



Remonter à la racine

Repenser l'approche de la prise en charge du diabète de type 2
et le rôle d'un agoniste ciblant à la fois les récepteurs du GIP et du GLP-1



Questions de sondage



Insérer le
code QR

**Veillez balayer le
code QR avec votre
appareil mobile pour
répondre aux
questions de
sondage pendant la
présentation**



Déclaration d'intérêts du présentateur

Nom et titres du présentateur	
--	--

Relations avec les commanditaires financiers

SUBVENTIONS/APPUI À LA RECHERCHE :	
---	--

BUREAU/HONORAIRES DES CONFÉRENCIERS :	
--	--

HONORAIRES DE CONSULTATION :	
---	--

AUTRE :	
----------------	--



Déclaration relative au soutien financier



Ce programme a bénéficié :

- d'un soutien financier d'Eli Lilly Canada Inc. sous la forme d'une subvention à la formation;
- d'un appui non financier d'Eli Lilly Canada Inc. sous la forme d'un soutien logistique.

Conflits d'intérêts possibles :

- Le groupe d'experts a reçu des honoraires de CPD Network
- Eli Lilly Canada Inc. tire profit de la vente de produits pouvant faire l'objet de discussion dans le cadre de ce programme



Atténuation des éventuels biais



CPD Network est un organisme de médecins à but non lucratif ayant reçu une subvention à la formation pour la conception de ce programme. CPD Network a fait appel au comité de planification scientifique et participé à la conception du contenu et du format du programme.

Le comité de planification scientifique était le seul et unique responsable de la conception du programme et a participé à tous les stades d'élaboration du programme d'ÉMC pour assurer l'intégrité scientifique, l'objectivité et l'équilibre. Eli Lilly Canada Inc. a financé l'élaboration du contenu et cette activité d'ÉMC, mais n'a participé à aucun aspect du processus d'élaboration du programme.

Toute discussion concernant l'utilisation de produits selon des indications différentes de celles de la monographie officielle constitue l'opinion du présentateur, et les questions non sollicitées doivent être adressées directement à ce dernier.



Crédits de formation



Collège des médecins de famille du Canada (CMFC)

Ce programme d'apprentissage en groupe d'un crédit par heure a été certifié par le Collège des médecins de famille du Canada et le Collège québécois des médecins de famille et donne droit à **1,5** crédits Mainpro+^{MD}.

Groupe d'experts



Alice YY. Cheng, M.D., FRCP (présidente)
Professeure agrégée, Département de médecine,
Université de Toronto
Endocrinologue,
Trillium Health Partners (Mississauga) et Unity Health Toronto
Toronto (Ontario)
Créatrice de The Med Ed Pledge (www.theMedEdPledge.com)



Hélène Daoust, M.D., CCMF
Médecin de famille, Centre Médical des Trois Lacs
Vaudreuil (Québec)
Chargée d'enseignement clinique, Département de
médecine familiale
Faculté de médecine et des sciences de la santé
Université McGill
Montréal (Québec)



Akshay Jain, M.D., FRCP, FACE, CCD,
ECNU, DABIM, DABOM
Endocrinologue (formation clinique et en recherche)
Chargé de formation clinique
Université de la Colombie-Britannique
Surrey (Colombie-Britannique)



Tessa Laubscher, MBChB, CCMF, FCMF
Médecin de famille
Responsable médicale, Saskatchewan Chronic
Disease Management
Programme d'amélioration de la qualité
Professeure agrégée, Médecine familiale
Université de la Saskatchewan
Saskatoon (Saskatchewan)



Peter J. Lin, M.D., CCMF
Directeur, Initiatives de soins primaires
Canadian Heart Research Centre
Rédacteur en chef adjoint, Elsevier WebPortal PracticeUpdate
Primary Care
Directeur médical, LinCorp Medical Inc.
Toronto (Ontario)



Julie A. Lovshin, M.D., Ph. D., FRCP (présidente)
Clinicienne-chercheuse
Sunnybrook Research Centre
Endocrinologue
Centre des sciences de la santé Sunnybrook
Professeure adjointe, Université de Toronto
Toronto (Ontario)



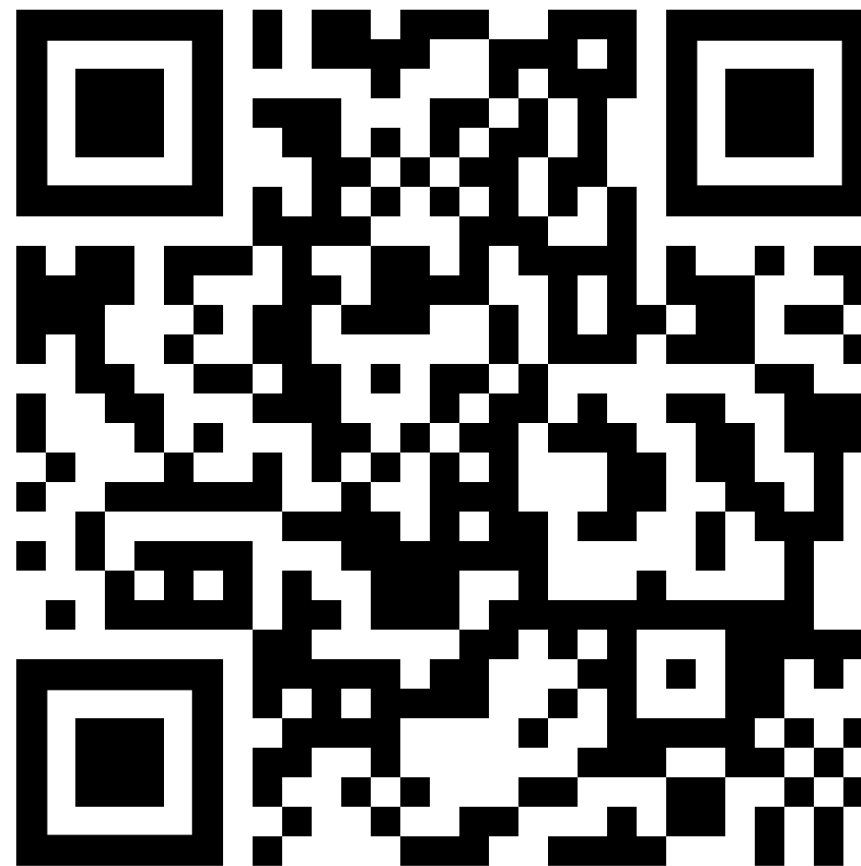
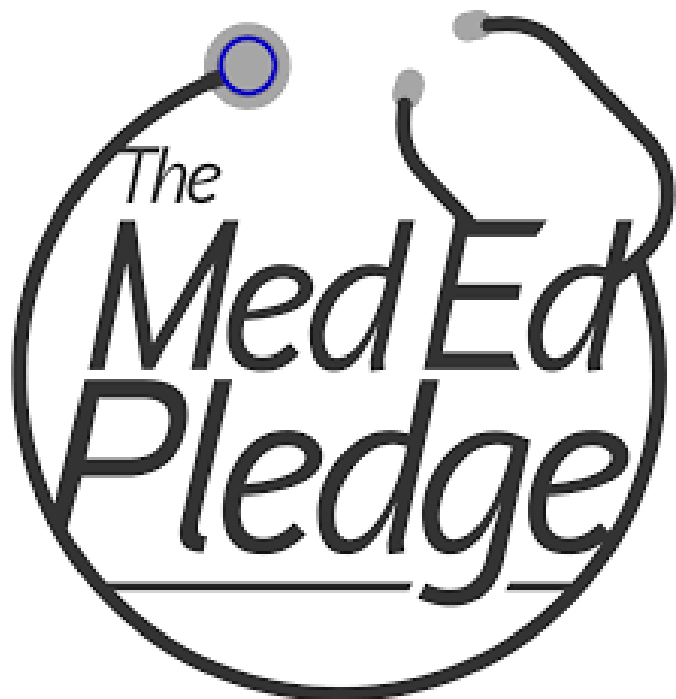
Michael A. Tsoukas, M.D., FRCP
Endocrinologue
Professeur adjoint de médecine, Division d'endocrinologie
Chercheur clinique – Institut de recherche
Centre universitaire de santé McGill
Montréal (Québec)



La présente activité de formation a été organisée conformément aux principes directeurs sur *la diversité et l'inclusion*, qui peuvent être consultés à l'adresse ci-dessous :



www.theMedEdPledge.com





Objectifs d'apprentissage



À l'issue de ce programme, les participants seront mieux outillés pour :

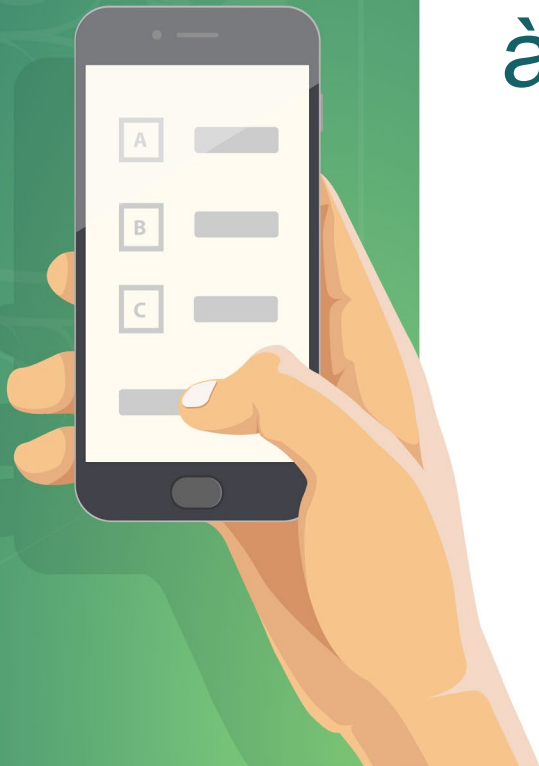
Discuter du rôle de l'adiposopathie dans la physiopathologie du DT2

Décrire les approches non pharmacologiques de la prise en charge du poids dans le DT2

Expliquer le rôle d'un agoniste double des récepteurs du GIP et du GLP-1 dans le DT2

Questions de sondage avant le début du programme

1



Dans quelle mesure connaissez-vous le concept de l'adiposopathie (aussi appelé « *sick fat tissue* », en anglais) en tant que facteur contribuant au diabète de type 2 et à ses complications?

- A. Je ne connais pas du tout
- B. Je connais un peu
- C. Je connais assez bien
- D. Je connais très bien

Questions de sondage avant le début du programme

2



Dans quelle mesure seriez-vous à l'aise de décrire le dossier d'essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité d'un agoniste double des récepteurs du GIP et du GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2?

- A. Pas du tout à l'aise
- B. Pas très à l'aise
- C. Plutôt à l'aise
- D. Très à l'aise

Questions de sondage avant le début du programme

3



Quel rapport entre le tour de
taille et la taille est considéré
comme idéal?

- A. $< 0,25$
- B. $< 0,5$
- C. $< 0,75$
- D. $< 1,0$
- E. Aucune de ces réponses

Questions de sondage avant le début du programme

4



Laquelle de ces hormones incrétines contribue le plus à la sécrétion d'insuline postprandiale physiologique?

- A. Le peptide insulinoporteur dépendant du glucose (GIP)
- B. Le peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)
- C. Le GIP et le GLP-1 semblent avoir un effet à peu près équivalent

Questions de sondage avant le début du programme

5



Dans le cadre d'une étude clinique de comparaison directe de phase III, un nouvel agoniste ciblant à la fois les récepteurs du GIP et du GLP-1 a permis d'obtenir une plus grande réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport auquel des antihyperglycémiant suivants?

- A. Sitagliptine
- B. Sémaglutide
- C. Metformine
- D. Gliclazide
- E. Canagliflozine





Examinons le cas de cette patiente, Mihika

Anamnèse

- Femme de 46 ans
- Origine sud-asiatique
- Diabète de type 2
- Hypertension
- Syndrome des ovaires polykystiques

Examen physique

- Taille : 160 cm
- Poids : 69 kg
- Indice de masse corporelle : 27 kg/m²
- Tour de taille : 85 cm
- TA : 140/90 mm Hg

Analyses

- Taux d'HbA_{1c} : 8,2 %
- RAC : 10 mg/mmol

Médicaments

- Metformine à 1 g 2 f.p.j.
- Ramipril à 10 mg 1 f.p.j.
- Rosuvastatine à 10 mg 1 f.p.j.





Discussion

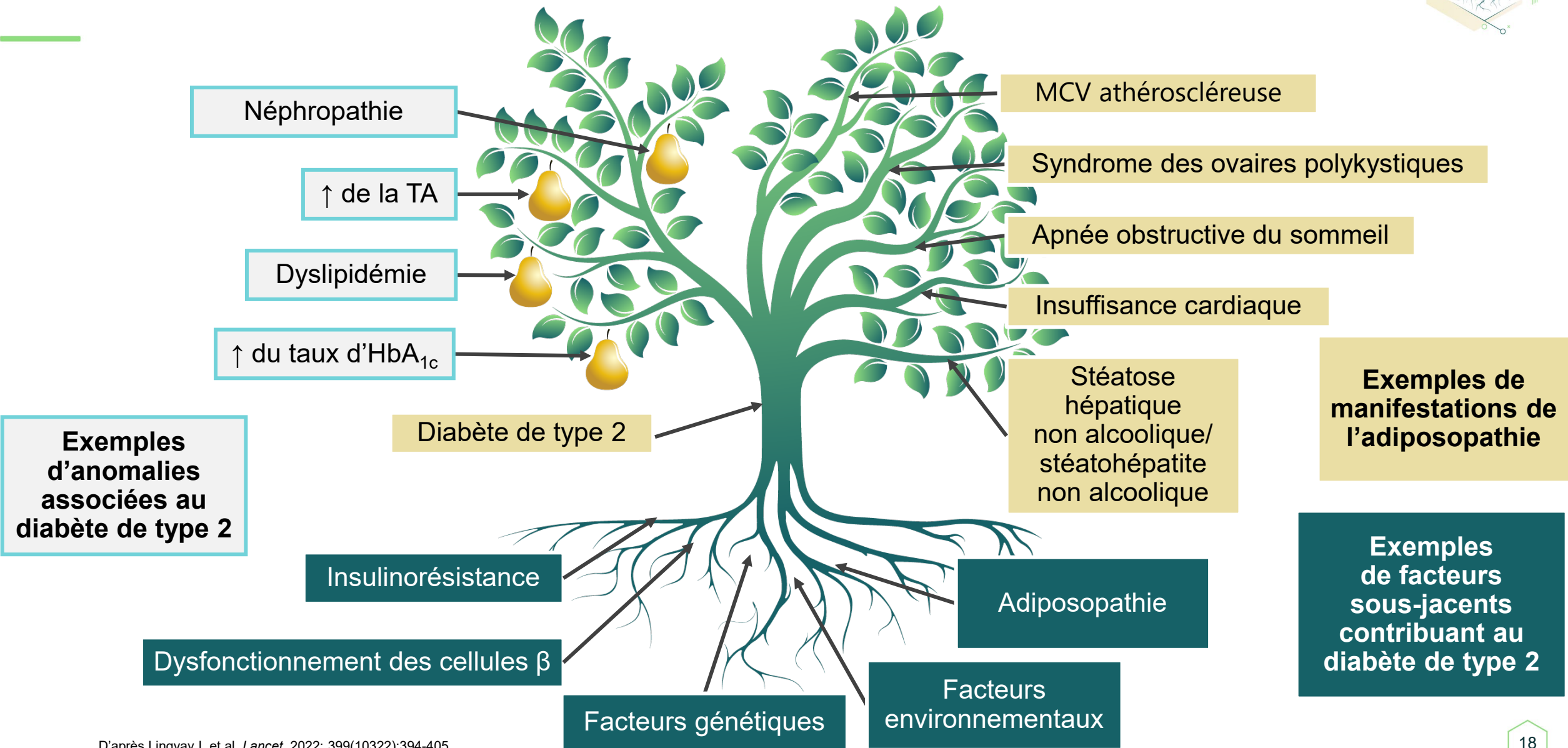
Pourquoi cette patiente a-t-elle présenté toutes ces affections concomitantes (quels pourraient être les mécanismes sous-jacents)?



Prenons un pas de recul

Quelles sont les racines de la physiopathologie
du diabète de type 2?

Racines pathologiques du diabète de type 2 : Métaphore horticole



D'après Lingvay I, et al. *Lancet*. 2022; 399(10322):394-405.
HbA_{1c}: hémoglobine glyquée; MCV: maladie cardiovasculaire; TA, tension artérielle.



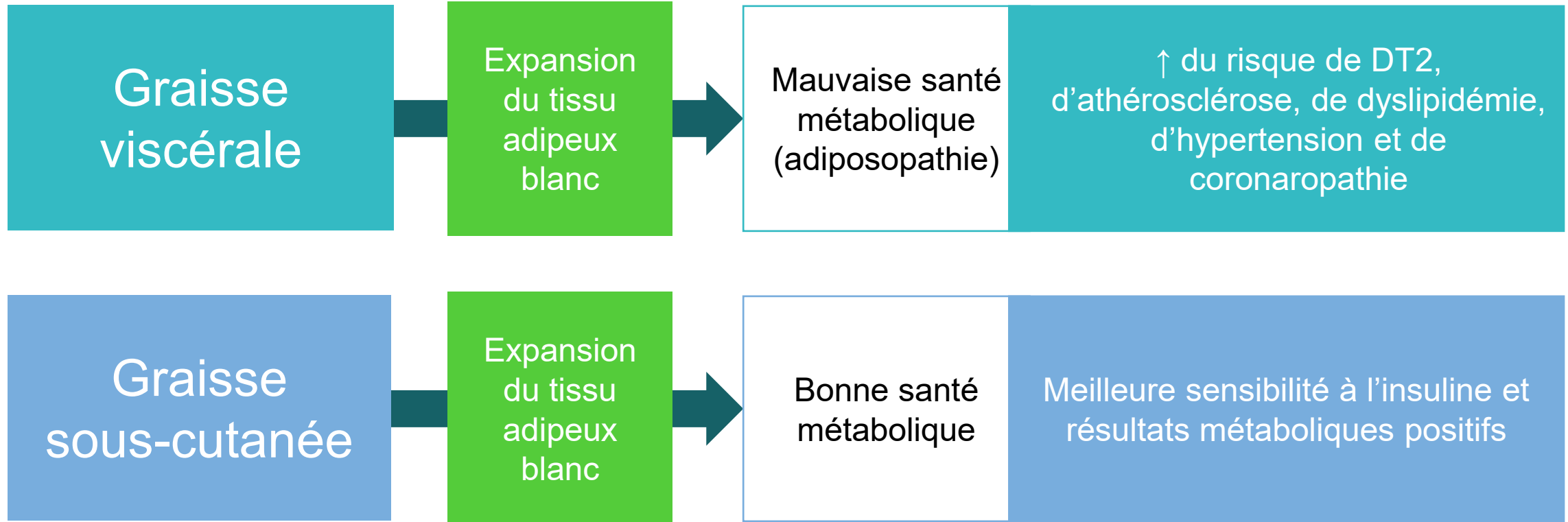
Qu'est-ce que l'« adiposopathie »?

- L'adiposopathie (aussi appelée « *sick fat tissue* », en anglais) se manifeste sur le plan anatomique par une hypertrophie des adipocytes, une adiposité viscérale ou une accumulation de graisses ectopiques, qui entraînent, sur le plan physiologique, des effets endocriniens et immunitaires indésirables menant à des troubles métaboliques¹
- Le tissu adipeux blanc est essentiel à la santé humaine, mais son expansion malsaine dans certaines parties du corps est considérée comme le principal mécanisme à l'origine des pathologies liées à l'adiposité²

L'obésité, comme elle est définie par l'IMC, ne correspond pas nécessairement à une adiposopathie^{1,3}.

Les personnes atteintes de DT2 présentent une adiposopathie, mais ce ne sont pas toutes les personnes qui présentent une adiposopathie qui sont atteintes de DT2³.

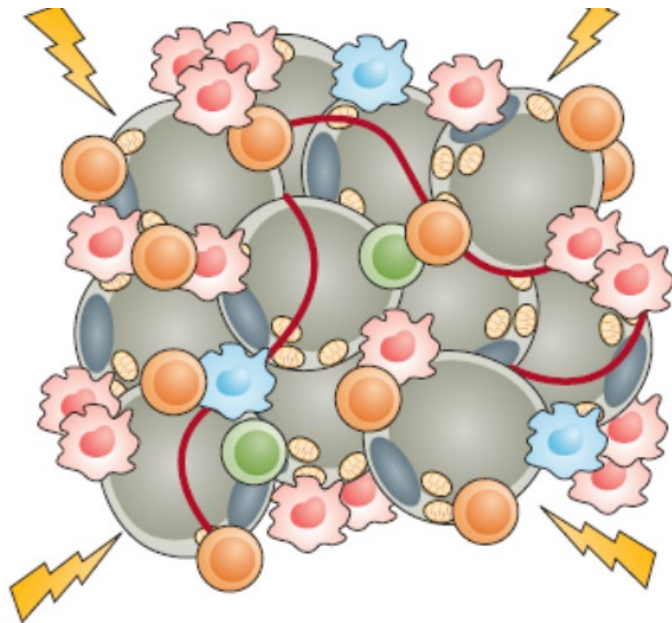
Aspect le plus critique de l'expansion du tissu adipeux blanc : l'emplacement, l'emplacement et l'emplacement¹⁻⁷



DT2: diabète de type 2.

1. Berg AH, et al. *Circ Res*. 2005; 96(9):939-49.
2. Despres JP, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(6):1039-49.
3. Hajer GR, et al. *Eur Heart J*. 2008; 29(24):2959-71;
4. Antuna-Puente B, et al. *Diabetes Metab*. 2008; 34(1):2-11.
5. Oikonomou EK, et al. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(2):83-99;
6. Bello-Chavolla OY, et al. *Clin Nutr*. 2020; 39(5):1613-21;
7. Kusminski CM, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15(9):639-60.

Quels sont les changements pro-inflammatoires associés à une expansion malsaine du tissu adipeux blanc?



Expansion du tissu adipeux blanc par une hypertrophie des adipocytes

Passage à un profil de sécrétion d'adipokines indésirable

↑ des facteurs pro-inflammatoires,

p. ex. :

- TNF
- IL-1 β
- IL-6
- IL-8
- Leptine
- Résistine
- MCP1

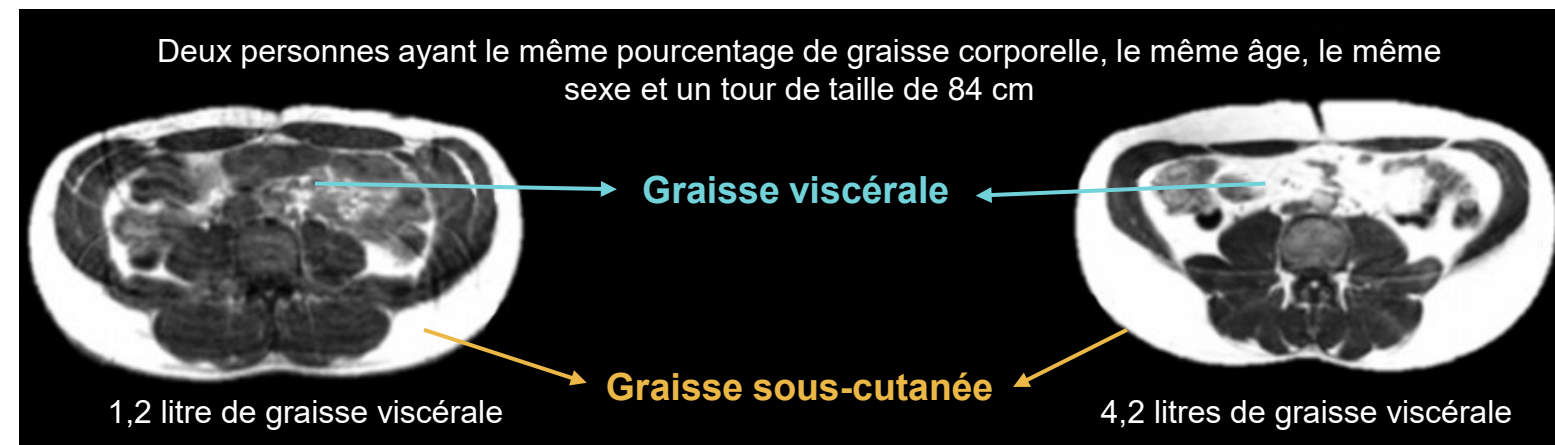
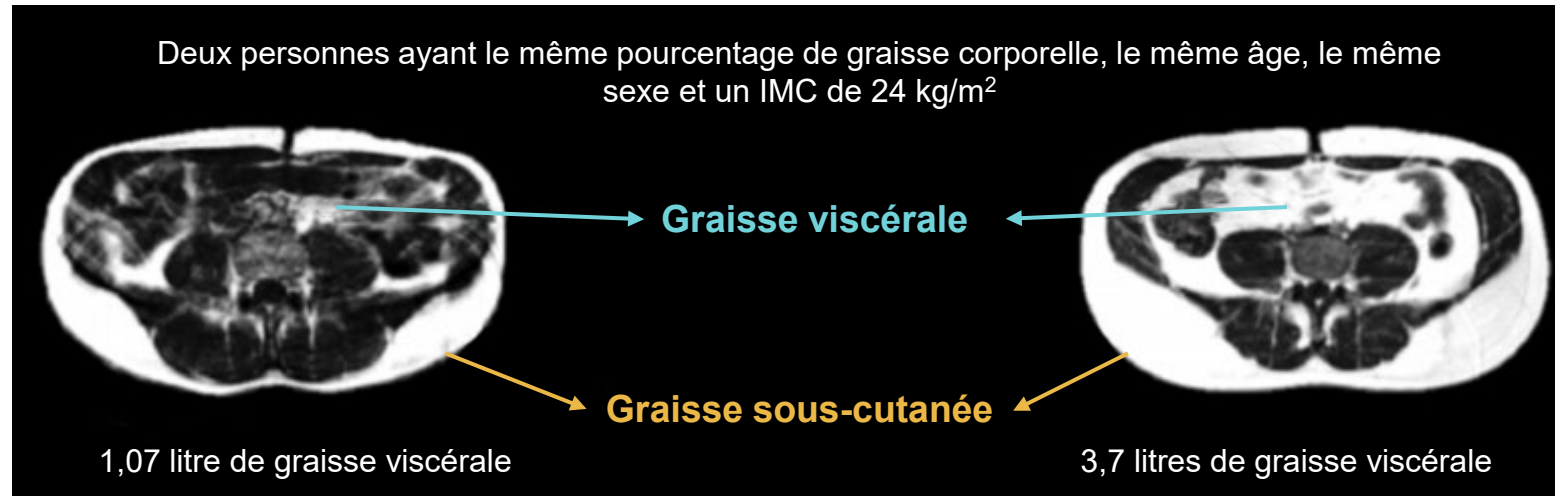
↓ des facteurs anti-inflammatoires,

p. ex. :

- IL-10
- Adiponectine



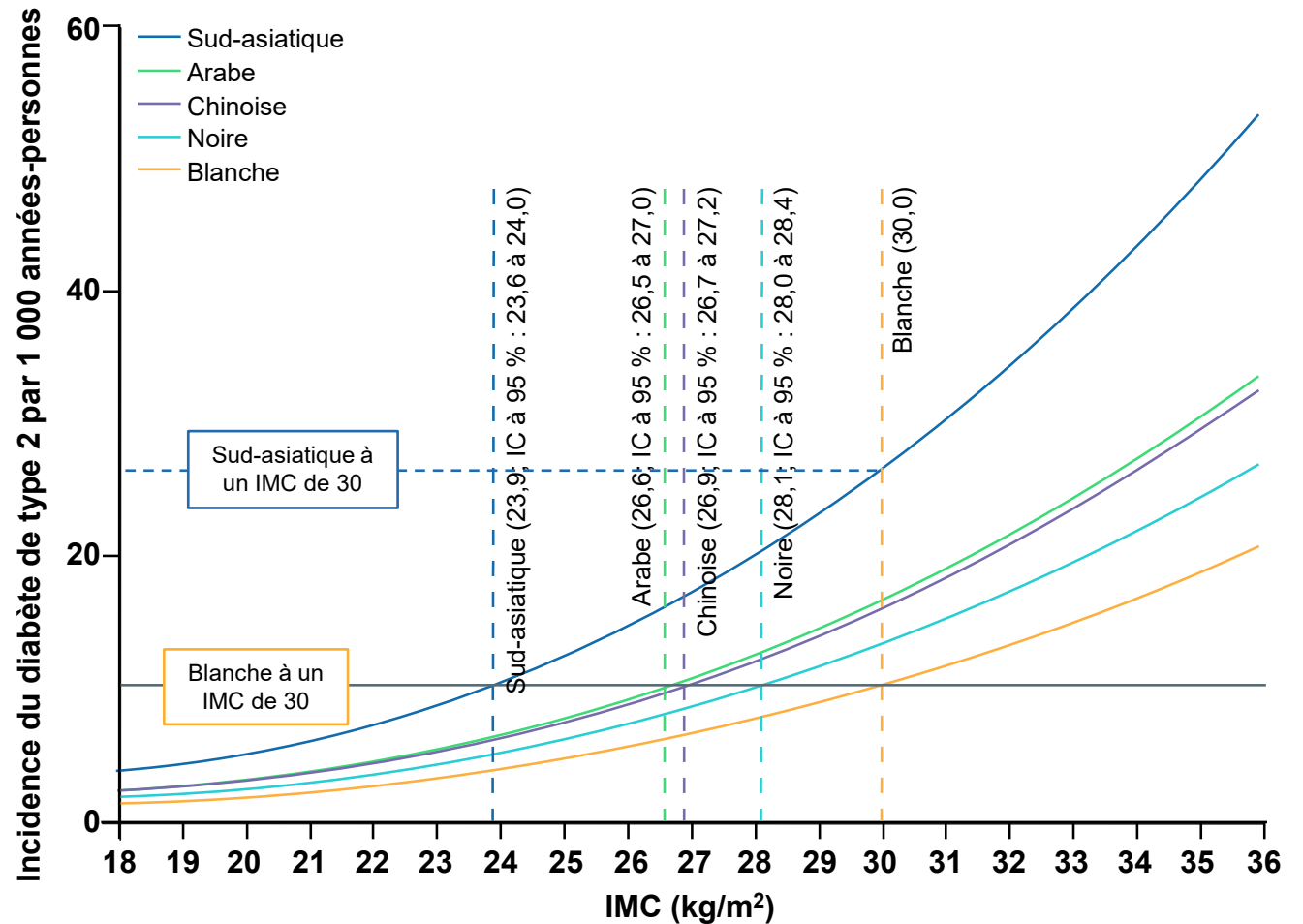
L'IMC n'est pas un facteur de prédiction précis de l'adiposopathie : Exemples



Les personnes d'origines ethniques différentes ont des seuils d'IMC différents pour ce qui est du facteur de risque de DT2



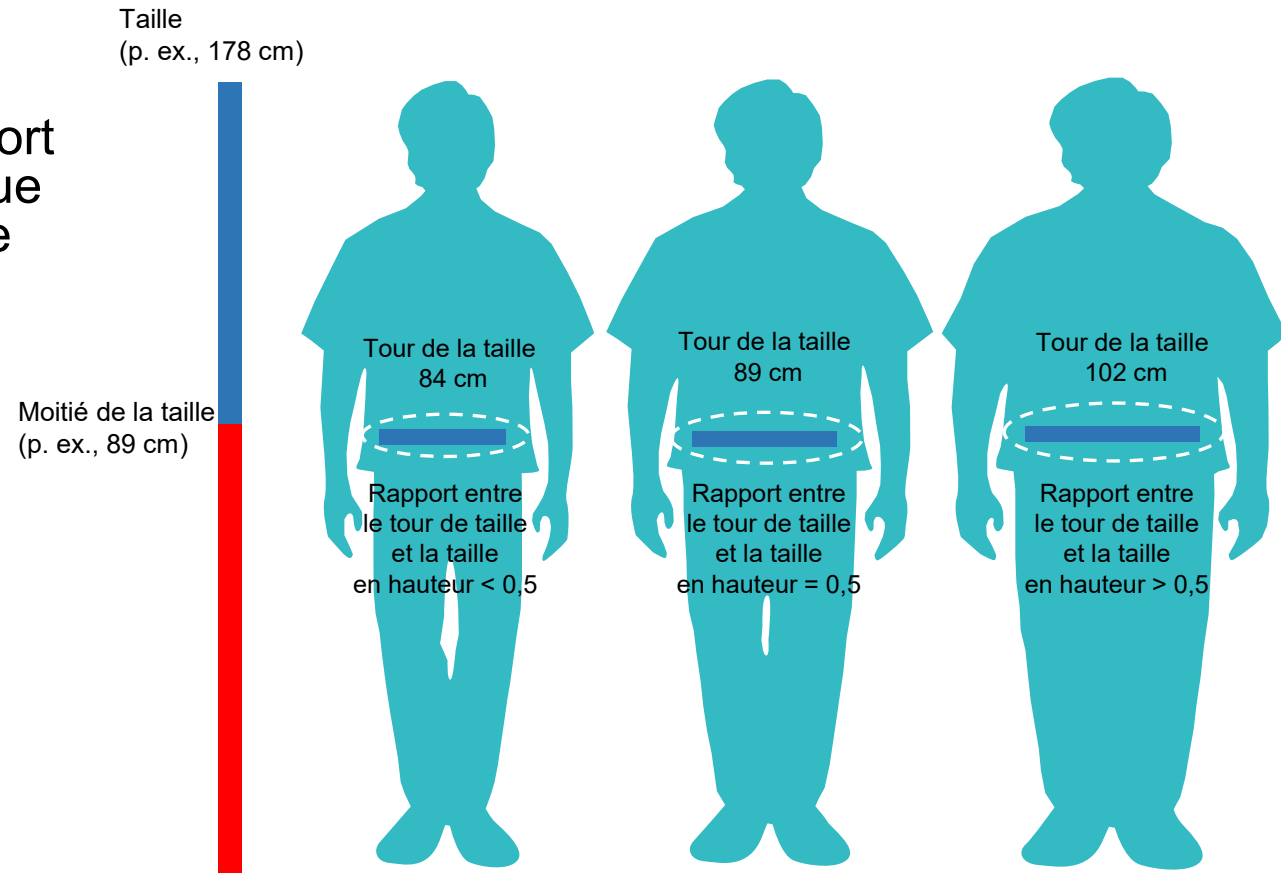
Les seuils ont été calculés en fonction de l'équivalence du risque de diabète de type 2 par rapport à une personne blanche présentant un IMC de **30 kg/m²**.





Rapport entre le tour de taille et la taille : Un indicateur simple de l'adiposopathie

- Une méta-analyse indique que le rapport entre le tour de taille et la taille constitue un outil supérieur à l'IMC ou au tour de taille pour déterminer le **risque cardiométabolique** lié à l'obésité^{1,2}.
- Idéalement, le rapport entre le tour de taille et la taille est **< 0,5** (c.-à-d. que le tour de taille doit être inférieur à la moitié de la taille)²
- Malgré l'absence d'études axées sur l'origine ethnique, certaines données probantes indiquent que le seuil de 0,5 s'applique à **toutes les origines ethniques**³



[Cliquez ici pour voir la technique appropriée pour mesurer le tour de taille](#)

IMC: indice de masse corporelle.

1. Ashwell M, et al. *Obes Rev.* 2012 Mar;13(3):275-86; 2. Browning LM, et al. *Nutr Res Rev.* 2010; 23(2):247-69; 3. Kazlauskaitė R, et al. *Am J Hum Biol.* 2017;29(1):10.

Revenons à Mihika : y a-t-il autre chose que nous pouvons faire pour l'aider?



- Certaines personnes, comme notre patiente, peuvent présenter des complications métaboliques même si elles semblent avoir un IMC modérément élevé
 - Rapport entre le tour de taille et la taille de Mihika = 0,53
- Voilà qui appuie le concept selon lequel l'adiposopathie, plutôt que la quantité de tissus adipeux, peut être le principal facteur de complications



Discussion

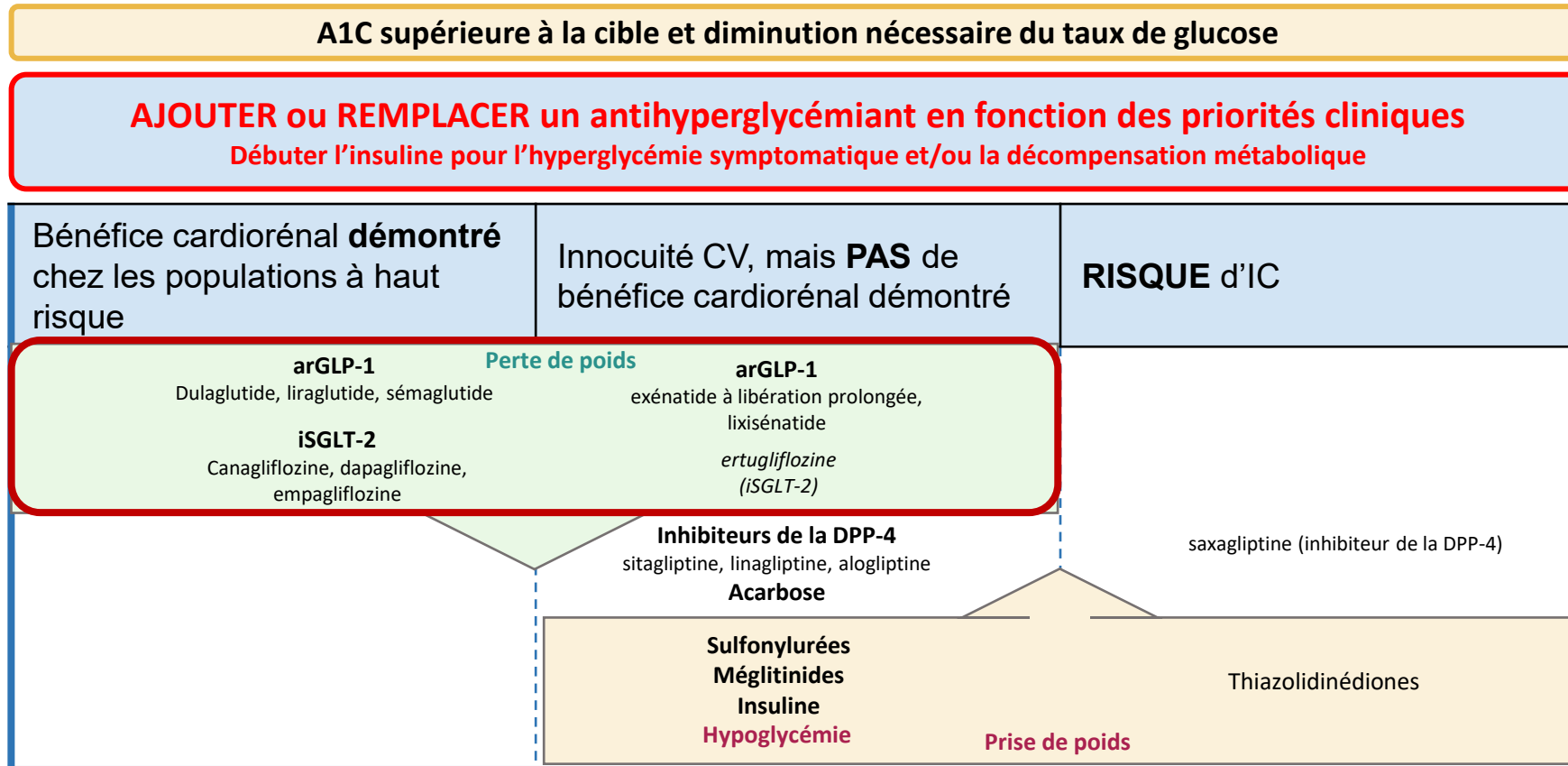
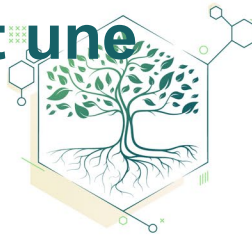
Que devons-nous faire pour aider Mihika et les autres personnes dans le même cas?



Discussion

Devrions-nous élargir notre réflexion et intégrer la prise en charge de l'adiposopathie à nos objectifs thérapeutiques?

Mise à jour 2020 de Diabète Canada : La prise en charge du poids est une priorité clinique importante lors de l'ajout ou du remplacement d'un antihyperglycémiant



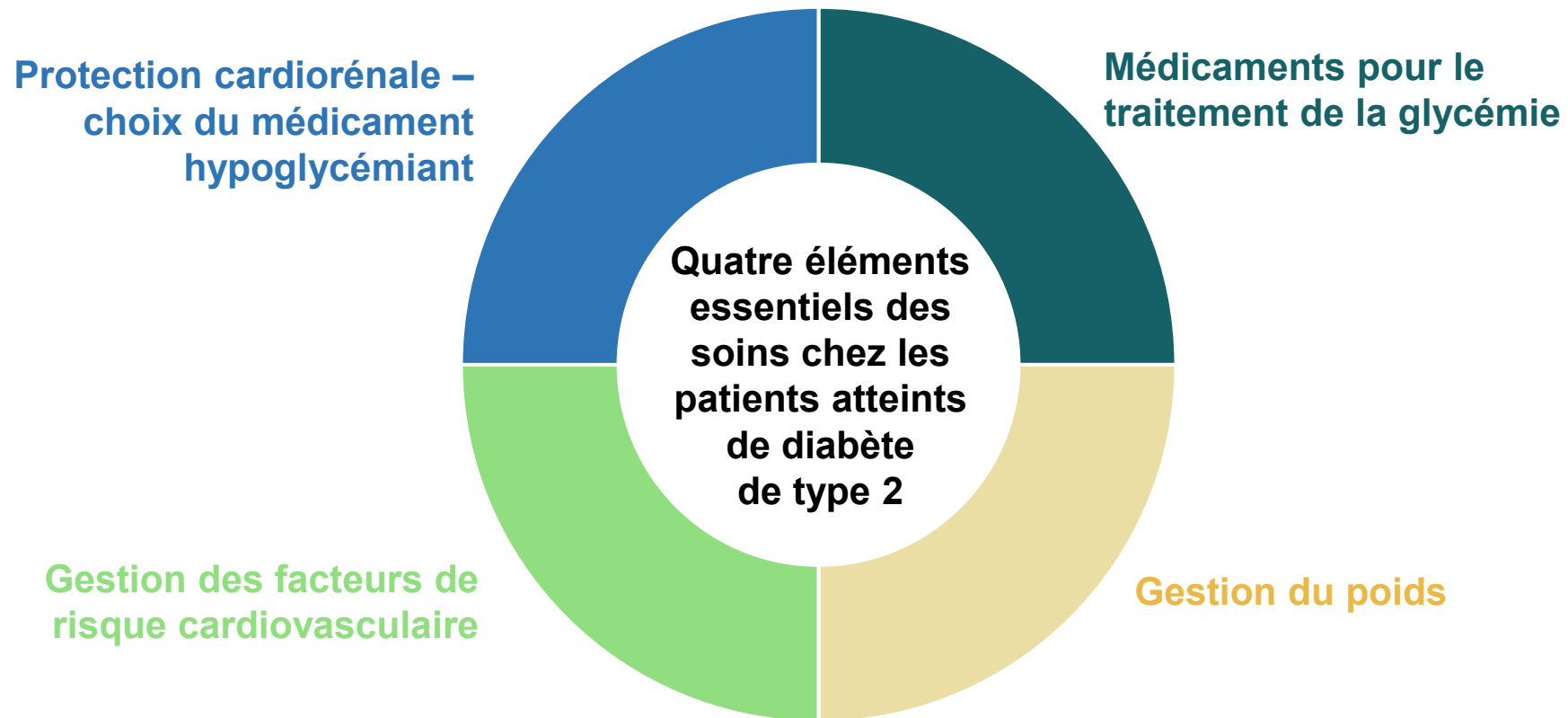
Les associations à doses fixes peuvent être envisagées pour réduire le fardeau thérapeutique.

A1C : hémoglobine glyquée; arGLP-1 : agoniste des récepteurs du GLP-1; CV : cardiovasculaire; DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4; IC : insuffisance cardiaque; GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) : peptide-1 apparenté au glucagon; IRC : insuffisance rénale chronique; iSGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2
 Lipscombe L, et al. *Can J Diabetes*. 2020; 44:575-91.

Gestion du poids : Reconnue par les experts comme un élément fondamental des soins dans le cas du diabète



Selon un rapport consensuel sur le traitement de l'hyperglycémie publié par l'*American Diabetes Association (ADA)* et la *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* en 2022 :





Prise en charge complète du diabète de type 2

Devrions-nous intégrer la modulation de
l'adiposopathie à l'objectif thérapeutique ?



Approches non pharmacologiques

Ceux-ci peuvent-ils influencer l'adiposopathie ?

Les interventions axées sur l'adoption de comportements sains sont la pierre angulaire du traitement : Messages clés des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada



- Une perte soutenue de plus de 5 % du poids corporel initial peut améliorer la maîtrise de la glycémie et les facteurs de risque CV
- Chez les personnes obèses atteintes de diabète, la perte de poids et la réduction du taux d'HbA_{1c} peuvent être réalisées grâce à des interventions axées sur l'adoption de comportements sains comme pierre angulaire du traitement.



Modifications du mode de vie associées à des bienfaits dans les cas de DT2



Alimentation

- Diminution de l'apport en glucides/aliments à faible indice glycémique privilégiés¹
- Régime alimentaire équilibré à teneur réduite en calories et apport adéquat en micronutriments, en respectant le rythme circadien (c.-à-d. ne pas manger quand l'heure du coucher approche)²⁻¹¹

Activité physique

- Réduction du temps passé en position assise¹²⁻¹⁵
- Tranches d'exercice – petites périodes d'activité chaque fois que c'est possible¹⁶
- Activité physique après les repas¹⁷

Une amélioration du sommeil a également été associée à des bienfaits¹⁸⁻²¹

DT2, diabète de type 2.

1. D'après Sievenpiper JL, et al. *Can J Diabetes*. 2018; 42:S64–S79; 2. Patterson RE, et al. *Ann Rev Nutr*. 2017; 37(1):371-93; 3. Farshchi HR, et al. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(1):16-24;
4. Poggiogalle E, et al. *Metabolism*. 2018; 84:11-27; 5. Jamshed H, et al. *Nutrients*. 2019; 11:1234; 6. Peeke PM, et al. *Nutr Diabetes*. 2021; 11:6; 7. Oosterman JE, et al. *Endocrinology* 2020; 161:bqaa180;
8. Bonnet JP, et al. *Obesity* (Silver Spring) 2020; 28:1098–109; 9. Gu C, et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105:2789–802; 10. Hutchison AT, et al. *Obesity* (Silver Spring). 2019; 27:724–732;
11. Liu D, et al. *N Engl J Med*. 2022; 386:1495-504; 12. Dempsey PC, et al. *Diabetes Care*, 2016; 39:964–72; 13. Duvivier BM, et al. *Diabetologia*. 2016; 60:490–8;
14. Winkler EA, et al. *Med Sci Sports Exerc*. 2018; 50(3):516-24; 15. Dempsey PC, et al. *Curr Diab Rep*. 2016;16(11):114; 16. Francois ME, et al. *Diabetologia*, 2014; 57(7):1437–45;
17. Colberg SR, et al. *J Am Med Dir Assoc*. 2009; 10(6):394-7; 18. Mesarwi O, et al. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42(3):617-34; 19. Donga E, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6):2963-8;
20. Antza C, et al. *J Endocrinol*. 2021; 252(2):125-141; 21. Koren D, et al. *Metabolism*. 2018; 84:67-75.

Stratégies axées sur la nutrition pour les diabétiques de type 2 selon le stade de la maladie : lignes directrices de pratique clinique de 2018 de Diabète Canada



Diabète de type 2 de stade précoce

- Perte de poids ou maintien du poids*
- Contrôle de portions
- Glucides à indice glycémique faible
- Aliments riches en fibres
- Distribution des glucides
- Régime alimentaire de choix†
- Activité physique

Diabète de type 2 NON traité avec l'insuline

- Perte de poids ou maintien du poids*
- Contrôle de portions
- Distribution des glucides
- Glucides à indice glycémique faible
- Aliments riches en fibres
- Régime alimentaire de choix†
- Activité physique

Diabète de type 2 traité avec l'insuline basale seulement

- Contrôle de portions
- Perte de poids ou maintien du poids*
- Constance à l'égard de la consommation des glucides
- Glucides à indice glycémique faible
- Aliments riches en fibres
- Régime alimentaire de choix†
- Activité physique

Diabète de type 2 traité avec l'insuline basale administrée en bolus

- Contrôle de portions
- Perte de poids ou maintien du poids*
- Constance à l'égard de la consommation des glucides, au départ, puis apprentissage
- Glucides à indice glycémique faible
- Aliments riches en fibres
- Régime alimentaire de choix†
- Activité physique

*Selon le cas

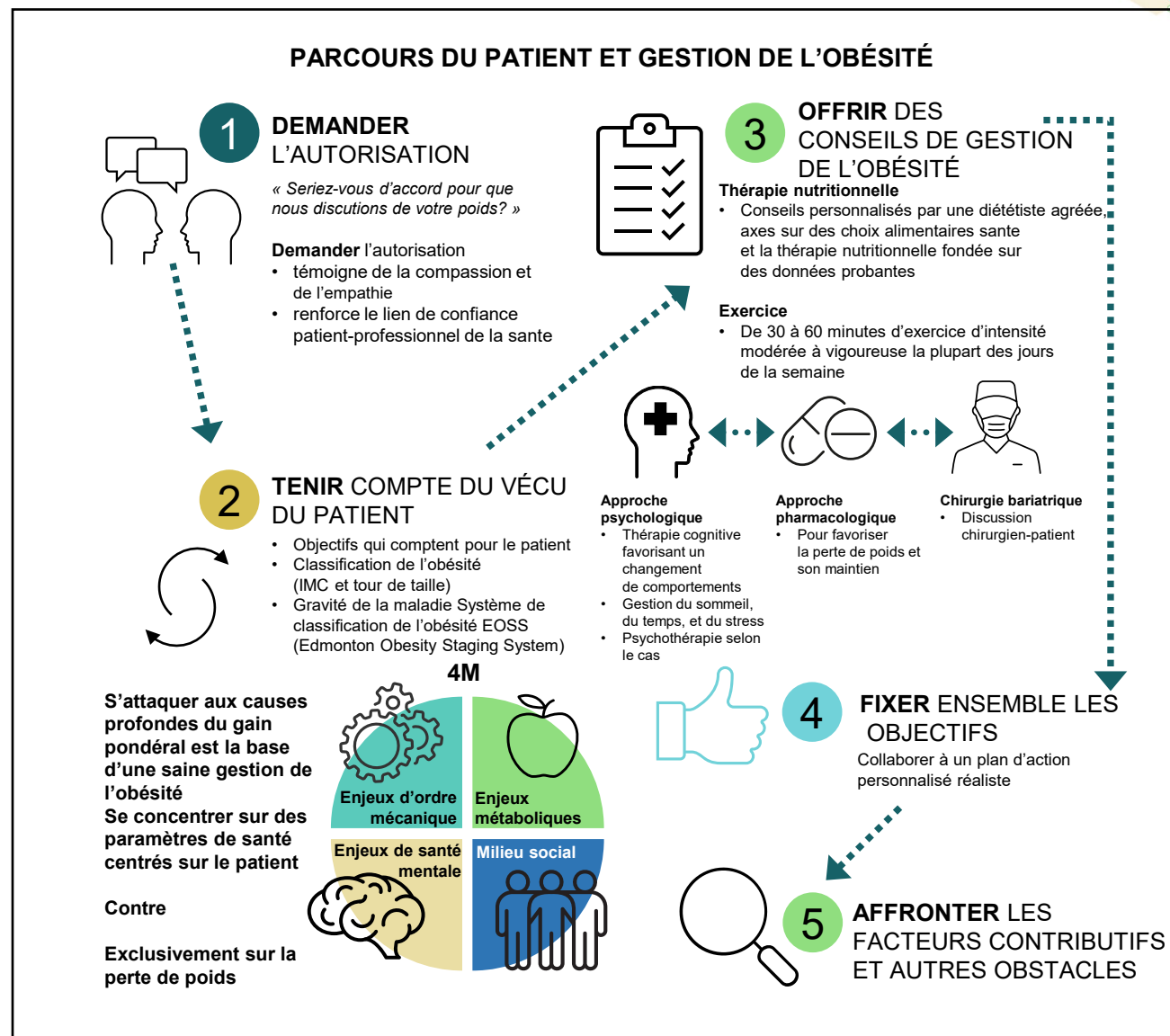
†Y compris les régimes méditerranéen, végétarien, DASH, Portfolio et nordique, de même que des diètes mettant l'accent sur des aliments précis (p. ex. les légumineuses, les fruits et légumes, les noix, les grains entiers et les produits laitiers), dont certaines données montrent qu'ils procurent des bienfaits au diabétiques.

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Can J Diabetes. 2018;42 Suppl 1:S64-S79.

Reconnaissance et respect du patient présentant une obésité



- Les lignes directrices de pratique clinique de l'obésité décrivent un système de « cinq A » que les prestataires de soins doivent garder à l'esprit lorsqu'ils soignent un patient présentant une obésité:
- **Ask** – Demander l'autorisation
- **Assess** – Tenir compte du vécu du patient
- **Advise** – Offrir des conseils
- **Agree** – Fixer ensemble les objectifs
- **Assist** – Affronter les facteurs contributifs et autres obstacles



Lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité (2020) : importance des attitudes, des croyances et des préjugés



« Les professionnels de la santé devraient revoir leurs propres attitudes et croyances vis-à-vis de l'obésité et réfléchir à la façon dont ces dernières peuvent influencer leur façon de prodiguer des soins. »

« Les professionnels de la santé peuvent reconnaître que les préjugés internalisés des personnes vivant avec l'obésité (envers eux-mêmes) risquent de jouer sur les changements comportementaux et les résultats des interventions cliniques. »

« Nous recommandons aux professionnels de la santé d'éviter de supposer qu'un symptôme ou une plainte d'un patient soient reliés à son poids. »

« Les professionnels de la santé devraient éviter d'utiliser des mots, des images et des pratiques à connotation négative lorsqu'ils travaillent auprès de patients vivant avec l'obésité. »



Recommandations des lignes directrices d'Obésité Canada en matière de chirurgie bariatrique



La chirurgie bariatrique peut être envisagée chez les personnes ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou un IMC ≥ 35 kg/m² auquel s'ajoute au moins 1 maladie liée à l'adiposité afin de :

- Réduire la mortalité globale à long terme
- Induire une perte de poids à long terme significativement plus importante comparativement au traitement médical seulement
- Induire un contrôle et la rémission du diabète de type 2, en association avec un traitement médical optimal, par rapport au traitement médical optimal seul
- Améliorer significativement la qualité de vie
- Induire une rémission à long terme de la plupart des maladies liées à l'adiposité, y compris la dyslipidémie, l'hypertension, la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcoolique.



Déclaration commune de 2022 de l'American Society for Metabolic and Bariatric Surgery et de l'International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders



Indications – chirurgie bariatrique et métabolique (CBM)

« La chirurgie bariatrique et métabolique (CBM) est recommandée chez les personnes dont l'IMC est $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, sans égard à la présence ou à l'absence d'affections concomitantes ou à leur gravité. »

« La CBM devrait être envisagée chez les personnes atteintes d'une maladie métabolique et dont l'IMC se situe entre 30 et $34,9 \text{ kg/m}^2$. »

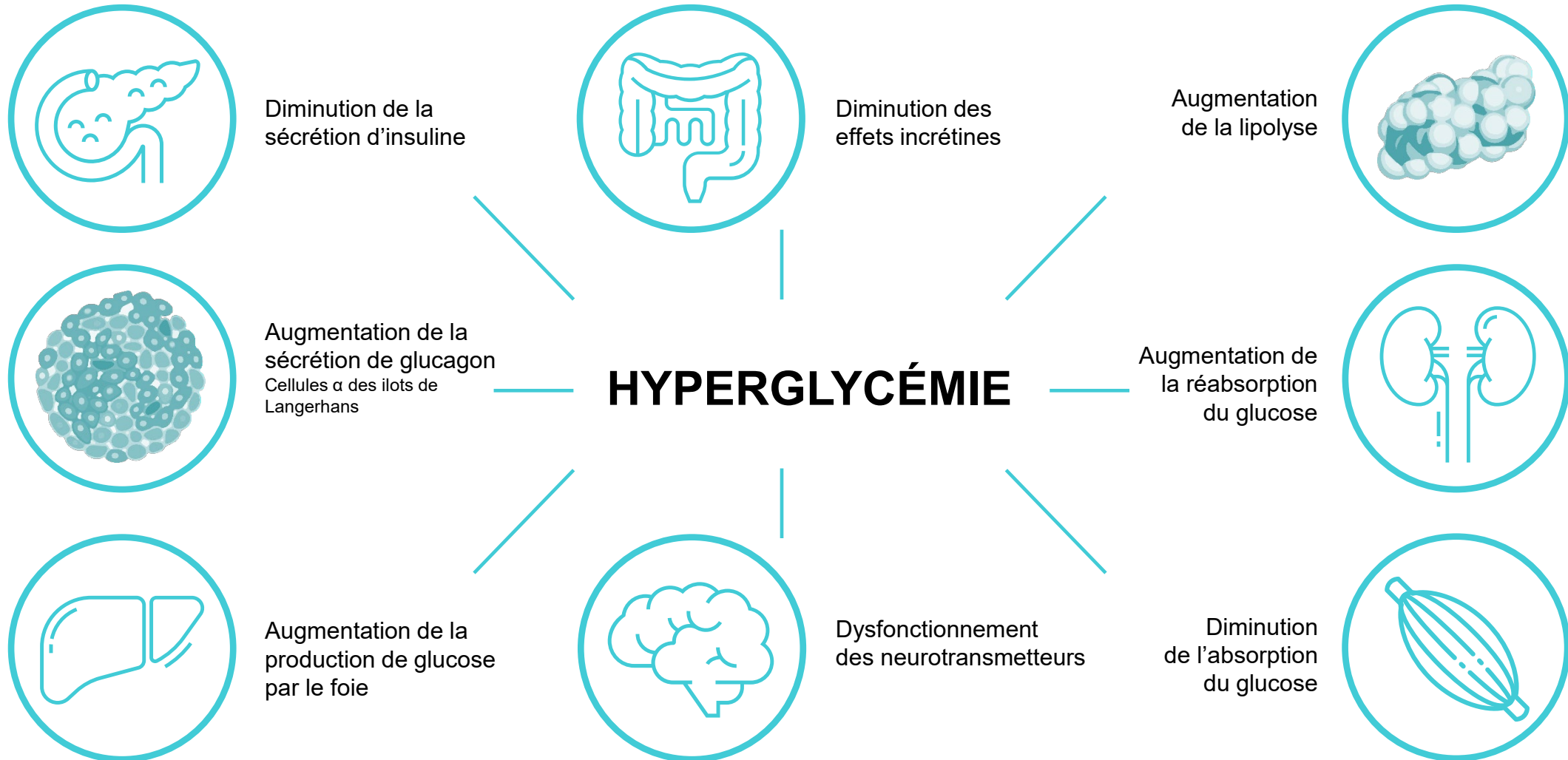
« Les seuils d'IMC devraient être ajustés dans la population asiatique de façon à ce qu'un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ indique une obésité clinique, et on devrait proposer une CMB aux personnes dont l'IMC est $\geq 27,5 \text{ kg/m}^2$. »

« Les résultats à long terme d'une CBM mettent l'innocuité et l'efficacité en évidence de façon constante. »



Approches pharmacologiques

Grandes priorités traditionnelles de la prise en charge du diabète : maîtrise de la glycémie et octet inquiétant





Les traitements anti-hyperglycémiantes courants et leurs effets sur l'octet inquiétant



Mode d'action		Metformine	SU/glinide	TZD	iDPP4	AR GLP-1	iSGLT-2
	↑ de la sécrétion d'insuline		✓	✓	✓	✓	
	↓ de la sécrétion de glucagon				✓	✓	
	↓ de la production de glucose hépatique	✓		✓	✓	✓	
	Voies des incrétines				✓	✓	
	↓ de la lipolyse			✓			
	↓ de la réabsorption du glucose						✓
	↑ de l'absorption du glucose	✓		✓	✓	✓	
	↓ du dysfonctionnement des neurotransmetteurs					?	

AR GLP-1: agoniste du récepteur au Glucagon-like peptide-1; iDPP4: inhibiteur de la Dipeptidyl peptidase-4; iSGLT-2: inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2; TZD: Thiazolidinedione; SU: sulfonylurées.

D'après : DeFronzo RA. *Diabetes*, 2009;58(4):773-95; et Abdul-Ghani M, et al. *Diabetes Care*, 2017;40:1121-7.

Au-delà de la glycémie : ajout de la protection cardiorénale comme priorité dans la prise en charge du DT2



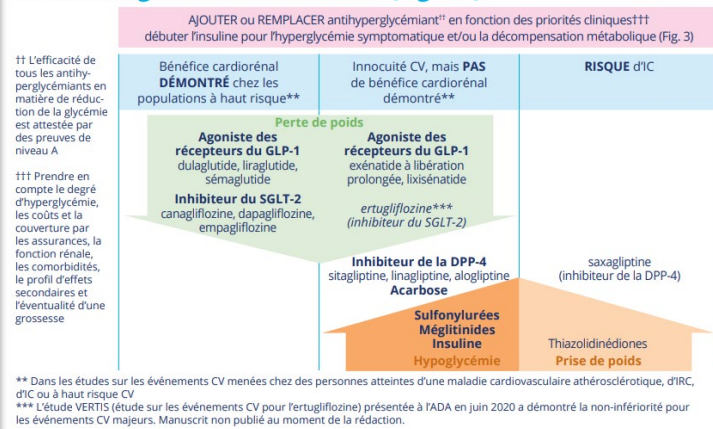
Les lignes directrices de Diabète Canada comprennent maintenant plusieurs objectifs importants, notamment le choix de traitements ayant fait leurs preuves pour réduire le risque cardiorénal (p. ex., les iSGLT2 et certains AR GLP-1)^{1,2}

Pour les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'IRC ou d'IC, OU âgées de > 60 ans et ayant 2 facteurs de risque CV (Fig. 2.1)

		Maladie cardiovasculaire ou rénale établie			Facteurs de risque
		Maladie cardiovasculaire athérosclérotique	IRC	IC	> 60 ans avec 2 facteurs de risque CV [†]
Risques inférieurs observés dans les études sur les événements CV majeurs	Événements CV majeurs	Agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††} ou inhibiteur du SGLT-2 ^{††}	Inhibiteur du SGLT-2 ^{††} ou agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††}	IC	Agoniste des récepteurs du GLP-1 ^{††}
	Hospitalisations pour IC	Inhibiteur du SGLT-2 ^{††}	Inhibiteur du SGLT-2 ^{††}	Inhibiteur du SGLT-2 ^{††} (et taux de mortalité CV inférieur)	Inhibiteur du SGLT-2 ^{††}
	Progression de la néphropathie	Inhibiteur du SGLT-2 ^{††}	Inhibiteur du SGLT-2 ^{††}		Inhibiteur du SGLT-2 ^{††}
Plus haut niveau de preuve		Niveau A	Niveau B	Niveau C ou D	

[†] Tabagisme; dyslipidémie (traitement hypolipémiéant ou taux observé et non traité de cholestérol LDL \geq 3,4 mmol/L, ou cholestérol HDL < 1,0 mmol/L pour les hommes et < 1,3 mmol/L pour les femmes, ou triglycérides \geq 2,3 mmol/L); ou hypertension (traitement antihypertenseur, ou TA systolique \geq 140 mmHg ou TA diastolique \geq 95 mmHg non traité)
^{††} Cesser l'inhibiteur de la DPP-4 lors de l'amorçage d'un agoniste des récepteurs du GLP-1
^{†††} Débuter uniquement si le DFG est > 30 ml/min/1,73m²

Dans les cas où une diminution supplémentaire du taux de glucose est nécessaire (Fig. 2.2)



ACTIONSS de la gestion du diabète 2020

	CIBLE DES LIGNES DIRECTRICES (ou objectif personnalisé)
A Taux cible d'A1C	A1C \leq 7,0 % (ou \leq 6,5 % afin de \downarrow les risques d'IRC et de rétinopathie) En cas de prise d'insuline ou de sécrétagogues de l'insuline, évaluer le risque d'hypoglycémie et assurer une conduite automobile sécuritaire
C Taux cible de cholestérol	C-LDL < 2,0 mmol/L (ou réduction de > 50 % du taux de départ)
T TA cible	TA < 130/80 mmHg En cas de traitement, évaluer le risque de chute
I Interventions axées sur un mode de vie sain	<ul style="list-style-type: none"> • 150 minutes d'activité aérobique d'intensité modérée à élevée par semaine et exercices contre résistance 2 à 3 fois par semaine • Habitudes alimentaires saines (par exemple, régime méditerranéen, faible indice glycémique)
O Ordonnances – médicaments pour la protection CV et/ou cardiorénale	<ul style="list-style-type: none"> • (non-antihyperglycémiant) • Inhibiteur de l'ECA/ARA (si MCV, âge \geq 55 ans avec facteurs de risque, OU complications du diabète) • Statine (si MCV, âge \geq 40 ans pour type 2, OU complications du diabète) • AAS (si MCV) • (agents antihyperglycémiant) • Inhibiteur du SGLT-2/agoniste des récepteurs du GLP-1 avec bienfaits cardiorénaux démontrés si diabète de type 2 à haut risque avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique, ICC ou MCV, ou âge > 60 ans avec 2 facteurs de risque CV
N Non-fumeur du tabac	Cesser de fumer
S S'occuper des complications	Évaluer et traiter les complications
S Santé psychologique – autogestion, autres obstacles	Évaluer et traiter les obstacles

Quels médicaments non-antihyperglycémiant cardiovasculaires sont indiqués chez mon patient?

Le patient a-t-il une maladie cardiovasculaire?	OUI	NON	Statine ¹ + Inhibiteur de l'ECA/ARA ² AAS ³
- Ischémie cardiaque (silencieuse ou manifeste)	→	→	
- Maladie artérielle périphérique	→	→	
- Maladie cérébrovasculaire/carotidienne	→	→	
Le patient a-t-il une maladie microvasculaire?	OUI	NON	Statine ¹ Inhibiteur de l'ECA/ARA ²
- Rétinopathie	→	→	
- Néphropathie (RAC \geq 2,0)	→	→	
- Neuropathie	→	→	
Le patient est-il...	OUI	NON	Statine ¹
- âgé de \geq 55 ans avec des facteurs de risque CV supplémentaires ⁴	→	→	
- âgé de \geq 40 ans?	→	→	
- âgé de \geq 30 ans, et atteint de diabète depuis > 15 ans?	→	→	
- supposé recevoir un traitement avec une statine selon les Lignes directrices 2016 de la Société canadienne de cardiologie sur la prise en charge de la dyslipidémie?	→	→	

¹ Des ajustements de doses ou l'emploi d'autres agents hypolipémiéants s'imposent si les cibles relatives aux lipides (C-LDL < 2,0 mmol/L) ne sont pas atteintes.
² Il faut administrer des doses d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) dont l'efficacité a été démontrée en matière de protection vasculaire (par exemple, 8 mg de péridopril une fois par jour [étude EUROPA], 10 mg de ramipril une fois par jour [étude HOPE], 80 mg de telmisartan une fois par jour [étude ONTARGET]).
³ Il faut éviter d'utiliser l'AAS pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes de diabète. On peut toutefois l'utiliser pour la prévention secondaire. Le clopidogrel peut être employé chez les personnes présentant une intolérance à l'AAS.
⁴ CT > 5,2 mmol/L, C-HDL < 0,9 mmol/L, hypertension, albuminurie, tabagisme.

Pour les antihyperglycémiant avec une MCV et/ou des bienfaits cardiorénaux, voir Fig. 2.1

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; DT2: diabète de type 2; iSGLT-2: inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2.










1. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2020; 44, p. 575-91.

2. Guide de référence sur les Lignes directrices de pratique clinique 2020 de Diabète Canada. En ligne à l'adresse

https://guidelines.diabetes.ca/CDACPG/media/documents/CPG/CPG_Quick_Reference_Guide_PRINT_FR_2021.pdf (consulté en juin 2022).

Évolution du point de vue des traitements anti-hyperglycémiants, y compris la protection cardio-rénale

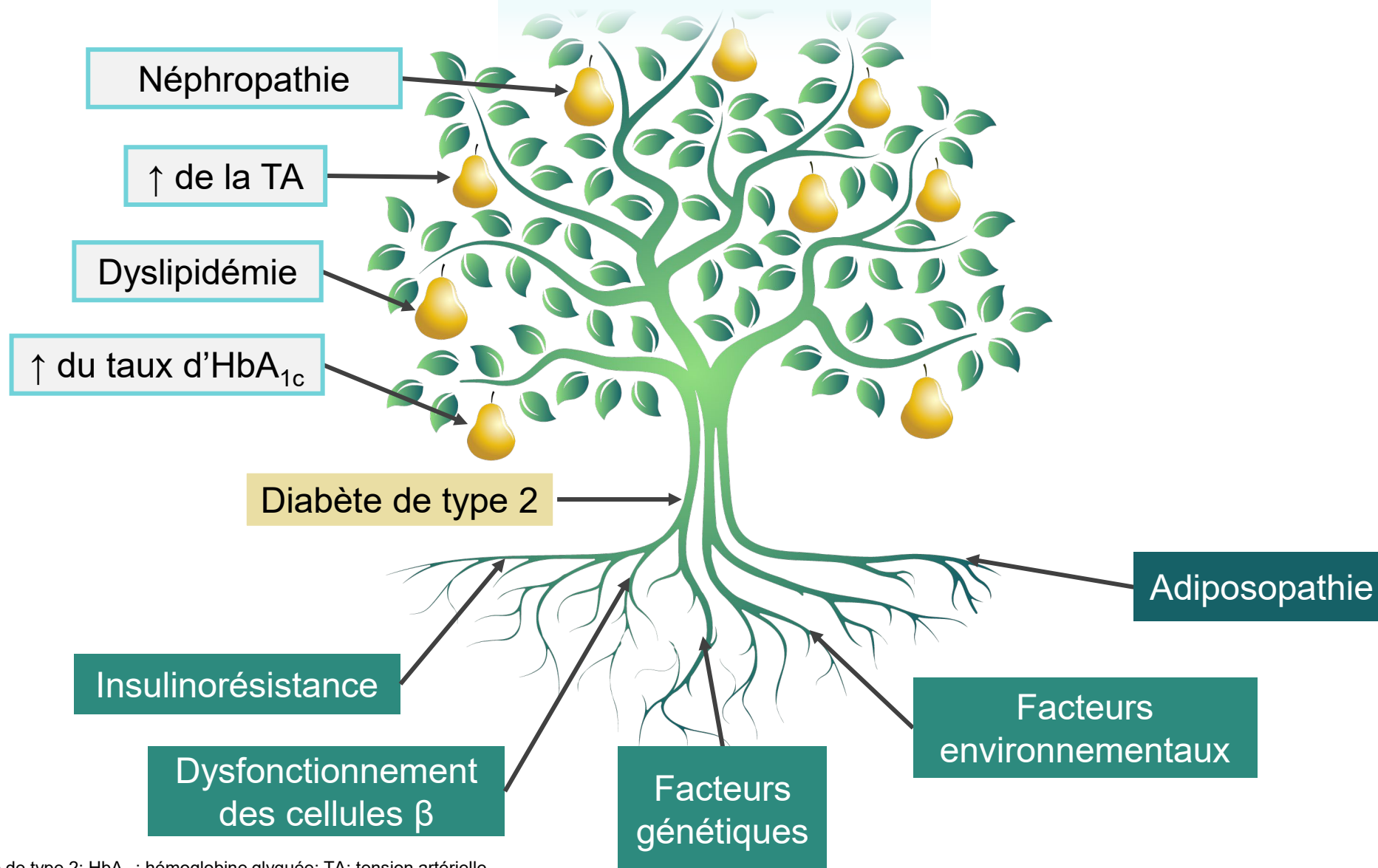


Mode d'action	Metformine	SU/glinide	TZD	iDPP4	AR GLP-1	iSGLT-2
 ↑ de la sécrétion d'insuline		✓	✓	✓	✓	
 ↓ de la sécrétion de glucagon				✓	✓	
 ↓ de la production de glucose hépatique	✓		✓	✓	✓	
 Voies des incrétines				✓	✓	
 ↓ de la lipolyse			✓			
 ↓ de la réabsorption du glucose						✓
 ↑ de l'absorption du glucose	✓		✓	✓	✓	
 ↓ du dysfonctionnement des neurotransmetteurs					?	
 ↓ du risque cardiorénal					✓	✓

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; iDPP4: inhibiteur de la Dipeptidyl peptidase-4; iSGLT-2: inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2; TZD: Thiazolidinedione; SU: sulfonylurées.











D'après : Defronzo RA. *Diabetes*, 2009;58(4):773-95; Abdul-Ghani M. et al. *Diabetes Care*, 2017;40:11217; and Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2020; 44, p. 575-91.

Malgré la protection cardio-rénale, nous ne parvenons toujours pas à cibler tous les principaux facteurs contribuant au DT2



Qu'advierait-il si nous ajoutions la modulation de l'adiposopathie à nos objectifs thérapeutiques?



Mode d'action	Metformine	SU/glinide	TZD	iDPP4	AR GLP-1	iSGLT-2
 ↑ de la sécrétion d'insuline		✓	✓	✓	✓	
 ↓ de la sécrétion de glucagon				✓	✓	
 ↓ de la production de glucose hépatique	✓		✓	✓	✓	
 Voie des incrétines				✓	✓	
 ↓ de la lipolyse			✓			
 ↓ de la réabsorption du glucose						✓
 ↑ de l'absorption du glucose	✓		✓	✓	✓	
 ↓ du dysfonctionnement des neurotransmetteurs					?	
 ↓ du risque cardiorénal					✓	✓
 Modulation de l'adiposopathie	?	?	?	?	?	?

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; iDPP4: inhibiteur de la Dipeptidyl peptidase-4; iSGLT-2: inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2; TZD: Thiazolidinedione; SU: sulfonurées.

D'après : DeFronzo RA. *Diabetes*, 2009;58(4):773-95; Abdul-Ghani M. et al. *Diabetes Care* 2017;40:11217; et Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2020; 44, p. 575-91.



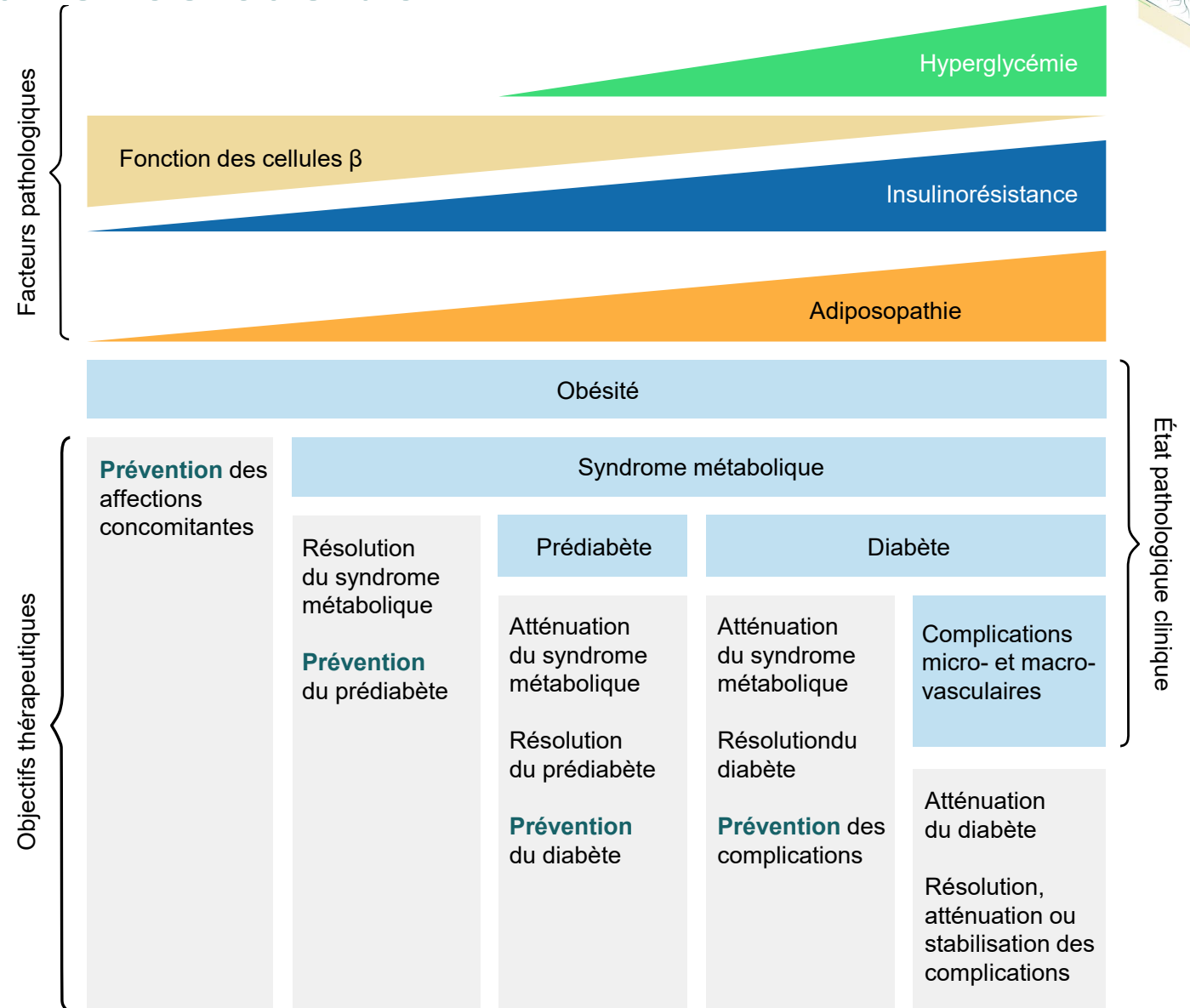
Discussion

Lequel des anti-hyperglycémiantes actuellement offerts serait le plus susceptible d'exercer un effet positif sur l'adiposopathie? Comment?

Aborder l'adiposopathie – Il ne s'agit pas simplement d'une considération dans les cas de DT2



- En général, les anomalies métaboliques sous-jacentes (p. ex., adiposopathie) sont présentes plusieurs décennies avant que le DT2 ne se manifeste
- Avantages possibles de cibler avec succès ces anomalies :
 - Au stade du prédiabète : rémission du prédiabète, prévention de l'évolution vers un diabète confirmé
 - Au stade de DT2 : rémission ou atténuation du diabète

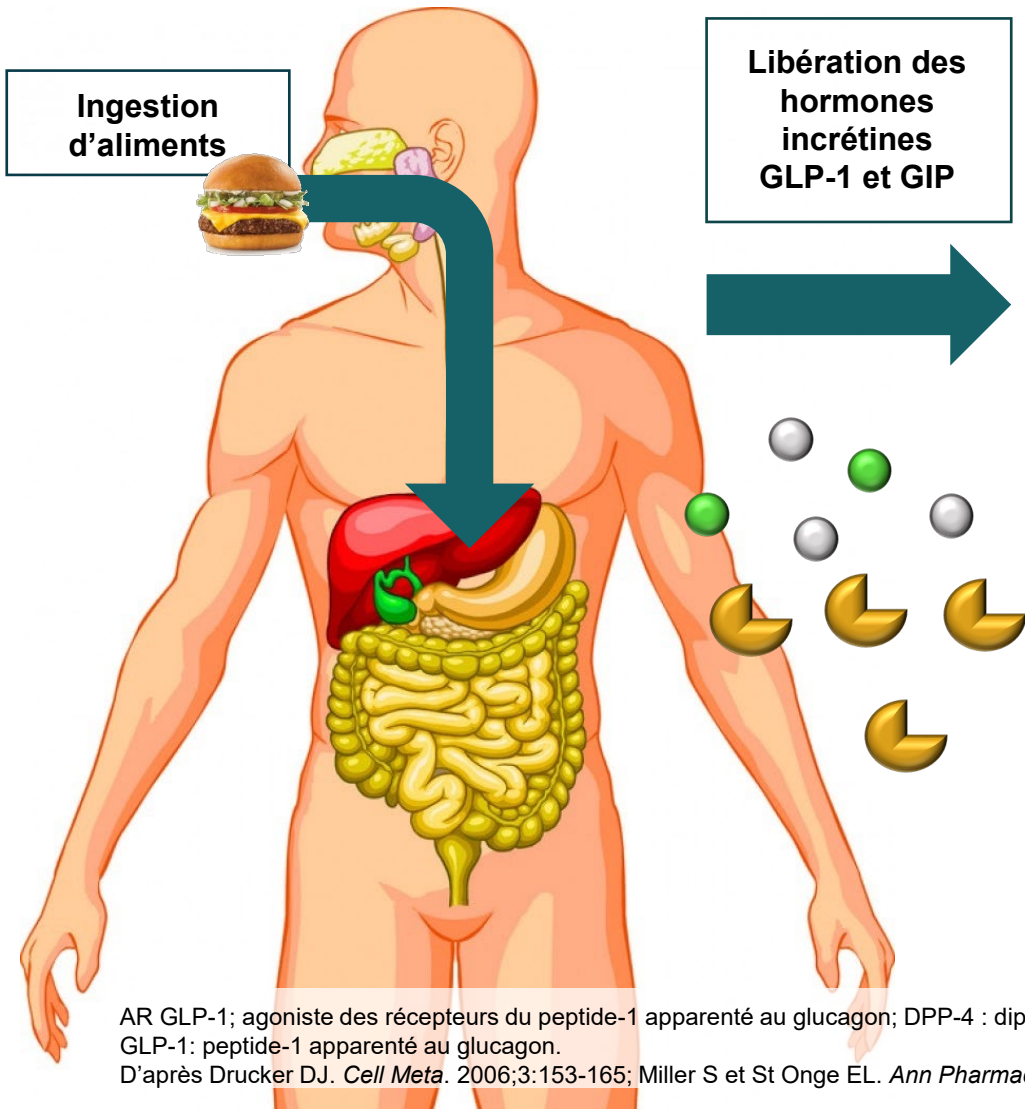




Passer à une pharmacothérapie évolutive pour une prise en charge complète du DT2

Nouvelles approches pour moduler
les voies des incrétines

L'effet incrétine et ses conséquences en présence de DT2



Les hormones GLP-1 et GIP endogènes agissent de multiples façons dans l'organisme, notamment en exerçant une incidence sur la maîtrise de la glycémie et la satiété

À l'état naturel, le GLP-1 et le GIP sont tous deux dégradés **rapidement** par la **DPP-4**

Diabète de type 2

L'effet incrétine est moins marqué chez les patients atteints de diabète de type 2 que chez les personnes en bonne santé

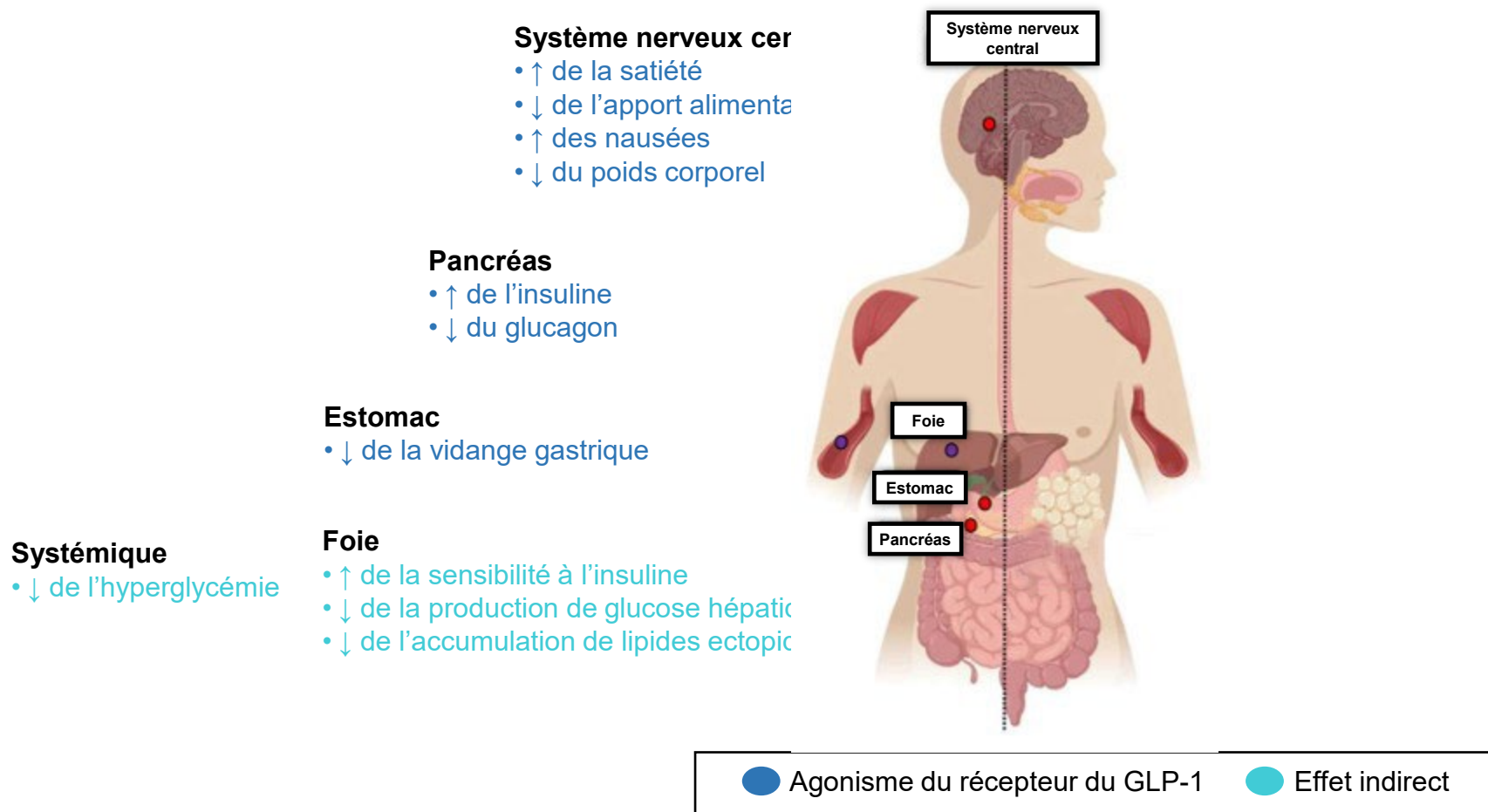
Les AR GLP-1 et les iDPP4 sont des agents actuellement approuvés qui modulent favorablement les voies des incrétines



Les effets de l'agonisme du récepteur du GLP-1 vont au-delà de la maîtrise de la glycémie



Agonisme du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon



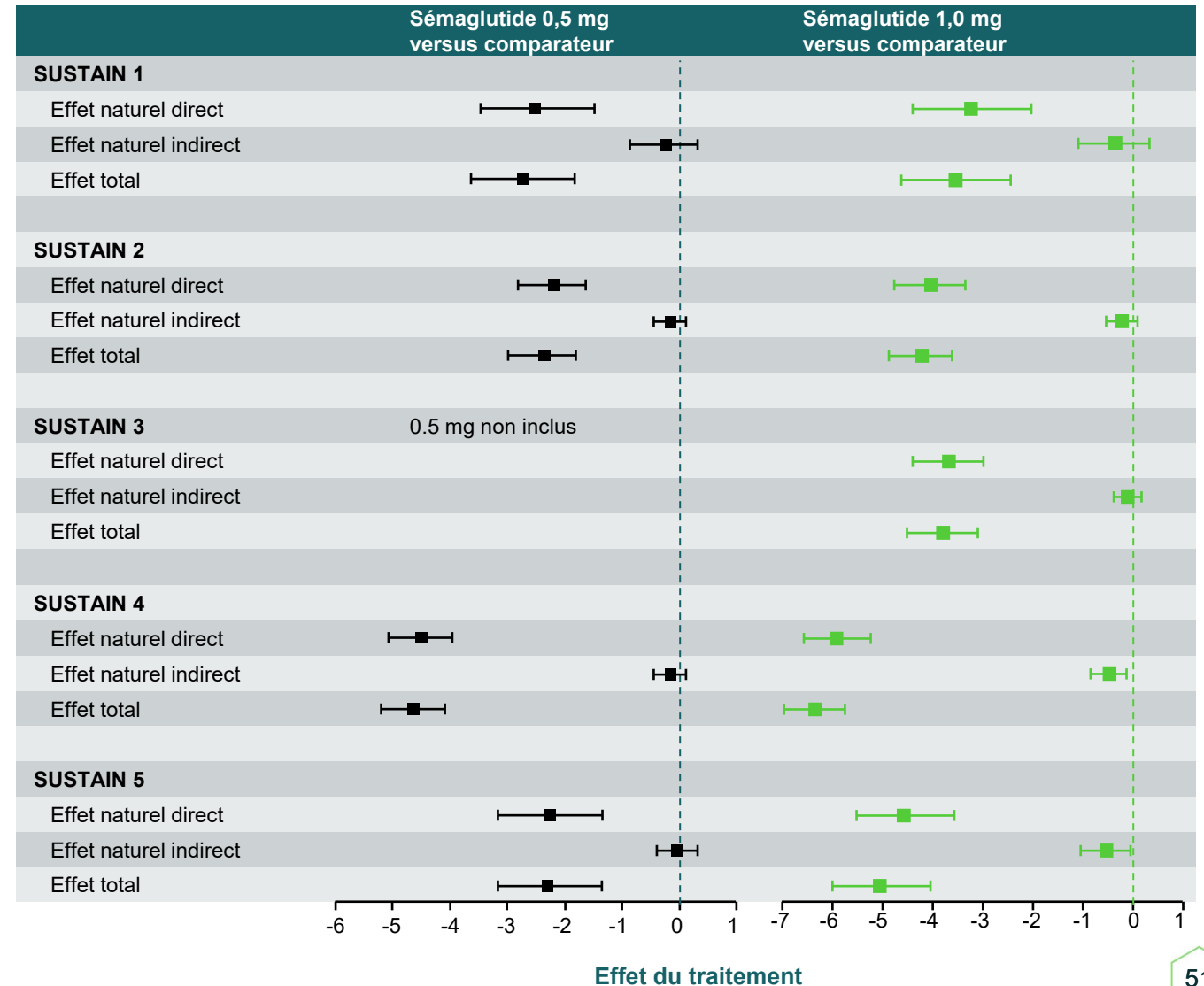
GLP-1: peptide-1 apparenté au glucagon.

D'après Samms RJ, et al. *Trends Endocrinol Metab*, 2020; 31(6):410-21.

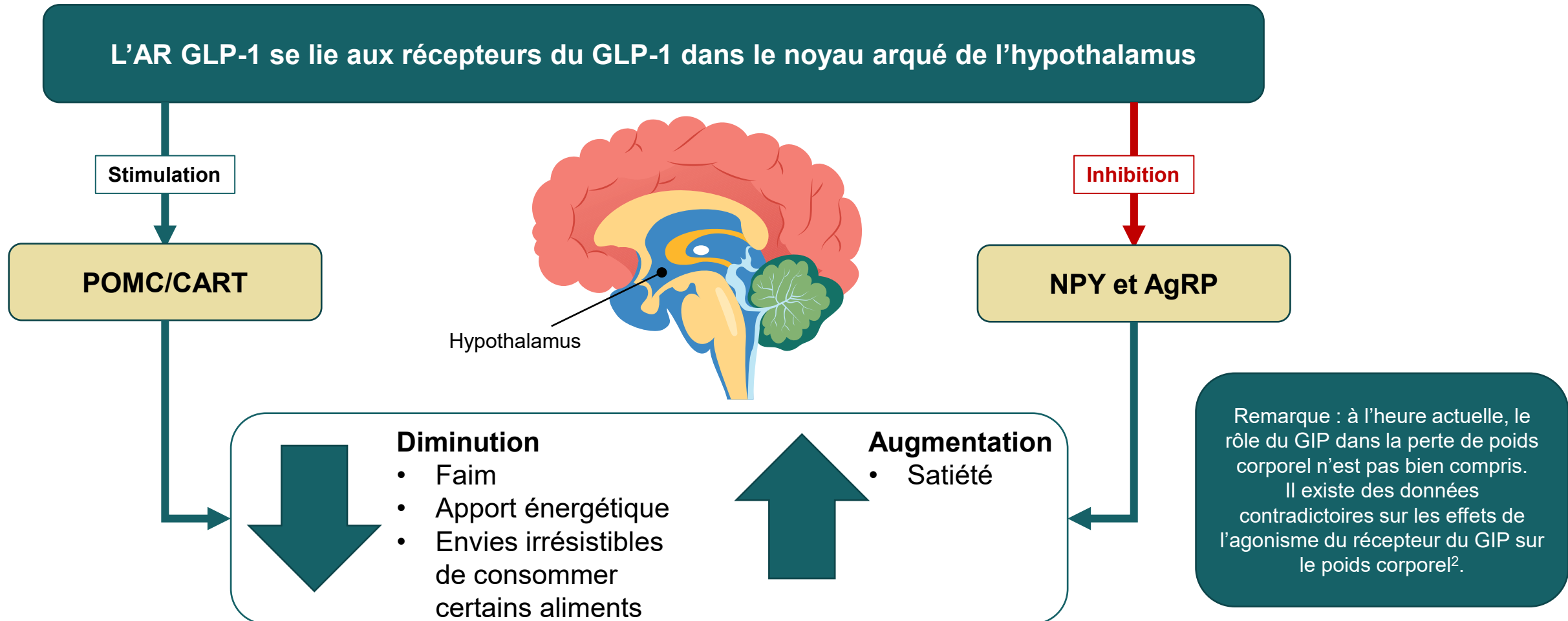
Seule une petite part de la perte de poids causée par les AR GLP-1 pourrait être attribuable à des nausées et à des vomissements (analyse de médiation)



- Analyses de médiation des effets indirects (gastro-intestinaux) par rapport aux effets directs sur la perte de poids du sémaglutide à 0,5 et à 1,0 mg dans le cadre de l'étude SUSTAIN 1-5
- Seulement 0,07 à 0,5 kg de la perte de poids pourrait être attribuable à des nausées et à des vomissements
- Par conséquent, une grande part de la perte de poids observée est attribuable à d'autres effets que les nausées et les vomissements



Comment un traitement par un AR GLP-1 peut-il entraîner une perte de poids corporel¹?



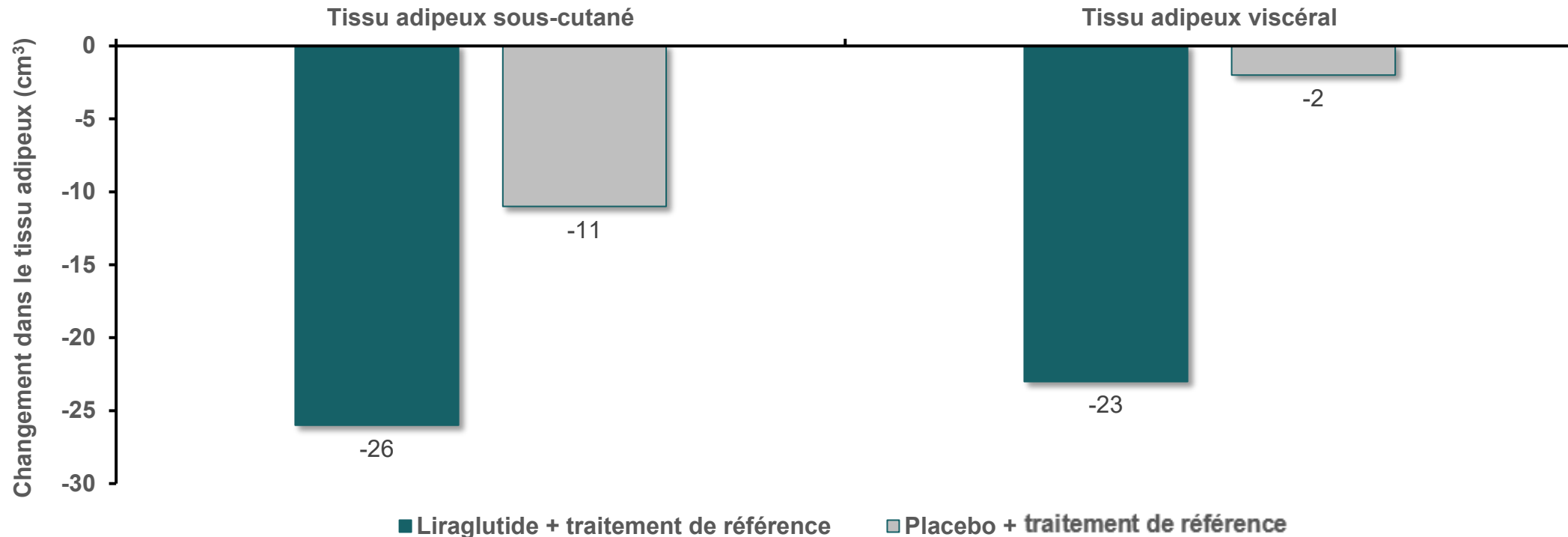
AgRP: peptide lié au gène Agouti; AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; GIP: peptide insulinothéropé dépendant du glucose; GLP-1: peptide-1 apparenté au glucagon; NPY: neuropeptide Y; POMC/CART: pro-opiomélanocortine et transcription régulée par la cocaïne et l'amphétamine. D'après 1. Ard J, et al. *Adv Ther.* 2021; 38(6):2821-39; et 2. Holst JJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8):e2710-6.



Changements observés sur le plan de l'adiposité avec un traitement par un AR GLP-1 : Évaluation par IRM de sujets sud-asiatiques atteints de DT2



- N = 47 sujets sud-asiatiques atteints de DT2
- Tissu adipeux évalué par IRM au début de l'étude et après 26 semaines de traitement par l'ajout de liraglutide à 1,8 mg par jour ou d'un placebo au traitement de référence



D'après l'analyse du protocole

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; DT2: diabète de type 2; IRM: imagerie par résonance magnétique.

D'après van Eyk HJ, et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1):87.

Agents actuels ciblant la voie des incrétines



Mode d'action		Metformine	SU/glinide	TZD	iDPP4	AR GLP-1	iSGLT-2
	↑ de la sécrétion d'insuline		✓	✓	✓	✓	
	↓ de la sécrétion de glucagon				✓	✓	
	↓ de la production de glucose hépatique	✓		✓	✓	✓	
	Voies des incrétines				✓	✓	
	↓ de la lipolyse			✓			
	↓ de la réabsorption du glucose						✓
	↑ de l'absorption du glucose	✓		✓	✓	✓	
	↓ du dysfonctionnement des neurotransmetteurs					?	
	↓ du risque cardiorénal					✓	✓
	Diminution du poids corporel					✓	✓

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; iDPP4: inhibiteur de la Dipeptidyl peptidase-4; iSGLT-2: inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2; TZD: Thiazolidinedione; SU: sulfonylurées.

D'après : DeFronzo RA. *Diabetes*, 2009;58(4):773-95; Abdul-Ghani M. et al. *Diabetes Care* 2017;40:1121-7; et Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2020; 44, p. 575-91.

Les effets de l'agonisme du récepteur du GIP et du GLP-1 vont au-delà de la maîtrise de la glycémie



Agonisme du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon

Agonisme du récepteur du peptide insulino-trope dépendant du glucose

Système nerveux central

- ↑ de la satiété
- ↓ de l'apport alimentaire
- ↑ des nausées
- ↓ du poids corporel

Pancréas

- ↑ de l'insuline
- ↓ du glucagon

Estomac

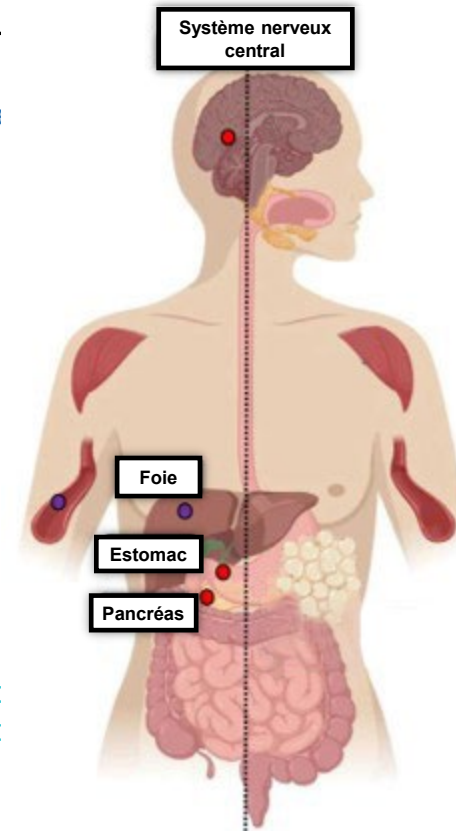
- ↓ de la vidange gastrique

Systémique

- ↓ de l'hyperglycémie

Foie

- ↑ de la sensibilité à l'insuline
- ↓ de la production de glucose hépatique
- ↓ de l'accumulation de lipides ectopiques



Sur la base d'investigations précliniques, un certain nombre d'actions potentielles de l'agonisme des récepteurs GIP ont été proposées et sont en cours d'étude.

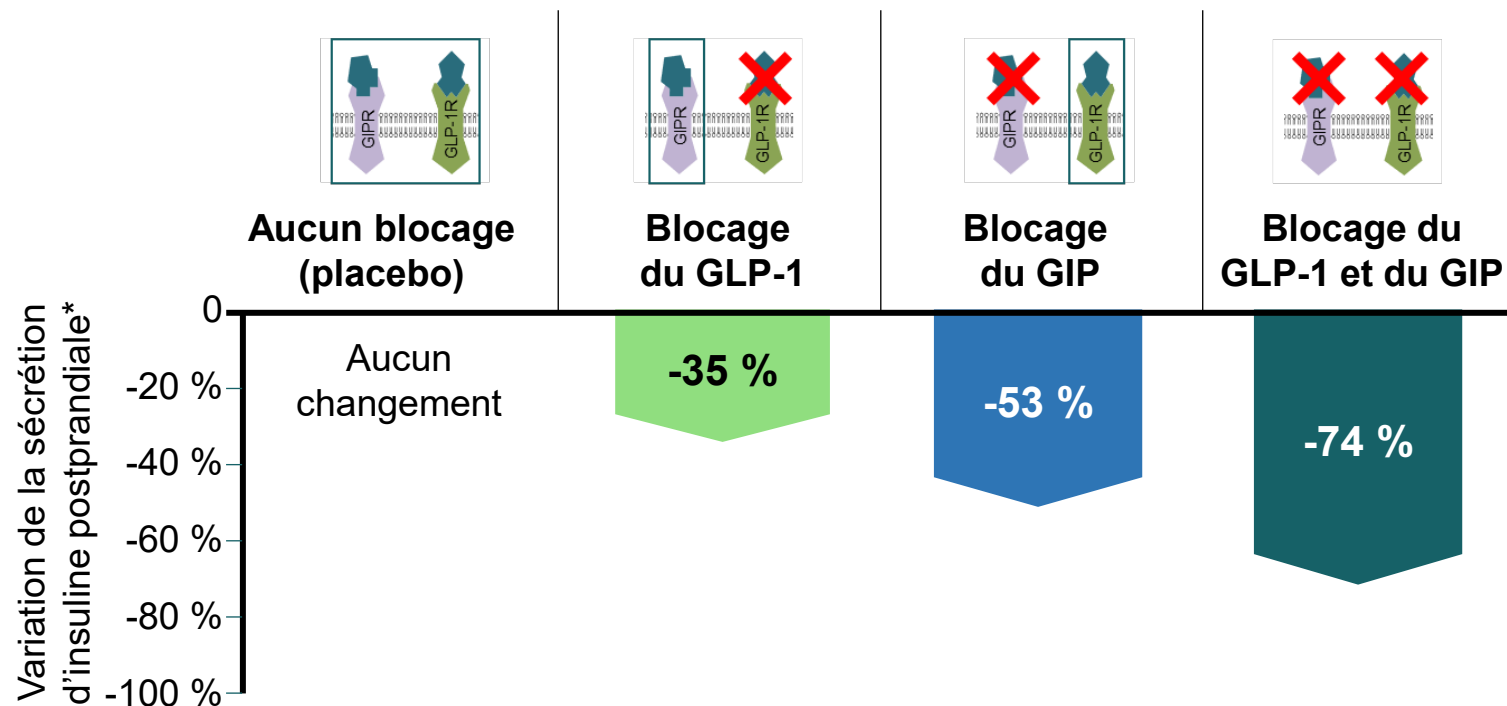
● Agonisme du récepteur du GLP-1 ● Effet indirect

Le GIP pourrait contribuer davantage à la sécrétion d'insuline postprandiale que le GLP-1 : données probantes tirées de deux études menées chez des personnes non atteintes de DT2



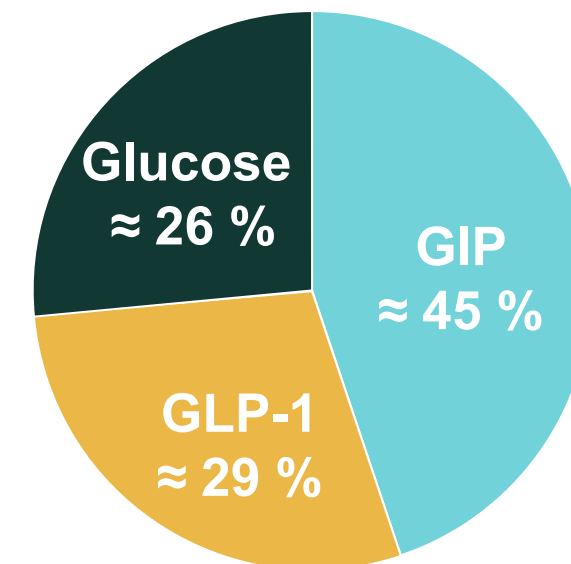
Qu'advient-il de la sécrétion d'insuline postprandiale en cas de blocage de l'activité du GIP, du GLP-1 ou des deux?

Pendant l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez 18 hommes non atteints de DT2, en utilisant certains antagonistes^{1†}



Stimulateurs de la sécrétion d'insuline postprandiale

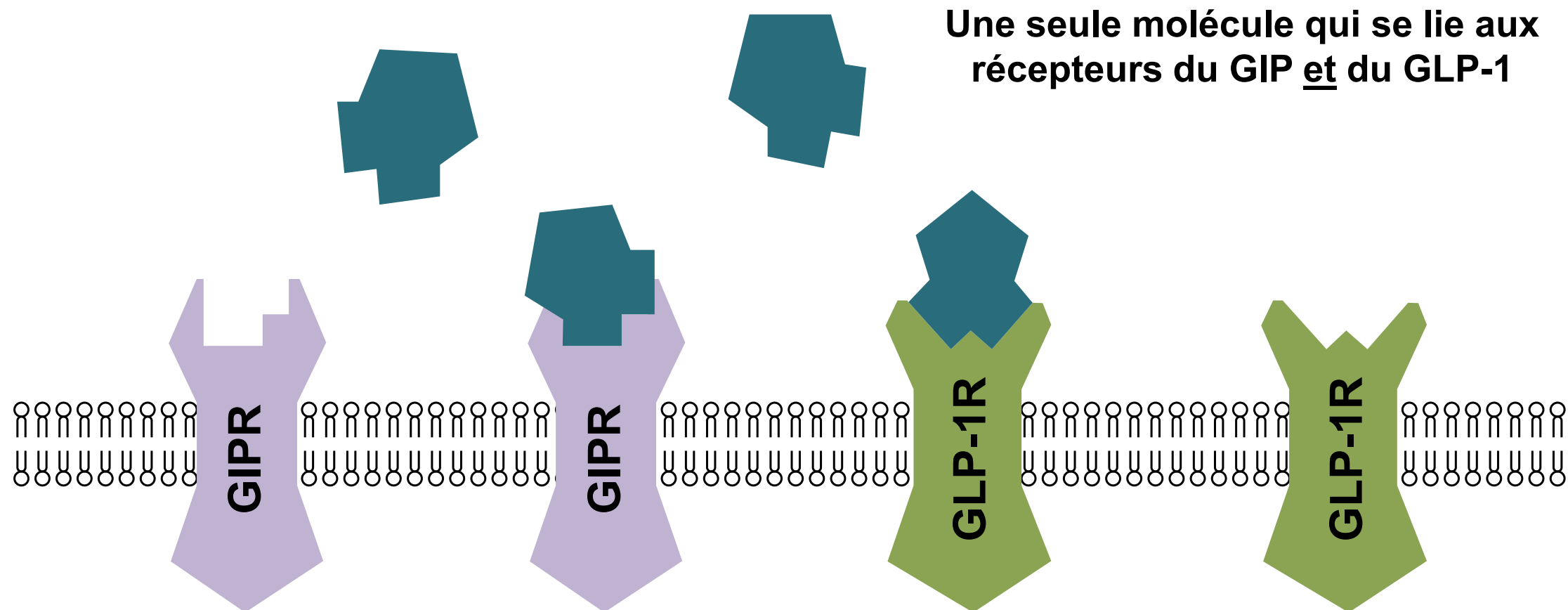
D'après des études sur les antagonistes du récepteur des incrétines chez des personnes non atteintes de DT2²



* Mesurée en fonction de l'aire sous la courbe TSI:glucose en soustrayant l'insuline basale, ajustée pour tenir compte de la différence de glucose liée au placebo; † Antagonistes utilisés : Pour le GLP-1 : Exendin(9-39)NH₂; pour le GIP : GIP(3-30)NH₂; DT2 : diabète de type 2; GIP : peptide insulino-trope dépendant du glucose; GLP-1 : peptide-1 apparenté au glucagon; TSI : taux de sécrétion d'insuline.
1. Gasbjerg L.S., et al. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(1):68-74; 2. Holst J.J., et al. *Endocrinology.* 2021;162(7):bqab065.



Nouvelle méthode de modulation de la voie des incrétines : Agonisme des récepteurs du GIP et du GLP-1

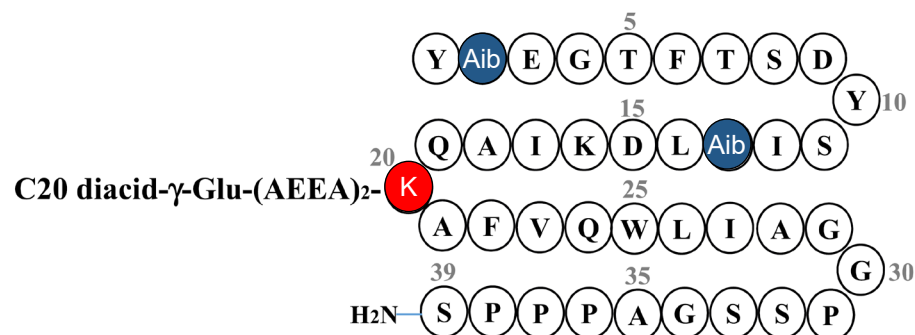




Agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 expérimental : Le tirzépate¹



Séquence moléculaire du tirzépate



Positions 2 et 13 : Résidus d'acides aminés non codés (acide α -aminoisobutyrique)



Position 20 : Site de conjugaison par un lien lié au résidu de lysine

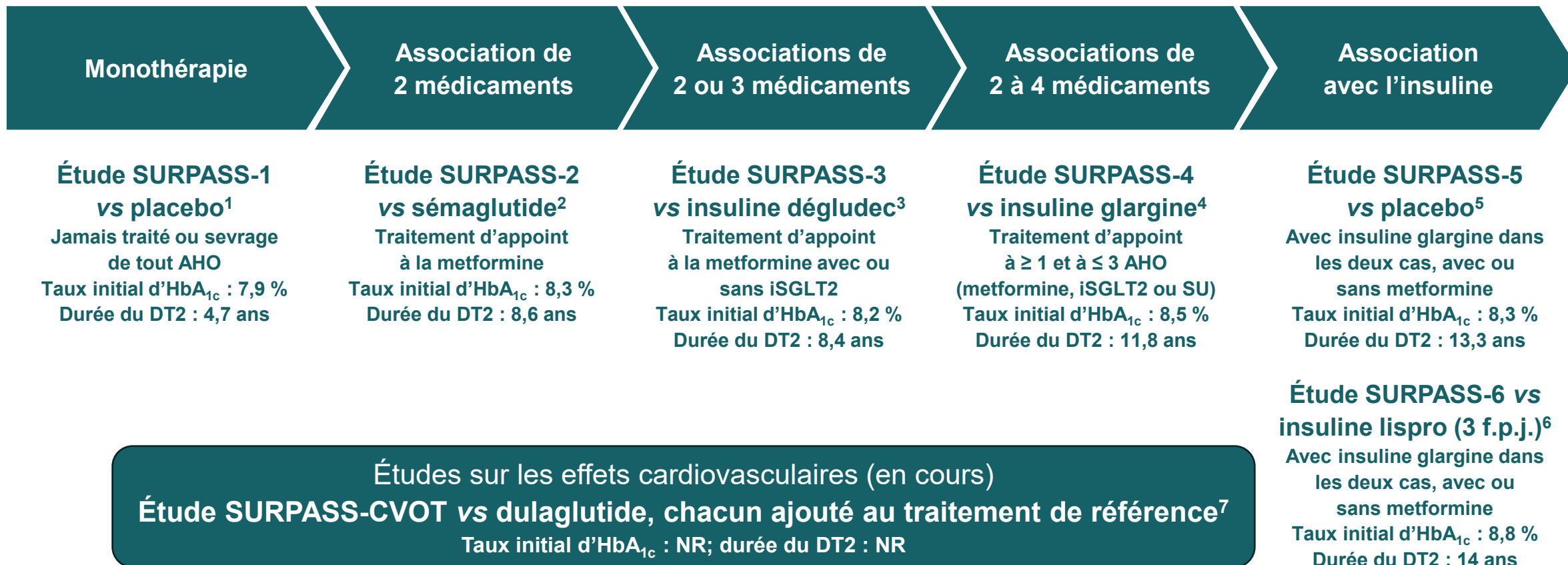
- Créé à partir de la modification de la séquence d'origine du GIP de manière à ce qu'il se lie tant aux récepteurs du GIP qu'aux récepteurs du GLP-1
- Composé de 39 acides aminés, comprend une fraction de diacide gras en C20
- *In vitro*, action supérieure par rapport au GIP endogène et action inférieure par rapport au GLP-1 endogène
- Demi-vie moyenne : environ 5 jours (116,7 h), ce qui permet une administration hebdomadaire
- Justification: \uparrow de l'efficacité glycémique, \uparrow de la durabilité de l'effet, \uparrow de la sécrétion de glucagon, \uparrow de la perte de poids corporel

Approuvé par Santé Canada en novembre 2022 pour le traitement hebdomadaire d'appoint à un régime alimentaire et à de l'exercice physique pour améliorer la maîtrise glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2².

GIP: peptide insulinothéropé dépendant du glucose; GLP-1: peptide-1 apparenté au glucagon.

1. Coskun T, et al. *Mol Metab*, 2018;18:3-14; 2. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de MOUNJARO, 23 novembre 2022.

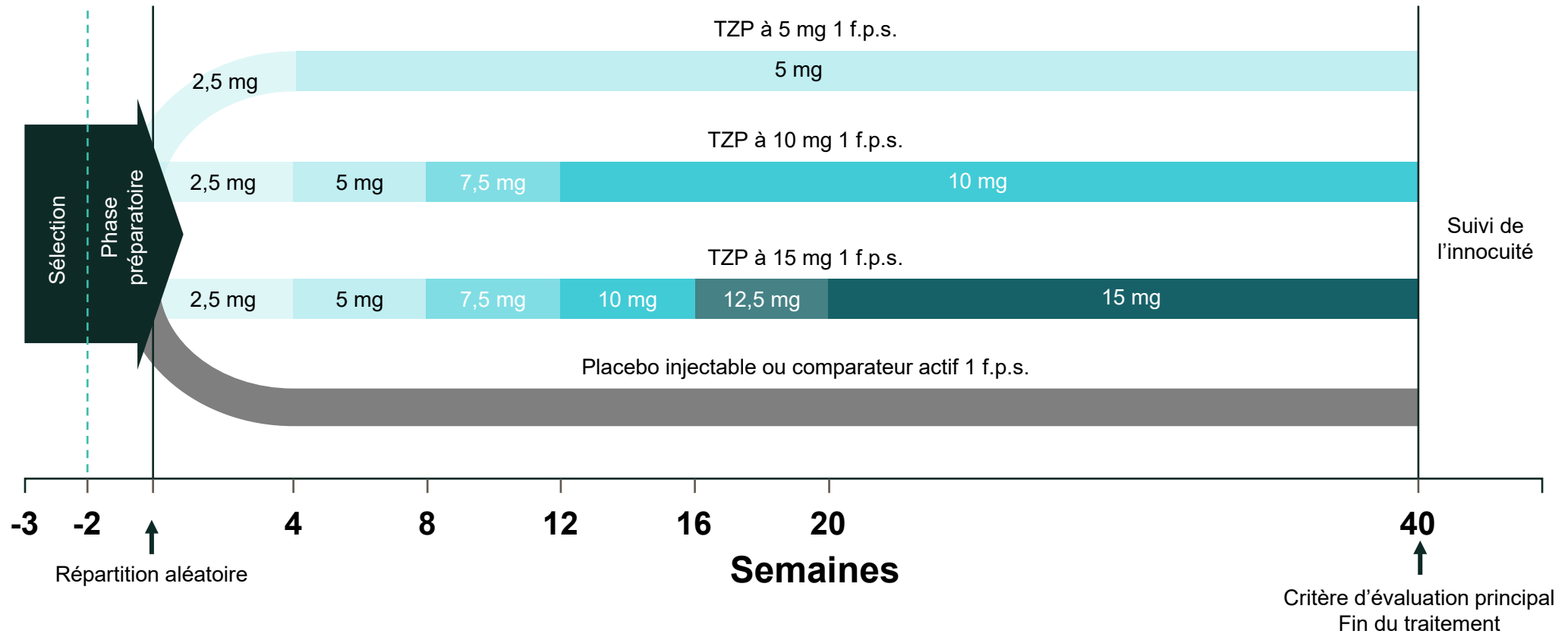
Programme d'études cliniques sur le tirzépatide : étude SURPASS



AHO : antihyperglycémiant oral; DT2 : diabète de type 2; f.p.j. : fois par jour; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; iSGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; NR : non rapporté; SU : sulfonurée.
1. Rosenstock J., *et al. Lancet.* 2021; 398(10295):143-55; 2. Frías J.P., *et al. N Engl J Med.* 2021; 385(6):503-15; 3. Ludvik B., *et al. Lancet.* 2021; 398(10300):583-98; 4. Del Prato S., *et al. Lancet.* 2021; 398(10313):1811-24; 5. Dahl D., *et al. JAMA.* 2022; 327(6):534-45; 6. Rosenstock J., *et al.* Présenté à l'American Diabetes Association – 83^e colloque scientifique annuel; 2023. Affiche 750-P; 7. Clinicaltrials.gov. NCT04255433.



Plan des études du programme SURPASS¹⁻⁵



Principal objectif : établir la supériorité et/ou la non-infériorité du TZP à 5 mg et/ou à 10 mg et/ou à 15 mg par rapport au placebo ou à un comparateur actif pour ce qui est de la variation moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au début de l'étude après 40 ou 52 semaines.

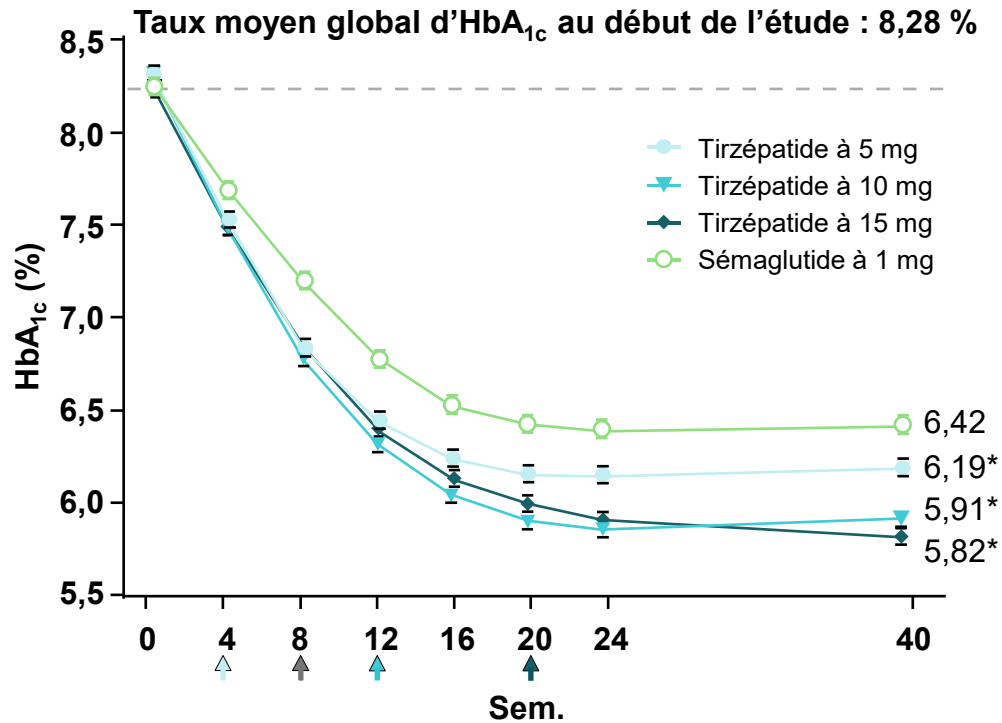
HbA_{1c}: hémoglobine glyquée; TZP: tirzépate; 1 f.p.s.: une fois par semaine.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*, 2021; 398(10295):143-55; 2. Friás JP, et al. *N Engl J Med*. 2021; 385(6):503-15. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*, 2021; 398(10300):583-98;
4. Del Prato S, et al. *Lancet*, 2021; 398(10313):1811-24. 5. Dahl D, et al. *JAMA*. 2022; 327(6):534-45.

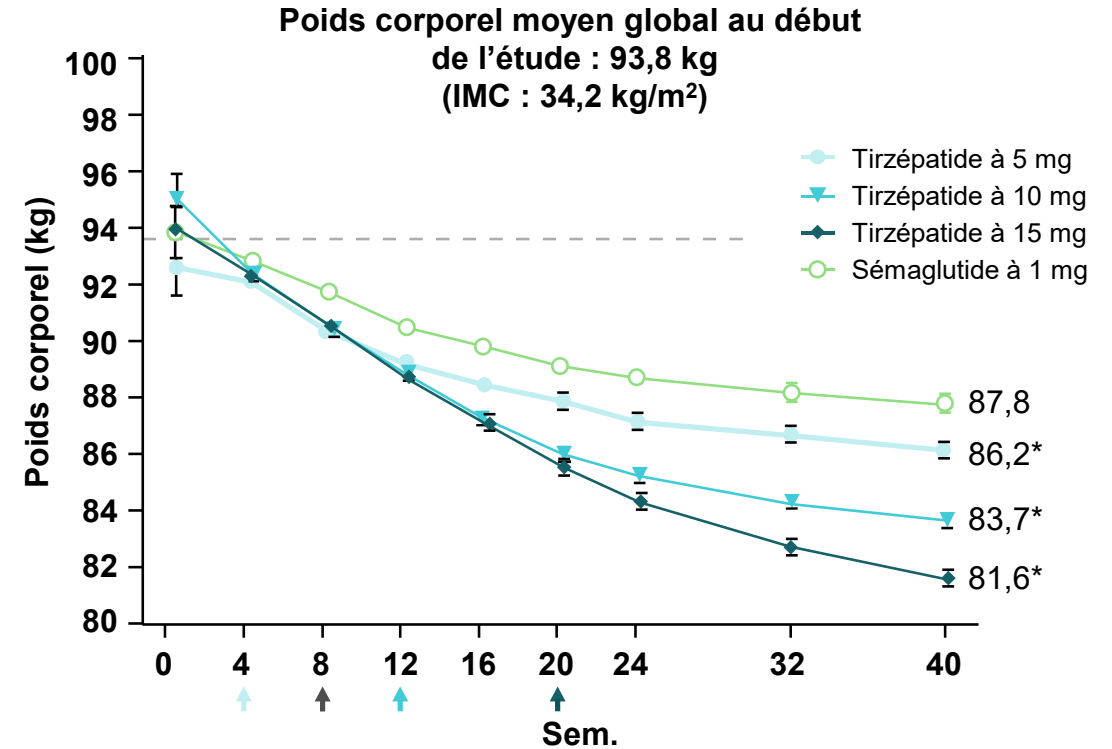
Étude SURPASS-2 : réduction du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel vs sémaglutide à 1 mg (AR GLP-1 sélectif)



Réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale



Variation du poids corporel par rapport à la valeur initiale

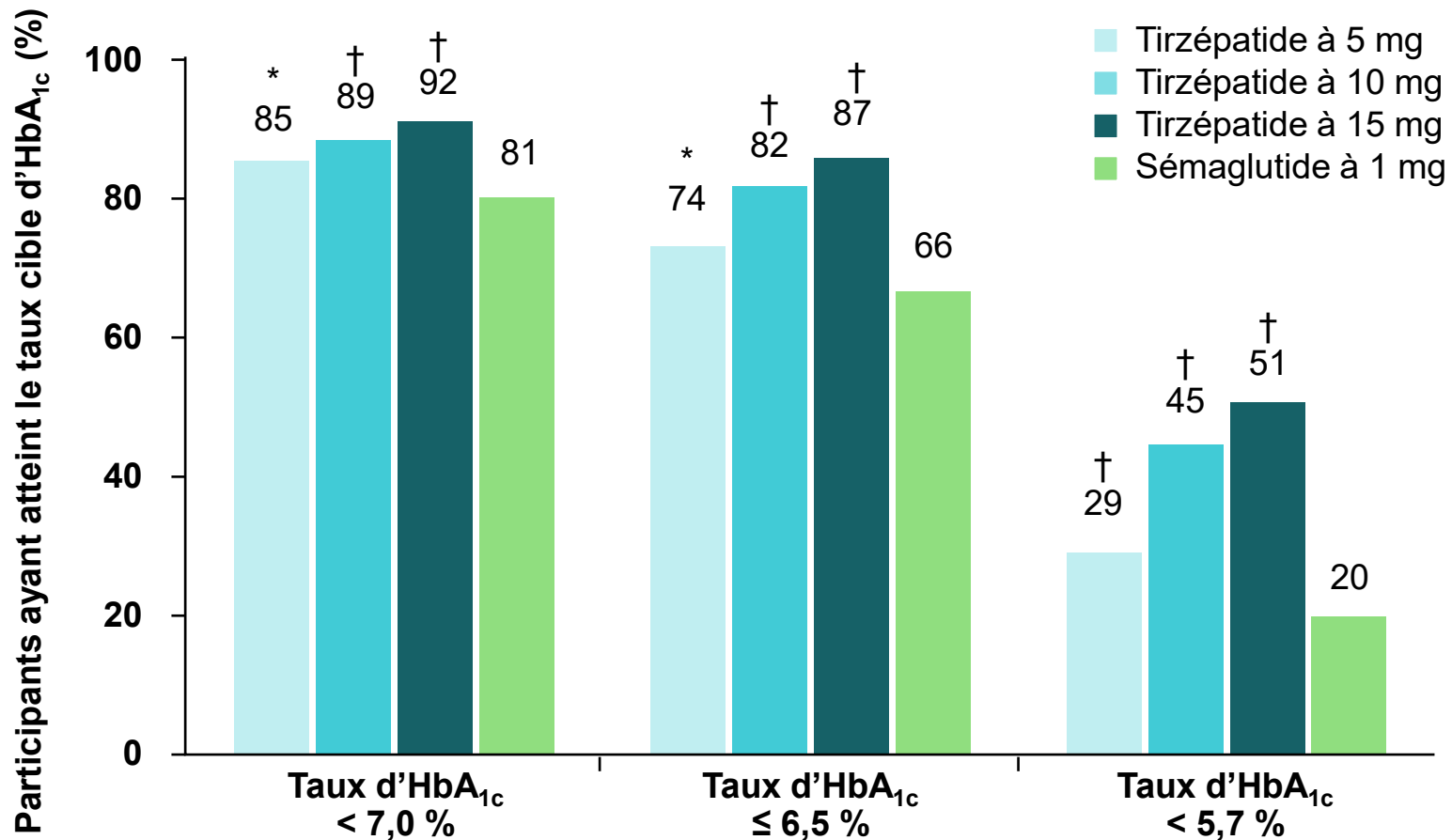


* $p < 0,001$ vs sémaglutide; les flèches sur les axes des X indiquent où les doses d'entretien ont été atteintes.

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IMC : indice de masse corporelle; Sem. : semaine.

Friás J.P., et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(6):503-15.

SURPASS-2 : Proportion de participants ayant atteint les seuils cibles d'HbA_{1c} à la semaine 40



Avec le tirzépate à 15 mg :

- 92 % ont atteint un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %
- 51 % ont atteint un taux d'HbA_{1c} < 5,7 %

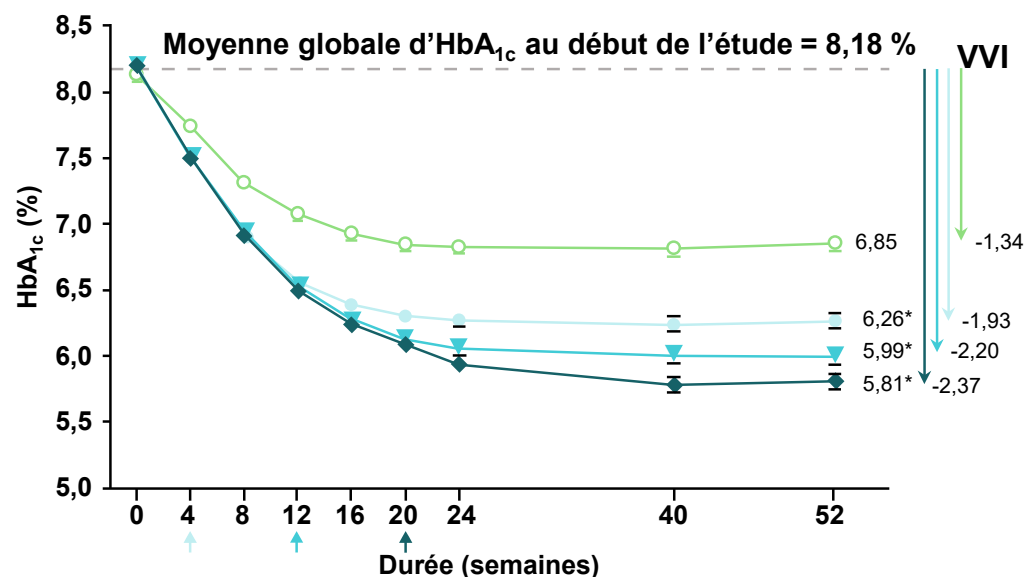
* $p < 0,05$ vs sémaglutide à 1 mg. † $p < 0,001$ vs sémaglutide à 1 mg.
HbA_{1c}: hémoglobine glyquée.
Frías JP, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(6):503-15.



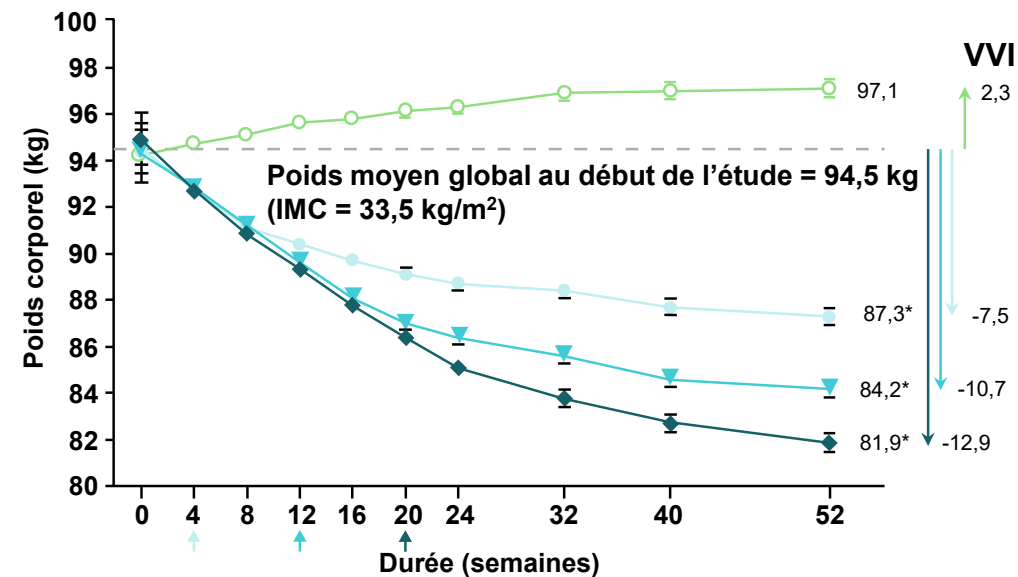
SURPASS-3 : Réduction du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel par rapport à l'insuline dégludec



Réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale



Variation du poids corporel par rapport à la valeur initiale

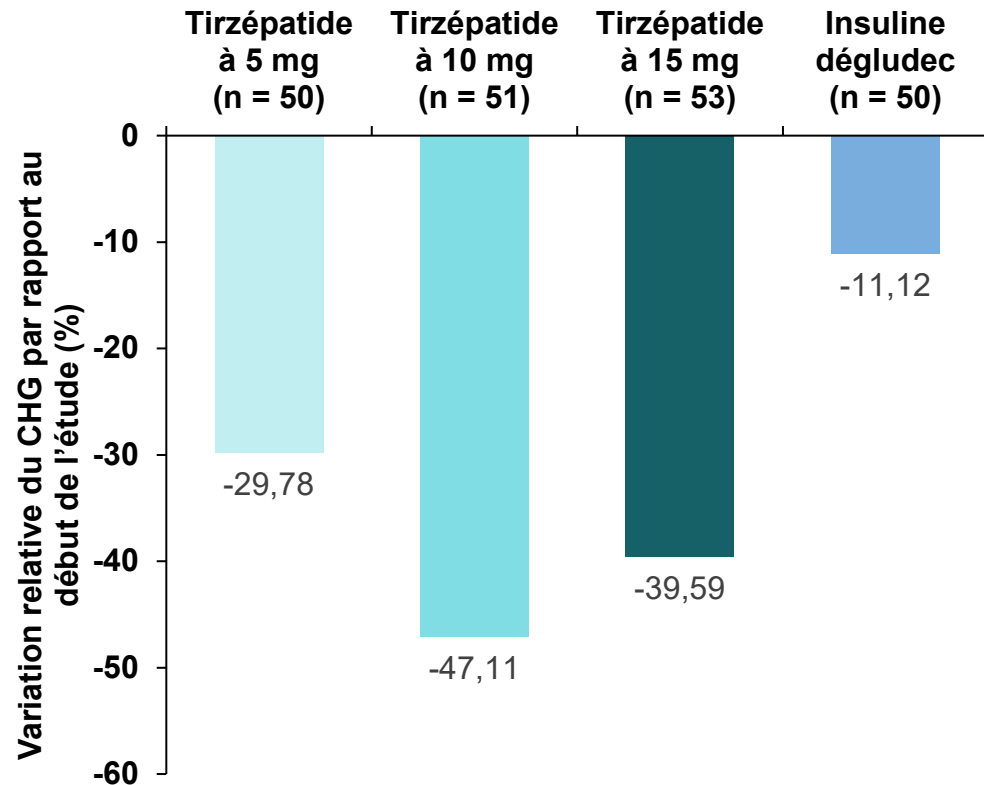


* $p < 0,001$ vs insuline dégludec; les flèches sur les axes des X indiquent où les doses d'entretien ont été atteintes.
 HbA_{1c}: hémoglobine glyquée; IMC: indice de masse corporelle; VVI: variation par rapport aux valeurs initiales.
 D'après Ludvik B, et al. *Lancet*, 2021; 398(10300):583-98.

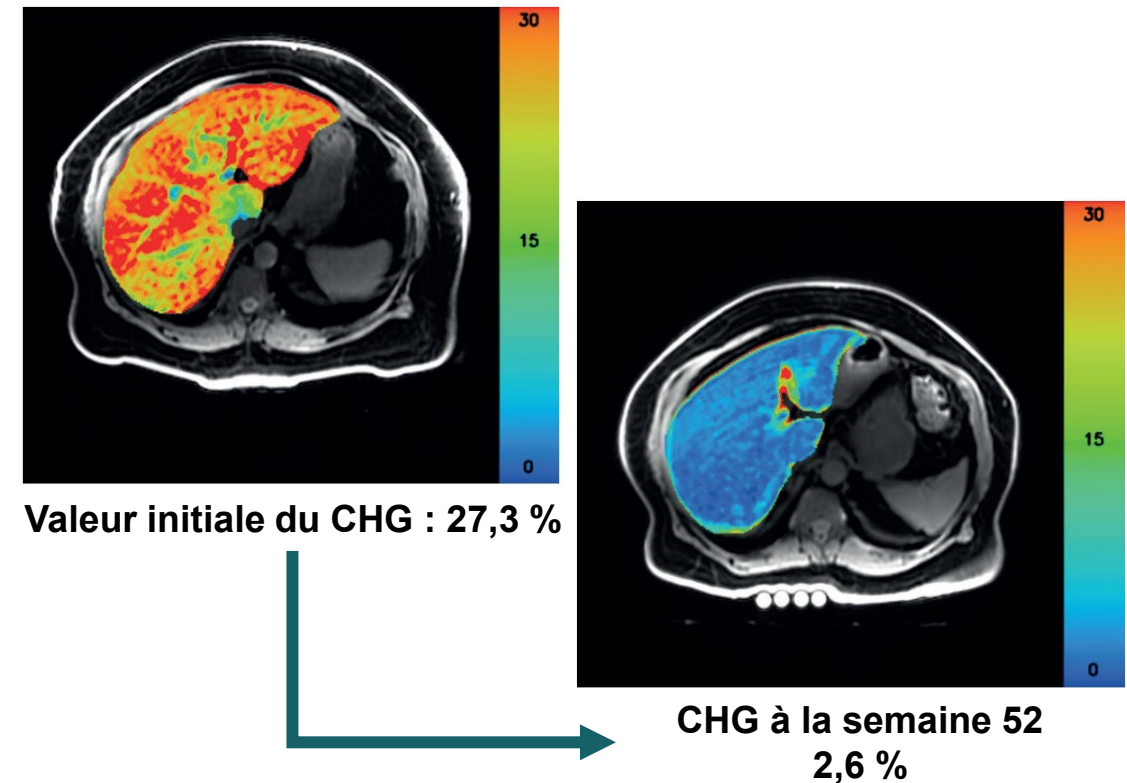
Étude secondaire SURPASS-3 sur le contenu hépatique en graisse



Variations relatives du contenu hépatique en graisse entre le début de l'étude et la semaine 52

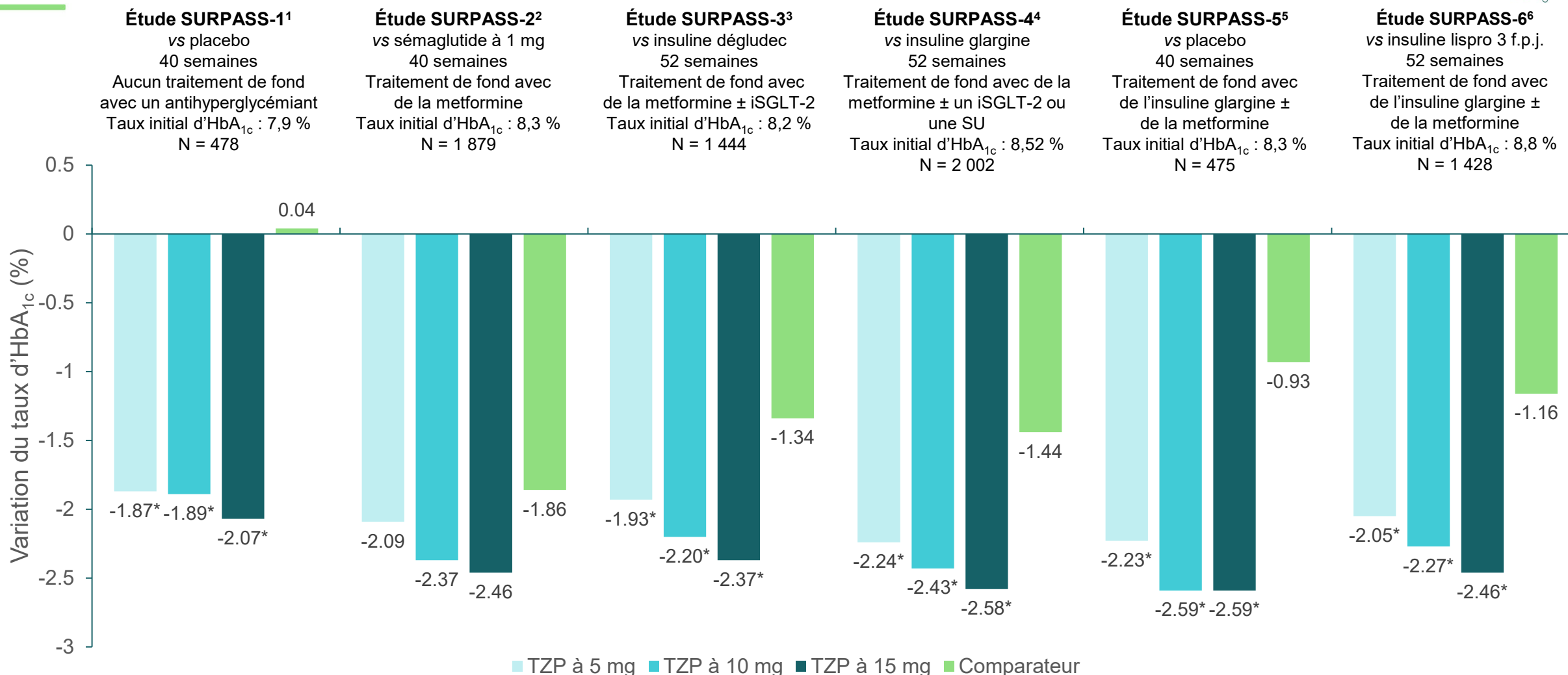


Exemple de variation du contenu hépatique en graisse : patient ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire pour recevoir du TZP à 5 mg





Programme SURPASS : résumé de la diminution du taux d'HbA_{1c}*



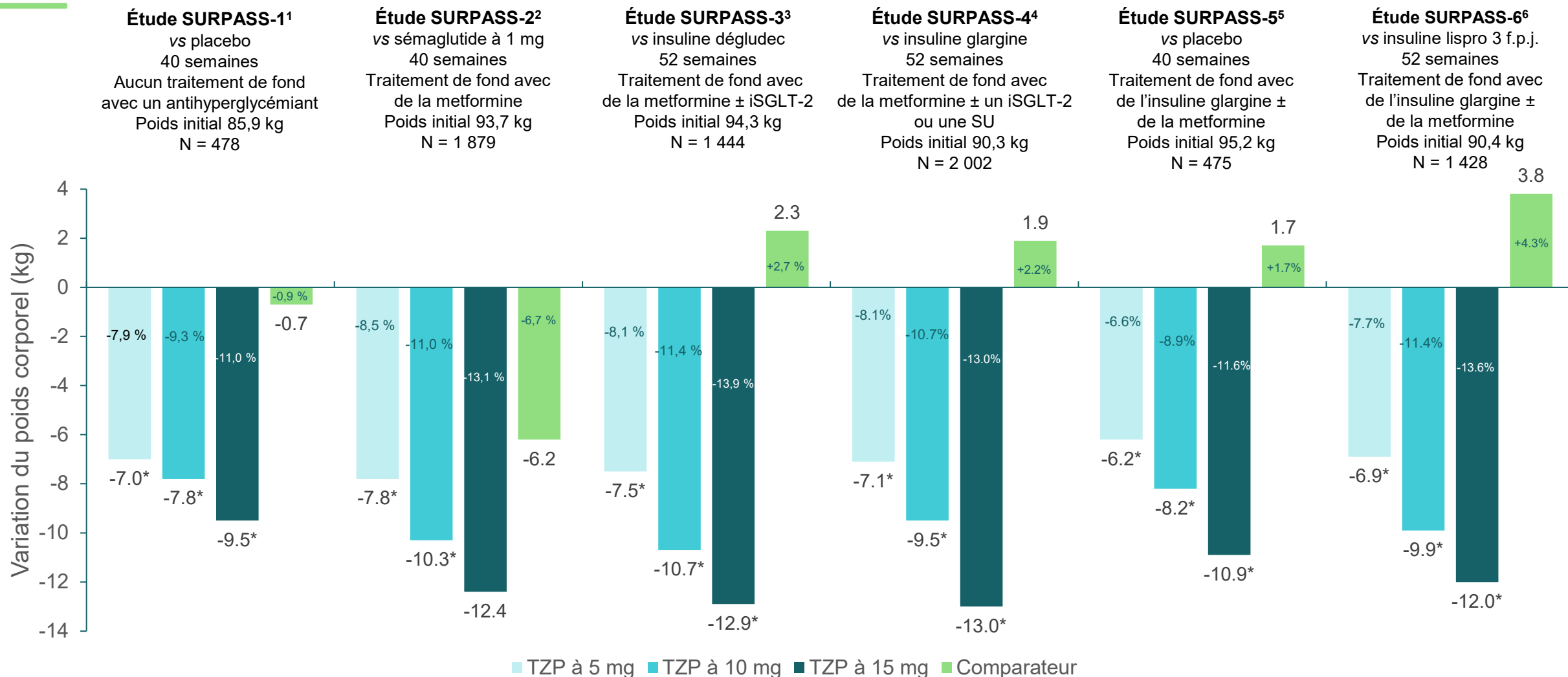
* Tous statistiquement significatifs vs comparateur

AHO : antihyperglycémiant oral; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; iSGLT2 : inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; Sem. : semaine; SU : sulfonyleurée; TZP : tirsépatide.

1. Rosenstock J., et al. *Lancet*. 2021; 398(10295):143-55; 2. Frías J.P., et al. *N Engl J Med*. 2021; 385(6):503-15; 3. Ludvik B., et al. *Lancet*. 2021; 398(10300):583-98; 4. Del Prato S., et al. *Lancet*. 2021; 398(10313):1811-24; 5. Dahl D., et al. *JAMA*. 2022; 327(6):534-45; 6. Rosenstock J., et al. Présenté à l'American Diabetes Association – 83^e colloque scientifique annuel; 2023. Affiche 750-P.



Programme SURPASS : Résumé de la perte de poids corporel



* Statistiquement significatif vs comparateur

AHO : antihyperglycémiant oral; iSGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; SU : sulfonurée; TZP : tirzépate.

1. Rosenstock J., et al. *Lancet*. 2021; 398(10295):143-55; 2. Frias J.P., et al. *N Engl J Med*. 2021; 385(6):503-15; 3. Ludvik B., et al. *Lancet*. 2021; 398(10300):583-98; 4. Del Prato S., et al. *Lancet*. 2021; 398(10313):1811-24; 5. Dahl D., et al. *JAMA*. 2022; 327(6):534-45; 6. Rosenstock J., et al. Présenté à l'American Diabetes Association – 83^e colloque scientifique annuel; 2023. Affiche 750-P.

SURPASS-2 : Tolérabilité du tirzépate par rapport au sémaglutide (AR GLP-1 sélectif)



Paramètre, n (%)	TZP à 5 mg (N = 470)	TZP à 10 mg (N = 469)	TZP à 15 mg (N = 470)	SEMA à 1 mg (N = 469)
Patients ayant présenté ≥ 1 EIST	299 (63,6)	322 (68,7)	324 (68,9)	301 (64,2)
EIG	33 (7,0)	25 (5,3)	27 (5,7)	13 (2,8)
Décès*	4 (0,9)	4 (0,9)	4 (0,9)	1 (0,2)
EIST survenus à une fréquence ≥ 5 %				
Nausées	82 (17,4)	90 (19,2)	104 (22,1)	84 (17,9)
Diarrhée	62 (13,2)	77 (16,4)	65 (13,8)	54 (11,5)
Vomissements	27 (5,7)	40 (8,5)	46 (9,8)	39 (8,3)
Dyspepsie	34 (7,2)	29 (6,2)	43 (9,1)	31 (6,6)
Diminution de l'appétit	35 (7,4)	34 (7,2)	42 (8,9)	25 (5,3)
Constipation	32 (6,8)	21 (4,5)	21 (4,5)	27 (5,8)
Douleur abdominale	14 (3,0)	21 (4,5)	24 (5,1)	24 (5,1)

* Également inclus dans les EIG;

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; EIG: effet indésirable grave; EIST: effet indésirable survenu en cours de traitement; SEMA: sémaglutide; TZP: tirzépate.
Frías JP, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(6):503-15.



Étude SURPASS-2 : effets indésirables d'intérêt particulier



El, n (%)	TZP à 5 mg (N = 470)	TZP à 10 mg (N = 469)	TZP à 15 mg (N = 470)	SEMA à 1 mg (N = 469)
Pancréatite	0	2 (0,4)	2 (0,4)	3 (0,6)
Cancer de la thyroïde	0	0	0	0
Cholélithiase	4 (0,9)	4 (0,9)	4 (0,9)	1 (0,2)
Complications liées à la rétinopathie diabétique	5 (1,1)	3 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,4)
Œdème maculaire	3 (0,6)	2 (0,4)	0	0
Vision trouble	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Hypertension diabétique	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0
Maculopathie	0	0	0	1 (0,2)
Occlusion veineuse rétinienne	1 (0,2)	0	0	0



Qu'en est-il du risque cardio-rénal? Étude en cours avec le tirzépatide (SURPASS-CVOT)



- **Sujets** (N = 12 500) :
 - DT2
 - MCV confirmée
 - Taux d'HbA_{1c} : $\geq 7,0$ % à $\leq 10,5$ %
 - IMC ≥ 25 kg/m²
- **Interventions** : dulaglutide ou tirzépatide
- **Paramètre d'évaluation principal** : 1^{er} décès d'origine CV, IM ou AVC (ECM à 3 composantes)
- **Fin prévue** : octobre 2024



Agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 tirzépate : résumé des résultats de l'étude clinique chez les patients atteints de DT2



Étude portant sur
un vaste éventail de
personnes atteintes
de T2D¹⁻⁵

Réductions du taux
d'HbA_{1c} et du poids
corporel supérieures
à celles associées au
sémaglutide à 1 mg,
à l'insuline dégludec
et à l'insuline glargine
à 100 unités¹⁻⁴

Les données
sur l'innocuité et
la tolérabilité du
tirzépate ont montré
que ses effets
secondaires sont
comparables à ceux
d'un AR GLP-1
utilisé seul²

En attente des
résultats de l'EECV
SURPASS-CVOT
(fin prévue : 2024)⁶

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; DT2 : diabète de type 2; EECV : études sur les effets cardiovasculaires; GIP : peptide insulino-trope dépendant du glucose; GLP-1 : peptide-1 apparenté au glucagon; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

1. Rosenstock J., *et al. Lancet.* 2021; 398(10295):143-55; 2. Frías J.P., *et al. N Engl J Med.* 2021; 385(6):503-15; 3. Ludvik B., *et al. Lancet.* 2021; 398(10300):583-98; 4. Del Prato S., *et al. Lancet.* 2021; 398(10313):1811-24; 5. Dahl D., *et al. JAMA.* 2022; 327(6):534-45; 6. Clinicaltrials.gov. NCT04255433.



Discussion

Comment un traitement par un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 pourrait-il s'inscrire dans la prise en charge complète du DT2?

Quelle place pourrait occuper un traitement par un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1? Résumé des effets



Mode d'action		Metformine	SU/glinide	TZD	iDPP4	AR GLP-1	iSGLT-2	AR GIP/ GLP-1
	↑ de la sécrétion d'insuline		✓	✓	✓	✓		✓
	↓ de la sécrétion de glucagon				✓	✓		✓
	↓ de la production de glucose hépatique	✓		✓	✓	✓		✓
	Voies des incrétines				✓	✓		✓
	↓ de la lipolyse			✓				?
	↓ de la réabsorption du glucose						✓	
	↑ de l'absorption du glucose	✓		✓	✓	✓		✓
	↓ du dysfonctionnement des neurotransmetteurs					?		?
	↓ du risque cardiorénal					✓	✓	?
	Diminution du poids corporel					✓	✓	✓

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; iDPP4: inhibiteur de la Dipeptidyl peptidase-4; iSGLT-2 : inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2; TZD: Thiazolidinedione; SU: sulfonyles.

D'après : DeFronzo RA. *Diabetes*, 2009;58(4):773-95; Abdul-Ghani M.et al. *Diabetes Care* 2017;40:1121-7; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2020; 44:575-91;



Que pourrait encore nous réserver l'avenir?

Thérapies expérimentales pour le diabète de type 2



Classe	Agent(s)	Statut dans le DT2
Agoniste double des récepteurs du GIP et du GLP-1	NNC 0090-2746	Phase 2 terminée
Agoniste double des récepteurs du GCG et du GLP-1	Cotadutide	Phase 3 en cours
	Mazdutide (IBI362)	Phase 3 en cours
	BI 456906	Phase 2 terminée
Agoniste triple des récepteurs du GIP, du GCG et du GLP-1	Retatrutide	Phase 3 en développement
Co-formulation de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 et un analogue de l'amyline	Sémaglutide - cagrilintide	Phase 3 en développement
Anticorps monoclonal	Bimagrumab	Phase 2 terminée



Conclusions générales



Bien que la maîtrise de la glycémie demeure une pierre angulaire de la prise en charge du diabète, les objectifs de traitement globaux sont plus complets, y compris la réduction du risque cardio-rénal

L'adiposopathie est un mécanisme sous-jacent de nombreux états pathologiques, dont le DT2

Les traitements contre le DT2 ciblent différentes composantes de la physiopathologie – un traitement idéal ciblerait plusieurs composantes, y compris la maîtrise de la glycémie, la réduction du risque cardio-rénal et l'adiposopathie

L'agoniste double des récepteurs du GIP et du GLP-1 a entraîné des réductions supérieures du taux d'HbA1C et du poids corporel par rapport au placebo, à l'agoniste des récepteurs GLP-1 et à l'insuline basale dans les essais cliniques.

Questions de sondage après le programme

1

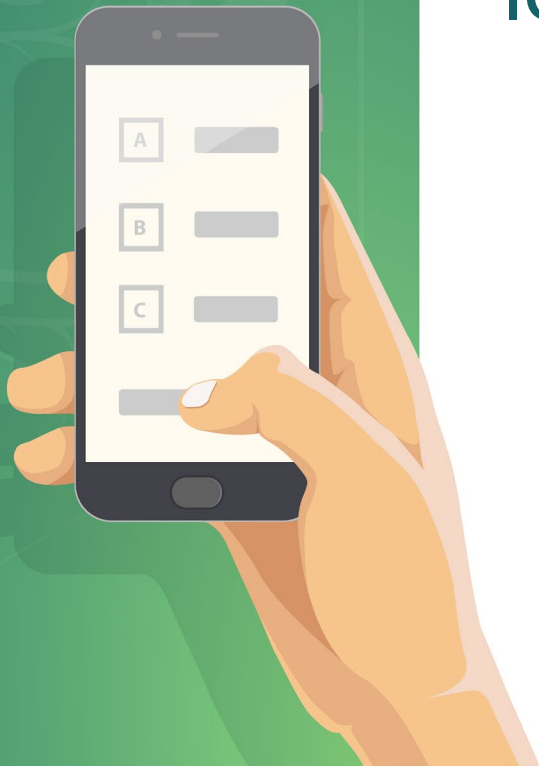


Dans quelle mesure connaissez-vous le concept de l'adiposopathie en tant que facteur contribuant au diabète de type 2 et à ses complications?

- A. Je ne connais pas du tout
- B. Je connais un peu
- C. Je connais assez bien
- D. Je connais très bien

Questions de sondage après le programme

2



Dans quelle mesure seriez-vous à l'aise de décrire le dossier d'essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité d'un double agonisme des récepteurs du GIP et du GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2?

- A. Pas du tout à l'aise
- B. Pas très à l'aise
- C. Plutôt à l'aise
- D. Très à l'aise

Questions de sondage après le programme

3



Quel rapport entre le tour de taille et la taille est considéré comme idéal ?

- A. $< 0,25$
- B. $< 0,5$
- C. $< 0,75$
- D. $< 1,0$
- E. Aucune de ces réponses

Questions de sondage après le programme

4



Laquelle de ces hormones
incrétines contribuerait le plus
à la sécrétion physiologique
d'insuline postprandiale?

- A. le peptide insulinothrique dépendant du glucose (GIP)
- B. le peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)
- C. le GIP et le GLP-1 semblent avoir un effet à peu près équivalent

Questions de sondage après le programme

5



Dans le cadre d'une étude clinique de comparaison directe de phase III, un nouvel agoniste ciblant à la fois les récepteurs du GIP et du GLP-1 a permis d'obtenir une plus grande réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport auquel des antihyperglycémiant suivants?

- A. Sitagliptine
- B. Sémaglutide
- C. Metformine
- D. Glyburide
- E. Rosiglitazone



DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; GIP : peptide insulinothrique dépendant du glucose; GLP-1 : peptide-1 apparenté au glucagon.



Merci pour votre participation!

Veillez compléter l'**évaluation** et accéder au **site web** du programme sur votre téléphone.

Si vous n'aviez pas déjà balayé le code QR avec votre téléphone, veuillez utiliser celui ci-dessous.

Insérer le
code QR

Le **certificat de participation** du programme sera disponible pour téléchargement une fois que vous aurez complété l'évaluation.



Fin du programme



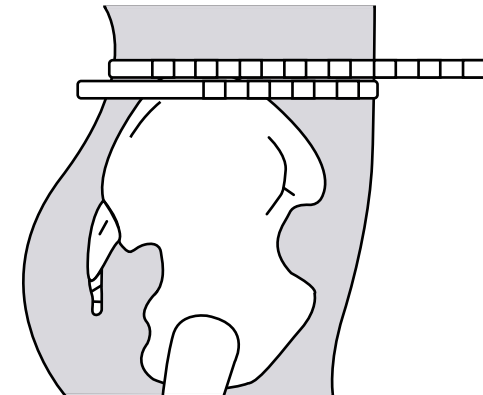
Hyperliens



Mesure du tour de taille



- Le tour de taille est mesuré à l'horizontale autour de l'abdomen au niveau de la crête iliaque
- Le ruban doit être bien ajusté sans comprimer les tissus mous sous-jacents et parallèle au sol
- Consigner la mesure à 0,5 cm près à la fin d'une expiration normale



[Cliquer ici pour revenir au programme](#)

RÉFÉRENCES



1. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care*. 2017; 40(8):1121-7. doi:10.2337/dc16-2368
2. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2018;20(9):2210-2219. doi:10.1111/dom.13353
3. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(1):2-11. doi:10.1016/j.diabet.2007.09.004
4. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology*. 2022;252(2):125-141. doi:10.1530/joe-21-0155
5. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in Therapy*. 2021;38(6):2821-2839. doi:10.1007/s12325-021-01710-0
6. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2012;13(3):275-286. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x
7. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023 Mar;161:170939. doi:10.1016/j.peptides.2023.170939
8. Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *International Journal of Clinical Practice*. 2008;62(10):1474-1483. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01848.x
9. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, et al. Metabolic Score for Visceral Fat (METS-VF), a novel estimator of intra-abdominal fat content and cardio-metabolic health. *Clinical Nutrition*. 2020;39(5):1613-1621. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.012
10. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2005;96(9):939-949. doi:10.1161/01.res.0000163635.62927.34
11. Bonnet JP, Cardel MI, Cellini J, Hu FB, Guasch-Ferré M. Breakfast Skipping, Body Composition, and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Obesity*. 2020;28(6):1098-1109. doi:10.1002/oby.22791
12. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition Research Reviews*. 2010;23(2):247-269. doi:10.1017/s0954422410000144
13. Caleyachetty R, Barber TM, Mohammed NI, et al. Ethnicity-specific BMI cutoffs for obesity based on type 2 diabetes risk in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(7):419-426. doi:10.1016/s2213-8587(21)00088-7
14. Clinicaltrials.gov. NCT04537923.
15. Clinicaltrials.gov. NCT04255433.

RÉFÉRENCES



16. Colberg SR, Zarrabi L, Bennington L, et al. Postprandial Walking is Better for Lowering the Glycemic Effect of Dinner than Pre-Dinner Exercise in Type 2 Diabetic Individuals. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2009;10(6):394-397. doi:10.1016/j.jamda.2009.03.015
17. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Molecular Metabolism*. 2018;18:3-14. doi:10.1016/j.molmet.2018.09.009
18. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2022;327(6):534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078
19. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
20. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi:10.2337/db09-9028
21. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
22. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care*. 2016;39(6):964-972. doi:10.2337/dc15-2336
23. Dempsey PC, Owen N, Yates TE, Kingwell BA, Dunstan DW. Sitting Less and Moving More: Improved Glycaemic Control for Type 2 Diabetes Prevention and Management. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(11):114. doi:10.1007/s11892-016-0797-4
24. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(6):1039-1049. doi:10.1161/atvbaha.107.159228
25. Diabetes Canada 2020 Quick Reference Guide. Online at <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-quick-reference-guide-web-EN.pdf> Accessed June 2022
26. Donga E, Van Dijk M, Van Dijk JG, et al. A Single Night of Partial Sleep Deprivation Induces Insulin Resistance in Multiple Metabolic Pathways in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2963-2968. doi:10.1210/jc.2009-2430
27. Douketis JD. Canadian guidelines for body weight classification in adults: application in clinical practice to screen for overweight and obesity and to assess disease risk. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;172(8):995-998. doi:10.1503/cmaj.045170
28. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. 2006;3(3):153-165. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.004
29. Duvivier BMFM, Schaper NC, Hesselink MKC, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(3):490-498. doi:10.1007/s00125-016-4161-7

RÉFÉRENCES



30. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2023;33(1):3-14. doi: 10.1007/s11695-022-06332-1.
31. Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81(1):16-24. doi:10.1093/ajcn/81.1.16
32. Francois ME, Baldi JC, Manning PJ, et al. 'Exercise snacks' before meals: a novel strategy to improve glycaemic control in individuals with insulin resistance. *Diabetologia*. 2014;57(7):1437-1445. doi:10.1007/s00125-014-3244-6
33. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/nejmoa2107519
34. Gasbjerg LS, Bari EJ, Stensen S, et al. Dose-dependent efficacy of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor antagonist GIP(3-30)NH₂ on GIP actions in humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(1):68-74. doi: 10.1111/dom.14186
35. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(6):393-406. doi:10.1016/S2213-8587(22)00070-5
36. Gu C, Brereton N, Schweitzer A, et al. Metabolic Effects of Late Dinner in Healthy Volunteers—A Randomized Crossover Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(8):2789-2802. doi:10.1210/clinem/dgaa354
37. Guilherme A, Henriques F, Bedard AH, Czech MP. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(4):207-225. doi:10.1038/s41574-019-0165-y
38. Hajer GR, Van Haefen TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2959-2971. doi:10.1093/eurheartj/ehn387
39. Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The Role of Incretins on Insulin Function and Glucose Homeostasis. *Endocrinology*. 2021;162(7):bqab065. doi: 10.1210/endocr/bqab065
40. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(8):e2710-e2716. doi:10.1210/clinem/dgaa327
41. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obesity*. 2019;27(5):724-732. doi: 10.1002/oby.22449



RÉFÉRENCES



42. Jamshed H, Beyl R, Della Manna D, Yang E, Ravussin E, Peterson C. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. 2019;11(6):1234. doi:10.3390/nu11061234
43. Kazlauskaitė R, Avery-Mamer EF, Li H, et al. Race/ethnic comparisons of waist-to-height ratio for cardiometabolic screening: The study of women's health across the nation. *American Journal of Human Biology*. 2017;29(1):e22909. doi:10.1002/ajhb.22909
44. Koren D, Taveras EM. Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2018;84:67-75. doi:10.1016/j.metabol.2018.04.001
45. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(9):639-660. doi:10.1038/nrd.2016.75
46. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de MOUNJARO. Date d'approbation initiale : 23 novembre 2022.
47. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399(10322):394-405. doi:10.1016/S0140-6736(21)01919-X
48. Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Canadian Journal of Diabetes*. 2020;44(7):575-591. doi:10.1016/j.jcjd.2020.08.001
49. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(16):1495-1504. doi:10.1056/nejmoa2114833
50. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
51. Mesarwi O, Polak J, Jun J, Polotsky VY. Sleep Disorders and the Development of Insulin Resistance and Obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2013;42(3):617-634. doi:10.1016/j.ecl.2013.05.001
52. Miller SA, St. Onge EL. Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(7-8):1336-1343. doi:10.1345/aph.1g665
53. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(2):83-99. doi:10.1038/s41569-018-0097-6
54. Oosterman JE, Wopereis S, Kalsbeek A. The Circadian Clock, Shift Work, and Tissue-Specific Insulin Resistance. *Endocrinology*. 2020;161(12):doi:10.1210/endocr/bqaa180

RÉFÉRENCES



55. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*. 2017;37(1):371-393. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634
56. Peeke PM, Greenway FL, Billes SK, Zhang D, Fujioka K. Effect of time restricted eating on body weight and fasting glucose in participants with obesity: results of a randomized, controlled, virtual clinical trial. *Nutrition & Diabetes*. 2021;11(1):6; doi:10.1038/s41387-021-00149-0
57. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.017
58. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
59. Rosenstock J et al. Presented at American Diabetes Association – 83rd Annual Scientific Sessions; 2023. Poster 750-P.
60. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020;31(6):410-421. doi:10.1016/j.tem.2020.02.006
61. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:S64-S79. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.009
62. Skow MA, Bergmann NC, Knop FK. Diabetes and obesity treatment based on dual incretin receptor activation: ‘twincretins’. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(9):847-854. doi:10.1111/dom.12685
63. The Practical Guide, NIH, 2000
64. van Eyk HJ, Paiman EHM, Bizino MB, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial to assess the effect of liraglutide on ectopic fat accumulation in South Asian type 2 diabetes patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1): 87. doi:10.1186/s12933-019-0890-5
65. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020 Aug 4;192(31):E875-E891. doi:10.1503/cmaj.191707.
66. Winkler EAH, Chastin S, Eakin EG, et al. Cardiometabolic Impact of Changing Sitting, Standing, and Stepping in the Workplace. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2018;50(3): 516-524. doi: 10.1249/MSS.0000000000001453.
67. Yaghootkar H, Witcher B, Bell JD, Thomas EL. Ethnic differences in adiposity and diabetes risk – insights from genetic studies. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(3):271-283. doi:10.1111/joim.13082
68. Zhao L, Zhu C, Lu M, et al. The key role of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in body fat redistribution. *Journal of Endocrinology*. 2019;240(2):271-286. doi:10.1530/joe-18-0374