



# Inhibiteurs de SGLT2 dans le diabète de type 1 : vraie perspective ou fausse bonne idée ?

*SGLT2 inhibitors in type 1 diabetes: True perspective or not such a good idea?*

**P. Darmon<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Service de nutrition, maladies métaboliques et endocrinologie, CHU Sainte-Marguerite, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>2</sup>UMR INSERM 1062/INRA 1260 « Nutrition, obésité et risque thrombotique », Aix-Marseille Université, Marseille, France

## Mots-clés

- Inhibiteurs de SGLT2
- Diabète de type 1
- Stratégie thérapeutique
- Hyperfiltration glomérulaire
- Néphroprotection

## Résumé

Le mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) laisse à penser que les antidiabétiques appartenant à cette nouvelle classe thérapeutique pourraient être utilisés comme adjuvants à l'insulinothérapie chez certains patients diabétiques de type 1 (DT1). Confirmant les données positives observées chez l'animal, quelques études cliniques de « preuve de concept » montrent des résultats favorables sur l'évolution de l'HbA<sub>1c</sub>, de la variabilité glycémique, du poids et des doses d'insuline, sans majoration du risque d'hypoglycémie. Ces données préliminaires devront être étayées par des essais randomisés contrôlés de plus grande envergure. Ceux-ci devront apporter des réponses sur l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme des inhibiteurs du SGLT2 chez ces patients, mais également sur le profil des patients DT1 qui pourraient bénéficier de l'adjonction de cette classe et sur l'ajustement des doses d'insuline rapide et d'insuline basale à prévoir.

Par ailleurs, certains travaux préliminaires suggèrent que les inhibiteurs du SGLT2 pourraient avoir un effet favorable sur le rein du patient diabétique en diminuant l'hyperfiltration glomérulaire, dont on sait qu'elle est particulièrement fréquente aux stades précoces du diabète de type 1 et associée au risque ultérieur de néphropathie ; là encore, avant de valider ces conclusions, il est indispensable de disposer d'études conduites à grande échelle et avec des critères de jugement plus durs.

## Correspondance

**Patrice Darmon**

Service de nutrition, maladies métaboliques et endocrinologie

CHU Sainte-Marguerite

270, boulevard de Sainte-Marguerite

13274 Marseille, Cedex 9, France

Tél. : 04 91 74 55 00

pdarmon@ap-hm.fr

## Key-words

- **SGLT2 inhibitors**
- **Type 1 diabetes**
- **Treatment strategy**
- **Glomerular hyperfiltration**
- **Renal protection**

## Introduction

En dépit d'un niveau de preuve très limité, certains antidiabétiques oraux sont parfois utilisés au cours du DT1 comme adjuvants à l'insulinothérapie, et ce afin d'améliorer l'équilibre glycémique et/ou de réduire les doses d'insuline et limiter ainsi la prise pondérale, gênante chez certains patients. Ainsi, la metformine, de loin le traitement antidiabétique oral le plus souvent évalué dans cette situation particulière, pour des résultats plutôt mitigés, est régulièrement prescrite chez des patients DT1 obèses et/ou insulino-résistants, alors que les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases ont pu être proposés comme traitement d'appoint pour écrêter les excursions glycémiques post-prandiales et réduire le risque d'hypoglycémie post-prandiale tardive. Quelques études préliminaires suggèrent, en outre, que les inhibiteurs de la DPP-4, en augmentant la sécrétion d'insuline, mais, surtout, en inhibant celle du glucagon, pourraient trouver une place comme traitement adjuvant du DT1, en particulier aux stades précoces de la maladie et/ou dans le DT1 lent (ou LADA, pour *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) [1]. Le mode d'action des inhibiteurs des cotransporteurs SGLT2 au niveau rénal, favorisant la glycosurie et abaissant la glycémie indépendamment de la fonction  $\beta$ -cellulaire et de l'action de l'insuline, laisse à penser que les molécules de cette nouvelle classe thérapeutique pourraient être bénéfiques chez certains patients DT1 en association à l'insulinothérapie [1-4].

## Summary

*The mechanism of action of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors suggests that the drugs of this new class could be added to insulin therapy in some patients with type 1 diabetes (T1D). In accordance with the positive data observed in animals, some "proof of concept" clinical studies show favorable results on HbA<sub>1c</sub>, glycemic variability, weight, and insulin doses, without an increased risk of hypoglycemia. These preliminary data need to be supported by a larger, randomized, controlled trial that should assess efficacy and long-term safety of these drugs in T1D patients, but also permit clinicians to better define which T1D patients could benefit from the addition of a SGLT2 inhibitor and how to adjust rapid and basal insulin doses in this situation.*

*In addition, some preliminary studies suggest that SGLT2 inhibitors might have a beneficial effect on kidney function of diabetic patients, by decreasing glomerular hyperfiltration which is known to be particularly common in the early stages of T1D and associated with a subsequent risk of nephropathy; again, to confirm these findings, it will be essential to conduct large-scale trials with tougher criteria of judgment.*

## Rationnel de l'utilisation des inhibiteurs de SGLT2 dans le diabète de type 1

Chez le diabétique, l'hyperglycémie entraîne une majoration de la charge de glucose filtrée par les reins, ce qui augmente la quantité totale de glucose réabsorbée au niveau du tube contourné proximal (environ 90 % au niveau du segment initial, *via* SGLT2, et 10 % au niveau du segment distal, *via* SGLT1 [cotransporteur sodium-glucose de type 1]). Tant que le niveau d'hyperglycémie n'excède pas le seuil de réabsorption tubulaire du glucose (« seuil rénal du glucose ») et que la capacité maximale de transport du glucose n'est pas dépassée, le rein du patient diabétique n'excrète pas de glucose. Or, on sait, depuis de nombreuses années, qu'en comparaison à ce qui existe chez le sujet non diabétique, la capacité maximale de transport du glucose est environ 20 % plus élevée chez le diabétique de type 2 (DT2), mais également chez le DT1 [5], probablement en raison d'une augmentation de l'expression et de l'activité des transporteurs tubulaires du glucose en réponse à l'hyperglycémie : cette anomalie adaptative entrave donc le fonctionnement normal du mécanisme physiologique destiné à réduire l'hyperglycémie et préserve ainsi, de façon paradoxale, l'excès de glucose plasmatique, au lieu de permettre au rein d'accroître l'excrétion du glucose filtré, majorant ainsi les conséquences de la glucotoxicité [6]. La constatation de ces anomalies physiopathologiques a conduit au développement des inhibiteurs spécifiques

des cotransporteurs SGLT2, et le fait qu'elles soient également retrouvées au cours du DT1 rend licite l'évaluation de ces molécules chez les patients DT1. Intuitivement, on imagine que les inhibiteurs de SGLT2 pourraient être intéressants pour limiter l'ampleur des pics hyperglycémiques post-prandiaux grâce à leur action sur l'excrétion urinaire de glucose, mais qu'ils pourraient également être utilisés chez les sujets en excès pondéral pour leurs effets favorables sur le poids et la pression artérielle [1-4]. Les résultats favorables de travaux menés chez l'animal [7-11] et de quelques études préliminaires, de courte durée, chez l'homme [12-15], suggèrent que les inhibiteurs de SGLT2 pourraient effectivement avoir des effets bénéfiques sur l'équilibre glycémique, le poids, les doses d'insuline et l'incidence des hypoglycémies chez les patients DT1, revue d'après [4].

## Inhibiteurs de SGLT2 dans le DT1 : données précliniques

La quasi-totalité des travaux existant a été menée chez le rat rendu diabétique par l'injection de streptozotocine, modèle de référence pour l'étude expérimentale du DT1. Chez ces animaux, une dose unique de dapagliflozine, administrée par voie orale, a permis de réduire la glycémie de plus de 50 % [7], tandis que la sertigliflozine a fait la preuve de son efficacité sur l'hyperglycémie post-prandiale [8]. Ces effets favorables sur la glycémie ont également été retrouvés

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274254>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274254>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)