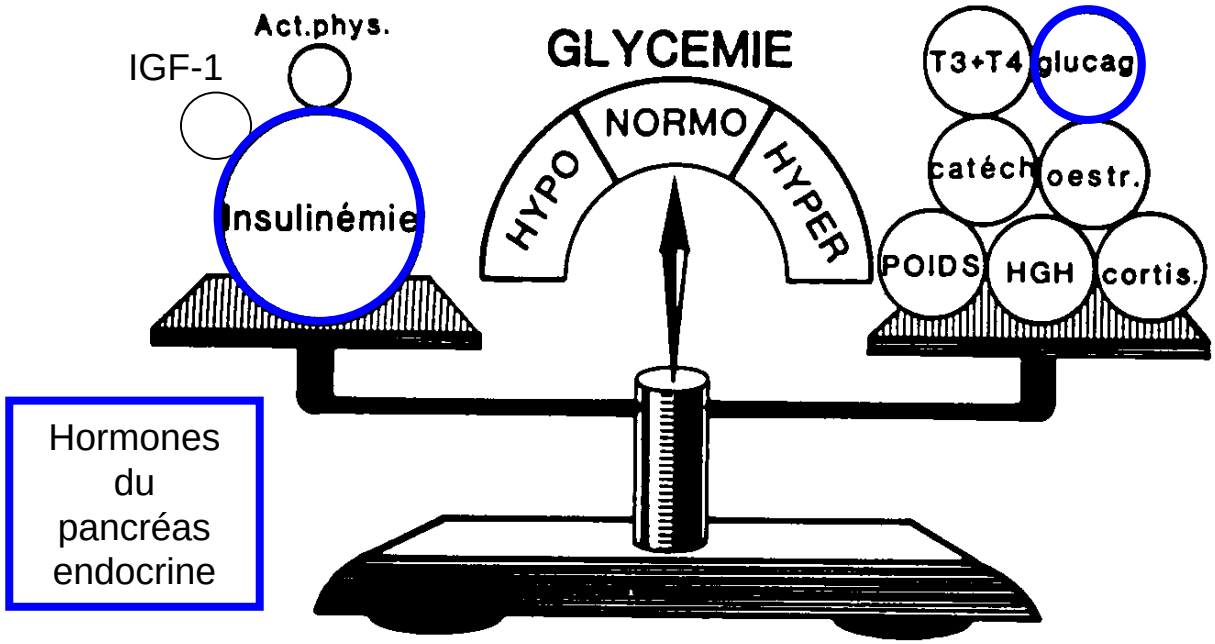
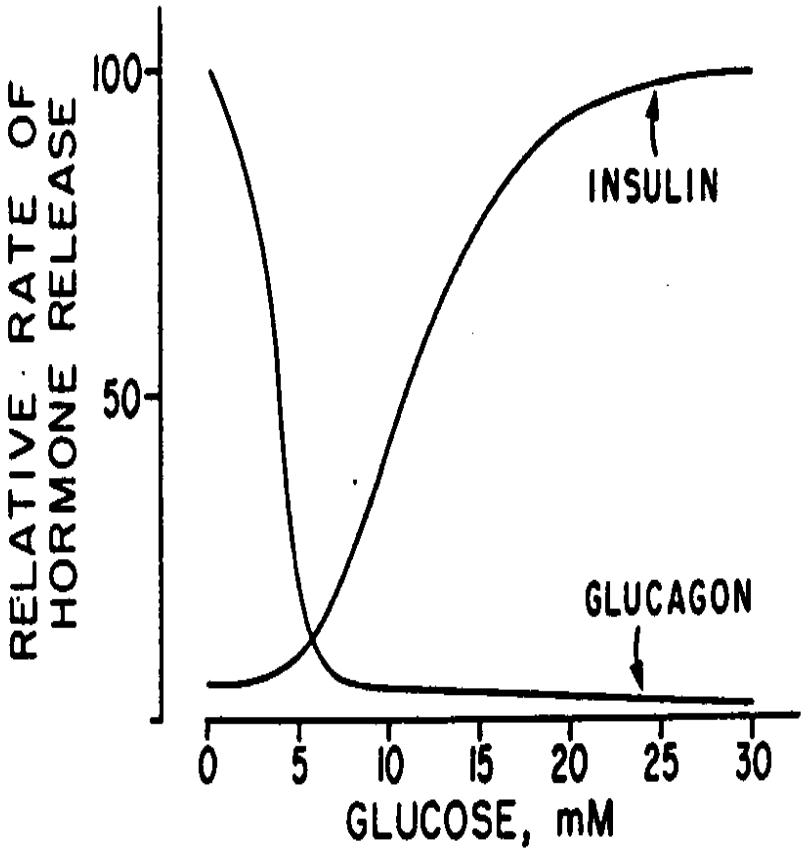
Homéostasie glucidique : principes généraux

Hormones hypoglycémiantes

Hormones contre-régulatrices hyperglycémiantes



Hormones du pancréas endocrine



Régulation de la sécrétion d'insuline et effets principaux

REPAS

↑ GIP + GLP-1

↑ Glucose

↑ Acides aminés
↑ Acides gras

Stimulation parasympathique (récepteurs M3)

Cellule β

Stimulation sympathique (récepteurs α_2-adrénergiques)

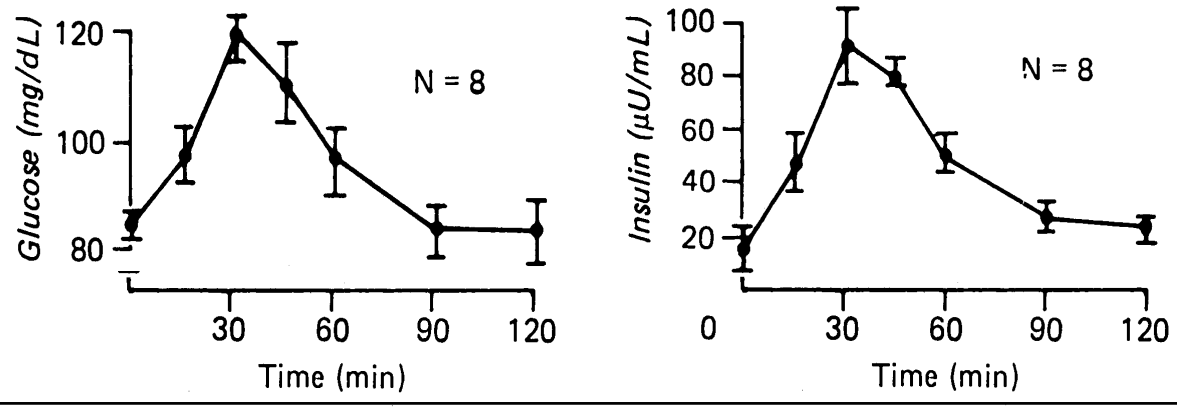
↑ Insuline

Somatostatine

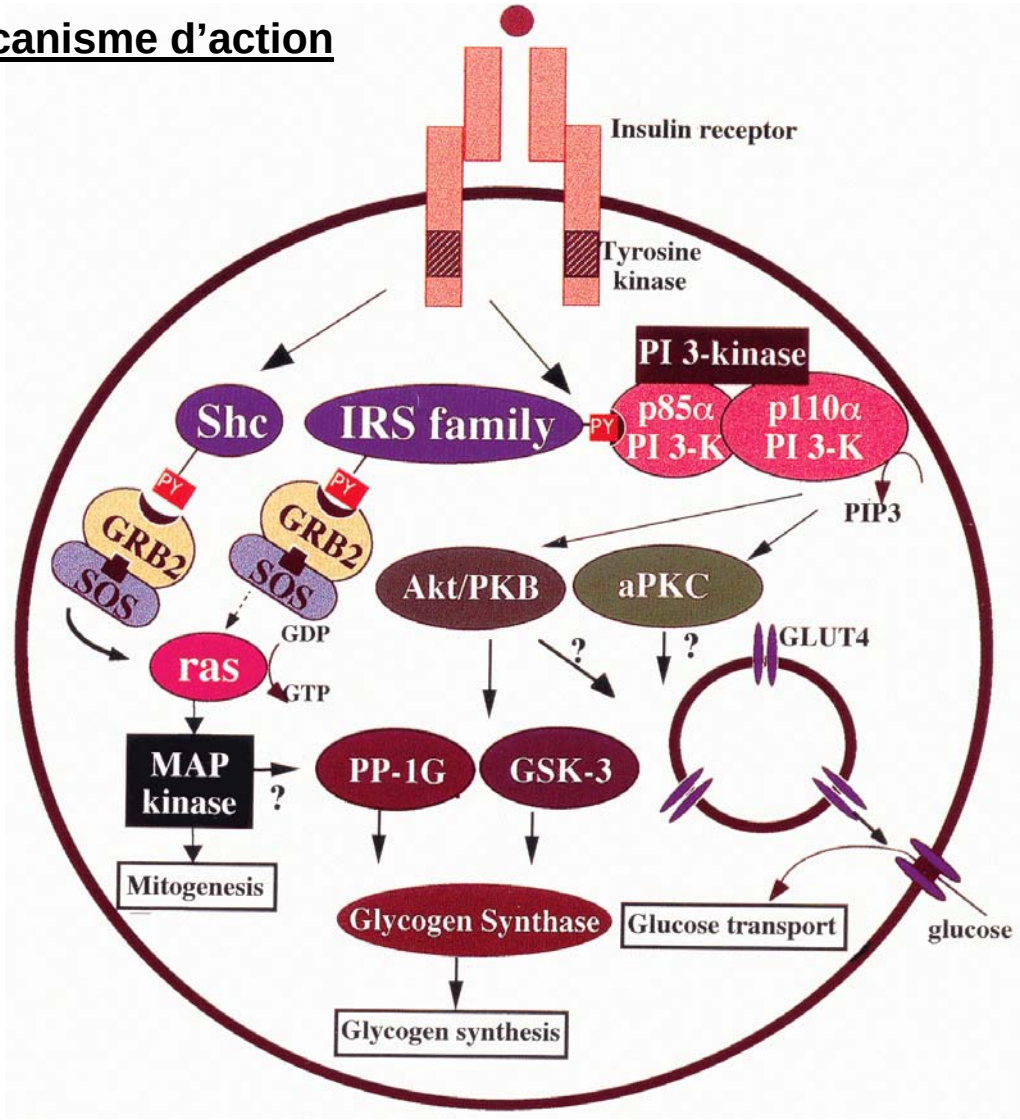
↑ captation et utilisation du glucose
↑ synthèse de glycogène
↓ Glycogénolyse et gluconéogenèse
↑ lipogenèse
↓ lipolyse
↑ captation des acides aminés
↑ synthèse protéique

↓ glycémie
↓ acides gras plasmatiques
↓ acides aminés plasmatiques
↑ réserves de glycogène
↑ réserves de triglycérides
↑ anabolisme

Epreuve d'hyperglycémie par voie orale chez des sujets normaux



Insuline : mécanisme d'action



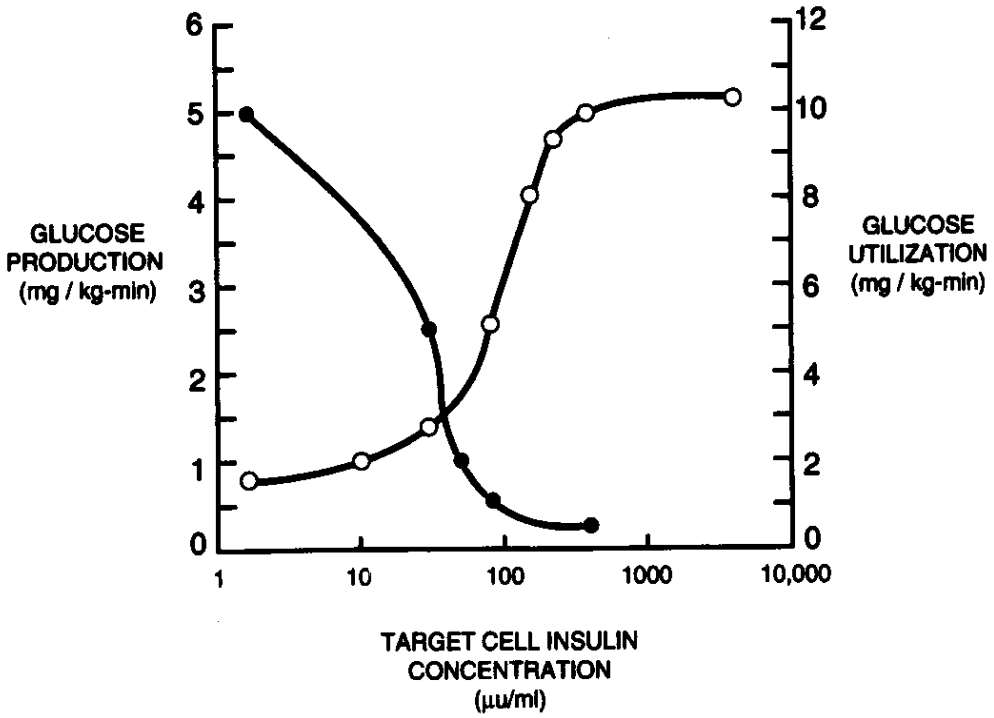


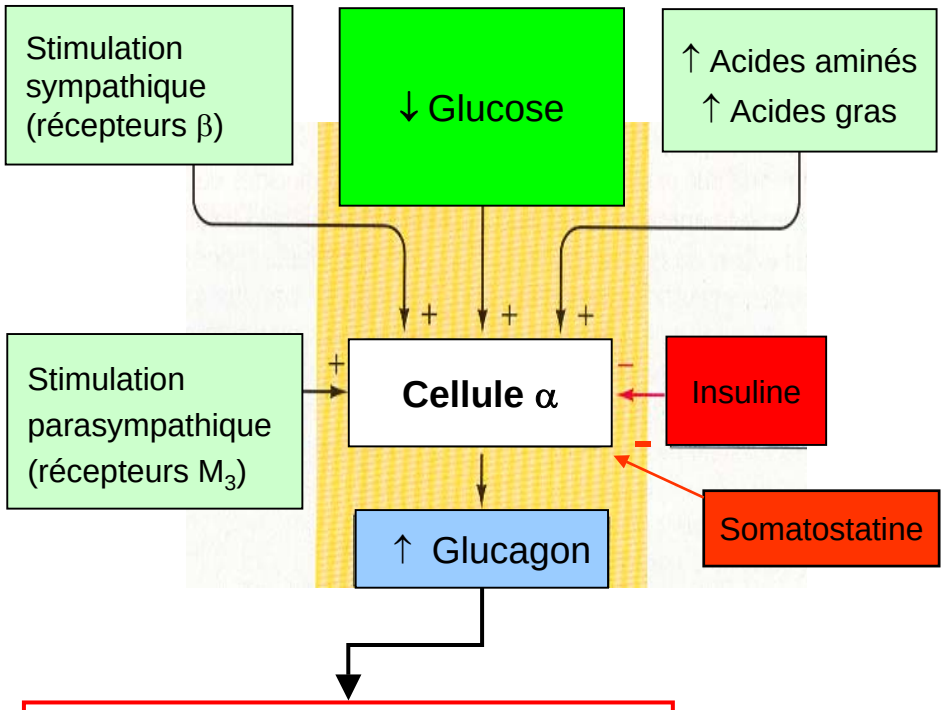
Figure 14-1. Dose-response relationship between the plasma insulin level and glucose production and utilization. (Data are taken from refs. 9, 12, 24, 25, and 29.)

Régulation de la sécrétion de glucagon et effets principaux

Structure du glucagon : peptide de 29 acides aminés dérivé du proglucagon

Pharmacodynamie :

Agit sur des récepteurs couplés à l'adénylate cyclase (protéine Gs) => ↑ AMP cyclique



↑ production hépatique de glucose
(glycogénolyse et gluconéogenèse)
↓ lipogenèse hépatique
↑ β-oxydation des acides gras
↑ lipolyse dans le tissu adipeux

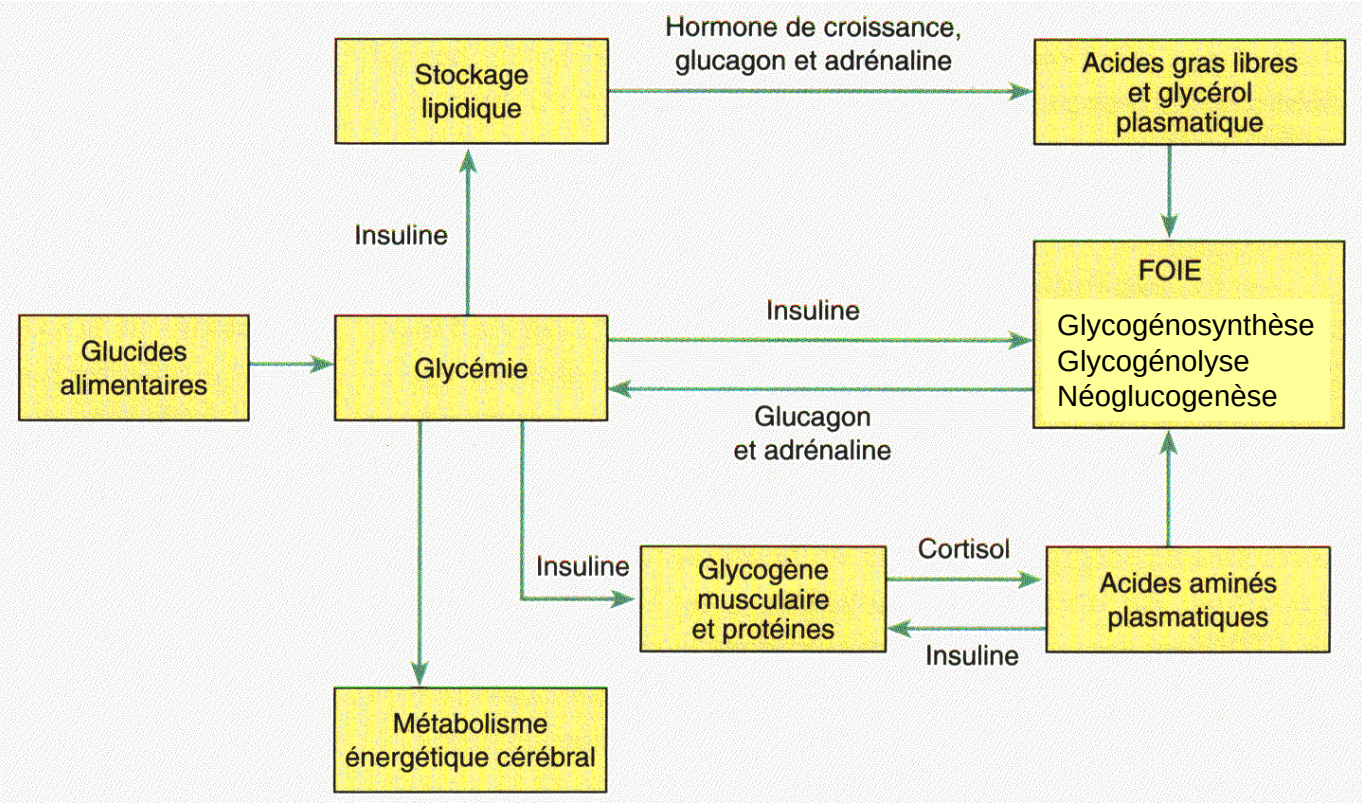
→

↑ glycémie
↑ corps cétoniques
↓ réserves de glycogène
↓ réserves de triglycérides

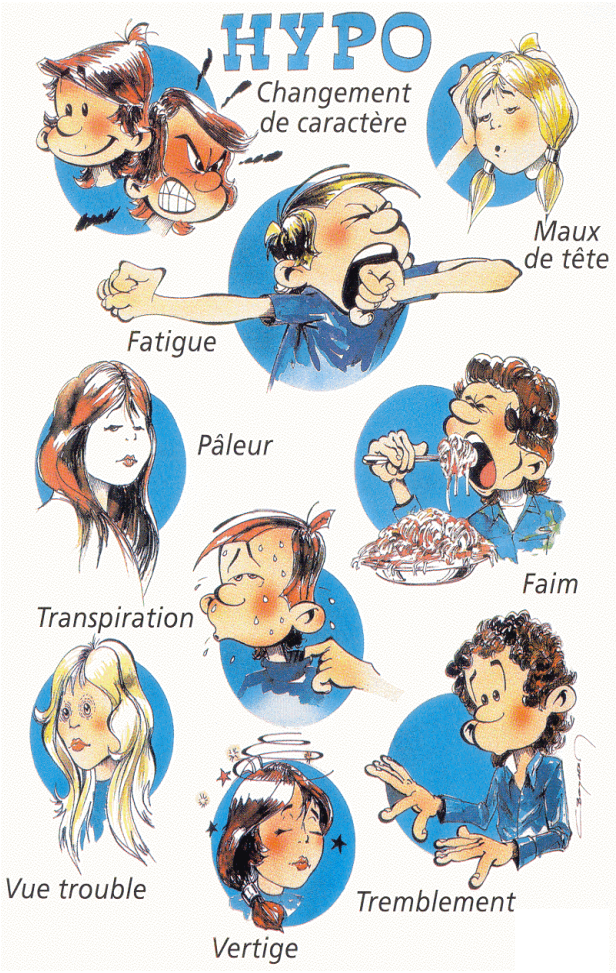
Autres hormones hyperglycémiantes

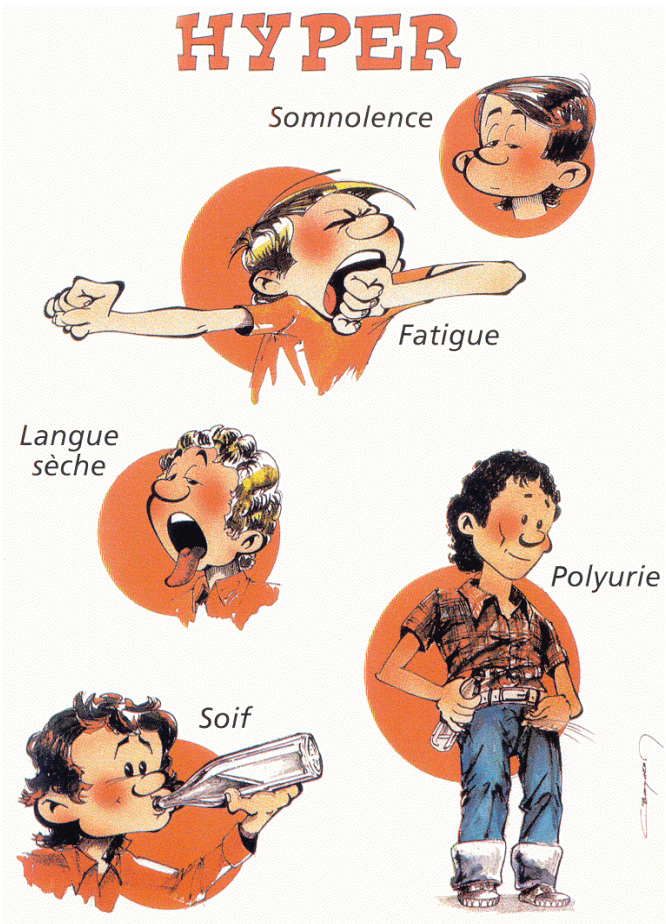
Adrénaline	↑ glycogénolyse ↓ captation de glucose	↑ glycémie
Cortisol	↑ gluconéogenèse ↓ captation de glucose ↓ utilisation du glucose	
Hormone de croissance	↓ captation de glucose	

Régulation hormonale de la glycémie



Symptômes des troubles de la glycémie





Hypoglycémie

Définition : glycémie <2.8 mM ou 50 mg/dl

Causes : Excès d'insuline endogène ou exogène, insuffisance de cortisol ou GH, exercice

le plus souvent iatrogène (effet secondaire des sulfamidés hypoglycémiants et de l'insulinothérapie…)

Conséquences

sensation de faim, activation orthosympathique (tachycardie, pâleur,…)

irritabilité, confusion, convulsion… (glucopénie du SNC)

coma si glycémie < 1 mmol/L => décès

NB : les β-bloquants peuvent favoriser les hypoglycémies et en masquer les symptômes

Traitement

Hypoglycémie avec perte de conscience :

0.5-1 mg glucagon IM ou SC (Glucagon chlorhydrate recombinant)

$T_{1/2}$ = 3-6 minutes

Effets secondaires : nausées, vomissement

10-15 g glucose IV : ampoules de glucose hypertonique (4 g glucose/10 ml)

Nécessite une voie intraveineuse, donc moins facile que le glucagon

Effets secondaires : irritation-douleur veineuse

Hypoglycémie sans perte de conscience :

glucose per os (attention aux fausses déglutitions)

En cas d'hypoglycémie par hypersécrétion d'insuline (insulinome…), le traitement consiste en :

1. Résection chirurgicale de la tumeur; pancréatectomie partielle.
2. inhiber la sécrétion d'insuline avec

-le diazoxide (ouvre les canaux K_{ATP})

-l'octréotide (analogue de la somatostatine à durée d'action prolongée)

Définition du diabète sucré

Epreuve d'hyperglycémie par voie orale (HGPO)

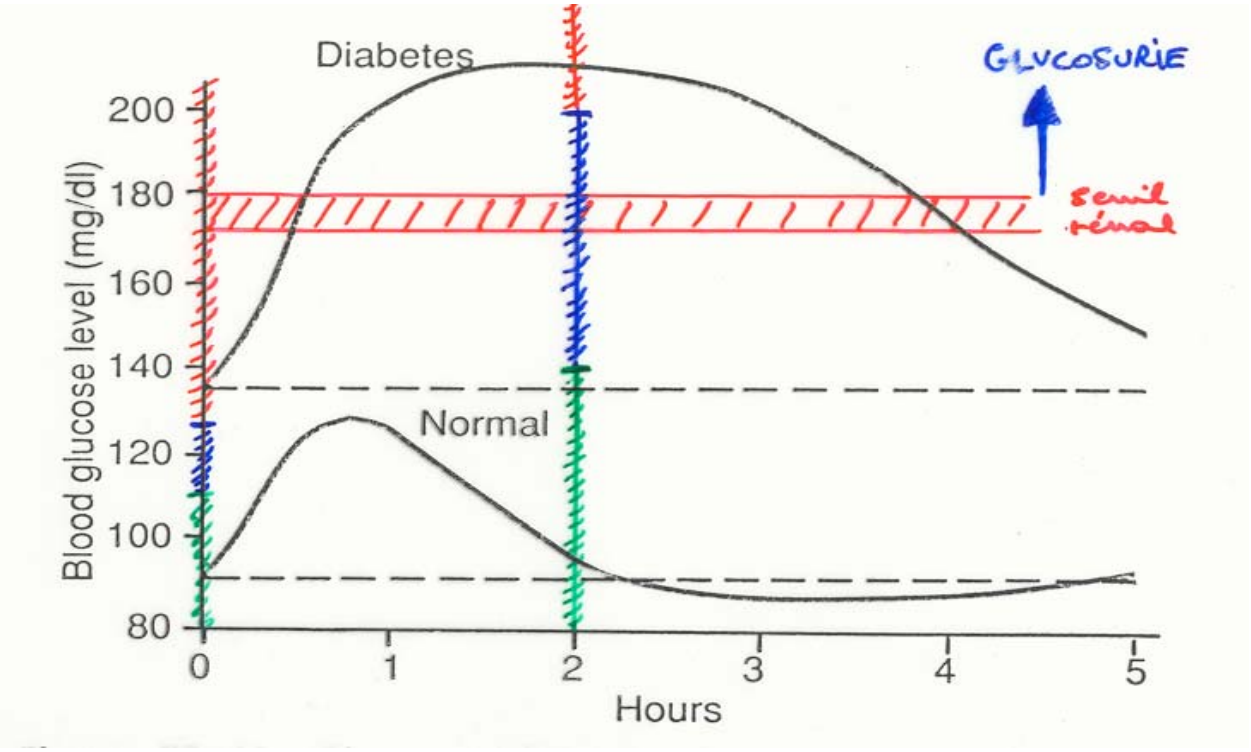


TABLE 6 Interpretations of fasting plasma glucose (FPG) and two hour oral glucose tolerance test plasma glucose (2 hr OGGT PG) levels

FPG	Interpretation	2 hr OGGT PG	Interpretation
<110 mg/dL <6.11 mM	Normal	<140 mg/dL <7.78 mM	Normal
110–125 mg/dL 6.11–6.94 mM	Impaired fasting glucose (IFG)	140-199 mg/dL 7.78-11.06	Impaired glucose tolerance (IGT)
≥126 mg/dL ≥7.0 mM	Hyperglycemia	≥200 mg/dL ≥11.11 mM	Hyperglycemia

Classification du diabète sucré

1. Diabète de type 1
2. Diabète de type 2
3. Diabète gestationnel
4. Autres:

    a) Défaut génétique des cellules β (développement, fonction…)

    b) Défaut génétique d'action de l'insuline

    c) Maladies du pancréas exocrine : pancréatite, mucoviscidose…

    d) Maladies endocrines : Cushing, acromégalie, phéochromocytome…

    e) Stress important (infection, infarctus du myocarde…)

    f) Effet secondaire médicamenteux (glucocorticoïdes, thiazides…)

Pathogénie du diabète de type 1

Diabète de type 1 Résulte de la destruction auto-immunitaire des cellules β

=> carence progressive en insuline

=> **insulinothérapie substitutive**

greffe reins-pancréas

greffe d'îlots ?

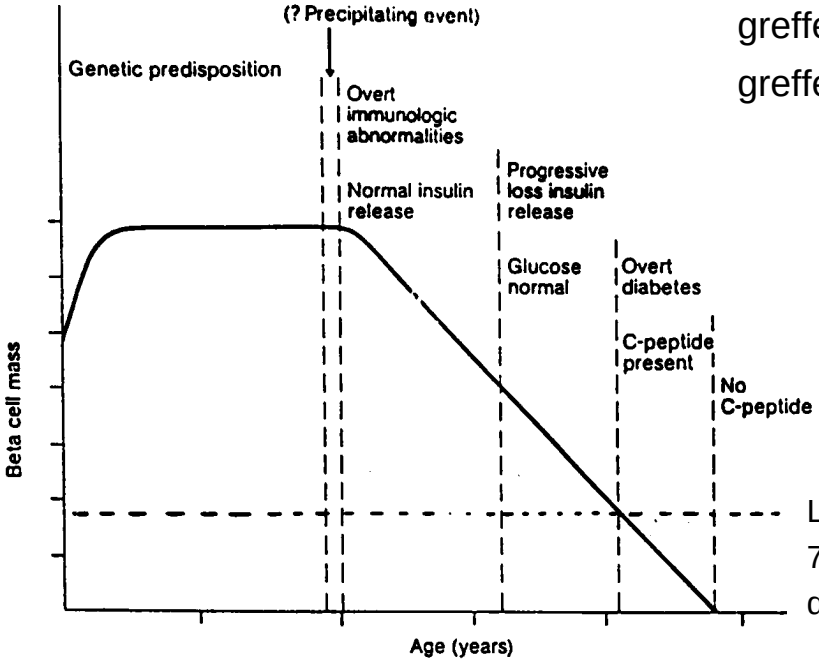
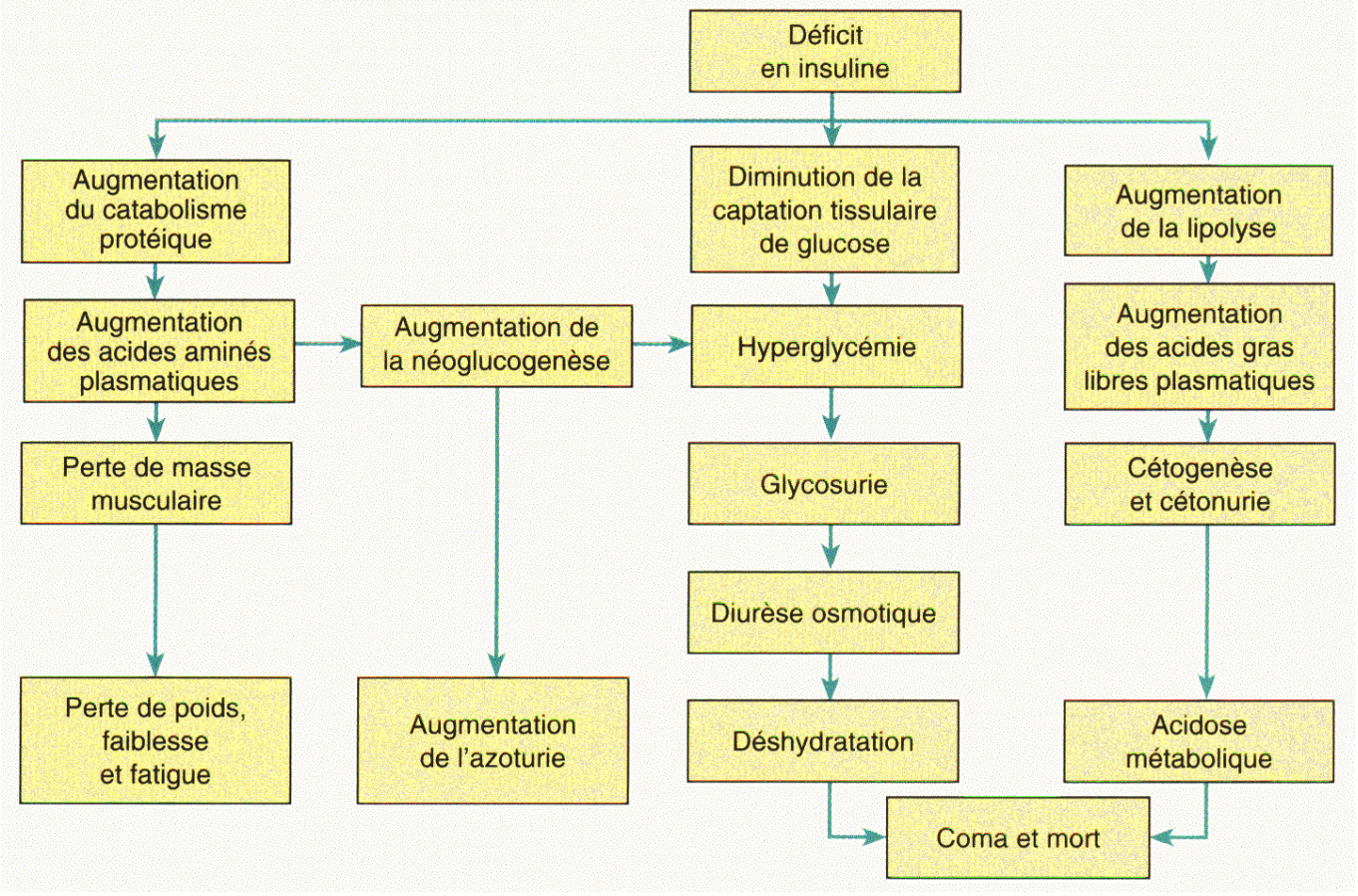


FIGURE 30-1. The natural history of type I diabetes mellitus before and after onset of overt diabetes. (Reproduced with permission from Eisenbarth GS. Type I diabetes: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986;314:1360.)

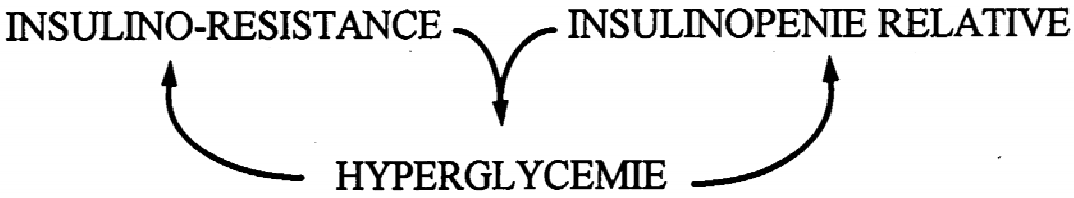
Le diagnostic se fait lorsque près de 70 % des cellules β ont déjà été détruites

Conséquences aiguës de la carence en insuline

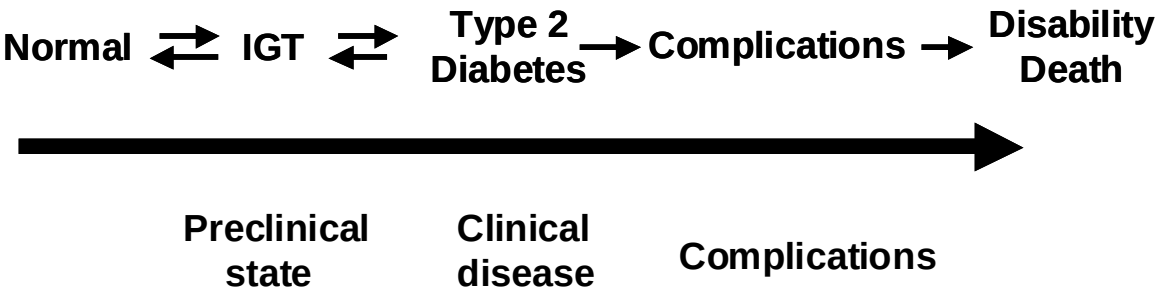


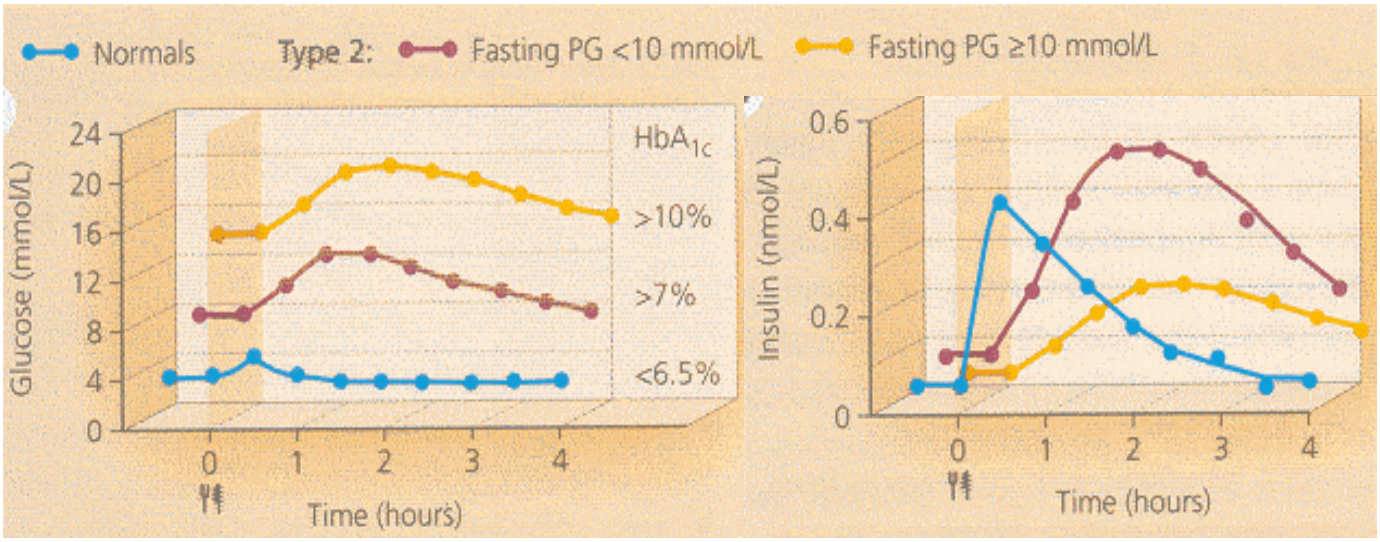
Pathogénie du diabète de type 2 (1)

~ 90 % des cas de diabète
> 40 ans
80 % des patients sont obèses
histoire familiale (facteurs génétiques et environnementaux)

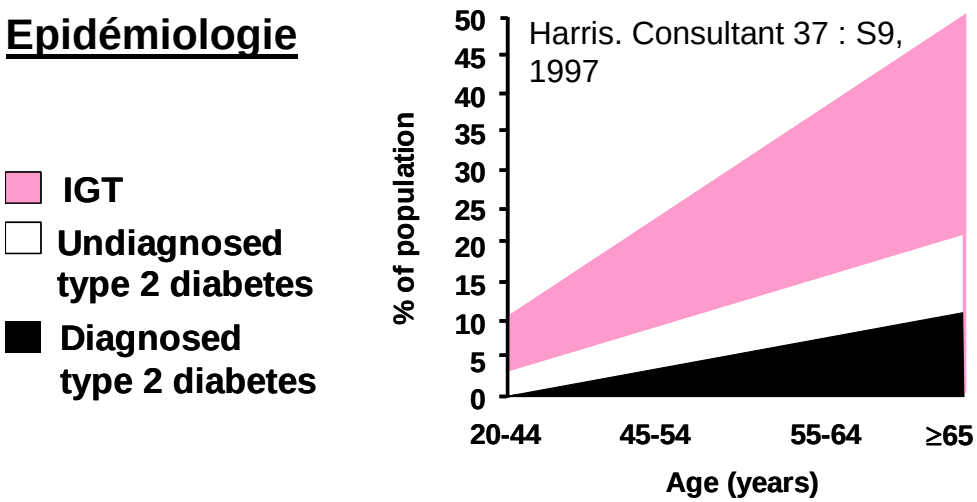


Evolution lente vers le diabète de type 2 chez des sujets obèses:

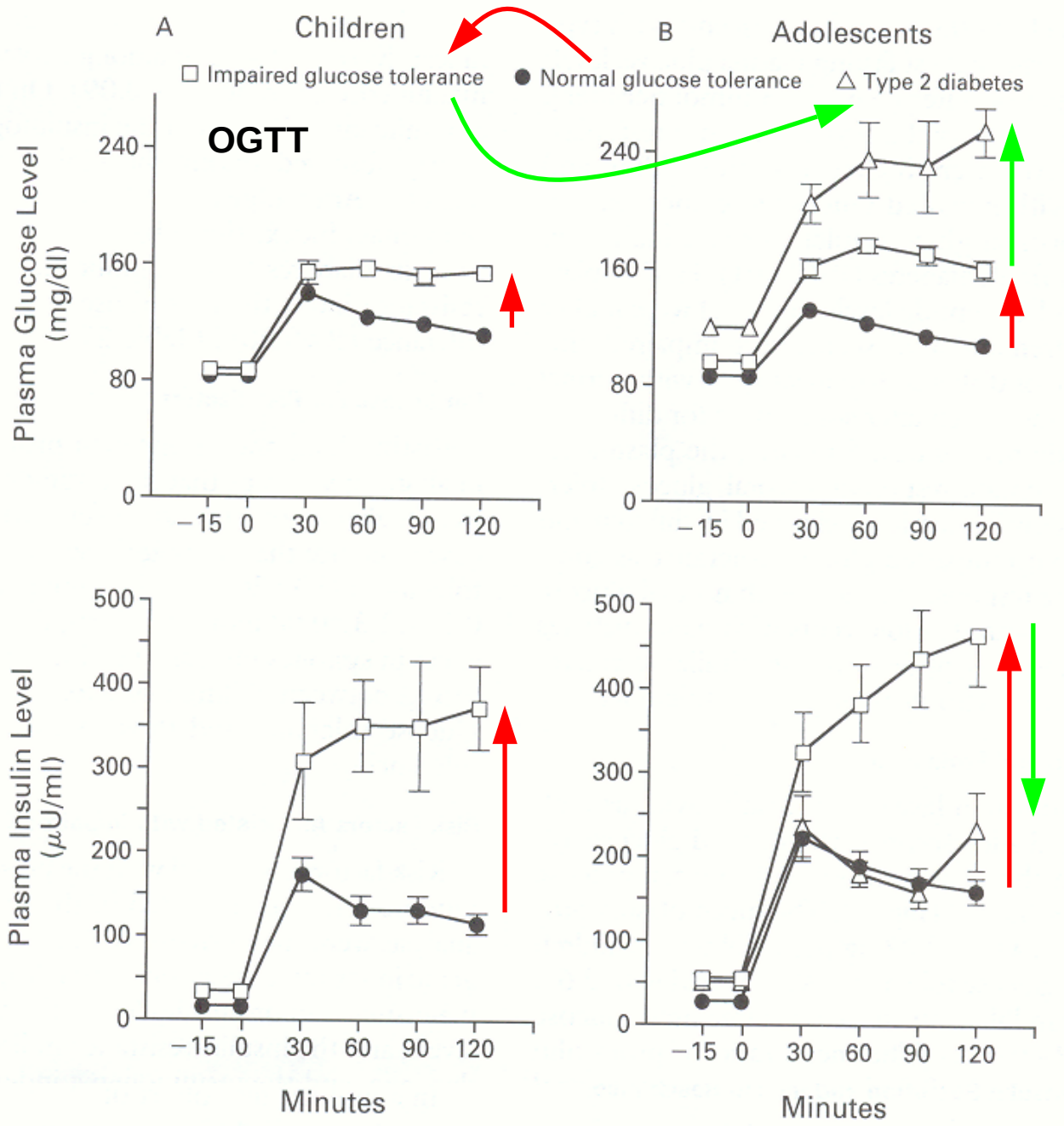




Epidémiologie



Pathogénie du diabète de type 2 (2)



R. Sinsha et al. (2002) NEJM 346, 802-810

Complications chroniques du diabète (1)

Manifestations multiples de micro- et macro-angiopathie

athérosclérose => infarctus myocarde

gangrène, ulcères => amputations…

rétinopathie => prolifération vaisseau rétiniens, hémorrhagies

=> cécité

néphropathie => microalbuminurie, protéinurie, insuffisance rénale

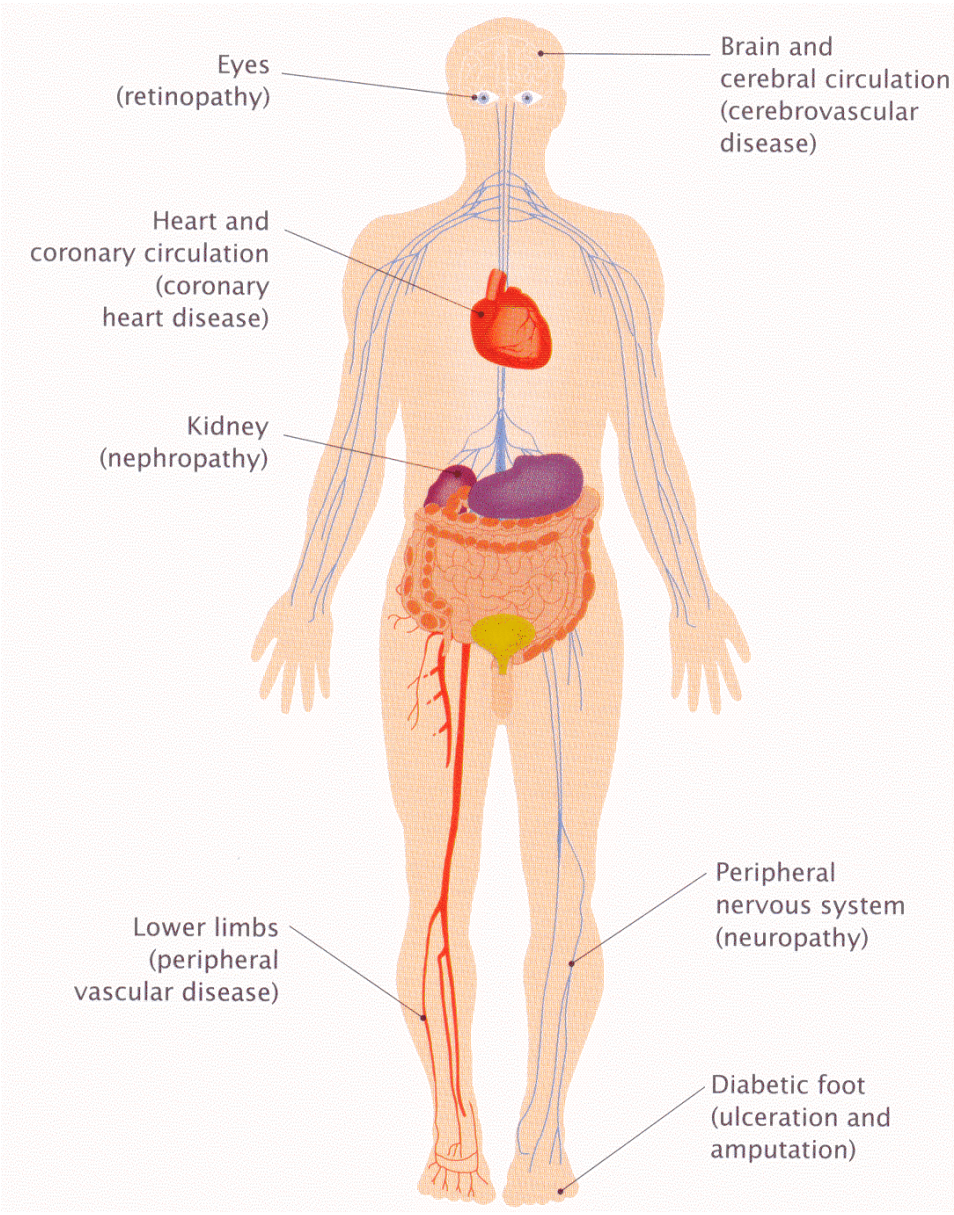
=> dialyse rénale, greffe de rein

neuropathie => perte de sensibilité => mal perforant plantaire

hypoglycémies non perçues

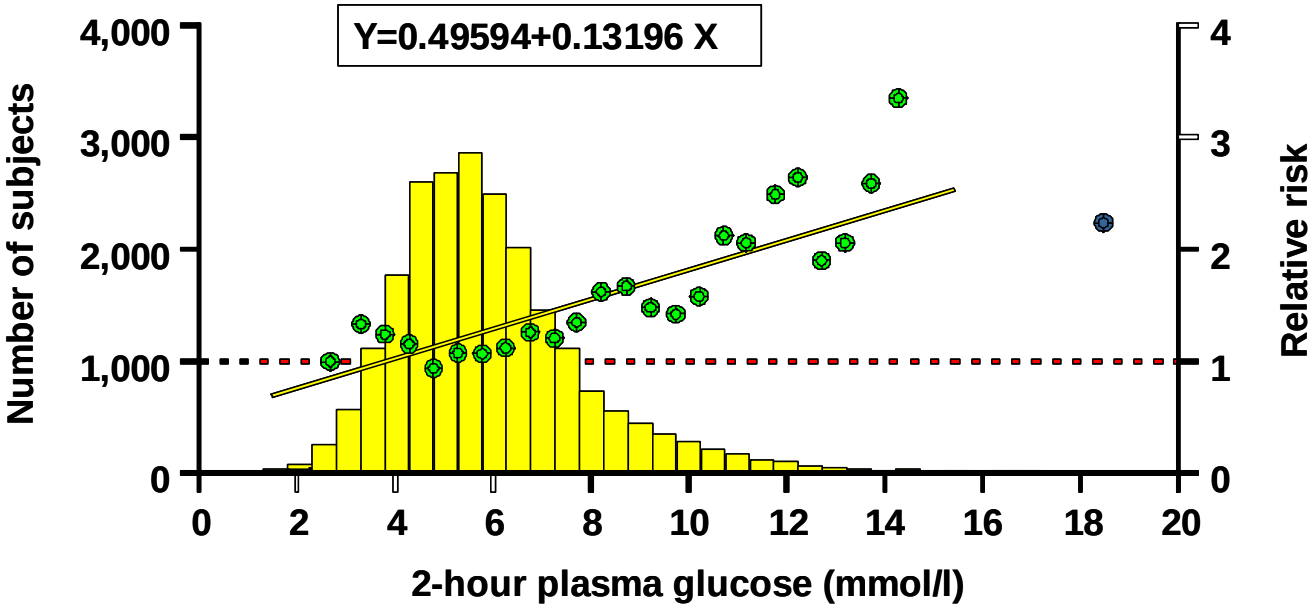
Ces complications sont directement liées au degré d'hyperglycémie chronique

=> importance d'un bon contrôle glycémique ! (HbA1c < 7%)



Complications chroniques du diabète (2)

Linear relationship between 2-hr plasma glucose and mortality

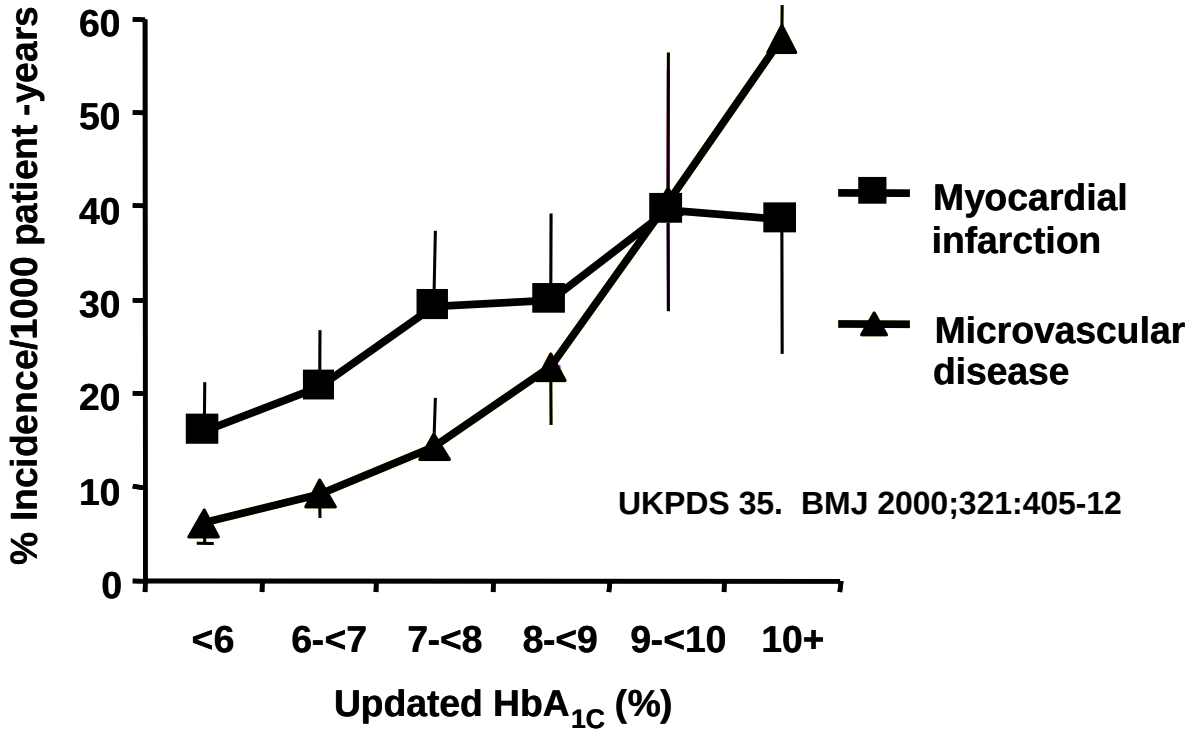


Reduction in life expectancy in type 2 diabetes (years)

Age at Diagnosis	Marks & Krall 1971	Goodkin 1975	Panzram & Zabel-Langhennig 1981
10/15	(17)	27	-
15-19	16-17	23	-
20-29	12-14	16	-
30-39	10-11	11	-
40-49	8-9	10	7-8
50-59	6-7	6	5-6
60-69	4-5	5	3-4
70+	-	-	3

Panzram G. Diabetologia 1987;30:123-31

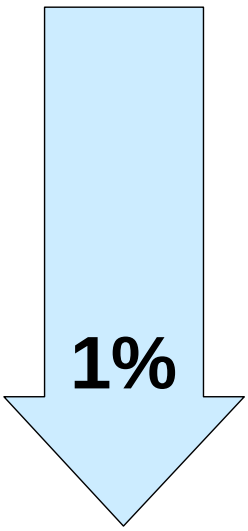
Complications chroniques du diabète (3)



Intervention to effect better control means fewer complications

EVERY 1% reduction in HBA_{1C}

Reduced Risk*



Deaths from diabetes	-21%
Heart attacks	-14%
Microvascular complications	-37%
Peripheral vascular disorders	-43%

*p<0.0001

UKPDS 35 BMJ 2000;321:405-412

Insuline

Chimie- Pharmacodynamie

Toutes les insulines actuellement disponibles sont biosynthétiques humaines

Toutes les insulines sont dosées à 100 UI / ml depuis 1991

La durée d'action peut être prolongée par cristallisation avec Zn ou fixation sur la protamine

Des variantes à action très rapide et courte ou très prolongée ont été développées

Seules les insulines à action rapide peuvent être administrées en IV (pompes…)

attention, l'insuline glargine est une solution claire comme les insulines rapides

=> risque de confusion par les diabétiques malvoyants

Toutes les insulines peuvent être administrées SC ou IM

(pour les techniques d'injection, cfr cours de pharmacothérapie du diabète)

Insulines ultra rapides : insuline lispro, insuline aspart, insuline glulisine

Insulines rapides : non modifiées

Insulines intermédiaires : précipitée (Neutral Protamine)

Insulines lentes : insuline glargine, insuline detemir

Associations fixes insuline/insuline isophane:

10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50 : total = 100 UI/ml

Insuline inhalée : administration par inhalateur => absorption alvéolaire

abandonnées par l'industrie (augmentation de risque de cancer du poumon chez les anciens fumeurs)

Insuline

Table 61–3
Properties of Currently Available Insulin Preparations

TYPE	APPEARANCE	ADDED PROTEIN	ZINC CONTENT, mg/100 U	BUFFER*
Rapid				
Regular soluble (crystalline)	Clear	None	0.01–0.04	None
Lispro-Aspart-Glulisine	Clear	None	0.02	Phosphate
Intermediate				
NPH (isophane)	Cloudy	Protamine	0.016–0.04	Phosphate
Lente	Cloudy	None	0.2–0.25	Acetate
Slow				
Ultralente	Cloudy	None	0.2–0.25	Acetate
Protamine zinc	Cloudy	Protamine	0.2–0.25	Phosphate
Glargine	Clear	None	0.03	None

*Most insulin preparations are supplied at pH 7.2–7.4. Glargine is supplied at a pH of 4.0.
†These are approximate figures. There is considerable variation from patient to patient and from time

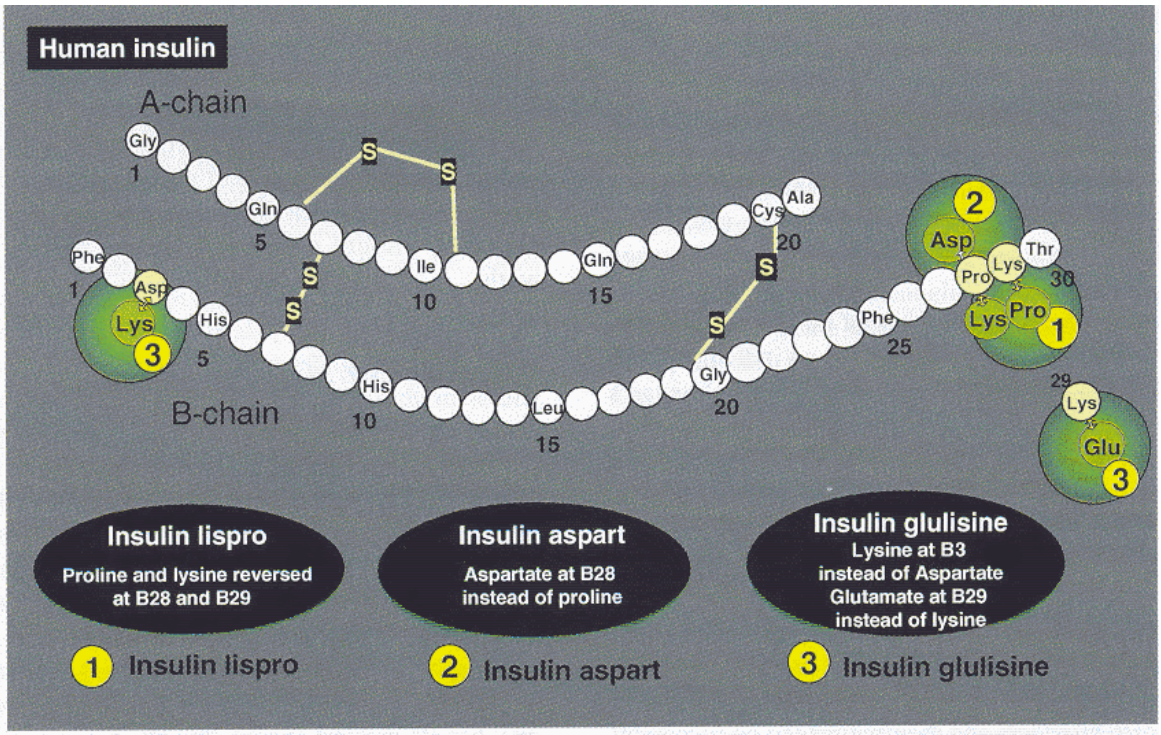


Figure 2 Rapid-acting insulin analogues: insulin lispro, insulin aspart, and insulin glulisine

Insuline glargine

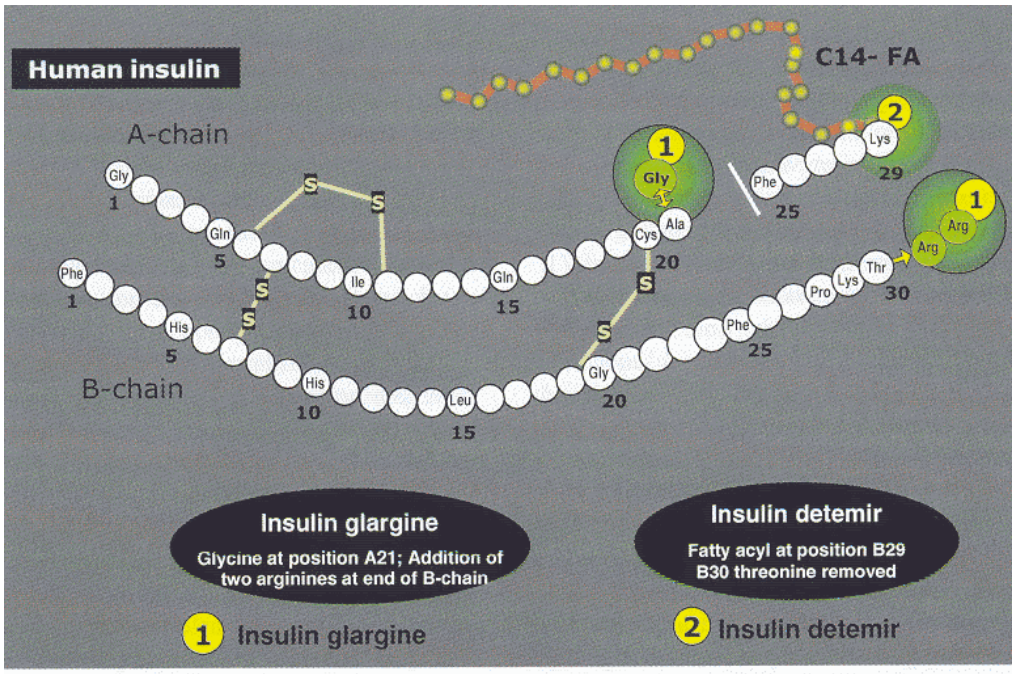


Figure 3 Long-acting insulin analogues: insulin glargine and insulin detemir

Insuline Glargine

Précautions : ne pas mélanger avec autres insulines (pH = 4.0), précipitation à pH 7.4 !

Effets secondaires : Effet IGF1 plus important que l'insuline => risque de cancer ??

Contre-indications : grossesse

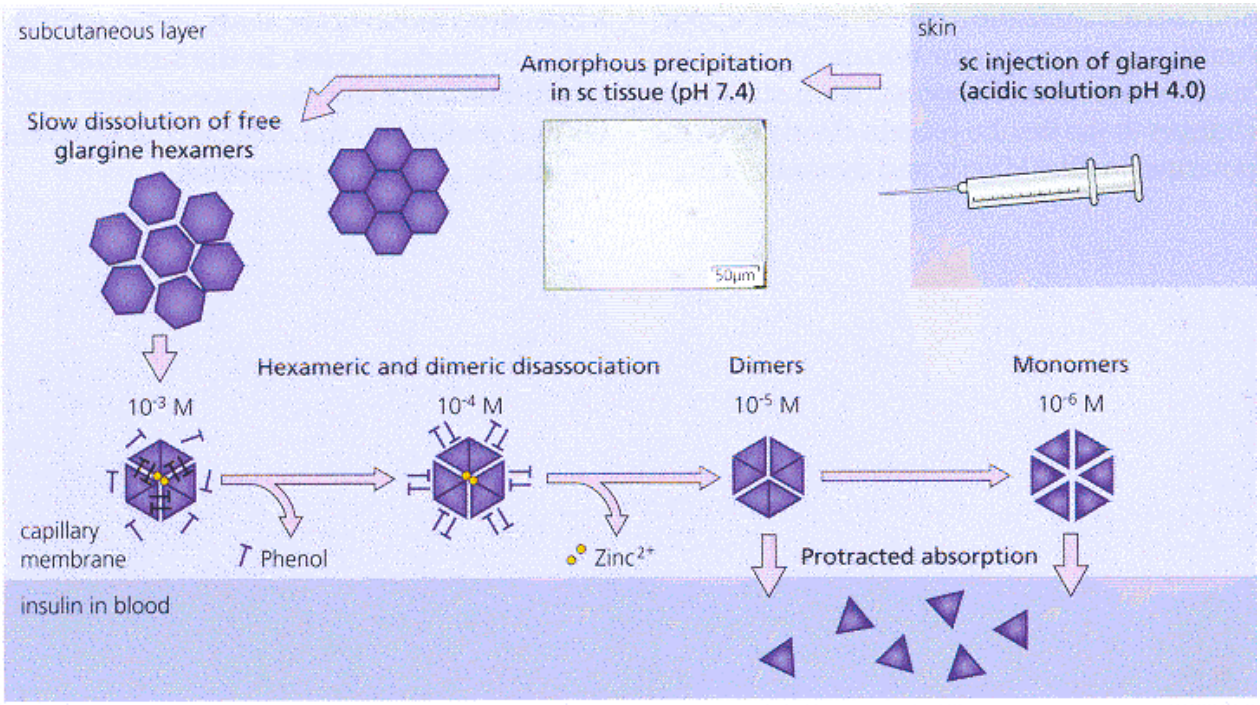


Figure 15. A representation of insulin glargine amorphous precipitation, dissociation and followed by absorption from subcutaneous tissue. The picture shows an opaque solution containing the amorphous precipitate without crystalline components under light microscopy, with no ordered structures or visible aggregates apparent. A neutralized solution of insulin glargine was prepared by injecting the drug in acidic conditions into phosphate buffered saline (pH 7.4). Image provided courtesy of Prof J Sandow, MD, PhD, Germany.

Insuline : pharmacocinétique

TYPE	ACTION, HOURS† *Onset*	*Peak*	*Duration*
Rapid			
Regular soluble (crystalline)	0.5–0.7	1.5–4	5–8
Lispro et Aspart	0.25	0.5–1.5	2–5
Intermediate			
NPH (isophane)	1–2	6–12	18–24
Lente	1–2	6–12	18–24
Slow			
Ultralente	4–6	16–18	20–36
Protamine zinc	4–6	14–20	24–36
Glargine et Detemir	2–5	5–24	18–24

après injection SC :

La pharmacocinétique des associations fixes dépend du rapport insuline rapide / intermédiaire

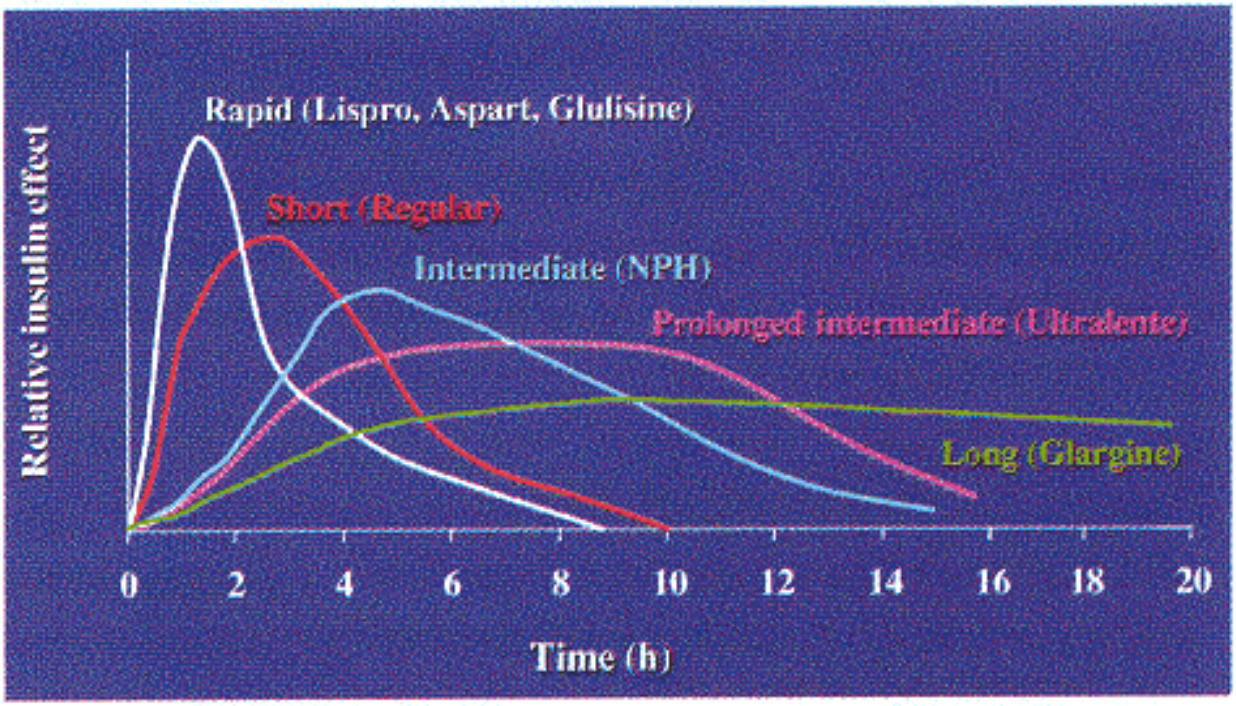


Figure 5 Insulin time action curves. (Reproduced by permission of the International Diabetes Center. © 2003 International Diabetes Center, Minneapolis, USA)

Insulinothérapie

Indications : diabète de type 1, diabète de type 2 insulino-requérant

diabète de type 2 si grossesse ou stress important (infection, chirurgie…)

Effets secondaires : hypoglycémie ! Toujours avoir du sucre sur soi + avis

allergie (rare), lipodystrophie au site d'injection

hypokaliémie dans ttt de l'acido-cétose diabétique si pas de compensation

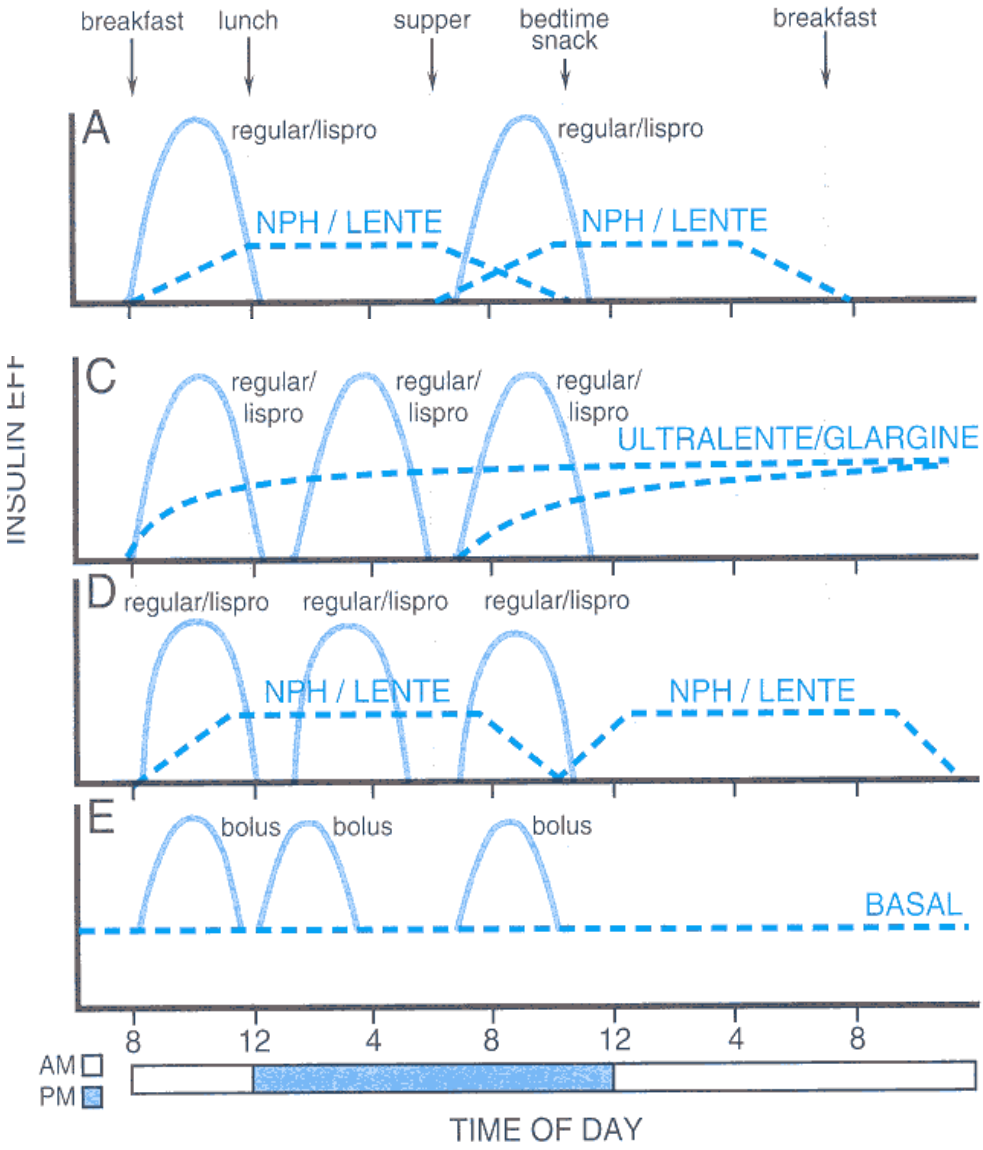
Doses : début de ttt = 0.5-0.7 UI/kg, adapter selon besoins (glycémies, repas, exercice…)

schéma basal-prandial : 50% basale (2 x lente, 1x glargine ou pompe SC)

50% prandiale (adapter la dose en fonction du repas)

schéma classique : anticipative (2x mélange)

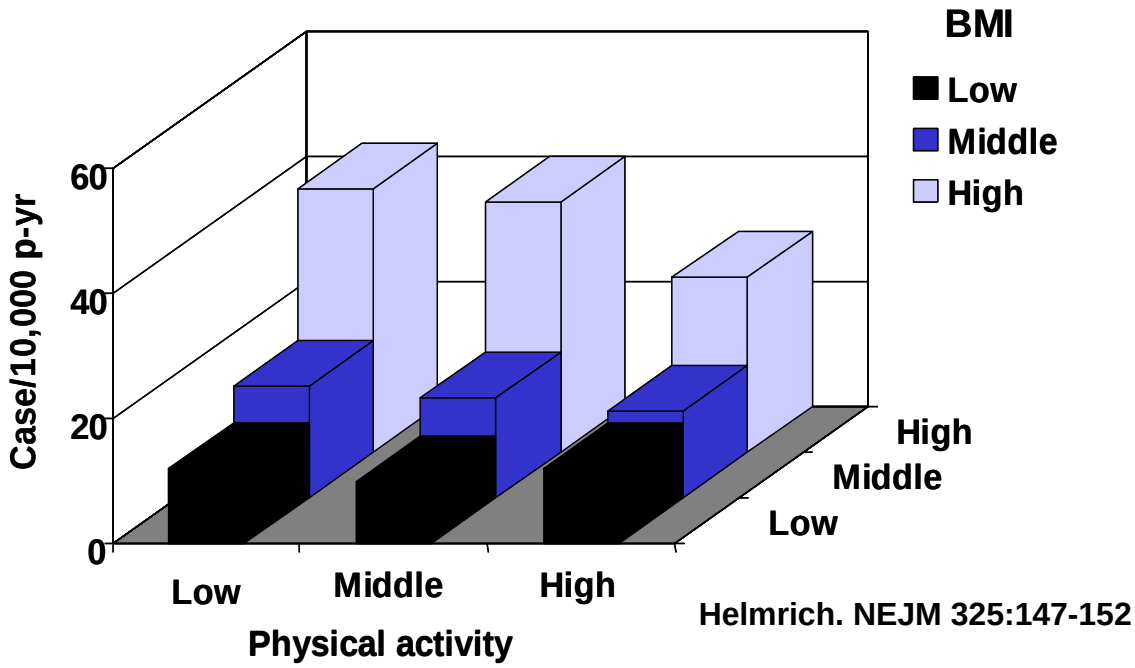
=> adapter les repas et collations à la glycémie



Goodman & Gilman's, Figure 61-5

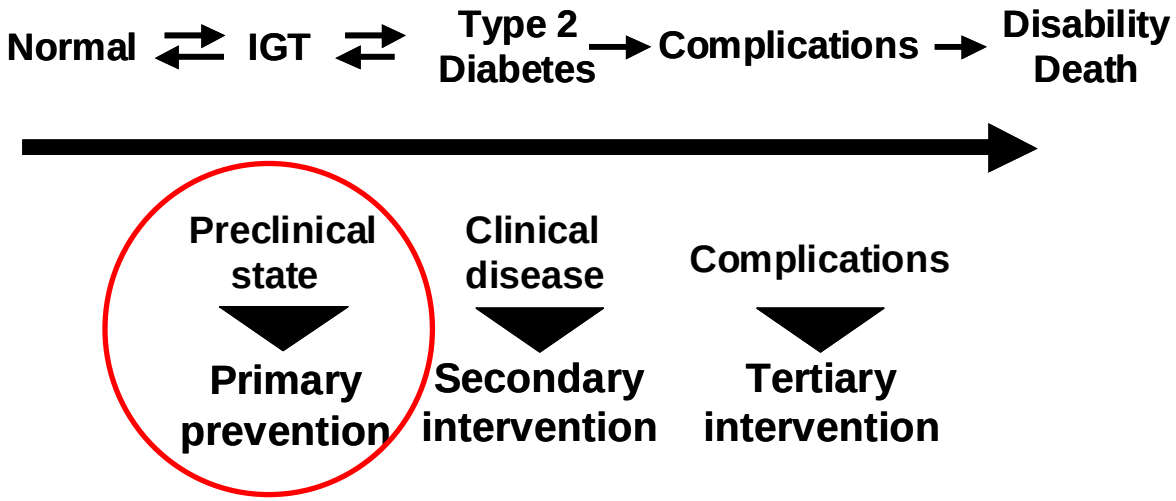
Facteurs de risque et prévention du diabète de type 2

Incidence of diabetes in men by physical activity and BMI



Helmrich. NEJM 325:147-152

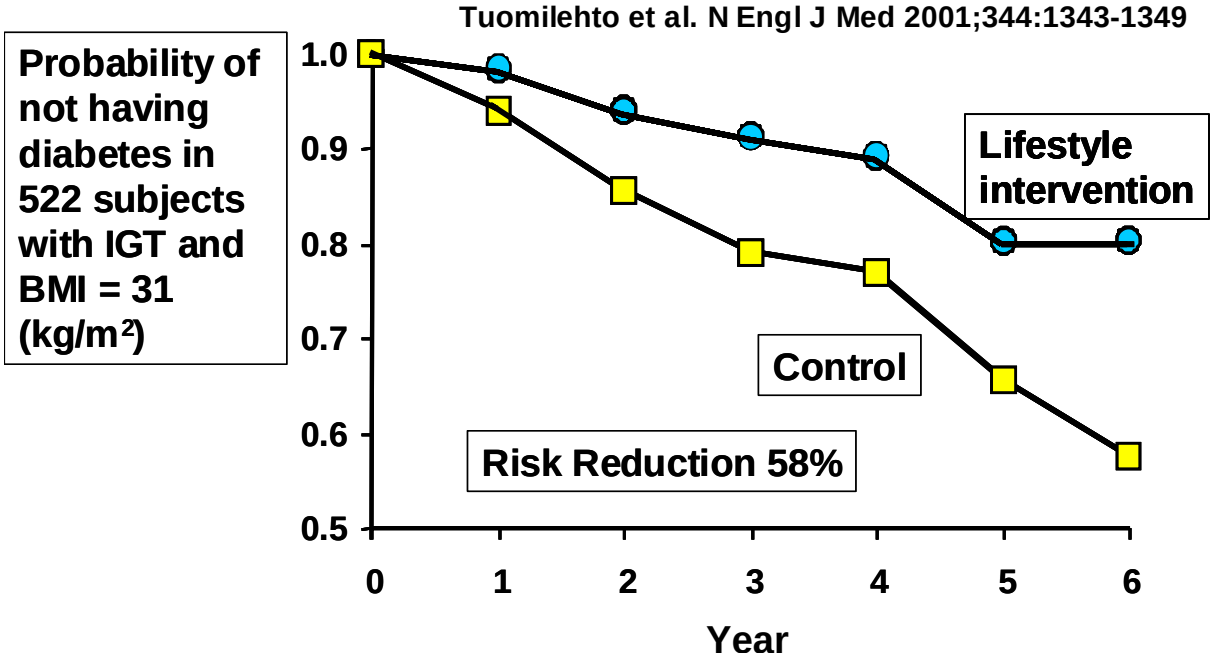
Facteurs de risque et prévention du diabète de type 2



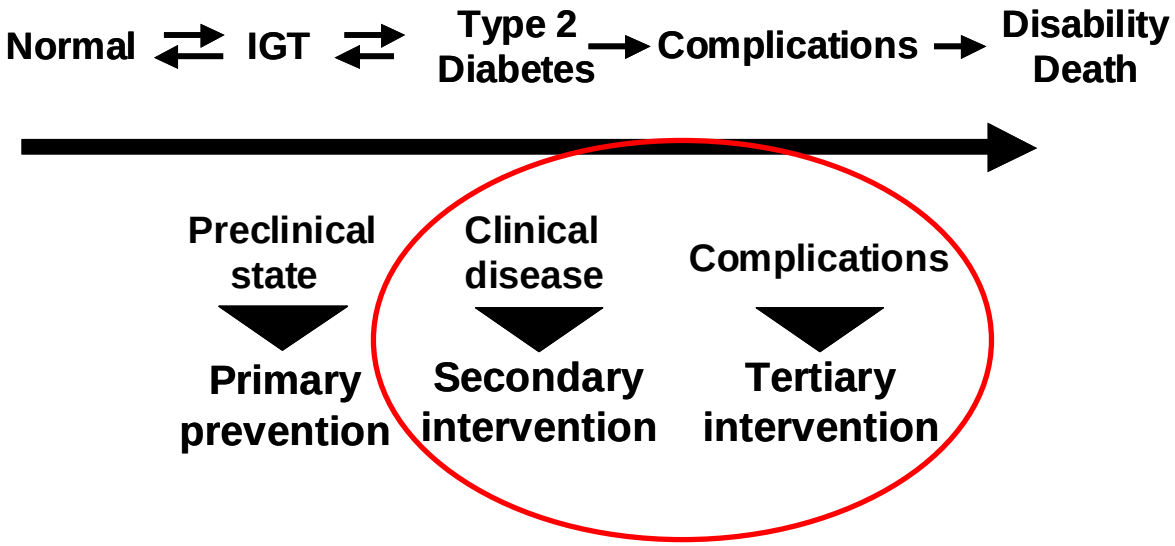
Efficacité démontrée de mesures hygiéno-diététiques telles que amaigrissement, régime alimentaire, exercice physique régulier.

La metformine et l'acarbose sont aussi efficaces en prévention du diabète de type 2, mais moins que les mesures hygiéno-diététiques.

Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)



Traitement du diabète de type 2 : objectifs



Première mesure si patient obèse : amaigrissement

régime alimentaire

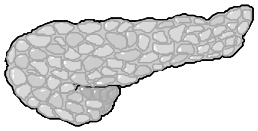
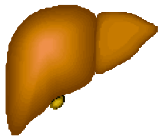
exercice physique régulier

Et traitement médicamenteux…

Therapeutic targets	HbA_{1C} (%)	FPG (mmol/L)
ADA (USA)[1]	< 7	< 6.7 (120)*
IDF (Europe)[2]	≤ 6.5	≤ 6.0 (110)*
AACE (USA)[3]	≤ 6.5	≤ 6.0 (110)*

MAIS augmentation de la fréquence des hypoglycémies si on vise trop bas !

Traitement du diabète de type 2 : médicaments

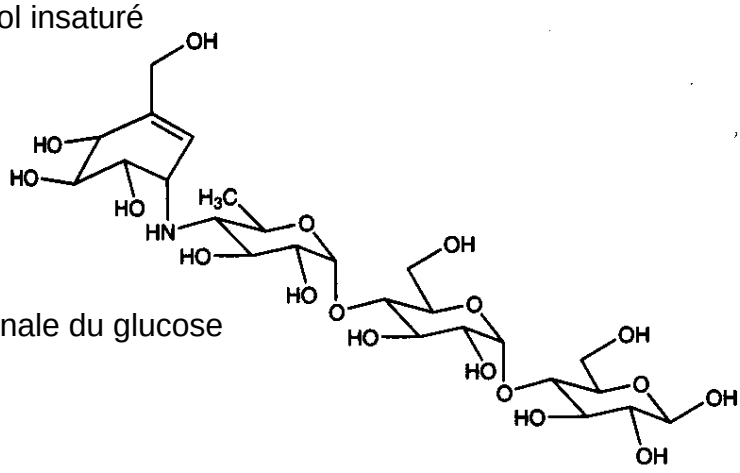
Site d'action	Mode d'action	Agent pharmacologique	
	**Insulin secretion**	**Sulphonylureas Other insulin secretagogues**	**GLP-1 (exenatide)**
	**Glucose production**	**Biguanides Thiazolidinediones**	**GLP-1 (exenatide)**
	Slow carbohydrate digestion	**α-glucosidase inhibitors**	**GLP-1 (exenatide)**
	Peripheral insulin sensitivity	**Thiazolidinediones (biguanides)**	

DeFronzo. Ann Intern Med 1999;131:281-303

Et bien sûr, l'insuline…

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : l'acarbose

Chimie : pseudotétrasaccharide avec cyclitol insaturé



Pharmacodynamie : ↓ la résorption intestinale du glucose

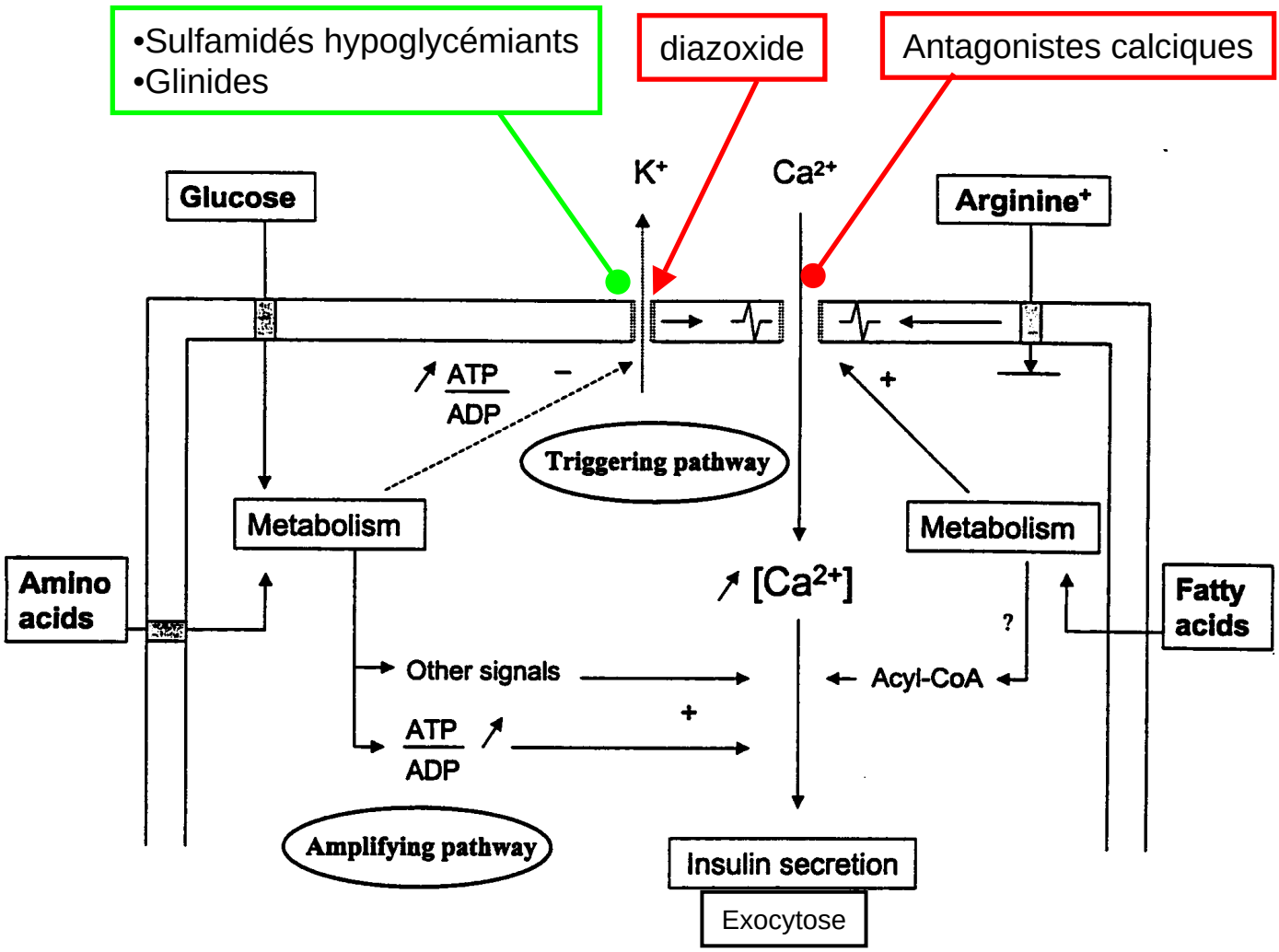
Indications : diabète de type 2

Dose : 150-300 mg/j en 3 prises p.o.

Effets secondaires : troubles gastro-intestinaux (flatulences, diarrhée, douleurs abdominales…)

Contre-indications : grossesse, allaitement, affections intestinales

Modulation pharmacologique de la sécrétion d'insuline



Sulfamidés hypoglycémiants (1)

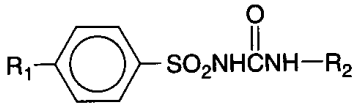
Chimie :

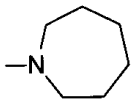
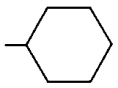
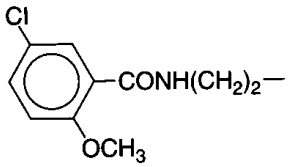
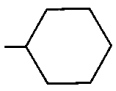
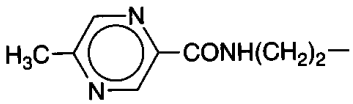
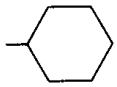
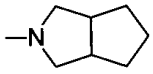
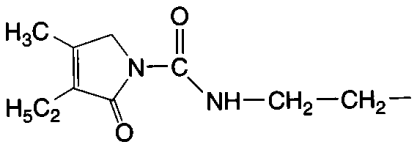
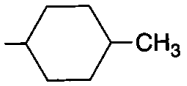
Acides faibles, semblables aux sulfamidés antibiotiques

=> allergies croisées !

Table 61–6
Structural Formulas of the Sulfonylureas Goodman & Gilman's

General Formula:



	R_1	R_2
First-Generation Analogs		
Tolbutamide (ORINASE)	H_3C-	$-C_4H_9$
Chlorpropamide (DIABINESE)	Cl—	$-C_3H_7$
Tolazamide (TOLINASE)	H_3C-	
Acetohexamide (DYMELOR)	H_3CCO-	
Second-Generation Analogs		
Glyburide (Glibenclamide, MICRONASE, DIABETA, GLYNASE)		
Glipizide GLUCOTROL)		
Gliclazide DIAMICRON, others; unavailable in the U.S.)	H_3C-	
Glimepiride AMARYL)		

Sulfamidés hypoglycémiants (2)

Pharmacodynamie : Cfr schéma cellule β

Administration p.o., 20-30 min avant le repas

Liaison forte à l'albumine et autres protéines plasmatiques => interactions médicamenteuses

Métabolisme hépatique/élimination rénale

$T_{1/2}$ ~ 4-36h, durée d'action 5-60h selon molécule

=> accumulation possible si insuffisance rénale et/ou hépatique, patients âgés

Posologie : dépend de l'efficacité de la molécule à fermer les canaux K_{ATP}

augmenter progressivement en fonction des résultats

Drug	Relative potency[a]	Duration of action and (half-life) in hours	Pharmacokinetic aspects[b]
Tolbutamide	1	6–12 (4)	Some converted in liver to weakly active hydroxytolbutamide; some carboxylated to inactive compound Renal excretion
Glibenclamide[c]	150	18–24 (10)	Some is oxidised in the liver to moderately active products and is excreted in urine; 50% is excreted unchanged in the faeces
Glipizide	100	16–24 (7)	Peak plasma levels in 1 hour. Most is metabolised in the liver to inactive products, which are excreted in urine; 12% is excreted in faeces.

[a]Relative to tolbutamide.
[b]All are largely protein bound (90–95%).
[c]Termed gliburide in USA.

Rang, Table 25.3

Sulfamidés hypoglycémiants (3)

Indications :

monothérapie : diabétique de type 2 **maigre** si mesures hygiéno-diététiques iinsuffisantes

bithérapie : association possible avec metformin ou glitazone chez patient obèse

Effets secondaires : hypoglycémie !

prise de poids, trouble gastro-intestinaux, allergie croisée, photosensibilité

rarement : ictère cholestatique, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose

risque cardio-vasculaire suite à la fermeture des canaux K_{ATP} du myocarde ?

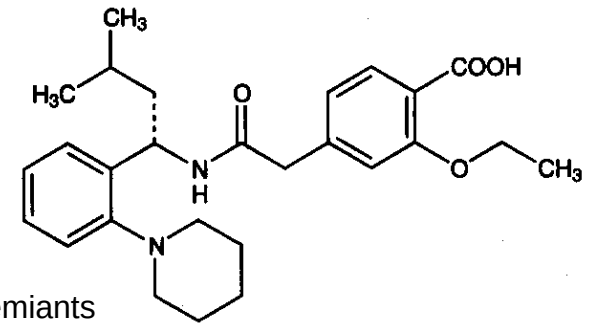
Contre-indications : grossesse, diabète de type 1, diabète de type 2 avec stress intense

insuffisance rénale, surtout si longue durée d'action (glibenclamide)

interactions médicamenteuses :

risque accru d'hypoglycémie avec AINS, coumarines, éthanol, antibactériens (sulfamides), β-bloquants…

Modulation pharmacologique de la sécrétion d'insuline - Glinides

Glinides = **répaglinide** → 

natéglinide

pharmacodynamie : idem sulfamidés hypoglycémiants

élimination : métabolisme hépatique (CYP3A4)

pharmacocinétique : action plus rapide et plus courte que les sulfamidés hypoglycémiants

=> contrôle de l'hyperglycémie postprandiale par prise juste avant le repas (0.5-4 mg).

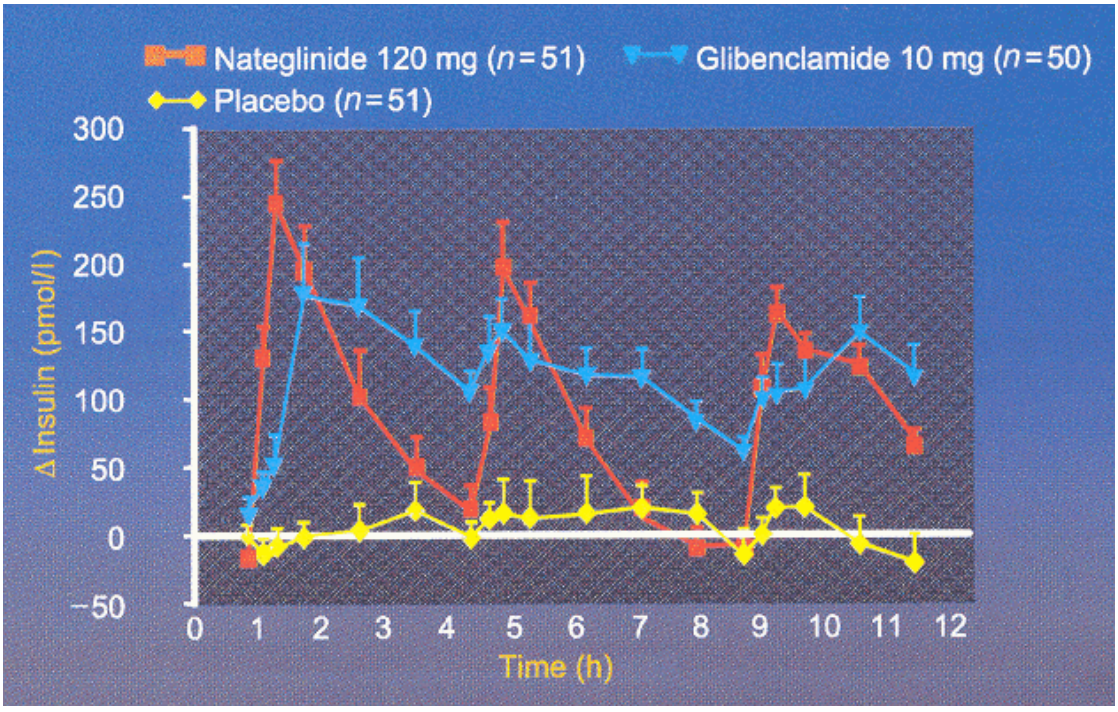
contre-indications : idem sulfamidés hypoglycémiants, insuffisance hépatique grave

Interactions médicamenteuses : attention à l'association avec le gemfibrozil

→ ↑ [Répaglinide] → Hypoglycémies

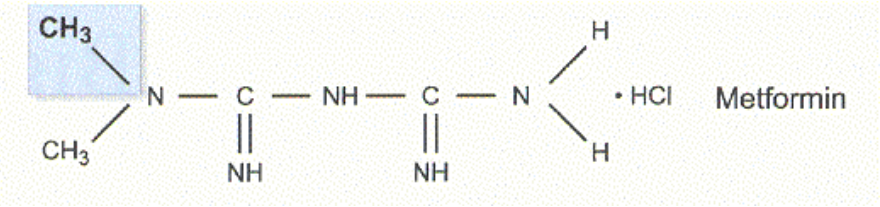
avantage par rapport aux sulfamidés hypoglycémiants : moins d'hypoglycémies graves,

meilleure correction du défaut de sécrétion dans diabète de type 2 (première phase) ?



Biguanides (1)

Chimie : dérivés de la guanidine, seule la metformine est utilisée actuellement



Pharmacodynamie : effet au niveau cellulaire encore mal compris (activation AMP-kinase ?)

effets : diminution de la production hépatique de glucose => bénéfique sur glycémie à jeun

perte de poids (inhibition de l'appétit…)

améliore l'utilisation du glucose par les tissus insulino-sensibles

pas d'effet significatif sur la sécrétion d'insuline aux doses thérapeutiques

diminution des triglycérides et acides gras libres plasmatiques

effet favorable sur la mortalité cardio-vasculaire (étude multicentrique UKPDS)

Pharmacocinétique :

Administration p.o., $T_{1/2}$ = 2-3h, peu-pas de liaison aux protéines plasmatiques

Elimination rénale, peu métabolisé => très peu d'interactions médicamenteuses

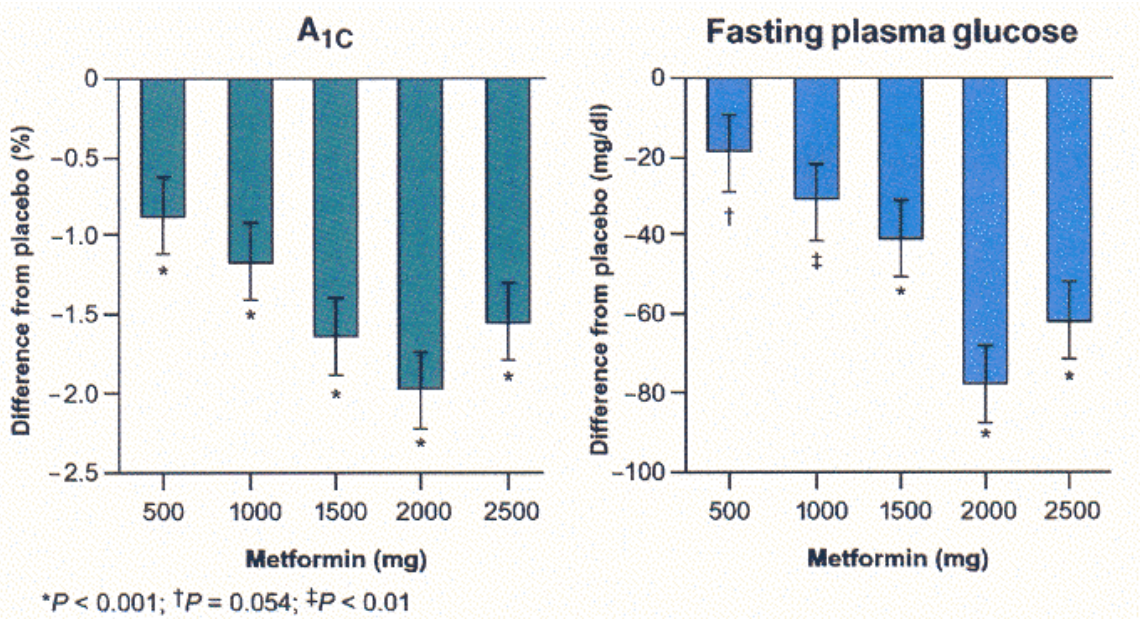
Dose : Efficacité croissante de 1-1.7 g/jour en 2-3 prises (compr à 500 ou 850 mg)

Indications :

monothérapie : diabétique de type 2 **obèse** si mesures hygiéno-diététiques insuffisantes

bithérapie : association possible avec insulino-sécrétagogue ou glitazone

Biguanides (2)



Effets bénéfiques de la metformine sur les complications micro et macrovasculaires dans le diabète de type 2

Marker	Effect
Any diabetes-related endpoint	Reduced 31% compared with intensive sulfonylurea or insulin therapy in overweight patients ($P = 0.0034$); not evaluated in normal-weight patients
All-cause mortality	Reduced 36% compared with intensive sulfonylurea or insulin therapy in overweight patients ($P = 0.021$); not evaluated in normal-weight patients
Stroke	Reduced 41% compared with intensive sulfonylurea or insulin therapy in overweight patients ($P = 0.032$); not evaluated in normal-weight patients
Serum triglycerides	Decreased 15–45%; reductions correspond to baseline levels, with higher reductions in patients with higher baseline levels
High-density lipoprotein cholesterol levels	Unchanged or slightly increased
Low-density lipoprotein cholesterol levels	Decreased 8–10%
Total serum cholesterol	Reduced 5–10%
Body weight	No weight loss reported in some studies, but most studies show mean weight loss ranging from 0.7 to 5 kg; greater magnitude of weight loss in heaviest patients
Fibrinolysis	Metformin significantly reduces PAI-1 concentrations 20%; also significantly reduces tPA concentrations and euglobin clot lysis time

Biguanides (3)

Effets secondaires : pas de risque d'hypoglycémie ni de prise de poids

trouble gastro-intestinaux : moindre si prise avec les repas ou forme SR (slow release)

acidose lactique (attention aux AINS)

déficience en Vit B12 et acide folique si ttt long terme

Table 4 Frequency (%) of adverse events occurring in more than 5% of patients receiving metformin immediate-release and extended-release therapy and occurring more frequently than with placebo in controlled clinical trials*

Adverse event	Metformin ($N = 141$)	Placebo ($N = 145$)	Metformin extended-release ($N = 781$)	Placebo ($N = 195$)
Diarrhea	53.5	11.7	9.6	2.6
Nausea/vomiting	25.5	8.3	6.5	1.5
Flatulence	12.1	5.5	—	—
Asthenia	9.2	5.5	—	—
Indigestion	7.1	4.1	—	—
Abdominal discomfort	6.4	4.8	—	—
Headache	5.7	4.8	—	—

Contre-indications

grossesse, diabète de type 1, diabète de type 2 avec stress intense

pathologies qui augmentent le risque d'acidose lactique grave :

alcoolisme, insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique

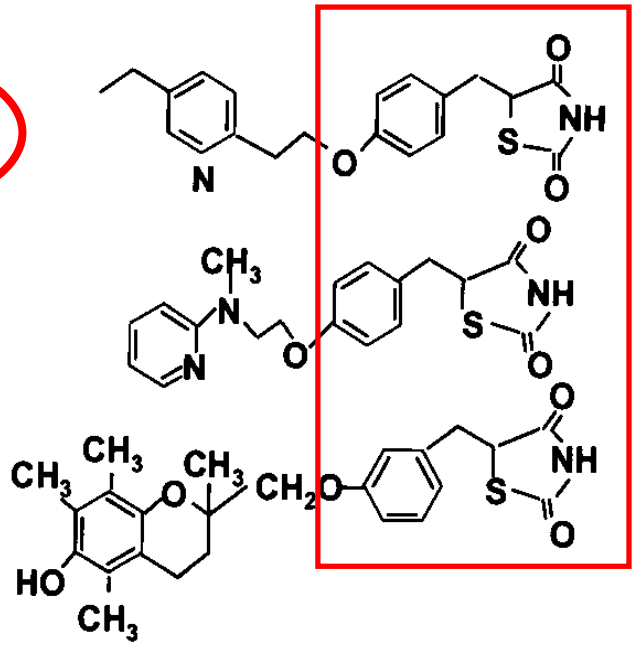
Glitazones (1)= thiazolidinediones

Chimie : différents des autres antidiabétiques

Pioglitazone
15-30 mg/j p.o.

Rosiglitazone
4-8 mg/j p.o.
(retiré du marché)

Troglitazone
(retiré du marché)



Pharmacocinétique :

Effets lents (1-2 mois)

Métabolisme hépatique (CYP3A4 -CYP2C8 et CYP2C9)

Pharmacodynamie : ligand activateur des récepteurs nucléaires PPARγ (graisse, muscle, foie)

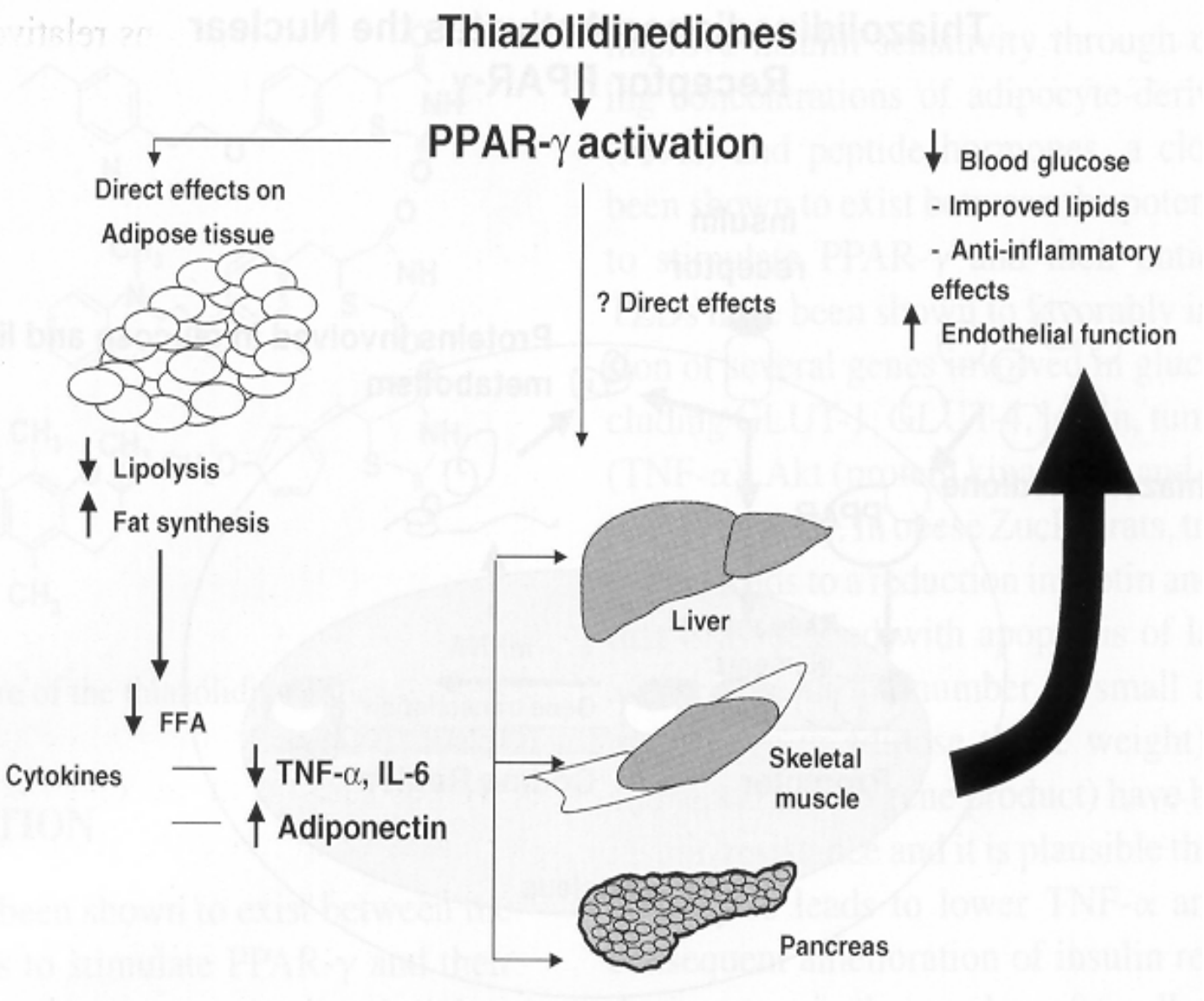
effets : insulino-sensibilisateurs (diminuent HGP, augmentent utilisation du glucose)

pas d'effet significatif sur la sécrétion d'insuline aux doses thérapeutiques

effet favorable sur la masse fonctionnelle des cellules β-pancréatiques ?

effet favorable sur le syndrome plurimétabolique ?

Glitazones (2)



Glitazones (3)

Indications :

monothérapie : diabétique de type 2 **obèse** si mesures hygiéno-diététiques insuffisantes

et échec des autres ttt (usage très répandu aux USA, mais cher pour la SECU)

bithérapie : association possible avec insulino-sécrétagogue ou metformine

association avec l'insulinothérapie déconseillée en Europe

(risque accru de décompensation cardiaque)

Effets secondaires :

-rétention hydro-sodée (effet dû à l'activation de PPARg dans les tubes collecteurs rénaux)

=> ↑ poids, œdèmes périphériques, décompensation cardiaque

- augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire => retrait de la rosiglitazone

-hépatotoxicité => retrait de la troglitazone, attention avec les autres !

-↑ risque de fracture des extrémités (x 1.5-2) (diminution de l'ostéoprotégérine)

Interaction médicamenteuse avec les fibrates (gemfibrozil) => effets secondaires plus fréquents

Contre-indications : grossesse, diabète de type 1, diabète de type 2 avec stress intense

insuffisance cardiaque ou hépatique

Analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Chimie : peptide dérivé du proglucagon (cellules L intestinales)

très rapidement inactivé par la dipeptidyl peptidase IV (DPPIV ou DPP4).

exendine 4 (exenatide) = analogue plus stable isolé du lézard Gila Monster

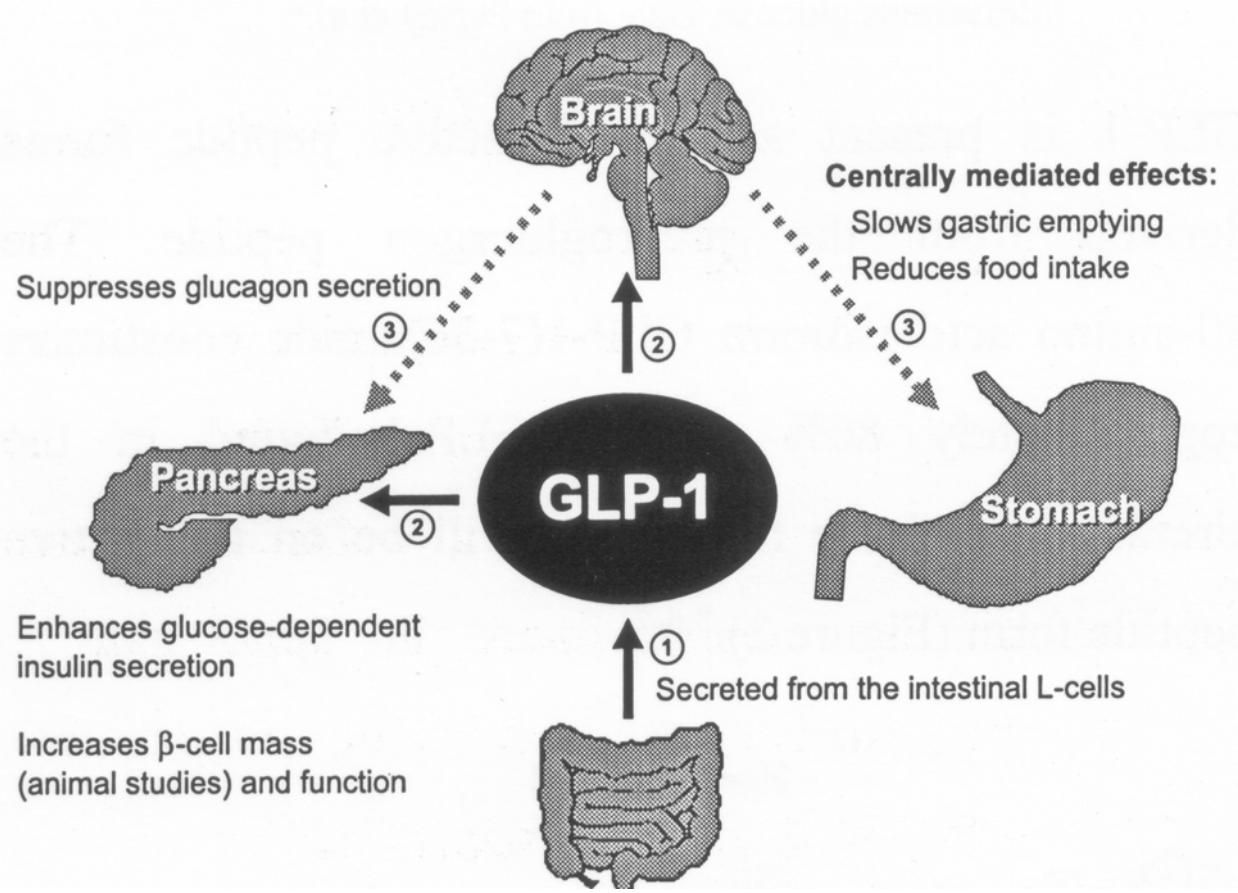
liraglutide = analogue synthétique du GLP-1 humain

Pharmacocinétique :

Injection SC => pic après 2-3h, retour aux valeurs de départ après ~8-10h

Formes LAR (long acting release) en développement : durée d'action > 1 semaine

Pharmacodynamie : activation des récepteurs au GLP-1 (cellules β, SNC…)



effets : => réduction supplémentaire de l'HbA1c d'environ 1%

Analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Indications : exenatide approuvé par la FDA aux USA

en complément de la mono ou bithérapie (metformine +/- sulfonylurée) si celle-ci ne permet pas d'atteindre l'objectif thérapeutique

injections SC dans l'heure qui précède le repas du matin et du soir

5-10 µg par injection (250 µg/ml solution, pH 4.5, stylo pour 1 mois de ttt)

1 injection par semaine ou moins pour les formes LAR en développement

(mais risque accru de cancer des cellules à Calcitonine chez le rat)

Effets secondaires : Nausées-vomissements-diarrhée

Hypoglycémies légères, surtout si en association avec une sulfonylurée

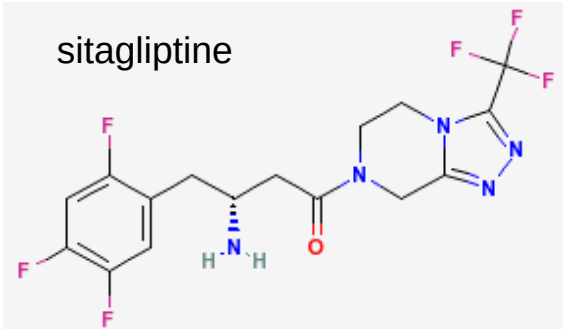
Pancréatite aiguë grave (toujours en cours d'évaluation)

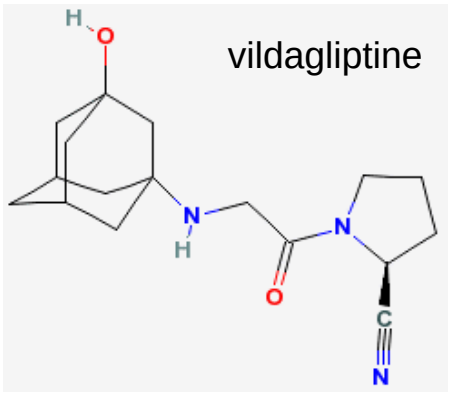
Contre-indications : grossesse et allaitement

gastroparésie

Inhibiteurs de la dégradation du GLP-1 par la DPP4

Chimie :





Pharmacodynamie : Inhibiteurs sélectifs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4), une prolyl oligopeptidase de la famille des sérines protéases présente à la membrane (extracellulaire) et dans le plasma. La DPP4 contribue à l'inactivation très rapide du GLP-1 ($T_{1/2}$ ~2 min) mais aussi du GIP et d'autres peptides circulants (neuropeptide Y, PACAP, substance P…)

effets : augmentation du GLP-1 et du GIP actifs circulant après les repas
=> Effet incrétine augmenté ou restauré
=> amélioration de la tolérance au glucose
ni perte ni prise de poids

Pharmacocinétique : pic avec inhibition quasi complète de l'activité DPP4 1 h après la prise orale. L'inhibition persiste ~16h.

Métabolisme hépatique et élimination rénale

Réduire la dose de sitagliptine si insuffisance rénale importante (CC<50 ml/min)

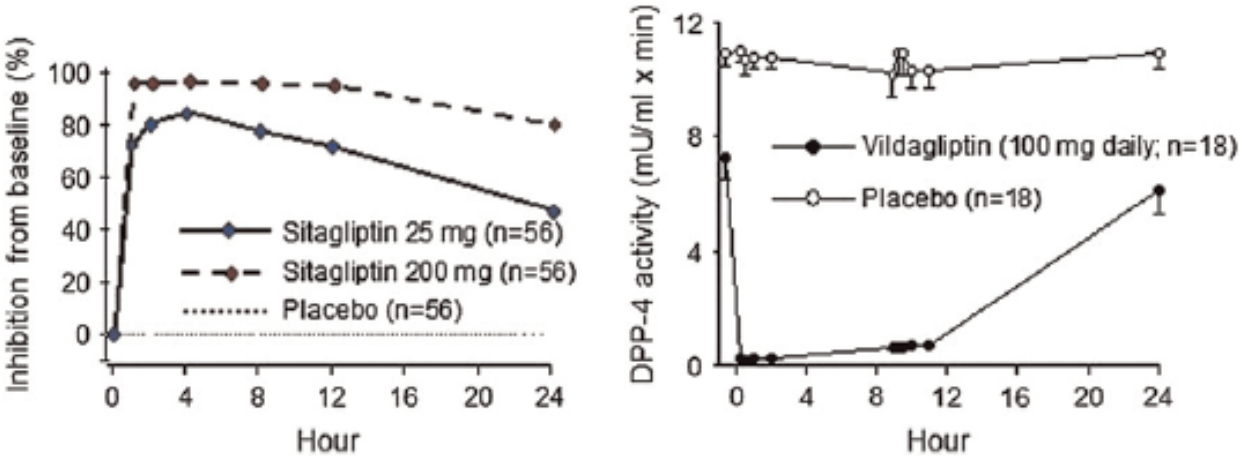


Figure 2. Inhibition by sitagliptin (left panel) and vildagliptin (right panel) on plasma dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) activity. Left panel shows percentage inhibition of plasma DPP-4 activity after administration of a single oral dose of sitagliptin at 25 or 200 mg or placebo in subjects with type-2 diabetes. Reproduced from

Inhibiteurs de la dégradation du GLP-1 et du GIP par la DPP4

Indications : diabète de type 2, en complément de la metformine, d'une glitazone ou d'un sulfamidé hypoglycémiant

sitagliptin (Januvia) : 100 mg par jour en 1 prise

vildagliptin : 100 mg par jour en 1 prise le matin ou 2 prises (matin et soir)

Contre-Indications : grossesse et allaitement, diabète de type 1

Effets secondaires : peu de nausées-vomissements, contrairement à l'exenatide

peu de risque d'hypoglycémie, sauf si association avec sulfonylurée

infections respiratoires hautes (immunodépression ?)

vildagliptine: troubles hépatiques (à surveiller avant / pendant traitement)

sitagliptine: dépression, myalgies, réactions allergiques parfois grave

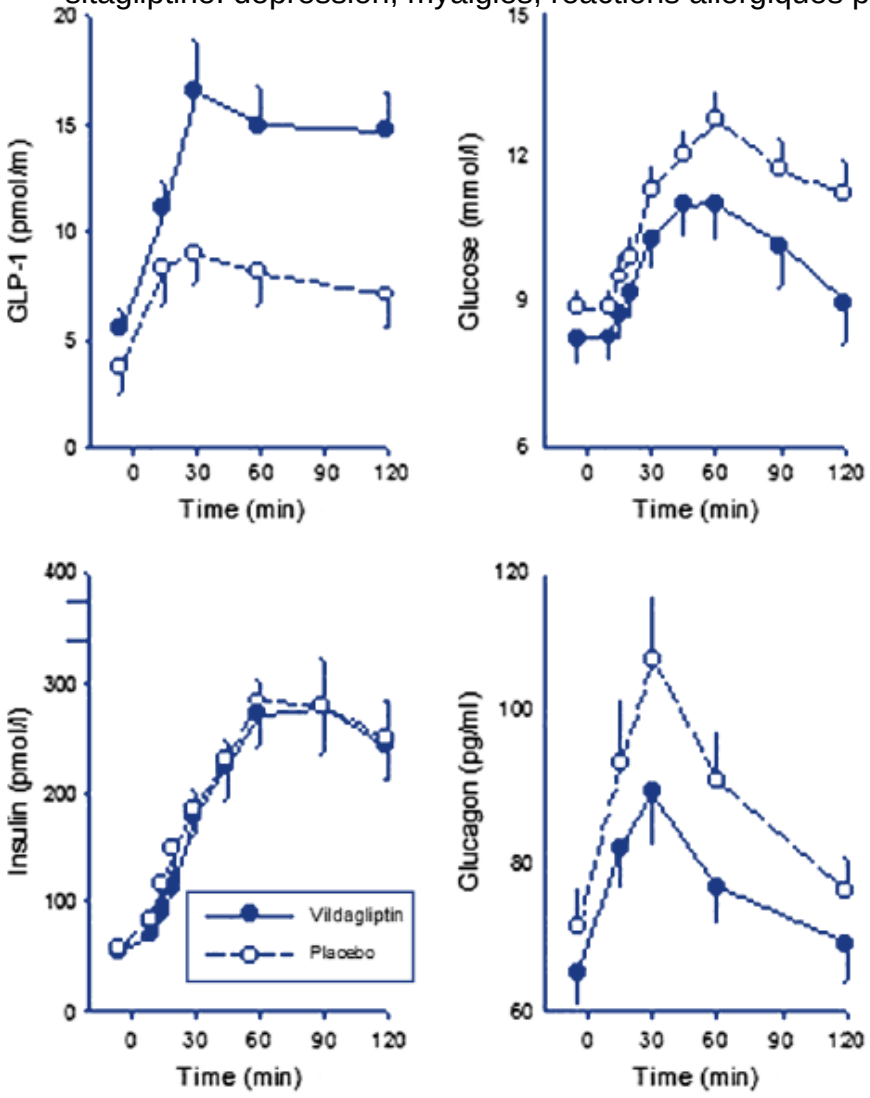
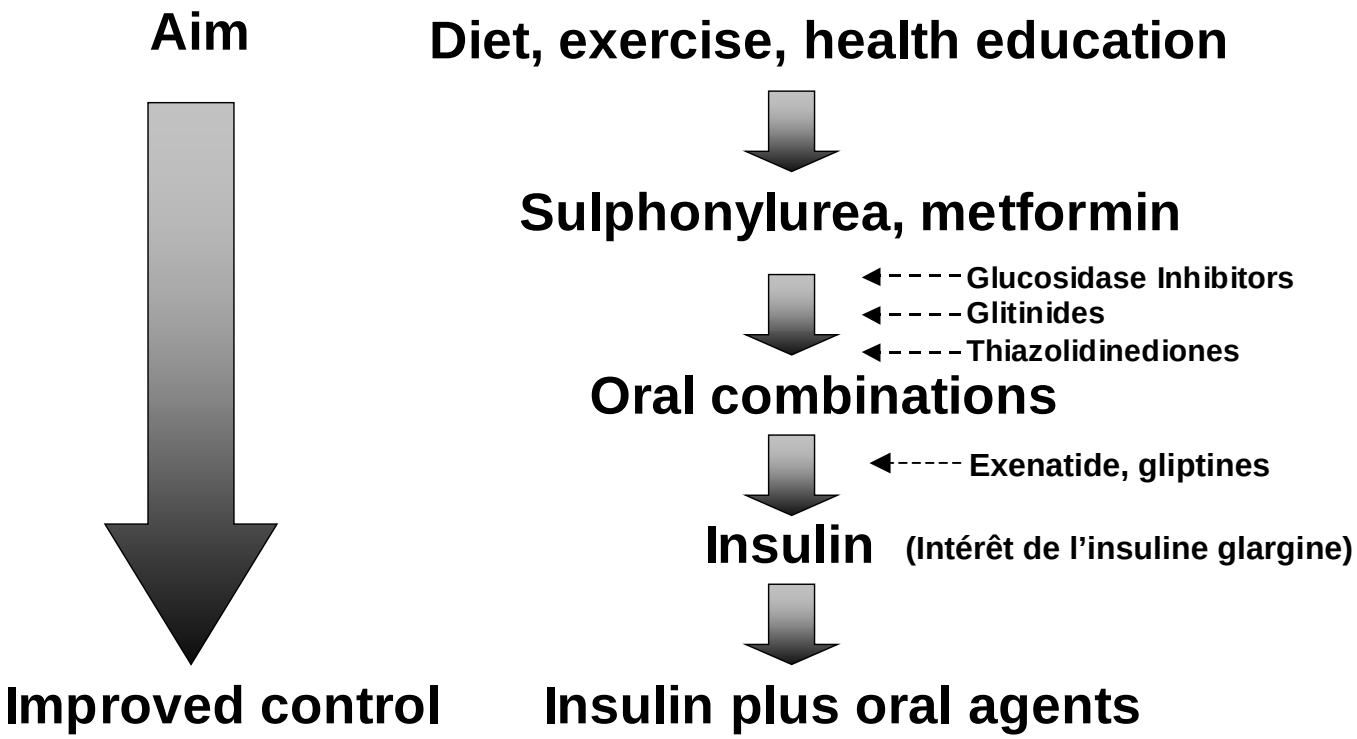
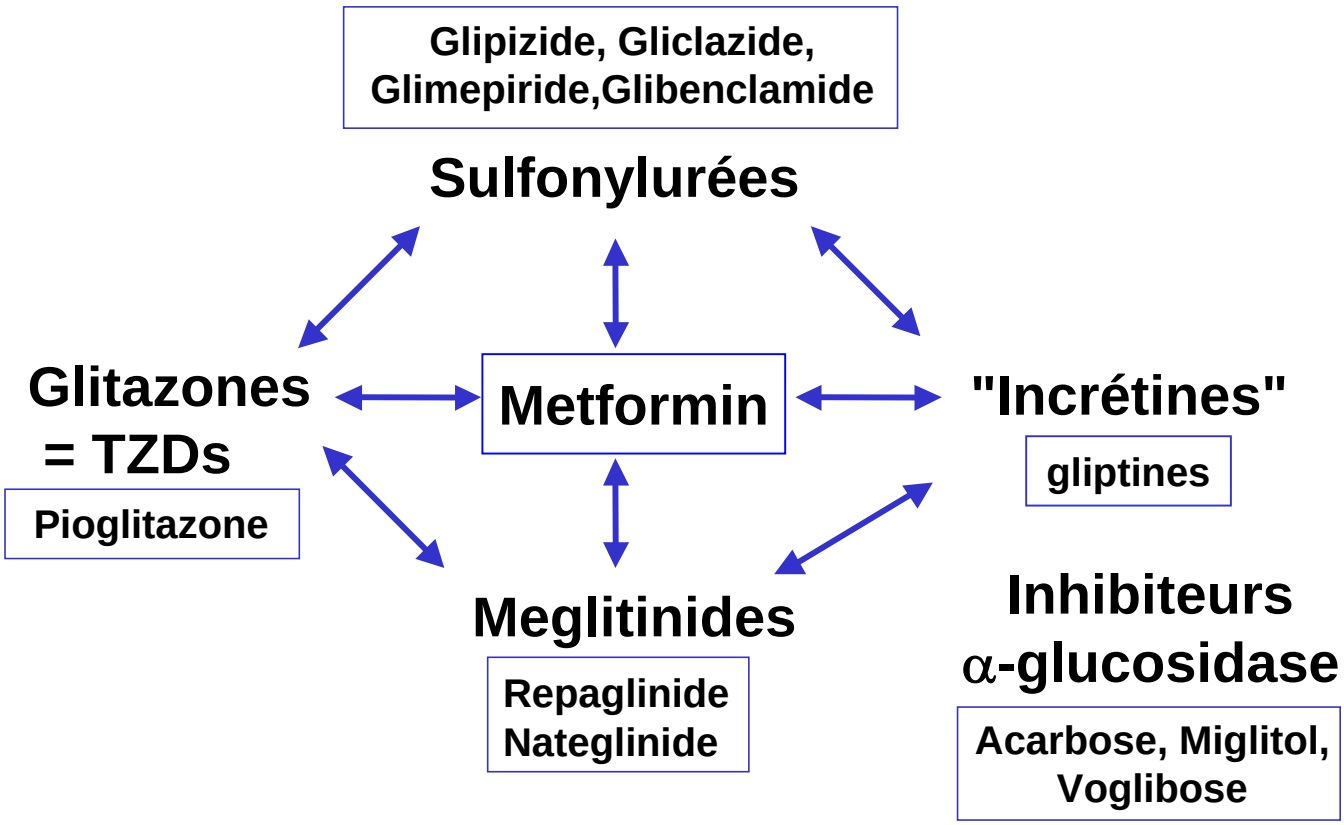


Figure 3. Plasma levels of active glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucose, insulin, and glucagon before and after intake of a standardized breakfast (at time 0) after 4 weeks of treatment with vildagliptin (100 mg daily; n = 18) or placebo (n = 19) in subjects with type-2 diabetes. Reproduced from Ahrén et al (2004, Journal of Clinical and Endocrinological Metabolism 89: 2078–2084) with permission.

Traitement du diabète de type 2 : algorithme

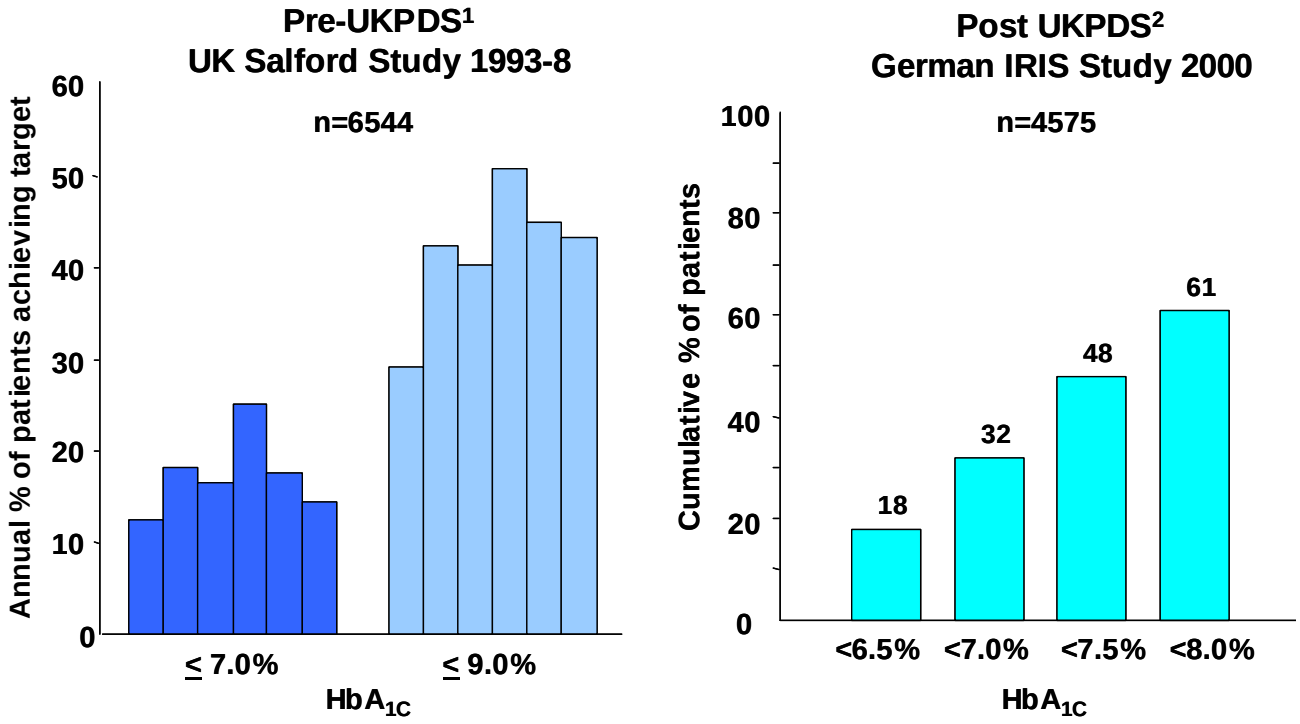
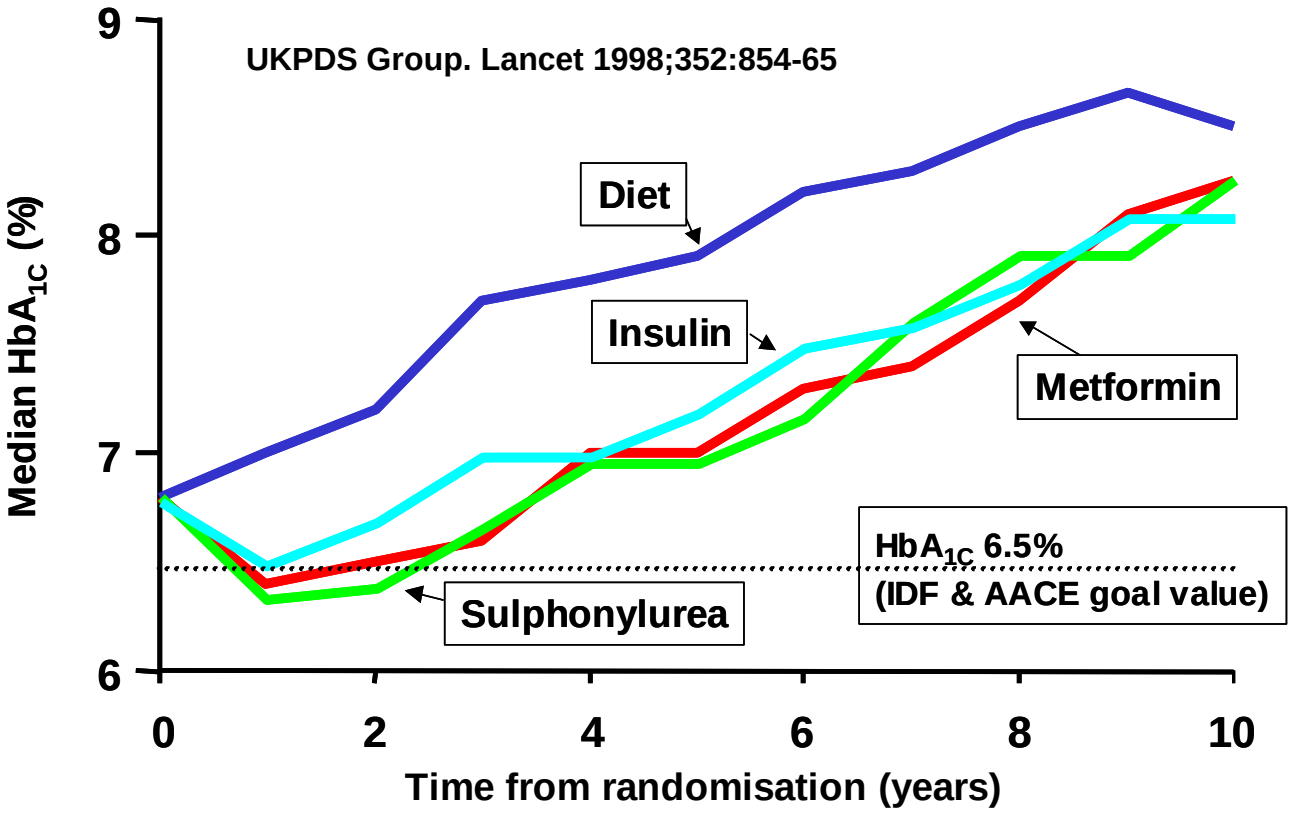


Choix des antidiabétiques oraux



Traitement du diabète de type 2 : efficacité

Patients achieving glycaemic targets



[1]New et al. Diabetologia 2000;43:836-43 [2]IRIS study. German Diabetes Meeting 2001