHg. Le choix des traitements se porte généralement sur l'association précoce d'un inhibiteur de l'ECA et d'un antagoniste du calcium; si l'inhibiteur de l'ECA n'est pas toléré, un sartan ou un ARA (Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II) est indiqué [24]. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine ou par d'autres médicaments est recommandée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires établies, mais elle n'est généralement pas suggérée en prévention primaire [24].

### *Adhésion au traitement et score SSED*

Le manque d'adhésion aux recommandations de suivi du diabète (< 2x/an HbA1c, profil lipidique dans la cible, bilan annuel de la néphropathie diabétique et du fond d'œil) est associé à une probabilité accrue d'hospitalisation chez les patients avec un diabète [25, 26] (tableau 2). Le but est de parvenir à atteindre un score SSED  $\geq$  70 points sur 100 chez la majorité des patients avec un DT2 lors du suivi en cabinet médical [27].

## **Maladie rénale chronique (MRC) et diminution du débit de filtration glomérulaire (DGF)**

Chez les patients atteints de MRC (altération du DFG et/ou présence d'albuminurie), la prescription d'iSGLT2 est recommandée indépendamment de celle liée au contrôle glycémique, cette classe thérapeutique ayant démontré offrir une protection cardio-rénale chez des patients avec et sans diabète [27]. Les iSGLT2 permettent non seulement une réduction de la progression des critères composites de jugements rénaux et cardiovasculaires ainsi que de la mortalité chez les patients atteints de MRC [27]. Alors que l'efficacité hypoglycémiante des iSGLT2 est limitée, voire absente en cas de DFG fortement altéré, les effets néphroprotecteurs persistent. Par conséquent, il est indiqué de poursuivre le traitement par iSGLT2, même lorsque le DFG s'abaisse à < 30 ml/min. Les GLP-1 RA ont également des effets néphroprotecteurs, moins prononcés que les iSGLT2. Les GLP-1 RA (chez les patients avec IMC > 28 kg/m<sup>2</sup>) peuvent être utilisés sans ajustement du dosage, même chez les patients dont le DFG est abaissé ou sous dialyse. Les iDPP-4 n'ont pas d'effet néphroprotecteur à court terme [1-4], mais ils peuvent être utilisés comme alternative aux GLP-1 RA (par exemple, chez les patients ayant un IMC < 28 kg/m<sup>2</sup> ou intolérants au GLP-1 RA). Les iDPP-4 peuvent être utilisés en toute sécurité chez les patients dont le DFG est réduit, en adaptant le dosage à la fonction rénale (linagliptine : dosage inchangé).

Les sulfonylurées, y compris le gliclazide, ne doivent pas être prescrits chez les patients ayant un DFG < 30 ml/min en raison du risque d'hypoglycémie. Lorsque la fonction rénale décline, les besoins en insuline diminuent et le risque d'hypoglycémie augmente. Par conséquent, les types et les préparations d'insulines ayant démontré un risque moindre d'hypoglycémie sont à préférer en cas d'insuffisance rénale chronique. La finirénone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes, a montré une diminution de 22 % du déclin de la MRC en cas de DT2 et une réduction de 14% de l'issue composite cardiovasculaire [28-30].

### **Insuffisance cardiaque et diabète (HFrEF et HFpEF)**

L'insuffisance cardiaque (IC) est une complication fréquente du diabète (Figure 2), avec une prévalence pouvant atteindre 30 % chez les plus de 65 ans, même chez les patients ne présentant pas d'autres facteurs de risque cardiovasculaire [31, 32]. Les symptômes typiques de l'IC sont l'essoufflement, l'orthopnée, l'intolérance à l'effort, la fatigue, la lassitude et le gonflement des chevilles. En cas de suspicion clinique et d'anomalies de l'ECG, il est recommandé de mesurer les marqueurs suivants : peptides natriurétiques (peptide natriurétique de type B [BNP] ou pro-BNP N-terminal [NT-proBNP]) au moins une fois par an [33]. Si le NT-proBNP est > 125 pg/ml ou le BNP > 35 pg/ml, une échocardiographie cardiaque transthoracique permettra de confirmer le diagnostic d'IC. L'échocardiographie n'est toutefois pas recommandée comme dépistage de routine chez tous les patients diabétiques [34]. Les iSGLT2 sont bénéfiques pour la prévention ou le traitement de toutes les formes d'IC avec fraction d'éjection préservée, modérée ou réduite (ICFep, ICFEm, ICFer,) avec ou sans diabète sucré [5, 35-38]. Une méta-analyse ciblant les GLP-1 RA suggère que cette classe thérapeutique ne réduit pas seulement les accidents vasculaires cérébraux, le 3 points-MACE et la mortalité, mais qu'elle améliore également de manière significative l'issue en cas d'IC [39].

Si l'on considère l'ensemble des résultats des CVOTs, les iSGLT2 ont démontré un bénéfice clinique significatif comme traitement de l'IC, indépendamment de la valeur d'HbA1c et de la présence ou non de diabète. Par conséquent, les iSGLT2 devraient être introduits précocement afin d'assurer la prévention ou le traitement de l'IC. Si les iSGLT2 ne permettent pas d'atteindre les glycémies cibles, l'association d'un GLP-1 RA et de metformine est recommandée. L'insuline devrait être initiée lorsque l'association iSGLT2, GLP-1 RA et metformine s'avère insuffisante pour atteindre les objectifs glycémiques fixés.

### **Suivi pondéral en cas de DT2 et d'obésité**

La proportion des patients atteints de DT2 qui présente une obésité concomitante varie entre 60 et 90 % [40]. De ce fait, hormis la prévention des complications micro et macrovasculaires, la perte pondérale fait partie des principaux objectifs du traitement du diabète [41]. Par conséquent, il est crucial de perdre du poids et de favoriser l'activité physique aérobique ou des exercices de résistance. Avec un index de masse corporel (IMC) > 28kg/m<sup>2</sup>, l'utilisation des GLP-1 RA dans le traitement du DT2 est remboursée par l'assurance maladie en association avec la metformine ou en monothérapie en cas d'intolérance à la metformine. Il convient de rappeler que cette classe thérapeutique est aussi efficace sur la glycémie en cas d'IMC < 28kg/m<sup>2</sup>, mais en Suisse, les GLP-1 RA ne sont pas remboursés par l'assurance maladie en cas de BMI < 28kg/m<sup>2</sup>.

#### *Puissance des GLP-1 RA et GLP-1/GIP RA*

L'efficacité sur la réduction pondérale des GLP-1 RA et des GLP-1/GIP RA varie en fonction des molécules de GLP-1 RA et de leurs dosages. Les GLP-1 RA ayant démontré les meilleurs effets sur le plan pondéral sont le semaglutide ou, à des doses plus élevées, le liraglutide et le dulaglutide. En matière de perte pondérale, les meilleurs résultats ont

été obtenus avec 2,4 mg/semaine de semaglutide et le tirzepatide, un nouveau GLP-1/GIP RA (prochainement sur le marché suisse). Toutefois, les essais de sécurité cardiovasculaires de ces traitements sont toujours en cours [20, 21, 41, 42]. Les GLP-1 RA prescrits à des doses plus faibles ayant démontré une réduction des événements cardiovasculaires (semaglutide, liraglutide ou dulaglutide) sont, à l'heure actuelle, l'option thérapeutique à privilégier pour la majorité des patients avec un DT2.

Par comparaison aux iSGLT2, les agonistes des récepteurs GLP-1 entraînent une perte de poids plus importante et devraient de ce fait être initiés avant les iSGLT2 chez les patients avec un DT2 associé à une obésité [7-15]. La principale limitation des agonistes des récepteurs du GLP-1 est liée à leurs effets secondaires, tels que les nausées et les vomissements. Ces effets secondaires surviennent principalement au cours des premiers jours - premières semaines du traitement. L'alimentation en pleine conscience et la réduction des portions peuvent parfois limiter la survenue de nausées. Bien que les GLP-1 RA puissent être utilisés en cas d'insuffisance rénale avancée, la présence de nausées peut conduire à en limiter l'utilisation, en particulier en cas d'insuffisance rénale terminale. Les iSGLT2 induisent également une réduction pondérale, mais dans une moindre mesure. L'extension de l'indication des iSGLT2 à l'insuffisance cardiaque et à visée néphroprotectrice fait que leur prescription s'étend à de nombreux patients avec et sans DT2 [27, 37, 38].

#### *Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite (NAFLD, NASH)*

La NAFLD est la maladie hépatique la plus répandue dans le monde [43]. La prise en charge du DT2 chez les personnes atteintes de NAFLD/NASH doit inclure une modification du mode de vie avec un objectif de perte pondérale, tenant compte des approches pharmacologiques et chirurgicales à visée de perte pondérale lorsque le risque de fibrose hépatique est élevé. Les GLP-1 RA ont démontré des effets bénéfiques. Les iSGLT2 permettent de diminuer les taux de transaminases et la stéatose chez les personnes atteintes de NAFLD, mais sans données sur les issues de la NASH. La NAFLD, et en particulier la NASH, est également associée à un risque accru de complications cardiovasculaires (figure 3) [16].

En complément du traitement médicamenteux, il convient d'évaluer la chirurgie bariatrique, car il s'agit d'une option thérapeutiquement efficace en cas de DT2 difficile à contrôler avec une HbA1c >8% et un IMC >30kg/m<sup>2</sup>. L'écart en termes de perte de poids entre une approche pharmacologique par du semaglutide ou du tirzepatide à forte dose et une prise en charge par chirurgie métabolique se réduit [20, 21, 41, 42].

## **Diagnostic différentiel des sous-types de diabète et du manque d'insuline**

Dans certaines circonstances, l'insuline peut être l'agent privilégié pour réduire la glycémie, notamment en cas d'hyperglycémie sévère (HbA1c >10%), en particulier lorsqu'elle est associée aux signes typiques d'un manque en insuline (insulinopénie) comme la perte de poids ou la cétonurie/cétose et en cas de décompensation hyperglycémique aiguë (par exemple, lors d'une hospitalisation, d'une intervention chirurgicale ou d'une maladie aiguë), chez les personnes en déficit pondéral ou lorsque le diagnostic de diabète de type 1 est suspecté [41]. Dans ces circonstances, l'administration d'insuline n'est jamais une erreur et, une fois l'euglycémie rétablie, il est souvent possible d'arrêter l'insulinothérapie, en particulier lorsqu'il s'agit d'un DT2.

Le DT2 n'est pas une maladie uniforme [45]. La règle générale est que deux éléments pathogéniques prédominent, à savoir la résistance à l'insuline et une carence relative en insuline. L'un ou l'autre peut être dominant et apparaître avant l'autre. La résistance à l'insuline est généralement liée à l'obésité viscérale et à la sédentarité. Face à une résistance extrême à l'insuline, même si l'insuline et le peptide C sont dans la norme

attendue, l'insuline produite peut ne pas être suffisante pour maintenir l'homéostasie du glucose.

Tout médecin en charge d'un patient avec un DT2, devrait savoir que 25 % de ces patients présentent une insulino-pénie et qu'il arrive que des patients soient faussement diagnostiqués comme ayant un DT2 (diabète de type 1, forme monogénique du diabète et diabète mitochondrial, ou diabète pancréatogénique (pancréatite chronique)) [45, 46]. Le pourcentage de patient avec un diabète de type 1 ou un des autres types de diabète est d'environ 5 % chacun.

## **L'objectif glycémique, l'objectif d'HbA1c et comment réduire le risque d'hypoglycémie**

L'objectif principal du contrôle du diabète est de maintenir le taux d'HbA1c aussi proche de la normale que possible, tout en évitant l'hypoglycémie. Chez la plupart des patients, ce niveau correspondra à une HbA1c de 7,0 %. Chez les personnes plus jeunes ayant une courte histoire de diabète et/ou les patients souffrant de complications microvasculaires, cet objectif doit être réduit à 6,5 %, s'il peut être atteint sans hypoglycémies significatives et répétées. Un taux d'HbA1c < 6,5 % ne constitue pas un risque d'hypoglycémie ou de complications cardiovasculaires si aucune insuline ou sulfonilurée n'est utilisée.

Pour les patients plus âgés, les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère, les patients présentant des co-morbidités (troubles de la vision, ostéoporose, maladies neurologiques telles que la neuropathie autonome) ou les patients dont l'espérance de vie est limitée, un objectif d'HbA1c plus élevé, de 7-8%, est raisonnable. Dans tous les cas, un taux d'HbA1c supérieur à 8,0 % doit être évité car les complications associées l'emportent sur les avantages éventuels d'un taux d'HbA1c plus élevé.

Il a été démontré que la survenue d'hypoglycémie est associée à des résultats plus défavorables et à une mortalité plus élevée. Comme les inhibiteurs du GLP-1 RA et du SGLT-2, n'entraînent pas de risque d'hypoglycémie et qu'ils sont efficaces pour réduire la glycémie, ils représentent le premier choix thérapeutique en association à la metformine. Bien que l'utilisation des sulfonilurées - qui sont associées à la survenue d'hypoglycémie - ait considérablement diminué ces dernières années au profit des nouveaux anti-diabétiques, elles sont encore indiquées dans certains cas (par exemple, diabète monogénique : MODY 1 et 3). Le risque le plus élevé d'hypoglycémie est observé avec les sulfonilurées à longue durée d'action du à leurs métabolites actifs (glibenclamide, glimépiride). À l'heure actuelle, nous recommandons uniquement le gliclazide, car le risque d'hypoglycémie avec cette molécule reste faible, en raison de sa demi-vie plus courte et de l'absence de métabolites actifs. Nous préférons une insuline basale à une sulfonilurée lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint malgré la triple association GLP-1 RA, iSGLT2 et metformine. Le risque d'hypoglycémie avec les insulines à action ultra-longue (degludec et glargine300) est faible, si elles sont utilisées en monothérapie. Le risque d'hypoglycémie augmente en cas de traitement intensif (régime basal-bolus). Dans ces circonstances, la prescription d'un spray nasal de glucagon (Baqsimi®) est recommandée car il facilite l'administration du glucagon en cas d'hypoglycémie sévère. Il a été démontré que l'utilisation d'une insuline co-formulée deux fois par jour aux repas principaux permet d'obtenir le même taux d'HbA1c qu'un régime basal-bolus, mais avec des taux d'hypoglycémie beaucoup plus faibles (pendant la journée et pendant la nuit) [47]. Si l'insuline est initiée, l'utilisation concomitante de iSGLT2, de GLP-1 RA et de metformine doit être poursuivie (figure 1).

## Considérations particulières chez les personnes âgées

L'ADA définit la personne âgée comme tout individu de plus de 65 ans [48]. Les personnes âgées atteintes de diabète représentent près de la moitié de tous les individus atteints de diabète sucré dans le monde et la prévalence du diabète chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans les pays occidentaux varie entre 16 et 30 % [48, 49]. L'allongement de l'espérance de vie et l'exposition tout au long de la vie à des facteurs de risque cardio-métabolique sont les principaux éléments expliquant l'augmentation de la prévalence du diabète chez les personnes âgées [50].

Les patients âgés et diabétiques présentent un risque élevé de souffrir des syndromes gériatriques courants, notamment la fragilité, les troubles cognitifs et la démence, l'incontinence urinaire, les chutes et fractures traumatiques, le handicap ou les effets secondaires de la polypharmacie. Ces situations impactent profondément la qualité de vie et peuvent interférer avec le traitement antidiabétique. La malnutrition est un symptôme fréquent, même si lorsque les personnes souffrent aussi d'obésité. Pour toutes ces raisons, la gestion du diabète de type 2 chez les patients âgés constitue systématiquement un véritable défi pour le médecin [51].

Si les personnes âgées n'ont pas d'appétit, il faut privilégier les médicaments avec le moins d'effets secondaires (réduction de l'appétit et hypoglycémie) pour un bénéfice maximal. Les iSGLT2 offrent une protection cardio-rénale incontestée. En particulier, ils sont efficaces dans la prévention ou le traitement de l'ensemble des formes d'insuffisance cardiaque, dont la prévalence augmente avec l'âge et les comorbidités (>25% dans le groupe d'âge supérieur à 65 ans) et responsable d'un taux de mortalité élevé. En cas d'hypertrophie de la prostate, les iSGLT2 peuvent provoquer davantage de nycturie et ne pas être appréciés des patients. En cas de carence en insuline, une insuline basale à action ultra-longue ou une insuline co-formulée doit être prescrite avant toute introduction d'un iSGLT-2 (figure 1). Chez les patients dénutris, les GLP-1 RA ne devraient pas être privilégiés, pour éviter d'accentuer la perte d'appétit. Les i-DPP-4 semblent une alternative favorable, car ils réduisent le taux d'HbA1c, peuvent être prescrits dans tous les stades d'insuffisance rénale chronique et du fait de l'absence d'effets secondaires notables. La linagliptine est simple d'emploi, car elle ne doit pas être adaptée au DFG (contrairement à la sitagliptine).

L'objectif glycémique est à adapter à la hausse en cas d'utilisation de traitements potentiellement hypoglycémiant (insuline et sulfonylurée). En leur absence, l'HbA1c cible peut être de 6,5-7,0%. En revanche, en cas de prescription d'insuline ou de sulfonylurée, l'objectif d'HbA1c doit toujours être < 8,0 %.

## Limites de l'utilisation des traitements antidiabétiques et associations interdites

L'utilisation de différentes préparations de la même classe de médicaments (par exemple, deux iSGLT2 différents ou deux iDPP-4 différents) n'a pas de sens sur le plan physiologique et s'avère donc une combinaison à proscrire. Les GLP-1 RA ne nécessitent pas une approbation préalable par l'assurance. Toutefois, ils ne sont remboursés que chez les patients ayant un IMC > 28 kg/m<sup>2</sup> au début de la thérapie. Si l'IMC s'abaisse en dessous de 28 kg/m<sup>2</sup> pendant le traitement par GLP-1 RA, celui-ci peut être poursuivi. L'association d'un GLP-1 RA et d'un iDPP-4 n'a pas de sens du point de vue pharmacologique. Cette association est donc inutile. Malheureusement, l'association d'un GLP-1 RA et d'un iSGLT2 n'est pas toujours remboursée par l'assurance maladie de base. L'approbation préalable par la caisse maladie est recommandée avant de prescrire une association d'un GLP-1 RA avec un iSGLT2. En raison du risque accru d'hypoglycémie, l'insuline et les sulfonylurées ne doivent pas être associées dans la mesure du possible.

Dans les situations entraînant une déshydratation (diarrhée, fièvre, vomissements) ou si la prise alimentaire n'est pas assurée (nausées, vomissements, phase péri-opératoire),

certains traitements antidiabétiques doivent être temporairement arrêtés. Il est important d'informer les patients des médicaments qui doivent être arrêtés dans ces situations (figure 4, table 3). La metformine doit être temporairement arrêtée dans toutes les situations conduisant à une déshydratation, une insuffisance rénale aiguë ou une hypoxémie en raison du risque d'acidose lactique. Les iSGLT2 doivent être temporairement arrêtés dans les situations où la prise alimentaire (glucides) n'est pas possible (vomissements, jeûne prolongé, phase péri-opératoire, avant une endoscopie) en raison du risque d'acidocétose. Les médicaments présentant un risque d'hypoglycémie (insuline et sulfonyles) doivent être temporairement arrêtés ou leur dosage ajusté dans toutes les situations où la prise alimentaire en glucides n'est pas garantie. Le dosage de l'insulinothérapie doit être ajusté en situation de maladie aiguë, mais il convient de ne pas stopper l'insuline complètement.

### **Coût des traitements antidiabétiques et analyse coût-efficacité**

Les CVOTs ont démontré l'efficacité et les bénéfices liés à l'utilisation des nouveaux anti-diabétiques, en particulier les iSGLT2 et les GLP1-RA, dans les populations présentant une maladie cardiovasculaire ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque et une maladie rénale chronique. Il reste toutefois à évaluer si les bénéfices cliniques observés compensent les coûts relativement élevés de ces médicaments. En tant que traitement de première intention, les iSGLT2 et les GLP1-RA devraient améliorer ultérieurement les issues du DT2, sans pouvoir être rentables par comparaison à la metformine en raison de leur coût élevé [52]. Pourtant, plusieurs études ont montré que les iSGLT2 et les GLP1-RA, en association à la metformine, sont rentables, voire économiques, lorsqu'ils sont comparés à l'ajout d'autres antidiabétiques [53-58].

### **Remarques finales et résumé des recommandations suisses**

La manière de traiter le DT2 a complètement changé au cours des dernières années. Les CVOTs ont démontré que les GLP-1 RA et les iSGLT-2 confèrent une protection cardio-rénale, indépendamment du contrôle de la glycémie [7-15]. Cela a conduit à un changement de paradigme : chez les personnes atteintes de DT2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé à très élevé (la grande majorité des patients avec un DT2) [24], l'initiation d'un iSGLT2 ou d'un GLP-1 RA constitue dorénavant le traitement de première ligne. Afin de faciliter la prescription de ces traitements et de leurs combinaisons, nous avons résumé dans le tableau 4 les traitements disponibles en mentionnant les appellations génériques et commerciales. L'exposition cumulée des vaisseaux à l'hyperglycémie est étroitement associée au développement des complications microvasculaires. La metformine est dorénavant à employer en combinaison précoce avec un iSGLT2 ou un GLP-1 RA, car elle permet de réduire la néoglucogénèse hépatique et qu'elle faisait partie du traitement de base dans les CVOTs [7-15]. Si l'association initiale ne permet pas d'abaisser l'HbA1c au niveau souhaité, il convient d'ajouter une troisième molécule, soit un GLP-1 RA, soit un iSGLT-2 (figure 1). Comme on le voit dans la figure 2, l'approche multifactorielle reste essentielle pour réduire les facteurs de risque cardiovasculaire. Les changements du style de vie contribuent, tout au long de la vie et de façon marquée à réduire les complications du diabète sucré. Pourtant, le niveau d'adhésion des médecins généralistes au suivi et à la surveillance de ces facteurs de risque reste insuffisant et demande à être amélioré pour parvenir à réduire les hospitalisations liées aux complications du diabète [25,26]. Tout en adoptant une vision holistique de la manière de traiter le diabète sucré, nous sommes face à un changement de paradigme. Il convient néanmoins de faire preuve de prudence avec l'adoption de ces nouvelles recommandations, notamment lorsqu'il s'agit d'appliquer les règles relatives au « sick day rules » et dans la prise en charge des personnes âgées polymorbides. La prise en charge médicale de la surcharge pondérale, en particulier





chez les jeunes patients à un stade précoce, permet de réduire la sévérité de l'obésité et éviter des complications associées, y compris le diabète [20, 21, 27]. Pour le contrôle pondéral, le recours à des traitements efficaces est recommandé, tels que les GLP-1 RA à des doses plus élevées et les nouveaux dual-agonistes GLP-1/GIP RA. Les coûts des thérapies actuelles font l'objet de nombreux débats. C'est pourquoi une analyse coût-efficacité de ces nouvelles recommandations a été intégrée. Il est important de savoir si un traitement permet de réaliser des économies ainsi que sa rentabilité. Dans la plupart des analyses économiques, seuls les coûts directs sont évalués et non la somme des coûts directs et indirects qui permettraient de montrer la rentabilité de l'ensemble des propositions faites dans ces recommandations.

Les essais cliniques les plus récents sur les iSGLT2, ont également inclus des patients non diabétiques [35-38, 59] et leurs résultats ont permis l'établissement de nouvelles indications des iSGLT2, notamment pour le traitement des maladies rénales chroniques et de l'insuffisance cardiaque en l'absence de diabète.

Le fait que les inhibiteurs du SGLT-2 soient indiqués pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique et d'insuffisance cardiaque indépendamment du status glycémique et que les GLP-1 RA et GLP-1/GIP RA soient indiqués en cas d'obésité représentée, à notre avis, **la deuxième révolution dans le traitement médical.**



## Declaration of possible conflicts of interests

Giacomo Gastaldi: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Asencia, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Insulet, E. Lilly, Medtronic, Novo-Nordisk, OM Pharma, Roche, and Sanofi, Research conflicts: none

Barbara Lucchini: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novo-Nordisk and Sanofi, Research conflicts: none

Sebastien Thalmann: Financial Support Novo Nordisk and E. Lilly

Stephanie Alder: none

Markus Laimer: none

Michael Brändle: Advisory Boards and Lectures for Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Novartis, and Novo-Nordisk. Research conflicts: none

Peter Wiesli: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Novo-Nordisk, and Sanofi, Research conflicts: none

Roger Lehmann: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Mundipharma, Medtronic, Novo-Nordisk, Roche, and Sanofi, Research conflicts: none

## References

1. Green, J.B., et al., *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 232-42.
2. Rosenstock, J., 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. **322**(12): p. 1155-1166.
3. Rosenstock, J., et al., *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(1): p. 69-79.
4. Scirica, B.M., et al., *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1317-26.
5. Jhund, P.S., et al., *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med, 2022. **28**(9): p. 1956-1964.
6. Bellastella, G., et al., *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis*. Stroke, 2020. **51**(2): p. 666-669.
7. Husain, M., et al., *Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **381**(9): p. 841-851.
8. Mann, J.F.E., et al., *Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(9): p. 839-848.
9. Marso, S.P., et al., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1834-1844.
10. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 311-22.
11. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 644-657.
12. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1425-1435.
13. Gerstein, H.C., et al., *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2019. **394**(10193): p. 121-130.
14. Gerstein, H.C., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2021. **385**(10): p. 896-907.
15. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
16. Jensen, M.H., et al., *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users*. Diabetes Care, 2020. **43**(6): p. 1209-1218.
17. Dave, C.V., et al., *Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy*. Circulation, 2021. **143**(8): p. 770-779.
18. Lean, M.E., et al., *Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial*. Lancet, 2018. **391**(10120): p. 541-551.
19. Dansinger, M.L., et al., *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): p. 43-53.
20. Wilding, J.P.H., et al., *Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity*. N Engl J Med, 2021. **384**(11): p. 989-1002.
21. Jastreboff, A.M., et al., *Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity*. N Engl J Med, 2022. **387**(3): p. 205-216.
22. Mori, Y., et al., *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and New-onset Type 2 Diabetes in Adults with Prediabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Endocrinol Metab, 2022.
23. Gaede, P., et al., *Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial*. Diabetologia, 2016. **59**(11): p. 2298-2307.
24. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.

25. Huber, C.A., et al., *Effects of Integrated Care on Disease-Related Hospitalisation and Healthcare Costs in Patients with Diabetes, Cardiovascular Diseases and Respiratory Illnesses: A Propensity-Matched Cohort Study in Switzerland*. *Int J Integr Care*, 2016. **16**(1): p.11.
26. Christ, E., et al., *Evaluation of type 2 diabetes care management in nine primary care practices before and after implementation of the Criteria of Good Disease Management of Diabetes established by the Swiss Society of Endocrinology and Diabetology*. *Swiss Med Wkly*, 2022. **152**: p. w30197.
27. Heerspink, H.J.L., A.M. Langkilde, and D.C. Wheeler, *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Reply*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(4): p. 389-390.
28. Agarwal, R., et al., *Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(2): p. 152-161.
29. Pitt, B., et al., *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(24): p. 2252-2263.
30. Bakris, G.L., et al., *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(23): p. 2219-2229.
31. Boonman-de Winter, L.J., et al., *High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2012. **55**(8): p. 2154-62.
32. Pop-Busui, R., et al., *Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2022. **45**(7): p. 1670-1690.
33. Pandey, A., et al., *Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes*. *JACC Heart Fail*, 2021. **9**(3): p. 215-223.
34. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
35. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
36. Petrie, M.C., et al., *Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes*. *JAMA*, 2020. **323**(14): p. 1353-1368.
37. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.
38. Anker, S.D., et al., *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(16): p. 1451-1461.
39. Sattar, N., 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 randomised trials*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. **9**(10): p. 653-662.
40. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *Lancet*, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
41. Davies, M.J., et al., *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*, 2022.
42. Rubino, D., et al., *Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2021. **325**(14): p. 1414-1425.
43. Cholongitas, E., et al., *Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Gastroenterol*, 2021. **34**(3): p. 404-414.
44. Younossi, Z.M., et al., *The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. *J Hepatol*, 2019. **71**(4): p. 793-801.
45. Ahlqvist, E., R.B. Prasad, and L. Groop, *Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters*. *Diabetes*, 2020. **69**(10): p. 2086-2093.
46. Holt, R.I.G., et al., *The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia*, 2021. **64**(12): p. 2609-2652.
47. Philis-Tsimikas, A., et al., *Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019. **147**: p. 157-165.
48. American Diabetes Association Professional Practice, C., et al., *13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. *Diabetes Care*, 2022. **45**(Suppl 1): p. S195-S207.
49. Sinclair, A.J. and L. Rodriguez-Manas, *Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions?* *Can J Diabetes*, 2016. **40**(1): p. 77-83.
50. Cowie, C.C., et al., *Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(2): p. 287-94.



51. Longo, M., et al., *Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 45.
52. Choi, J.G., et al., *First-Line Therapy for Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists : A Cost-Effectiveness Study*. Ann Intern Med, 2022. **175**(10): p. 1392-1400.
53. Willis, M., et al., *Cost-Effectiveness of Canagliflozin Added to Standard of Care for Treating Diabetic Kidney Disease (DKD) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in England: Estimates Using the CREDEM-DKD Model*. Diabetes Ther, 2021. **12**(1): p. 313-328.
54. McEwan, P., et al., *Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF*. Eur J Heart Fail, 2020. **22**(11): p. 2147-2156.
55. Hunt, B., et al., *Once-weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost- effectiveness analysis in the Netherlands*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019. **7**(1): p. e000705.
56. Zozaya, N., Capel, M., Simon, S., Soto-Gonzales, A. , *A systematic review of economic evaluations in non-insulin antidiabetic treatments for patients with type 2 diabetes mellitus*. Global & Regional Health Technology Assessment, 2019. **2019**: p. 1-26.
57. Guzauskas, G.F., et al., *Cost-effectiveness of oral semaglutide added to current antihyperglycemic treatment for type 2 diabetes*. J Manag Care Spec Pharm, 2021. **27**(4): p. 455-468.
58. Shah, D., et al., *Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective*. Clinicoecon Outcomes Res, 2018. **10**: p. 791-803.
59. Aeberli, I., et al., *Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children*. American Journal of Clinical Nutrition, 2006. **84**(4): p. 748-755.
60. van Berlo-van de Laar, I.R., C.G. Vermeij, and C.J. Doorenbos, *Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements*. J Clin Pharm Ther, 2011. **36**(3): p. 376-82.
61. Liu, J., et al., *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Diabetes Obes Metab, 2020. **22**(9): p. 1619-1627.
62. Colacci, M. and M. Fralick, *Response: Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Can J Diabetes, 2022. **46**(2): p. 110.

## Figures

Figure 1: Schéma des recommandations 2023

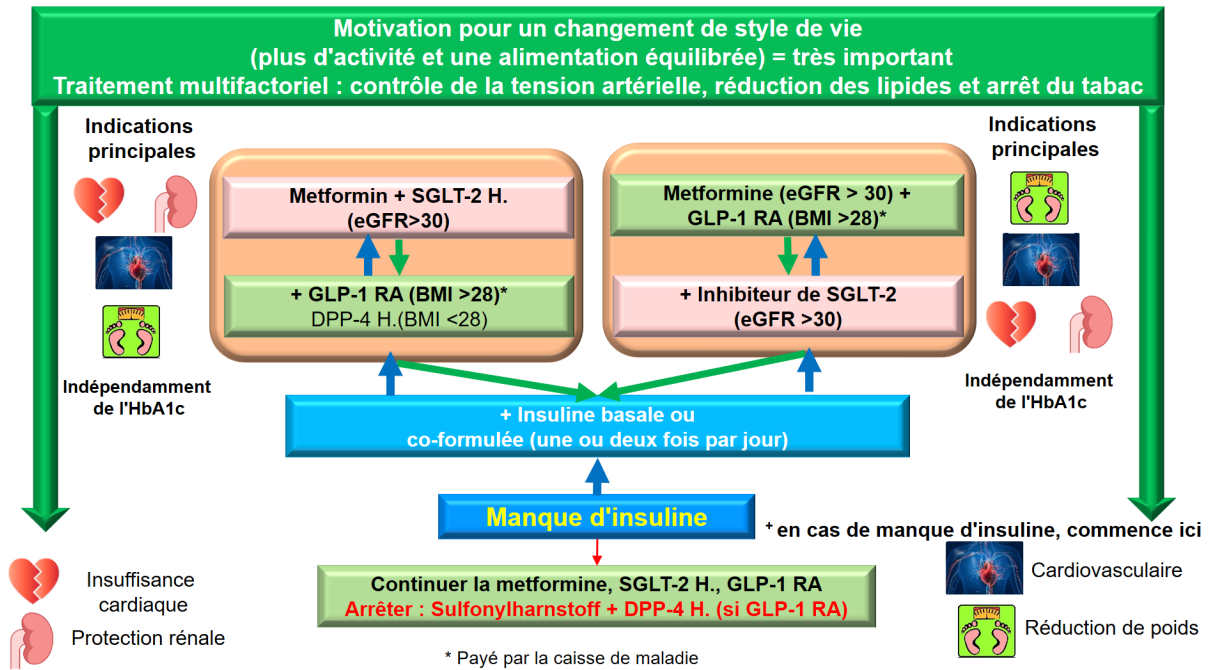


Figure 2: Facteurs déterminants du traitement du DT2

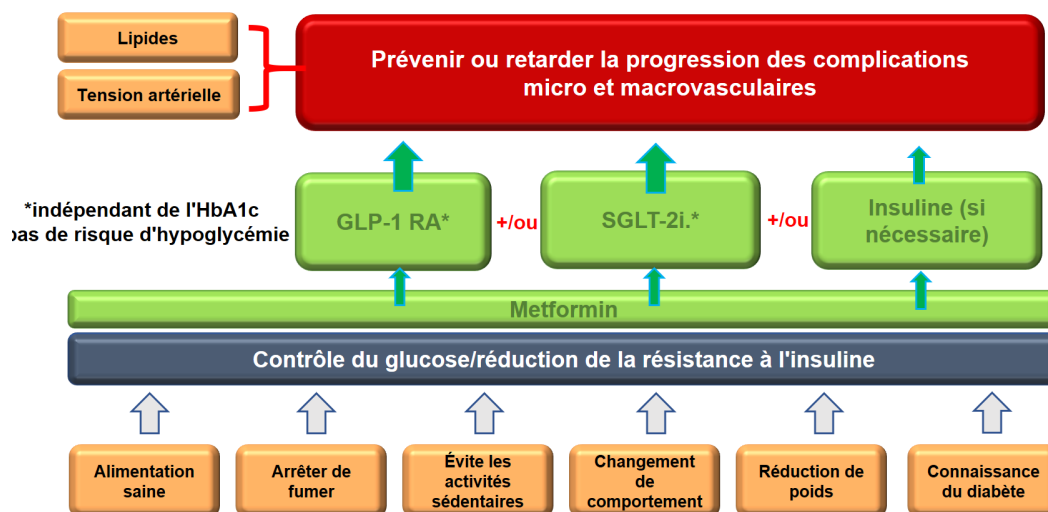


Figure 3: Comorbidités associées au DT2

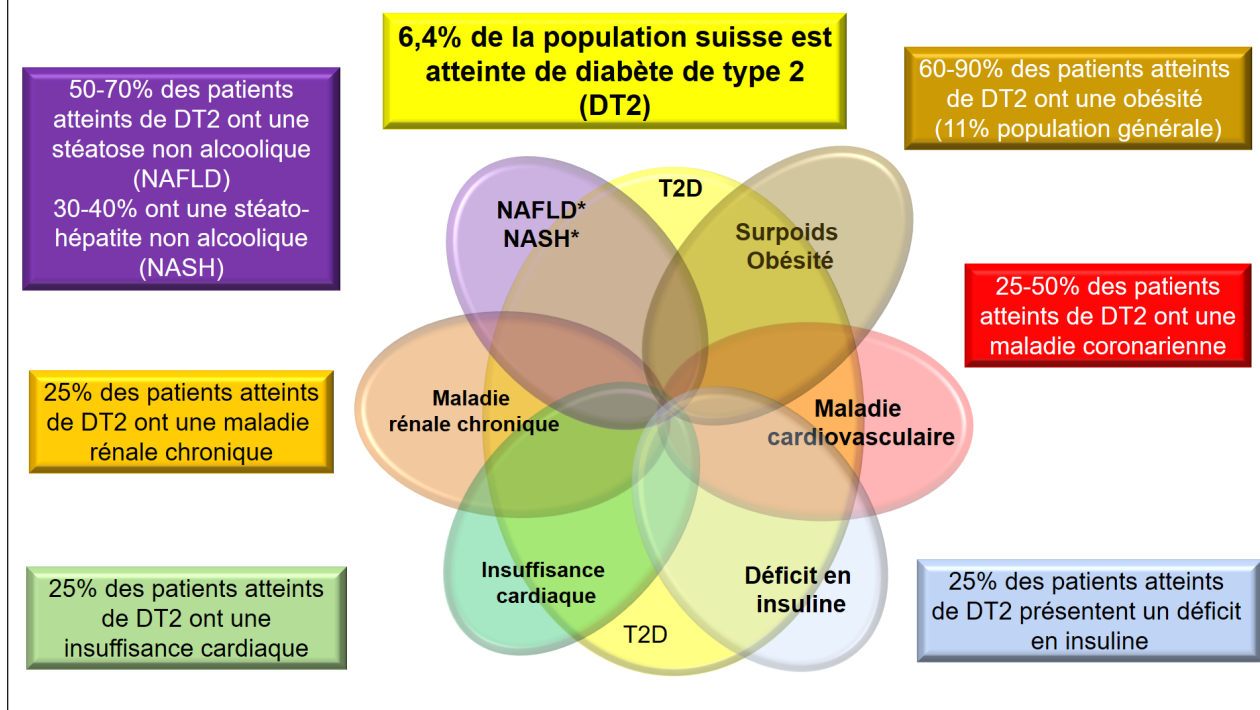
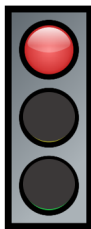


Figure 4: Consignes en cas de maladie "Sick day rules" [60-62]

### Consignes en cas de maladie « sick day rules » Vomissements, diarrhée, endoscopie, hospitalisation, chirurgie



**Arrêt de la metformine et des inhibiteurs du SGLT-2 :  
 Remplacé par de l'insuline, si nécessaire**

**Prévention de l'acidose lactique (metformine)  
 Et  
 Prévention de l'acidocétose diabétique (inhibiteurs du SGLT-2)**

**Facteurs de risque**

**Acidocétose avec inhibiteurs du SGLT-2 :**

Manque d'insuline pendant une opération, une endoscopie, le jeûne, des vomissements, une diarrhée  
 Si déjà sous insuline : poursuivre l'insuline et arrêter immédiatement l'inhibiteur du SGLT-2

**Acidose lactique sous metformine :**

**Le principal facteur de risque est l'insuffisance rénale (eGFR < 30 ml/min)**  
 déshydratation, Insuffisance cardiaque, maladie pulmonaire et âge avancé

## Tables

Table 1: Risque cardiovasculaire en cas de diabète (ESC 2021)[24]

Patient category	Subgroups	Risk categories	CVD risk and therapy benefit estimation
<b>Patients with type 2 diabetes mellitus</b>			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD <sup>87, 93-95</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> irrespective of albuminuria</li> <li>eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g)</li> <li>Proteinuria (ACR &gt;300 mg/g)</li> <li>Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy)</li> </ul>	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).

TOD: Target Organ Damage

Table 2: Score SSED [25, 26] cible proposée: ≥70/100 points

Criteria	Intervention	Aim (on a yearly basis)	Points
Regular visits	General diabetes control	>80% of patients with ≥3 visits	10
Lifestyle measures	a) BMI >25 kg/m <sup>2</sup> : physical exercise and nutrition counselling	>80% of patients have BMI ≤25 kg/m <sup>2</sup> or if BMI >25 kg/m <sup>2</sup> received counselling ≥1/year	5
	b) Nicotin abuse: smoking cessation counselling	>80% of patients none smokers or if active smokers received counselling ≥1/year	5
Glycemic control	HbA1c measurement (DCCT traceable)	Annual mean, min. 2 measurements*:	
		≥85% of patients <9.0%	12
		≥60% of patients <8.0%	+8
	≥40% of patients <7.0%	+5	
Blood pressure	Blood pressure measurement (mmHg)	Annual mean, min. 2 measurements*: ≥65% of patients <140/90 mmHg	15
LDL-C if <75 years of age	LDL-C measurement	Annual mean*: ≥63% of patients <2.6 mmol/L	10
Nephropathy screening	Measurement of serum creatinine + microalbuminuria	≥80% of patients screened	10
Retinopathy screening	Ophthalmological consultation	≥80% of patients examined min. every second year	10
Foot examination	Pulses (Arteria dorsalis pedis, Arteria tibialis posterior), mono-filament, and vibration sensation	≥80% of patients examined	10

BMI: body mass index; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; HbA1c: haemoglobin A1c; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; min.: minimum.

\* The annual average of all available measurements for each patient



Table 3: Quand suspendre ou modifier le traitement antidiabétique ?

Medication	Situations when to temporarily stop
Metformin	Dehydration Acute kidney injury Hypoxemia
SGLT-2 inhibitor	Dehydration Prolonged fasting Perioperatively Before endoscopy
Sulfonylurea (Gliclazide)	Stop when fasting Acute kidney injury
Insulin	Adjust dose when fasting

Table 4 a: Traitements antidiabétiques oraux avec/sans CVOTs

Class and Substance	Trade Name	Combinations
<b>Biguanide</b>		
Metformin	Glucophage® or Generics	
<b>SGLT-2 inhibitors</b>		
Canagliflozin	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozin	Forxiga®	Xigduo® XR*, Qtern (Dapagliflozin/Saxagliptin)
Empagliflozin	Jardiance®	Jardiance Met® Glyxambi (Empagliflozin/Linagliptin)
Ertugliflozin	Steglatro®	Segluromet®, Steglujan (+Sitagliptin)
<b>GLP-1 Receptor Agonists</b>		
Semaglutide	Rybelsus®	
<b>DPP-4-inhibitors</b>		
Alogliptin	Vipidia® (Heart failure possible)	Vipdomet®
Linagliptin	Trajenta®	Jentaduet®
Saxagliptin	Onglyza® (Heart failure)	Kombiglyze® XR*
Sitagliptin	Januvia®, Xelevia®	Janumet®, -XR*, Velmetia®
Vildagliptin	Galvus®	Galvumet®
<b>Sulfonylurea</b>		
Gliclazide	Diamicon® or Generics	
Glibenclamide	Daonil®/Semi-Daonil®	Glucovance®/- mite
Glimepiride	Amaryl® or Generics	

Drug classes in yellow have cardiovascular outcome trials

Table 4 b: Traitements antidiabétiques **Injectables** avec/sans essais CVOTs

Drug classes and substances	Trade names	combinations
<b>GLP-1 Receptor Agonists (Glucagon-Like Peptide 1) and GLP-1/GIP RA</b>		
Lixisenatide	Lyxumia®	+ Glargin: Suliqua®100/50;33
Exenatide long-acting	Bydureon® Pen (once weekly)	
Liraglutide (1.8/3.0 mg)	Victoza® (qd)/Saxenda®	+Degludec: Xultophy®
Semaglutide (1.0/2.4 mg)	Ozempic® /Wegovy® (once weekly)	
Dulaglutide (1.0/3.0/4.5 mg)	Trulicity® (once weekly)	
Tirzepatide (GLP-1/GIP RA) (5.0, 10, 15 mg)	Mounjaro® (once weekly)	
<b>Insulin analogues, long-acting</b>		
Degludec	Tresiba®	+ Liraglutid: Xultophy®
Detemir	Levemir®	
Glargin 100	Lantus®	
- Glargin 300	Toujeo®	
- Glargin Biosimilar	Abasaglar®	
<b>Human insulin, intermediate action</b>		
NPH	Huminsulin, Insulatard	
<b>Insulin analogues, short-acting</b>		
Lispro	Humalog®, Lyumjev® (ultra-fast)	
Aspart	NovoRapid®, Fiasp® ultra-fast)	
Glulisin	Apidra®	
<b>Premixed or co-formulated insulins</b>		
Lispro	Humalog®	Humalog® Mix (NPH-Insulin)
Aspart	NovoRapid®	NovoMix® (NPH Insulin)
Degludec/Aspart	NovoRapid®	Ryzodeg® (Degludec/Aspart)

Drug classes in yellow have cardiovascular outcome trials