



Listes des contenus disponibles sur ScienceDirect

Canadian Journal of Diabetes

page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.comDIABETES
CANADA

Article spécial

Gestion pharmacologique de la glycémie du diabète de type 2
chez les adultes – Mise à jour 2024

Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada :

Baiju R. Shah MD, FRCPC, PhD; Harpreet S. Bajaj MD, MPH, FACE;
 Sonia Butalia MD, FRCPC, MSc; Kaberi Dasgupta MD, CM, MSc; Dean T. Eurich BSP, PhD;
 Rahul Jain MD, CCFP, MScCH; Karen Leung MD, MSc, CCFP(COE);
 Kerry Mansell BSP, PharmD, MBA; Scot Simpson BSP, PharmD, MSc

Messages clés

- La metformine devrait être utilisée en premier lieu chez la plupart des personnes atteintes de diabète de type 2 qui ont besoin d'une pharmacothérapie pour atteindre les objectifs glycémiques.
- L'insuline doit être administrée immédiatement, avec ou sans metformine, chez les personnes présentant une décompensation métabolique et/ou une hyperglycémie symptomatique sévère.
- Lorsque l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est supérieure de plus de 1,5 % à l'objectif, d'autres agents antihyperglycémiques en association avec la metformine peuvent s'avérer nécessaires.
- Certains agonistes du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP1-RA) et les inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) doivent être utilisés pour la protection cardio-rénale chez les personnes présentant un risque cardiovasculaire (CV) élevé, une insuffisance cardiaque (IC) ou une maladie rénale chronique (MRC). Ces médicaments doivent être administrés si ces comorbidités ou complications sont déjà présentes au moment du diagnostic ou si elles se développent au cours de la vie du patient, même si les valeurs d'HbA1c se situent dans l'objectif.
- Lorsqu'une intensification du traitement est nécessaire pour améliorer la glycémie, le choix d'agents antihyperglycémiques supplémentaires doit tenir compte des priorités, des préférences et des comorbidités individuelles. Les priorités cliniques peuvent inclure la perte de poids, la prévention de l'hypoglycémie, l'ampleur souhaitée de l'abaissement de la glycémie, le coût, le profil des effets secondaires, la possibilité d'une grossesse et les comorbidités.
- Les schémas insuliniqes dans le diabète de type 2 doivent être adaptés à l'individu afin d'atteindre des taux glycémiques personnalisés et de minimiser le risque d'hypoglycémie. L'insuline doit être introduite progressivement et la prise d'autres agents antihyperglycémiques doit être poursuivie et/ou amorcée pour améliorer encore la glycémie et réduire les doses d'insuline nécessaires.

Messages clés pour les personnes atteintes de diabète

- La plupart des personnes atteintes de diabète de type 2 auront besoin de médicaments hypoglycémiques pour atteindre leurs objectifs de glycémie personnels.
- La metformine est généralement le premier choix en raison de son efficacité, de ses faibles effets secondaires, de son innocuité prouvée et de son faible coût.
- Plusieurs médicaments agissant différemment peuvent être nécessaires si les taux de glucose sont très élevés ou s'ils restent élevés avec un seul médicament. La décision

concernant les autres médicaments à utiliser dépend de nombreux facteurs, notamment les taux de glucose, les autres problèmes de santé et le coût des médicaments.

- Certains médicaments ont des effets bénéfiques spécifiques sur le cœur et les reins des personnes qui ont déjà ces problèmes. Par conséquent, ces médicaments devraient être utilisés par toute personne atteinte de ces problèmes, même si leurs taux de glucose sont déjà bons.
- Parfois, les personnes atteintes de diabète de type 2 ont également besoin d'insuline. Différents types d'insuline peuvent être nécessaires à différents moments de la journée. La prise d'autres médicaments hypoglycémiques est généralement poursuivie car ils peuvent réduire la quantité d'insuline nécessaire.
- Les personnes atteintes de diabète de type 2 doivent discuter des avantages et des inconvénients des différents plans de traitement avec leurs prestataires de soins de santé afin de décider ensemble de la meilleure approche.

Introduction

L'étude prospective sur le diabète du Royaume-Uni (« United Kingdom Prospective Diabetes Study », UKPDS) a établi l'importance de la gestion de la glycémie pour réduire le risque de complications à long terme chez les personnes atteintes de diabète de type 2 [1]. Plus récemment, des essais cliniques ont démontré que certains médicaments hypoglycémiques peuvent réduire les complications cardiaques et rénales du diabète dans certaines populations, au-delà des effets de la seule réduction de la glycémie. Nous avons procédé à une revue approfondie des données existantes afin d'aider les personnes atteintes de diabète de type 2 et leurs prestataires de soins de santé à choisir des agents hypoglycémiques. Cette revue a porté sur la période allant de juin 2020 à février 2023, et met à jour la dernière ligne directrice publiée en 2020.

Ce chapitre aborde exclusivement la gestion pharmacologique de la glycémie pour le diabète de type 2 chez les adultes. L'activité physique [2], la thérapie nutritionnelle [3], l'éducation et le soutien à l'autogestion [4] et la gestion du poids [5] sont d'autres composantes importantes de la gestion de la glycémie pour le diabète de type 2 et font l'objet de chapitres distincts. De même, des sujets connexes, tels que les objectifs de la gestion de la glycémie [6], la surveillance de la glycémie [7], la gestion de l'hypoglycémie [8] et la rémission du diabète de type 2 [9], sont abordés dans d'autres chapitres.

Amorce de la pharmacothérapie



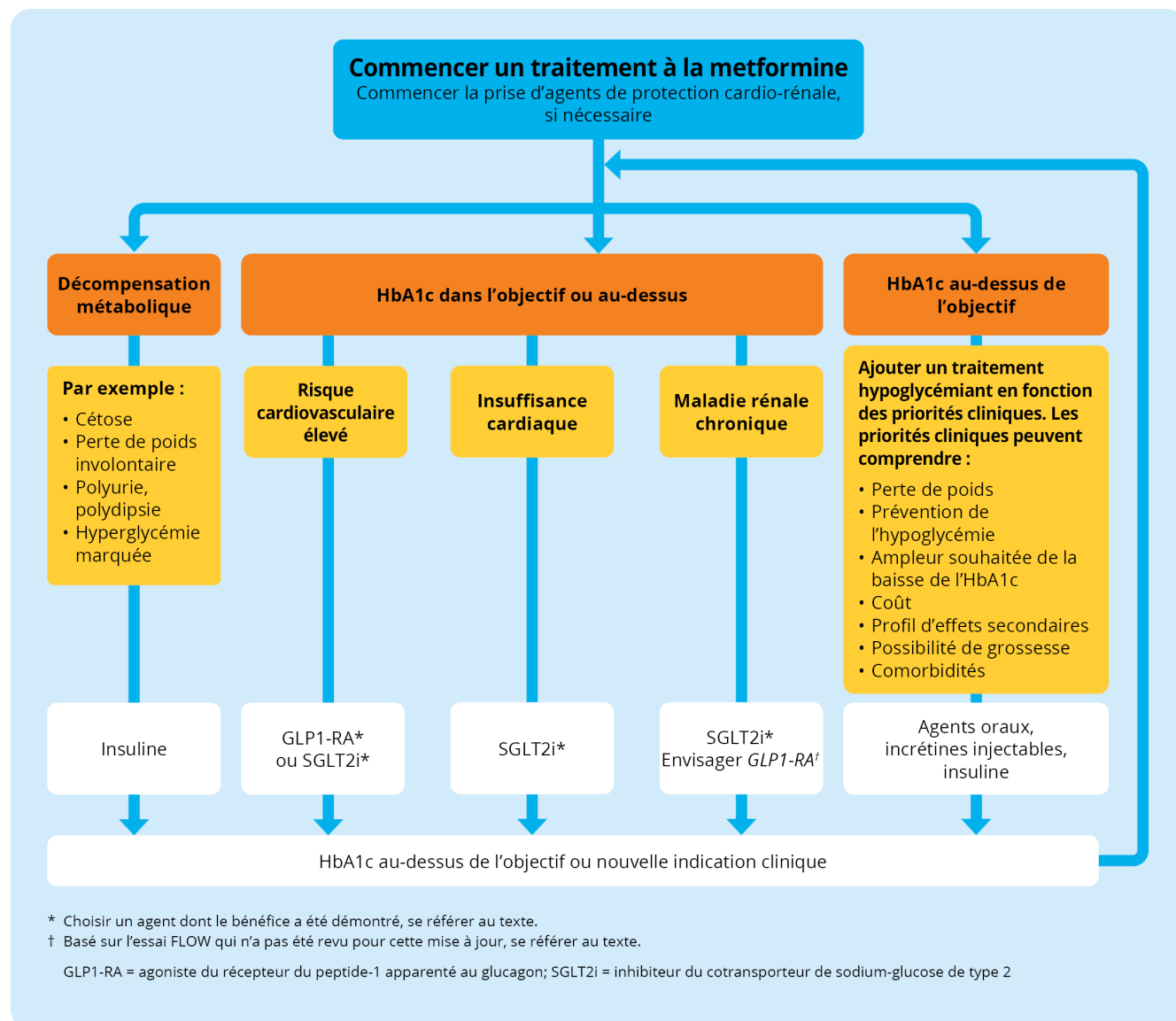


Figure 1. Pharmacothérapie pour le diabète de type 2, pour atteindre les objectifs glycémiques et optimiser le risque cardio-rénal. *HbA1c*, hémoglobine glyquée.

Après avoir proposé des conseils et un soutien pour la modification des comportements en matière de santé, une pharmacothérapie peut être nécessaire pour atteindre les objectifs glycémiques et optimiser le risque cardiorenal (Figure 1). La metformine est le médicament antihyperglycémiant de première intention recommandé pour la plupart des personnes. La préférence pour la metformine en tant qu'agent initial est basée sur son efficacité durable à abaisser l'HbA1c, l'absence de risque d'hypoglycémie ou de prise de poids, son profil d'effets secondaires relativement léger, son innocuité prouvée sur le long terme et son coût abordable. En outre, les bénéfices de la metformine utilisée en monothérapie sur le plan de la mortalité CV et toutes causes confondues chez des participants nouvellement diagnostiqués et présentant une surcharge pondérale ont été démontrés dans le cadre de l'étude UKPDS [10]. La metformine utilisée en monothérapie a des effets comparables à ceux des sulfamides hypoglycémiants sur la baisse de l'HbA1c, mais elle a une meilleure durabilité glycémique [11], un risque négligeable d'hypoglycémie [12], un risque CV plus faible [13] et n'entraîne pas de prise de poids [12,13]. La metformine permet une meilleure réduction de l'HbA1c et une meilleure perte de poids que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) [12,14]. À ce jour, aucune étude n'a démontré la supériorité des inhibiteurs du SGLT2, des GLP1-RA ou des agonistes du récepteur du polypeptide insulinothèque dépendant du glucose/peptide-1 apparenté au glucagon (GIP/GLP1-RA) par rapport à la metformine en tant que traitement de première intention chez les personnes nouvellement diagnostiquées avec un diabète de type 2. La

metformine doit être amorcée à faible dose (c'est-à-dire 250 mg ou 500 mg deux fois par jour pendant les repas) et augmentée progressivement sur plusieurs semaines jusqu'à la dose cible de 2 000 mg par jour. Cette augmentation lente minimise le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux. Des améliorations minimales de la glycémie se produisent à des doses supérieures à ce niveau. Cependant, la metformine ne peut pas être utilisée chez tout le monde, notamment chez les personnes ayant des antécédents d'acidose lactique, un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <15 ml/min/1,73 m², ou un dysfonctionnement hépatique sévère.

Les personnes présentant des signes de décompensation métabolique (p. ex. hyperglycémie marquée, cétose, état hyperosmolaire ou perte de poids involontaire liée à l'hyperglycémie) et/ou une hyperglycémie symptomatique sévère (p. ex. polyurie, polydipsie ou vision trouble) doivent être mises immédiatement sous insuline, avec ou sans metformine, quel que soit le taux d'HbA1c. Une fois la situation stabilisée, il peut être possible de diminuer ou d'arrêter l'insuline et de la remplacer par d'autres agents en fonction des besoins. Même en l'absence de décompensation métabolique, les personnes présentant une hyperglycémie marquée (par exemple, un taux d'HbA1c supérieur de plus de 1,5 % au taux cible) peuvent avoir besoin de prendre d'autres agents antihyperglycémiants en association avec la metformine dès le diagnostic, afin d'obtenir des améliorations plus rapides et plus importantes de la glycémie [15e20]. Ces agents supplémentaires peuvent être réduits ou retirés au fil du temps si la glycémie s'améliore.

Tableau 1
Agents antihyperglycémiant utilisés pour le diabète de type 2

Classe et mécanisme d'action	Médicament	Abaissement de l'HbA1c*	Poids	Hypoglycémie	Autres effets indésirables	Autres considérations thérapeutiques	Coût
Traitement de première intention pour la plupart des personnes							
Biguanides : Diminuent la production hépatique de glucose, augmentent la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose par les muscles et les tissus, réduisent l'absorption intestinale du glucose.	• Metformine • Metformine à libération prolongée	↓ ↓	↔	Risque négligeable	• Effets secondaires gastro-intestinaux, tels que diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation [12]. • Carence en vitamine B12 [116-118]	• La durée tend à se résorber avec le temps et peut être atténuée en commençant par une dose faible et en l'augmentant progressivement, et prendre le médicament pendant les repas et en utilisant une préparation à libération prolongée [119-122]. • Peut être périodiquement les taux de vitamine B12 ou en cas de symptômes d'altération de la proprioception ou de neuropathie périphérique.	\$
Deuxième intention (par ordre alphabétique)							
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : Inhibent l'enzyme qui libère le glucose intestinal, réduisant ainsi la composition et l'absorption des glucides complexes.	• Acarbose	↓	↔	Risque négligeable	• Effets secondaires gastro-intestinaux (p. ex., flatulences, diarrhée) fréquents. • Peut gêner l'ALT.		\$5
Inhibiteurs de la DPP4 : Bloquent l'enzyme DPP4 qui décompose les hormones incretines, renforçant ainsi l'effet des incretines endogènes : stimulation de la sécrétion d'insuline proportionnelle à la glycémie postprandiale, inhibition de la libération de glucagon.	• Linagliptine • Saxagliptine • Sitagliptine	↓	↔	Risque négligeable	• Pancréatite signalée dans des rapports de cas, mais non observée dans des études plus larges [123].	• Éviter l'utilisation avec d'autres incretines. • La prudence est de mise avec la saxagliptine chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque [124,125].	\$5
Agonistes des récepteurs du GLP-1 : Activent puissamment la voie de signalisation du GLP-1 pour stimuler la sécrétion d'insuline dépendante du glucose par le bêta des cellules du pancréas, réduisant la libération de glucagon.	• Liraglutide	+++	+++	Risque négligeable	• Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, constipation. • Aggravation de la rétinopathie observée lors d'une baisse rapide de l'HbA1c.	• Éviter l'utilisation avec d'autres incretines. • Contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néphroses endocriniennes multiples de type 2.	\$155
Agonistes des récepteurs du GLP-1 : Inhibent l'enzyme incretine GLP-1 qui stimule la sécrétion d'insuline dépendante du glucose, ralentit la vidange gastrique, inhibe la libération de glucagon et augmente la satiété.	• Dulaglutide • Liraglutide • Lixapén • Sémaglutide (oral) • Sémaglutide (sous-cutané)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Risque négligeable	• Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, constipation. • Aggravation de la rétinopathie observée lors d'une baisse rapide de l'HbA1c [60]. • Pancréatite signalée dans des rapports de cas, mais non observée dans des études plus larges [123,126].	• Éviter l'utilisation avec d'autres incretines. • Contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néphroses endocriniennes multiples de type 2.	\$155
Insulines : Activent les récepteurs de l'insuline pour réguler le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines et favoriser l'absorption du glucose par les tissus, réduisant la production et la libération de glucose par le foie.	Insulines basales Action prolongée • NPH Analogues à action prolongée • Degludec U-100 • Degludec U-200 • Glargine U-100 • Glargine U-300 • Iccat Boules d'insuline (prandiale) Action brève • Crétine U-100 • Crétine U-500 Analogues à action rapide • Aspart • Aspart (action plus rapide) • Glulisine • Lispro U-100 • Lispro U-200 Insulines pré-mélange • Prémélange ordinaire NPH • Insuline biphasique aspart • Lisprophor pré-mélange en suspension	↓ ↓ +++	↑ ↑ ↑	Risque important		• Réduction ponctuelle à plus importante de l'HbA1c et pas de dose maximale. • De nombreuses formulations et systèmes d'administration permettent une flexibilité du schéma.	\$ à \$155
Sulfamides hypoglycémiant : Activent les récepteurs des sulfamides hypoglycémiant sur les cellules bêta du pancréas pour stimuler la sécrétion endogène d'insuline.	Sulfamides hypoglycémiant • Glizolide • Glizolide à libération modifiée • Glizolide • Glizolide • Meglitinides • Repaglinide	↓ ↓	↑	Risque minime/modéré		• Réponse hypoglycémique relativement rapide. • En cas de réponse hypoglycémique postprandiale avec une réduction minime, voire nulle, de l'hyperglycémie à jeun. • Le glizolide est préférable au glizolide en raison du risque plus faible d'hypoglycémie. • Le repaglinide est contre-indiqué en cas de co-administration avec le doxycycline ou le gémfibrozil.	\$ à \$5
Inhibiteurs de la SGLT2 : Inhibent la protéine SGLT2, réduisant ainsi la réabsorption du glucose par les reins, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose, responsable des effets hypoglycémiant, les effets favorables sur les reins et l'insuffisance cardiaque sont probablement liés aux effets hémodynamiques rénaux et systémiques.	• Canagliflozine • Dapagliflozine • Empagliflozine	↓ ↓	↓	Risque négligeable	• Mycoses génitales [12, 40, 89]. Les femmes sont plus à risque. • Risque rare mais important d'acidose métabolique (surtout chez les personnes atteintes de diabète avec la canagliflozine [127]). • Risque accru de fractures avec la canagliflozine [128, 129]. • Risque accru d'amputation des membres inférieurs avec la canagliflozine. • Pas d'augmentation du risque d'infarctus myocardiographique [130, 131].	• Pour prévenir l'acidose métabolique, les inhibiteurs de SGLT2 doivent être suspendus ou ne pas être utilisés en cas de jeûne, de régime pauvre en glucides, de risque de déshydratation, de volume des liquides intravasculaires sévères ou avant une intervention chirurgicale majeure. • Les personnes âgées ou les personnes présentant une fonction rénale altérée ont un risque accru de déshydratation. • La dapagliflozine ne doit pas être utilisée en cas de cancer de la vessie.	\$5 à \$55
Thiazolidinediones : Activent l'isoforme gamma du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes, améliorent la sensibilité à l'insuline dans le foie, les muscles et les tissus adipeux.	• Pioglitazone • Rosiglitazone	↓ ↓	↑	Risque négligeable	• Peut provoquer des œdèmes et une insuffisance cardiaque congestive, en particulier en association avec l'insuline [132]. • Occurrence rare d'œdème maculaire. • Augmentation du nombre de fractures. • Diminution des triglycérides avec la pioglitazone.	• La pioglitazone ne doit pas être utilisée en cas de cancer de la vessie. • Controverse concernant le risque d'infarctus du myocarde avec la rosiglitazone.	\$5

* Maruthi et al 2016 [119], Morris et al 2015 [124], Liu et al 2012 [123].

† Révisé et approuvé par Santé Canada, mais non inclus dans le reste de la littérature pour cette mise à jour.

HbA1c, hémostase glycémique; GS, glucose sanguin; GCL, carence de la cholestérol; CV, cardiovasculaire; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; DFG, taux de filtration glomérulaire estimé; GI, gastro-intestinal; GIP, polypeptide inhibiteur gastrique; GLP-1, peptide apparenté au glucagon; HbA1c, hémoglobine glycosylée; HDL-C, cholestérol des lipoprotéines de haute densité; LDL-C, cholestérol des lipoprotéines de basse densité; MI, infarctus du myocarde; SGLT2, cotransporteur sodium-glucose de type 2.

L'association de la metformine avec un autre agent dès le début abaisse les valeurs moyennes d'HbA1c de 0,4 % à 1 % de plus que la metformine seule et augmente de 40 % la probabilité d'avoir une HbA1c < 7 % au bout de 6 mois [14e16,20]. Il a également été démontré que l'utilisation initiale de plusieurs agents à des doses sous-maximales entraînait moins d'effets secondaires qu'une monothérapie à des doses maximales [21e25].

Les essais cliniques ont démontré que certains GLP1-RA et inhibiteurs du SGLT2 présentent des bénéfices spécifiques chez les personnes présentant un risque CV élevé, une IC ou une MRC, comme nous le verrons plus loin. Ces agents doivent être utilisés comme pharmacothérapie initiale chez les personnes qui présentent déjà ces comorbidités ou complications au moment du diagnostic du diabète de type 2. En général, il est recommandé d'amorcer une polythérapie associant ces agents avec la metformine, car la plupart des participants à ces essais recevaient un traitement concomitant à la metformine.

L'HbA1c diminue généralement d'environ 0,5 % à 1,5 % avec la monothérapie, ce chiffre variant en fonction du taux d'HbA1c de base et de l'agent spécifique utilisé. En général, plus le taux de base d'HbA1c est élevé, plus la réduction de l'HbA1c observée pour un agent donné est importante. Toutefois, l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 à abaisser l'HbA1c diminue avec la baisse du DFG. L'effet maximal d'un antihyperglycémiant non insulinaire en monothérapie se produit généralement dans les 3 à 6 mois [26, 27].

Intensification ou modification du traitement

Avec le temps, la fonction et le nombre de cellules bêta peuvent diminuer chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ce qui se traduit par des taux de glucose plus élevés [28]. Les personnes atteintes de diabète et leurs prestataires de soins de santé doivent donc surveiller en permanence la glycémie et envisager une intensification progressive de la pharmacothérapie lorsque les valeurs glycémiques dépassent les objectifs.

Lorsqu'ils envisagent l'intensification de la pharmacothérapie, les prestataires de soins de santé doivent d'abord évaluer et traiter les facteurs potentiels d'augmentation de l'HbA1c (p. ex., infection, ischémie, médication concomitante, modifications de l'alimentation ou de l'activité physique). Ils doivent également évaluer l'adhésion à la prise de médicaments et les obstacles à l'adhésion, tels que les effets indésirables des médicaments, les coûts, les croyances et les préférences. Après avoir effectué ces évaluations, des ajustements de dose et/ou l'ajout de médicaments antihyperglycémiant peuvent être envisagés, dans le but d'atteindre l'objectif glycémique dans un délai de 3 à 6 mois [29]. Les interventions sur les comportementales en matière de santé, notamment la thérapie nutritionnelle et l'activité physique, doivent continuer à être optimisées pendant l'intensification de la pharmacothérapie. Lorsque de nouveaux agents sont ajoutés pour améliorer les taux glycémiques, les médicaments hypoglycémiant existants doivent généralement être poursuivis, sauf contre-indication.

Lors de la sélection d'agents antihyperglycémiant supplémentaires, les avantages et les inconvénients spécifiques de l'agent doivent être pris en compte dans une perspective individuelle centrée sur la personne. Les facteurs à prendre en compte comprennent la nécessité et le souhait de perdre du poids, les risques et l'importance de la prévention de l'hypoglycémie, l'ampleur de la baisse nécessaire de la glycémie, les coûts et la couverture d'assurance, les profils d'effets indésirables et les comorbidités (Tableau 1). Les doses maximales sont souvent déterminées par la fonction rénale (DFGe), comme indiqué dans le Tableau 2. L'utilisation simultanée d'agents appartenant à la même classe ou ayant des mécanismes d'action similaires (p. ex., sulfamides hypoglycémiant et méglitinides; ou inhibiteurs de la DPP4, GIP/GLP1-RA et GLP1-RA) n'est pas recommandée.

Plusieurs méta-analyses ont résumé les comparaisons directes des polythérapies à base de metformine [12,14,30e32]. Ces études ont montré que les associations de metformine avec des sulfamides hypoglycémiant, des thiazolidinediones, des inhibiteurs du SGLT2, des inhibiteurs de la DPP4 ou des GLP1-RA ont des bénéfices largement comparables en termes d'abaissement de l'HbA1c [12, 30e36]. En revanche, l'insuline n'a pas de limite de dose et devrait donc avoir le plus grand potentiel d'abaissement de l'HbA1c, bien que l'augmentation des doses puisse être limitée par l'hypoglycémie.

Tableau 2
Dose journalière maximale des médicaments hypoglycémiants (formulations à libération régulière, sauf indication contraire dans les notes de bas de page)

Dose journalière maximale de la formulation à libération régulière (sauf indication contraire dans les notes de bas de page)													
DFGe (ml/min/ 1,73 m²)	Biguanides	Incrétines					Inhibiteurs du SGLT2			Sécrétagogues	Autres	Insulines	
	Metformine	Inhibiteurs du DPP4			GIP/GLP1-RA	GLP1-RA	Canagliflozine	Dapagliflozine	Empagliflozine				
		Linagliptine	Saxagliptine	Sitagliptine									
≥ 60	2 550 mg (2 000 mg) [†]	5 mg	5 mg	100 mg	Tirzépatide 15 mg [‡]	Dulaglutide 4,5 mg [‡] Liraglutide 1,8 mg Sémaglutide SQ 2 mg [‡] Sémaglutide PO 14 mg	300 mg	10 mg	25 mg	Gliclazide 320 mg; (120 mg) [†] Glimépiride 8 mg Glyburide 20 mg Répaglinide 12 mg	Acarbose 300 mg Pioglitazone 45 mg	Pas de dose journalière maximale	
45 à 59							100 mg [‡]	Pas de changement de dose [‡]	10 mg [‡]	Gliclazide, Glimépiride, Répaglinide – Pas de changement de dose Éviter le glyburide			
30 à 44	1 000 mg		2,5 mg	50 mg								Il peut être nécessaire de réduire la dose	
25 à 29	500 mg			25 mg			Ne pas amorcer mais possibilité de poursuivre [‡]			Il peut être nécessaire de réduire la dose			
20 à 24								Ne pas amorcer mais possibilité de poursuivre [‡]			Pioglitazone – Pas de changement de dose Acarbose – Données disponibles limitées		
15 à 19									Ne pas amorcer mais possibilité de poursuivre [‡]				
< 15 ou dialyse	Éviter		Éviter		Données disponibles limitées	Données] disponibles limitées				Éviter les sulfamides hypoglycémiants			

Réduction de la doseÉviterDonnées disponibles limitéesNe pas amorcer mais possibilité de poursuivre

* Formulation à libération prolongée
† Les bénéfices cardio-rénaux sont préservés, mais une réduction de l'efficacité hypoglycémiante est attendue
‡ Administration hebdomadaire
DPP4 = dipeptidyl peptidase-4; DFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; GIP = polypeptide inhibiteur gastrique; GLP1 = peptide-1 apparenté au glucagon; AR = agoniste des récepteurs; SGLT2 = cotransporteur sodium-glucose de type 2; SQ = sous-cutané; PO = oral

Si l'effet hypoglycémiant est globalement similaire d'un agent à l'autre en association avec la metformine, les effets sur l'hypoglycémie et la prise ou la perte de poids diffèrent. Le risque d'hypoglycémie est plus faible avec les incrétines, les inhibiteurs du SGLT2 et les thiazolidinediones qu'avec les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline [12, 14, 30e32, 37, 38]. L'insuline, les sulfamides hypoglycémiants et les thiazolidinediones sont associés à la prise de poids la plus importante (1,5 à 5,0 kg), les inhibiteurs de la DPP4 ont un effet neutre sur le poids, tandis que les GIP/GLP1-RA, les GLP1-RA et les inhibiteurs du SGLT2 entraînent une perte de poids [12, 14, 30e32, 39e42]. Pour la majorité des personnes atteintes de diabète de type 2, pour lesquelles la perte de poids est une priorité, l'intensification du traitement avec un GIP/GLP1-RA ou un GLP1-RA est préférable car ils peuvent entraîner une perte de poids et présentent un risque négligeable d'hypoglycémie. Les inhibiteurs du SGLT2 peuvent également être préférés car ils peuvent également entraîner une perte de poids et présentent un risque négligeable d'hypoglycémie. En cas d'obstacles financiers, les sulfamides hypoglycémiants sont l'alternative la moins coûteuse. L'innocuité des agents incrétines ou des inhibiteurs du SGLT2 pendant la grossesse n'est pas connue; par conséquent, ces agents doivent être évités ou interrompus chez les femmes qui sont enceintes, qui prévoient une grossesse ou qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable [43].

Dans certains sous-groupes de personnes atteintes de diabète de type 2, les inhibiteurs du SGLT2 et les GLP1-RA offrent des bénéfices cardio-rénaux spécifiques. Ces médicaments doivent être administrés en priorité aux personnes appartenant à ces sous-groupes et sont indiqués même si l'HbA1c est dans les limites de l'objectif. Les données probantes et les recommandations pour ces sous-groupes sont résumées ci-dessous et dans la Figure 1.

Personnes à haut risque CV

Des essais randomisés [44e50] et des méta-analyses de ces essais [51e57] ont démontré les bénéfices de certains GLP1-RA et inhibiteurs du SGLT2 chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et présentant un risque CV élevé. Les GLP1-RA dulaglutide [44], liraglutide [45] et sémaglutide sous-cutané [46] réduisent les événements CV indésirables majeurs chez les personnes à haut risque CV. Outre les bénéfices sur le plan des maladies CV, il existe des données probantes indiquant la réduction des maladies microvasculaires, y compris des événements rénaux et rétiniens, avec ces agents. Pour d'autres GLP1-RA, tels que le lixisénatide [58], l'exénatide à action prolongée [59] et le sémaglutide oral [60], l'impact sur les résultats cardio-rénaux n'a pas été démontré. De même, quatre essais novateurs ont été réalisés avec des inhibiteurs du SGLT2 chez des personnes présentant un risque CV élevé : CANVAS et CANVAS-R [47], EMPA-REG OUTCOME [48], DECLARE-TIMI 58 [49] et VERTIS-CV [50]. La canagliflozine et l'empagliflozine réduisent toutes deux le nombre d'événements CV indésirables majeurs dans cette population: ce n'est pas le cas de la dapagliflozine et de l'ertugliflozine. Les composants individuels du critère composite des événements CV indésirables majeurs ont montré des effets incohérents entre les essais en raison des faibles taux d'événements, de l'hétérogénéité des populations étudiées et des décisions méthodologiques. Au-delà des événements CV indésirables majeurs, il a été démontré que les inhibiteurs du SGLT2 réduisaient l'IC et produisaient des résultats rénaux chez les individus à haut risque CV.

Il est toutefois important de noter que la définition du «risque CV élevé» était très variable d'un essai à l'autre. Certains n'ont recruté que des personnes atteintes d'une maladie CV établie, tandis que la plupart ont recruté à la fois des personnes atteintes d'une maladie CV établie et des personnes plus âgées présentant plusieurs facteurs de risque CV.

Il existe une hétérogénéité significative entre les essais en ce qui concerne les définitions de ce dernier groupe : le seuil d'âge minimum varie de 50 à 60 ans; la liste des facteurs de risque admissibles est variable (y compris des facteurs de risque tels que l'hypertension, la dyslipidémie, le tabagisme, la microalbuminurie, la dysfonction systolique ou diastolique ventriculaire gauche et une ancienneté plus importante du diabète); certains essais exigent la présence de deux facteurs de risque en plus de l'âge, tandis que d'autres n'en exigent qu'un seul. Les méta-analyses des essais sur les GLP1-RA [51e55] et les essais sur les inhibiteurs du SGLT2 [55e57] ont montré que le bénéfice de ces agents chez les personnes atteintes d'une maladie CV établie était clair; toutefois, le bénéfice pour les personnes présentant seulement plusieurs facteurs de risque CV était moins certain. En l'absence de facteurs de risque CV multiples, il n'existe pas de données solides en faveur de l'utilisation d'un agent antihyperglycémiant de seconde intention spécifique pour la prévention des événements CV indésirables majeurs.

Personnes atteintes d'insuffisance cardiaque

Des essais randomisés contrôlés sur la dapagliflozine et l'empagliflozine ont démontré des bénéfices cardiorénaux pour les personnes atteintes d'IC avec une fraction d'éjection réduite : 40 % [61, 62] ou une fraction d'éjection préservée > 40 % [63, 64]. Environ la moitié des personnes participant à ces essais n'étaient pas atteintes de diabète. Les bénéfices de la dapagliflozine et de l'empagliflozine ont été observés dans les critères composites de décès CV ou d'hospitalisation pour IC dans les principaux sous-groupes, y compris ceux avec et sans diabète, IC avec fraction d'éjection réduite ou préservée, classe fonctionnelle de la New York Heart Association et présence ou absence de MRC [65, 66]. En outre, les inhibiteurs du SGLT2 peuvent réduire les événements CV indésirables majeurs et les résultats rénaux chez les personnes ayant des antécédents d'IC [67].

Personnes atteintes de MRC

Plusieurs essais randomisés contrôlés à grande échelle ont démontré les bénéfices de certains inhibiteurs du SGLT2 sur les résultats cardio-rénaux chez les personnes atteintes de MRC. Les essais CREDENCE, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY ont montré que la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine, respectivement, sont associées à une réduction du résultat composite de décès d'origine rénale ou CV, d'insuffisance rénale terminale ou d'aggravation de la créatinine sérique ou du DFG [68e70]. Il est important de noter qu'un tiers des participants à l'étude DAPA-CKD et plus de la moitié des participants à l'étude EMPA-KIDNEY n'étaient pas atteints de diabète de type 2, et l'analyse des sous-groupes a montré des résultats similaires entre les participants diabétiques et non diabétiques. Ces essais ont également montré les bénéfices de ces agents sur les critères CV et IC chez les personnes atteintes de MRC [71]. Les méta-analyses des sous-groupes atteints de MRC dans les essais des inhibiteurs du SGLT2 sur les maladies CV athéroscléreuses et l'insuffisance rénale ont également montré des bénéfices sur les résultats cardiovasculaires, rénaux et l'IC. Bien qu'une méta-analyse similaire des sous-groupes de MRC des essais sur les GLP1-RA n'ait pas démontré de bénéfices constants [72], dans l'essai FLOW récemment publié ont été spécifiquement étudiés les résultats rénaux du sémaglutide sous-cutané chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et de MRC [73]. Cependant, cet essai n'a pas été inclus dans la revue de la littérature pour cette mise à jour et n'est donc pas discuté ici.

Traitement par l'insuline du diabète de type 2

Une polythérapie associant des agents antihyperglycémiants non insuliniqes et de l'insuline est souvent efficace pour gérer les taux de glucose. Les schémas insuliniqes dans le diabète de type 2 doivent être adaptés à l'individu afin d'atteindre des taux glycémiques personnalisés et de minimiser le risque d'hypoglycémie. Le mode d'administration de l'insuline (injections ou perfusion sous-cutanée continue), le nombre d'injections d'insuline (1 à 4 par jour) et le moment des injections dépendent de la situation de chaque personne. L'ajout d'insuline aux agents antihyperglycémiants non insuliniqes peut permettre d'obtenir de meilleurs taux glycémiques avec une dose d'insuline plus faible [74],

et peut induire moins de prise de poids et moins d'hypoglycémie que lorsque les agents antihyperglycémiants non insuliniqes sont arrêtés et que l'insuline est utilisée seule [75, 76].

La Figure 2 résume une approche progressive des schémas insuliniqes pour les personnes atteintes de diabète de type 2. Dans un premier temps, une injection quotidienne unique d'un analogue insuliniqes à action intermédiaire (NPH) [77] ou à action prolongée (insuline glargine U-100, insuline glargine U-300, insuline détémir ou insuline dégludec) [78e80] peut être ajoutée, en particulier chez les personnes présentant une hyperglycémie à jeun. L'insuline icodex a été récemment autorisée au Canada avec une posologie hebdomadaire; cependant, elle n'a pas été incluse dans la revue de la littérature pour cette mise à jour et n'est donc pas discutée ici. Les incrétines et les inhibiteurs du SGLT2 se sont révélés efficaces pour abaisser davantage les taux de glucose lorsqu'ils sont associés à l'insulinothérapie [81e94]. La prise de ces agents doit donc être poursuivie et/ou amorcée chez les personnes commençant un traitement par insuline basale. La dose d'insuline basale doit être titrée par rapport aux taux de glucose à jeun; les besoins en insuline augmenteront probablement au fur et à mesure de l'évolution du diabète, et des doses plus élevées pourront être nécessaires au fil du temps.

Si la glycémie n'est pas optimale avec des schémas thérapeutiques comprenant de l'insuline basale et d'autres agents, il est possible d'ajouter des bolus d'insuline au moment des repas (analogues à action brève ou rapide). En général, une fois que les bolus d'insuline sont introduits dans un schéma thérapeutique, soit sous forme de bolus séparé au moment des repas, soit dans le cadre d'un schéma prémélangé, les sécrétagogues de l'insuline, tels que les sulfamides hypoglycémiants et les méglitinides, doivent être interrompus en raison d'un risque accru d'hypoglycémie. Le traitement concomitant par metformine, incrétines et inhibiteurs du SGLT2 doit être poursuivi avec des schémas contenant des bolus d'insuline pour favoriser la gestion de la glycémie avec un risque moindre de prise de poids et d'hypoglycémie [75, 76, 81e102]. Les bolus d'insuline doivent être introduits progressivement, en commençant par une injection au moment du repas le plus important, puis en introduisant des injections supplémentaires au moment des repas plus tard, si nécessaire. Cette approche s'est avérée aussi efficace pour abaisser l'HbA1c qu'un schéma basal-bolus complet, mais elle est associée à moins d'hypoglycémie et à une plus grande satisfaction au bout d'un an [103]. Les doses de bolus d'insuline sont titrées par rapport à la glycémie postprandiale.

Des taux d'hypoglycémie plus faibles ont été observés dans certaines études portant sur des personnes atteintes de diabète de type 2 et traitées par des analogues insuliniqes à action rapide par rapport à celles traitées par de l'insuline à action brève (ordinaire) [104e107]. L'utilisation d'analogues insuliniqes basaux à action prolongée réduit le risque relatif d'hypoglycémie symptomatique et nocturne par rapport au traitement par insuline NPH [104, 108-110]. L'insuline dégludec est associée à des taux plus faibles d'hypoglycémie globale, symptomatique, nocturne et sévère par rapport à la glargine U-100 [78, 80, 111e113]. Il existe également des données démontrant des taux d'hypoglycémie plus faibles avec la glargine U-300 qu'avec la glargine U-100 [114]. L'efficacité et les taux d'hypoglycémie sont similaires entre la glargine U-100 et le détémir [115].

Recommandations

Gestion pharmacologique initiale de la glycémie

1. L'activité physique, la thérapie nutritionnelle, l'éducation et le soutien à l'autogestion ainsi que la gestion du poids sont des composantes importantes de la gestion de la glycémie pour le diabète de type 2, à la fois au début et tout au long de l'évolution de la maladie, et doivent être intégrées dans le plan de soins individualisé de chaque personne [Grade D, Consensus].
2. Une fois la décision d'amorcer une pharmacothérapie prise, la metformine est recommandée comme médicament antihyperglycémiant initial en raison de son efficacité durable à abaisser l'HbA1c, de son risque négligeable d'hypoglycémie ou de prise de poids [12] [Grade A, Niveau 1A], de son profil d'effets secondaires relativement léger, de son innocuité prouvée sur le long terme et de son coût abordable. La dose initiale doit être faible (250 mg ou 500 mg deux fois par jour avec les repas) afin de minimiser le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, avec une augmentation progressive jusqu'à la dose maximale [Grade D, Consensus].

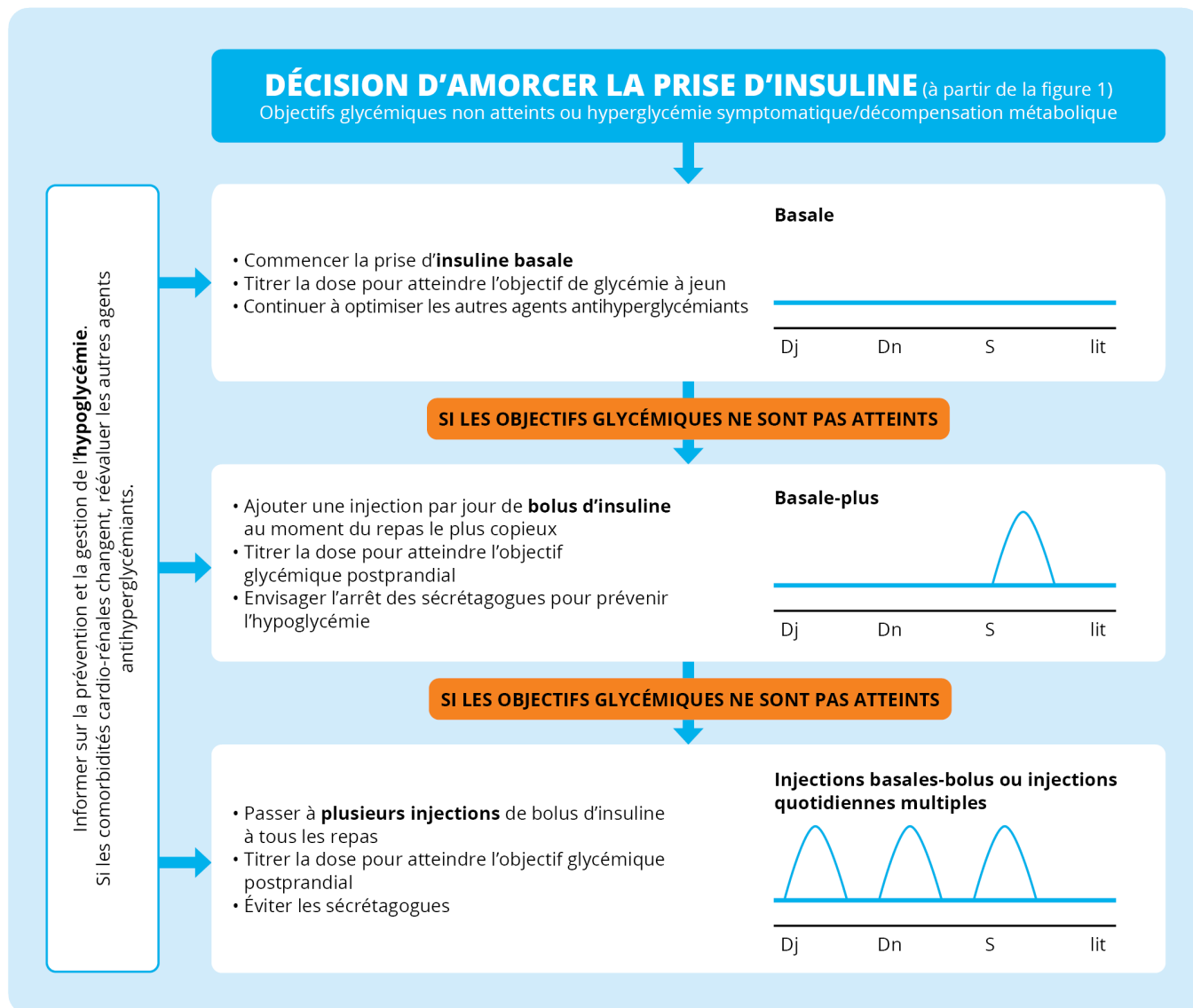


Figure 2. Approche progressive des schémas insuliniques pour les personnes atteintes de diabète de type 2. *Dj*, déjeuner; *S*, souper; *Dn*, dîner.

- L'insuline, associée ou non à la metformine, est recommandée comme traitement pharmacologique initial pour les personnes présentant une décompensation métabolique (p. ex., hyperglycémie marquée, cétose, état hyperosmolaire ou perte de poids involontaire liée à l'hyperglycémie) et/ou une hyperglycémie symptomatique grave (polyurie, polydipsie, vision trouble). Une fois que le métabolisme est stable, il peut être possible de diminuer ou d'arrêter l'insuline et de la remplacer par d'autres agents, en fonction des besoins [Grade D, Consensus].
- Même en l'absence de décompensation métabolique, la polythérapie est recommandée comme traitement pharmacologique initial pour les personnes présentant une hyperglycémie marquée (p. ex. HbA1c supérieur de plus de 1,5 % à l'objectif) [15, 17, 18] [Grade B, Niveau 2].
 - Le choix du second agent à administrer en même temps que la metformine doit être basé sur les priorités, les préférences et les comorbidités de la personne [Grade D, Consensus].
- Pour les personnes présentant des comorbidités cardiovasculaires ou rénales au moment du diagnostic du diabète, des GLP1-RA spécifiques et/ou des inhibiteurs du SGLT2 doivent également être utilisés comme pharmacothérapie initiale pour la protection cardio-rénale (voir recommandation n° 10).

Évaluation continue

- Des ajustements de dose, des substitutions et/ou l'ajout d'autres médicaments antihyperglycémiques doivent être effectués afin d'atteindre l'objectif d'HbA1c dans les 3 à 6 mois [Grade D, Consensus].
- L'état cardiovasculaire et rénal doit être examiné au moins une fois par an pour déterminer si une intensification ou une modification du traitement est nécessaire [Grade D, Consensus].
- Avant d'intensifier le traitement pharmacologique, il convient d'évaluer les facteurs précipitants potentiels de l'augmentation de l'HbA1c, tels que des infections, l'ischémie, une médication concomitante ou des modifications de l'alimentation ou de l'activité physique. Évaluer l'adhésion à la prise de médicaments et les obstacles à l'adhésion, tels que les effets indésirables des médicaments, les coûts, les croyances et les préférences [Grade D, Consensus].

Intensification ou modification du traitement

- Pour les personnes qui n'ont pas de comorbidités CV ou rénales, le choix d'un médicament antihyperglycémiant lorsqu'une intensification du traitement est nécessaire doit être basé sur les priorités, les préférences et les comorbidités de la personne (voir la Figure 1 et le Tableau 1) [12].

Les priorités cliniques peuvent inclure la perte de poids, la prévention de l'hypoglycémie, l'ampleur souhaitée de la baisse nécessaire de la glycémie, le coût, le profil des effets secondaires, la possibilité d'une grossesse et les comorbidités [Grade D, Consensus].

10. La priorité doit être donnée aux médicaments présentant des bénéfices cardiorénaux spécifiques pour certains sous-groupes d'individus, quel que soit le niveau d'HbA1c.
 - a. Un GLP1-RA et/ou un inhibiteur du SGLT2 dont le bénéfice a été démontré est recommandé pour les personnes à haut risque CV [44e48, 51e57] [grade A, niveau 1A pour le dulaglutide, le liraglutide ou le sémaglutide sous-cutané; grade A, niveau 1A pour l'empagliflozine; grade B, niveau 2 pour le canagliflozine].
 - b. Un inhibiteur du SGLT2 dont le bénéfice a été démontré est recommandé pour les personnes atteintes d'une IC avec fraction d'éjection réduite [61, 62] ou d'une IC avec fraction d'éjection préservée [63, 64] [Grade A, Niveau 1A pour la dapagliflozine ou l'empagliflozine].
 - c. Un inhibiteur du SGLT2 dont le bénéfice a été démontré est recommandé pour les personnes atteintes de MRC [68e70] [grade A, niveau 1A pour la canagliflozine, la dapagliflozine ou l'empagliflozine].

Ajout de l'insuline au traitement antihyperglycémiant actuel

11. Toutes les personnes qui commencent à prendre de l'insuline doivent recevoir une formation sur la prévention et la gestion de l'hypoglycémie [Grade D, Consensus].
12. Une injection quotidienne unique d'une insuline basale est recommandée comme schéma insulinaire initial lorsqu'on l'ajoute à un traitement antihyperglycémiant en cours (voir Figure 2), la posologie étant titrée pour atteindre l'objectif de glycémie à jeun [Grade D, Consensus].
 - a. Les analogues insuliniens à action prolongée doivent être envisagés plutôt que l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie [104, 108e110] [Grade A, Niveau 1A].
 - b. L'insuline dégludec ou l'insuline glargine U-300 peuvent être envisagés plutôt que d'autres analogues insuliniens à action prolongée pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne [78, 80, 111e114] [Grade B, Niveau 2 pour les personnes présentant des facteurs de risque d'hypoglycémie; Grade C, Niveau 3 pour les autres personnes].
13. La prise d'incrétine et/ou d'un inhibiteur du SGLT2 doit être poursuivie ou amorcée lors de l'introduction de l'insuline basale [81e102] [Grade A, Niveau 1A].
14. Si un bolus d'insuline est nécessaire, il doit être introduit progressivement [103], en commençant par une injection au moment du repas le plus important, puis en introduisant des injections supplémentaires au moment des repas plus tard si nécessaire (voir Figure 2). Le dosage doit être titré pour atteindre les objectifs de glycémie postprandiale [Grade B, Niveau 2].
 - a. Les analogues insuliniens à action rapide peuvent être envisagés plutôt que l'insuline à action brève (ordinaire) pour réduire le risque d'hypoglycémie [104e107] [Grade B, Niveau 2].
 - b. Les sécrétagogues de l'insuline (sulfamides hypoglycémiantes et méglitinides) doivent être arrêtés pour réduire le risque d'hypoglycémie [Grade D, Consensus].

Évaluateurs externes

Les auteurs remercient les évaluateurs externes pour leurs commentaires perspicaces et pour le temps et l'expertise qu'ils nous ont consacré : J.M. Gamble PhD; Ronald M. Goldenberg MD, FRCP, FACE; Lorraine L. Lipscombe MD, MSc, FRPC; et Ron J. Sigal MD, MPH, FRPC.

Déclarations de l'auteur

B.R.S. est financé par l'Université de Toronto en tant que titulaire de la chaire de recherche Novo Nordisk sur les soins équitables du diabète et des conditions connexes; H.S.B. fait état d'honoraires d'essais payés à son institution par Amgen, AstraZeneca, Anji, Biomea, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Ionis, Kowa, Novartis, Novo Nordisk et Pfizer; S.S. fait état d'un financement de la recherche par Merck dans le cadre de son programme de subventions à l'initiative des chercheurs; S.B., K.D., D.T.E., K.L., K.M. et R.J. n'ont aucun conflit à déclarer.

Références

- [1] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. « Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). » *Lancet*, vol. 352, n° 9131, 1998, p. 837e53.
- [2] Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, Kenny GP et al. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Physical activity and diabetes. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (Suppl. 1), S54e63, 2018.
- [3] Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Nutrition therapy. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (suppl. 1), S64e79, 2018.
- [4] Sherifali D, Berard LD, Gucciardi E, MacDonald B, MacNeill G. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Self-management education and support. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (suppl. 1), S36e41, 2018.
- [5] Wharton S, Pedersen SD, Lau DJR, Sharma AM. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Weight management in diabetes. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (suppl. 1), S124e9, 2018.
- [6] Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Targets for glycemic control. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (suppl. 1), S42e5, 2018.
- [7] Berard LD, Siemens R, Woo V. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Monitoring glycemic control. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (suppl. 1), S47e53, 2018.
- [8] Lega IC, Yale JF, Chadha A, Paty B, Roscoe R, Snider M, Steier J. « Hypoglycemia in adults. » *Can J Diabetes*, vol. 47, n° 7, p. 548e59, 2023.
- [9] MacKay D, Chan C, Dasgupta K, Dominy C, Gagner M, Jin S, Kim J, et al. « Remission of type 2 diabetes. » *Can J Diabetes*, vol. 46, n° 8, p. 753e61, 2023.
- [10] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. « Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). » *Lancet*, vol. 352, p. 854e65, 1998.
- [11] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. « Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. » *N Engl J Med*, vol. 355, p. 2427e43, 2006.
- [12] Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. « Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *Ann Intern Med*, vol. 164, p. 740e51, 2016.
- [13] Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, Zhou Z, Tang W, Zhao J, Cui L, Zou D, Wang D, Li H, Liu C, Wu G, Shen J, Zhu D, Wang W, Shen W, Ning G; SPREAD-DIMCAD Investigators. « Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. » *Diabetes Care*, vol. 36, p. 1304e11, 2013.
- [14] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. « Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. » *JAMA*, vol. 316, 313e24, 2016.
- [15] Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. « Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 16, p. 410e7, 2014.
- [16] Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, Qiu R. « Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug naive type 2 diabetes. » *Diabetes Care*, vol. 39, p. 353e62, 2016.
- [17] Gao W, Dong J, Liu J, Li Y, Liu F, Yang L, et al. « Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 16, p. 179e85, 2014.
- [18] Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, et al. « Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *J Clin Med*, vol. 8, n° 1, p. 45, 2019.
- [19] Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. « Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy

- in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. » *Lancet*, vol. 394, n° 10208, p. 1519e29.
- [20] Frias JP, Zimmer Z, Lam RLH, Amorin G, Ntabadde C, Iredale C, et al. « Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin up-titration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 21, n° 5, p. 1128e35, 2019.
- [21] Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. « Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. » *Diabetes Care*, vol. 39, p. 1718e28.
- [22] Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D: Glyburide/Metformin Initial Therapy Study Group. « Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 4, p. 201e8, 2002.
- [23] Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA, Kravitz B, Dirani RG, Freed MI: RESULT Study Group. « Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): The Rosiglitazone Early vs. Sulphonylurea Titration (RESULT) study. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 8, p. 49e57.
- [24] Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Huang C, Garber A. « Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 8, p. 643e9.
- [25] Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. « Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 8, p. 650e60.
- [26] Bloomgarden ZT, Dosis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. « Lower baseline glycaemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: A meta-regression analysis. » *Diabetes Care*, vol. 29, p. 2137e9.
- [27] Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. « The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis. » *Diabetes Care*, vol. 33, p. 1859e64, 2010.
- [28] Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. « Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. » *JAMA*, vol. 281, p. 2005e12, 1999.
- [29] Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. « Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. » *Cardiovasc Diabetol*, vol. 14, p. 100, 2015.
- [30] Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI. « Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. » *PLoS One*, vol. 10:e0125879, 2015.
- [31] Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. « The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulphonylureas as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 109, p. 378e88, 2015.
- [32] Foroutan N, Muratov S, Levine M. « Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulphonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. » *Clin Invest Med*, vol. 39, E48e62, 2016.
- [33] Chubb B, Gupta P, Gupta J, Nuhoho S, Kallenbach K, Orme M. « Once-daily oral semaglutide versus injectable GLP-1 RAs in people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: Systematic review and network meta-analysis diabetes therapy. » *Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*, vol. 12 (5), p.1325e39, 2021.
- [34] Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. « Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. » *BMJ Open*, vol. 2: E001007, 2012.
- [35] Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, Shankar RR. « Efficacy and tolerability of sitagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. » *Drugs Aging*, vol. 32, p. 469E76,e76, 2015.
- [36] Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y. « Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 72, p. 655e63, 2016.
- [37] Zhou JB, Bai L, Wang Y, Yang JK. « The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulphonylureas for patients with type 2 diabetes: Accumulated evidence from randomised controlled trial. » *Int J Clin Pract*, vol. 70, p. 132e41, 2016.
- [38] Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. « Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review with indirect comparison meta-analysis. » *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 33, 2016.
- [39] Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. « Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 14, p. 810e20, 2012.
- [40] Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabou A, et al. « Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: A network meta-analysis. » *Diabet Med*, vol. 32, p. 1530e40, 2015.
- [41] Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. « Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes—a network meta-analysis. » *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 116, p. 149e58, 2016.
- [42] Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. « Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulphonylurea. » *Curr Med Res Opin*, vol. 32, p. 807e16, 2016.
- [43] Feig D, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Diabetes and pregnancy. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (suppl. 1), S255e82, 2018.
- [44] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisio CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogoseva N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T: REWIND Investigators. « Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. » *Lancet*, vol. 394, p. 121e30, 2019.
- [45] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB: LEADER Steering Committee: LEADER Trial Investigators. « Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 375, p. 311e22, 2016.
- [46] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T: SUSTAIN-6 Investigators. « Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 375, p. 1834e44, 2016.
- [47] Neal B, Perkovic V, Neal B, Perkovic V, Matthews DR. « Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 377, p. 644E57,e57, 2016.
- [48] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE: EMPA-REG OUTCOME Investigators. « Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 373, p. 2117e28, 2015.
- [49] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS: DECLARE-TIMI 58 Investigators. « Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 380, p. 347E57,e57, 2019.
- [50] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZL, McGuire DK: VERTIS CV Investigators. « Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 383, n° 15, p. 1425e35, 2020.
- [51] Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, Branch KR, Del Prato S, Khurmi NS, Gerstein HC. « 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. » *The Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 9, n° 10, p. 653e62, 2021.
- [52] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, McMurray JJ. « 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*, vol. 7, n° 10, p. 776e85, 2019.
- [53] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. « GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis of eight CVOTs. » *Cardiovasc Diabetol*, vol. 20, p. 1e11, 2021.
- [54] Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. « Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 22, n° 2, p. 203e11, 2020.
- [55] D'Andrea E, Kesselheim AS, Franklin JM, Jung EH, Hey SP, Paterno E. « Heterogeneity of antidiabetic treatment effect on the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *Cardiovasc Diabetol*, vol. 19, n° 1, p. 154.
- [56] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. « Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. » *JAMA Cardiol*, vol. 6, n° 2, p. 148e58, 2021.
- [57] Rahman H, Khan SU, Lone AN, Ghosh P, Kunduru M, Sharma S, et al. « Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials and systematic review. » *J Am Heart Assoc*, vol. 12, n° 16, e030578, 2023.
- [58] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC: ELIXA Investigators. « Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. » *N Engl J Med*, vol. 373, p. 2247e57, 2015.
- [59] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF: EXSCEL Study Group. « Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 377, p. 1228e39, 2017.
- [60] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC: PIONEER 6 Investigators. « Oral

- semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 381, p. 841E51, 2019.
- [61] McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. « Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. » *N Engl J Med*, vol. 381, n° 21, p. 1995e2008, 2021.
- [62] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Zannad F. « Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. » *N Engl J Med*, vol. 383, n° 15, p. 1413e24, 2020.
- [63] Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Langkilde AM. « Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. » *N Engl J Med*, vol. 387, n° 12, p. 1089e98, 2022.
- [64] Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Packer M. « Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. » *N Engl J Med*, vol. 385, n° 16, p. 1451e61, 2021.
- [65] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Solomon SD. « SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. » *Lancet*, vol. 400, n° 10354, p. 757e67, 2022.
- [66] Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CM, Fernandes A, Rocha AV, Fernandes G, Bhatt DL. « SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. » *eClinicalMedicine*, vol. 36, 2021.
- [67] Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. « SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: A meta-analysis of 11 CVOTs. » *Cardiovasc Diabetol*, vol. 20, p. 1e11, 2021.
- [68] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; Credence Trial Investigators. « Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. » *N Engl J Med*, vol. 380, n° 24, p. 2295e306, 2019.
- [69] Hiddo J, Heerspink L, Stefánsson Bergur V, Correa-Rotter Ricardo, Chertow Glenn M, et al; the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. « Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. » *N Engl J Med*, vol. 383, p. 1436e46, 2020.
- [70] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. « Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. » *N Engl J Med*, vol. 388, p. 117e27, 2023.
- [71] Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, Reith C, Riding A, Wonnacott A, et al. « Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: A meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. » *eClinicalMedicine*, vol. 41, p. 101163, 2021.
- [72] Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, et al. « Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. » *Cardiovasc Diabetol*, vol. 20, n° 1, p. 14, 2021.
- [73] Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, Baeres FMM, Idorn T, Bosch-Traberg H, Lausvig NL, Pratley R; FLOW Trial Committees and Investigators. « Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 391, p. 109e21, 2024.
- [74] Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. « Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. » *Arch Intern Med*, vol. 156, p. 259e64, 1996.
- [75] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. « United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. » *Ann Intern Med*, vol. 128, p. 165e75, 1998.
- [76] Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. « Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. » *BMJ*, vol. 344, e1771, 2012.
- [77] Yki-Järvinen H, Kauppi M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. « Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. » *N Engl J Med*, vol. 327, p. 1426e33, 1992.
- [78] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. « Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). » *Diabetes Care*, vol. 35, p. 2464e71, 2012.
- [79] Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. « Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. » *Diabetes Care*, vol. 24, p. 631e6, 2001.
- [80] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. « Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 377, p. 723e32, 2017.
- [81] Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, Hoogwerf BJ, Rosenstock J. « Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. » *Ann Intern Med*, vol. 154, p. 103e12, 2011.
- [82] Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain MP, Nauck MA, Rave K, Kapitza C. « Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: A proof-of-concept study. » *Diabetes Care*, vol. 33, p. 1509e15, 2010.
- [83] Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. « Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. » *Curr Med Res Opin*, vol. 28, p. 513e23, 2012.
- [84] Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, Musser B, et al. « Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 12, p. 167e77, 2010.
- [85] Zinman B, Ahren B, Neubacher D, Patel S, Woerle HJ, Johansen OE. « Efficacy and cardiovascular safety of linagliptin as an add-on to insulin in type 2 diabetes: A pooled comprehensive post hoc analysis. » *Can J Diabetes*, vol. 40, p. 50e7, 2016.
- [86] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J, Vercruysse F, Meininger G, Matthews D; CANVAS Trial Collaborative Group. « Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. » *Diabetes Care*, vol. 38, p. 403E11, e11, 2015.
- [87] Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators. « Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. » *Diabetes Care*, vol. 37, p. 1815e23, 2014.
- [88] Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. « Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: Efficacy and safety over 2 years. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 16, p. 124E36, e36, 2014.
- [89] Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tzapas A. « Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 16, p. 984e93, 2014.
- [90] Kim YG, Min SH, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. « Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 116, p. 86e95, 2016.
- [91] Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, Boopalan A, Nauck MA; NN2211-3917 Study Group. « Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 17, p. 1056e64, 2015.
- [92] Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Roy-Duval C, Souhami E, Wardecki M, Ye J, Perfetti R, Heller S; GetGoal Duo-2 Trial Investigators. « Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 trial. » *Diabetes Care*, vol. 39, p. 1318e28, 2016.
- [93] Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez Á. « Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The SURPASS-5 randomized clinical trial. » *JAMA*, vol. 327, n° 6, p. 534e45, 2022.
- [94] Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, Tofé S, Sears E, Huh R, Fernández Landó L, Patel H. « Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: The SURPASS-6 randomized clinical trial. » *JAMA*, vol. 330, n° 17, p. 1631E40, e40, 2023.
- [95] Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al. « A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). » *Diabetes Obes Metab*, vol. 16, n° 7, p. 636e44, 2014.
- [96] Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. « Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. » *Lancet*, vol. 384, n° 9961, p. 2228E34, e34, 2014.
- [97] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. « Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. » *Diabetes Care*, vol. 40, n° 4, p. 614e24, 2017.
- [98] Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. « Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: Results of a meta-analysis. » *Postgrad Med*, vol. 129, n° 4, p. 436e45, 2017.
- [99] Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, et al. « Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). » *Diabetes Obes Metab*, vol. 19, n° 7, p. 1024E31, e31, 2017.
- [100] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. « Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. » *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, n° 6, p. 2291e301, 2018.
- [101] Kesavadev J, Pillai PBS, Shankar A, Krishnan G, Jothydev S. « Sitagliptin 100 mg vs glimepiride 1-3 mg as an add-on to insulin and metformin in type 2 diabetes (SWIM). » *Endocr Connect*, vol. 6, n° 8, p. 748e57, 2017.
- [102] Ledesma G, Umpierrez GE, Morley JE, Lewis D, Agostino D, Keller A, Meinicke T, et al. « Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 21, n° 11, p. 2465e73, 2019.
- [103] Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. « Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): A randomised, treat-to-target clinical trial. » *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 2, p. 30e7, 2014.

- [104] Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. « Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis. » *CMAJ*, vol. 180, p. 385e97, 2009.
- [105] Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. « Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. » *Arch Intern Med*, vol. 157, p. 1249e55, 1997.
- [106] Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. « Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. » *Clin Ther*, vol. 19, p. 62E72,e72, 1997.
- [107] Mannucci E, Monami M, Marchionni N. « Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 11, n° 1; p. 53e9, 2009.
- [108] Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. « Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. » *Cochrane Database Syst Rev*, n° 2, CD005613, 2007.
- [109] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. « Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. » *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 81, p. 184e9, 2008.
- [110] Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, Malecki MT. « Systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. » *Acta Diabetol* vol. 52, p. 649e62, 2015.
- [111] Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. « Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 15, p. 175e84, 2013.
- [112] Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, Kvist K, Norwood P. « Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. » *JAMA*, vol. 318, n° 1, p. 45e56, 2017.
- [113] Heller SR, DeVries JH, Wysham C, Hansen CT, Hansen MV, Frier BM. « Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 21, n° 7; p. 1634e41, 2019.
- [114] Clements JN, Bello L. « Insulin glargine 300 units/mL: A new basal insulin product for diabetes mellitus. » *Am J Health Syst Pharm*, vol. 73, p. 359e66, 2016.
- [115] Zhuang YG, Peng H, Huang F. « A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. » *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 17, p. 2566e70, 2013.
- [116] de Jager J, Kooy A, Leher P, Wulffélé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. « Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo-controlled trial. » *BMJ*, vol. 340, c2181, 2010.
- [117] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Tempresa MG, White NH, Crandall JP; Diabetes Prevention Program Research Group. « Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. » *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, p. 1754e61, 2016.
- [118] Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. « The role of metformin on vitamin B12 deficiency: A meta-analysis review. » *Intern Emerg Med*, vol. 10, p. 93e102, 2015.
- [119] Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. « Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: Results of a retrospective cohort study. » *Curr Med Res Opin*, vol. 20, p. 565e72, 2004.
- [120] Ali S, Fonseca V. « Overview of metformin: Special focus on metformin extended release. » *Expert Opin Pharmacother*, vol. 13, p. 1797e805, 2012.
- [121] Jabbour S, Ziring B. « Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. » *Postgrad Med*, vol. 123, p. 15e23, 2011.
- [122] Levy J, Cobas RA, Gomes MB. « Assessment of efficacy and tolerability of once daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. » *Diabetol Metab Syndr*, vol. 2, p. 16, 2010.
- [123] Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, Rios LP, Malaga G, Wong E, Sohani Z, Guyatt GH, Sun X. « Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. » *BMJ*, vol. 348, g2366, 2014.
- [124] Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. « Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. » *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 3, p. 356e66, 2015.
- [125] Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, Zhang L, et al. « Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. » *BMJ*, vol. 352, i610, 2016.
- [126] Caparrotta TM, Templeton JB, Clay TA, Wild SH, Reynolds RM, Webb DJ, Colhoun HM. « Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP1RA) exposure and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review of population-based observational studies. » *Diabetes Ther*, vol. 12, n° 4, p. 969e89, 2021.
- [127] Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. « 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*, vol. 46, n° 1, p. 10e5, 2022.
- [128] Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. « The effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. » *Curr Med Res Opin*, vol. 32, p. 1375e85, 2016.
- [129] Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, Rosenthal N. « Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. » *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, p. 44E51,e51, 2016.
- [130] Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. « SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. » *Acta Diabetol*, vol. 55, p. 503e14, 2018.
- [131] Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Paterno E. « Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for severe urinary tract infections: A population-based cohort study. » *Ann Intern Med*, vol. 171, p. 248e56, 2019.
- [132] Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, Marx N, et al. « Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. » *BMJ*, vol. 381, e074068, 2023.